

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. NILS OLE SCHMIDT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Interaktion von molekularen Markern mit dem Resektionsausmaß beim
Glioblastom**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Sophie Stümke

2024

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. NILS OLE SCHMIDT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Interaktion von molekularen Markern mit dem Resektionsausmaß beim
Glioblastom**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Sophie Stümke

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Proescholdt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	6
1.1. Grafischer Abstrakt.....	8
2. Einleitung.....	9
2.1. Epidemiologie, Ätiologie und Prognose	9
2.2. Klassifikation	12
2.3. Lokalisation und Symptome	17
2.4. Darstellung	18
2.5. Molekulare Marker.....	19
2.6. Therapie	23
2.6.1. Präoperatives Management und Therapieplanung	23
2.6.2. Operation	24
2.6.3. Bestrahlung, Chemotherapie und Tumor-Therapie-Felder	26
2.6.4. Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieansprechens	27
2.6.5. Rezidivtherapie	29
2.7. End-of-Life Phase.....	32
2.8. Ziele der Arbeit	34
3. Material und Methoden	36
3.1. Studiendesign.....	36
3.2. Datenerhebung.....	36
3.3. Beurteilung des Patientenstatus.....	38
3.4. Statistische Analyse der Daten.....	39
4. Ergebnisse.....	40
4.1. Demografische Verteilung	40
4.2. Tumorcharakteristika	40
4.3. Ausgangszustand	41
4.4. Initiale Symptompräsentation	41

4.5. Resektion	42
4.6. Postoperative Ergebnisse.....	42
4.6.1. Postoperative Performance.....	42
4.6.2. Änderungsrate der funktionellen Defizite	44
4.6.3. Hemiparese.....	45
4.6.4. Gesichtsfeldausfall.....	46
4.6.5. Aphasie	47
4.6.6. Hirnnervendefizite	48
4.6.7. Hirndrucksymptomatik	48
4.6.8. Krampfanfall.....	49
4.7. Adjuvante Therapie	50
4.8. Rezidivtherapie.....	50
4.9. Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben	51
4.10. Einfluss des Resektionsausmaßes abhängig vom Methylierungsstatus.....	57
5. Diskussion.....	60
5.1. Patientenkollektiv und tumorspezifische Eigenschaften	60
5.2. Neurologische Defizite.....	60
5.3. Einflussfaktoren auf das PFS und OS	62
5.3.1. Alter	63
5.3.2. Lage.....	64
5.3.3. Karnofsky Performance Index.....	65
5.3.4. Adjuvante Therapie.....	66
5.3.5. IDH-Mutation.....	67
5.4. Resektionsausmaß und Methylierungsstatus sowie ihr Interaktionseffekt...	68
5.5. Limitationen der Arbeit.....	75
6. Zusammenfassung	77
7. Anhang.....	78

7.1. Tabellenverzeichnis.....	78
7.2. Abbildungsverzeichnis.....	78
8. Literaturverzeichnis	79
9. Danksagung	87
10. Eidesstattliche Erklärung zur Prüfungsleistung	88

1. Abstrakt

Einleitung: Glioblastoma multiforme WHO Grad IV (GBM) sind die häufigsten hirneigenen Tumore. Trotz aller therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere der Resektion, Chemotherapie, Antikörpertherapie und TumortheraPIefelder, ist die Prognose bei einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 6,8 % auch heute noch als schlecht zu bewerten. Prognostisch günstig ist eine komplette Resektion (CR) und eine MGMT-Promotormethylierung des Tumors. Diese Arbeit untersucht, wie stark das Resektionsausmaß unter dem Einfluss des MGMT-Promotormethylierungsstatus das Patientenoutcome bestimmt.

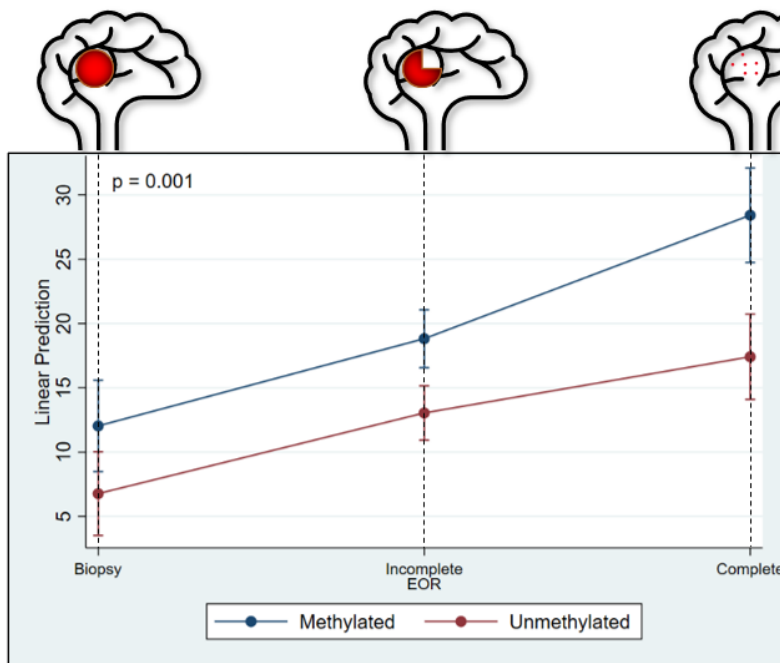
Methoden: Es erfolgte die retrospektive Analyse von 580 prospektiv eingeschlossenen Patienten, die zwischen 2005 und 2017 am Universitätsklinikum Regensburg eine primäre Therapie eines histologisch gesicherten GBM erhielten. Erhoben wurden dabei patienten- und tumorspezifische Eigenschaften, neurologische Symptome und onkologische Parameter und deren Entwicklungen sowie der Behandlungsverlauf. Für die Erfassung der Aktivitätseinschränkung diente der Karnofsky Performance Status (KPI) und für die neurologische Performance die Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS). Zur Beurteilung der funktionellen und neurologischen Ausfälle wurde das Auftreten von Hemiparese, Gesichtsfeldausfall, Aphasie, Hirnnervenausfall, Krampfanfall und erhöhtem intrakraniellen Druck festgehalten. Der onkologische Therapieerfolg wurde anhand des progressionsfreien Intervalls (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS) beurteilt. Insbesondere der Einfluss des Resektionsausmaßes im Zusammenhang mit der MGMT-Promotormethylierung wurde analysiert. Dabei gingen wir ursprünglich davon aus, dass der Einfluss der Promotormethylierung stärker ist bei inkompletter Resektion (IR) im Vergleich mit der CR. Bei Patienten mit CR war die Annahme, dass der Effekt der Promotormethylierung und das damit assoziierte bessere Ansprechen auf die Chemotherapie weniger stark ausgeprägt wäre als bei IR.

Ergebnisse: Der Altersmedian bei Diagnosestellung lag bei 64,7 Jahren. Die Patienten zeigten einen sehr variablen Ausgangszustand mit einem medianen KPI von 80 und einer Spannweite von 10 bis 100 sowie einem medianen MRC-NPS von 2 mit einer Spannweite von 1 bis 5. Die Tumore wiesen zu 3,5 % eine IDH1-Mutation auf und zu 35,9 % eine MGMT-Promotormethylierung. 24 % der Patienten wurden biopsiert, 54,7 % erhielten eine IR und bei 21,4 % war eine CR möglich. Postoperative

Komplikationen ergaben sich bei 14 % und die Mortalitätsrate lag bei 3,9 %. Für die postoperative Performance wie auch für die untersuchten neurologischen Defizite bestand zwischen Biopsie versus IR und CR ein signifikanter Unterschied, außer bei Hirndrucksymptomatik und Krampfanfällen. Zwischen CR und IR gab es keine signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme der Hemiparesen, die sich bei einer CR signifikant häufiger besserten im Vergleich zur IR. Das PFS lag im Mittel bei 9,36 Monate, das OS bei 15,36 Monaten. Beide wurden dabei signifikant und unabhängig von anderen Einflussfaktoren durch das Resektionsausmaß, postoperative Bestrahlung und den Promotormethylierungsstatus beeinflusst, das OS zudem durch den präoperativen KPI sowie eine postoperative Chemotherapie. In der Interaktionsanalyse zeigte sich die Effektstärke der CR im Vergleich zur IR bei MGMT-Promotor-methylierten Tumoren größer als bei unmethylierten Tumoren.

Fazit: Entgegen der ursprünglichen Forschungshypothese hat sich gezeigt, dass Patienten mit MGMT-Promotormethylierung deutlich ausgeprägter von einer CR profitieren im Gegensatz zu den Patienten mit MGMT-Promotor-unmethylierten Glioblastomen. Eine mögliche Hypothese zur Erklärung dessen ist die bessere Erreichbarkeit der Tumorzellen durch Temozolomid, da diese nach der CR kleinere Zellverbände bilden. Eine weitere potentielle Erklärung sind die weniger verbliebenen Zellen, die mutieren können oder Resistenzen gegenüber der adjuvanten Therapie aufweisen.

1.1. Grafischer Abstrakt



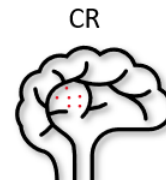
Interaktionseffekt von EOR und Methylierung auf OS

→ MGMT-promotermethylierte Tumore profitieren im Verhältnis zu solchen ohne Methylierung mehr von CR

Hypothesen:



Weniger Tumorzellen
→ Weniger Zellen die mutieren können oder bereits chemoresistent sind



Kein großer zusammenhängender Zellhaufen
→ Zellen sind besser erreichbar für das Chemotherapeutikum (↑), welches bei vorhandener Methylierung besser wirkt



2. Einleitung

2.1. Epidemiologie, Ätiologie und Prognose

Laut dem World Health Statistics Report aus dem Jahr 2018 versterben weltweit 71 % der Menschen an nichtübertragbaren Erkrankungen, wobei Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen mit 44 % und 22 % den größten Teil desselben bilden [1]. Neoplasien des Zentralen Nervensystems (ZNS) machen mit 1,6 % der Tumorerkrankungen und 2,5 % der daraus resultierenden Todesfälle bei Erwachsenen nur einen kleinen Anteil aus [2]. Als Teil dieser sehr heterogenen Gruppe der Hirntumore sind etwa drei Viertel aller malignen primären Hirntumore Gliome [3], wobei die dazugehörigen Glioblastome die häufigste Untergruppe darstellen [4]. Diese sind die am meisten vorkommenden primären malignen Hirntumore und haben lediglich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 6,8 % [5] und eine mediane Überlebenszeit von 14 bis 17 Monaten [4].

Glioblastome sind eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Gemäß dem Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) Report von 2019, welcher statistisch die ZNS Neoplasien der gesamten US-amerikanischen Bevölkerung erfasst, liegt das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 65 Jahren. Die höchste Inzidenzrate bezogen auf 100.000 Einwohner einer spezifischen Altersgruppe liegt zwischen 75 und 84 Jahren mit ungefähr 15 Neuerkrankungen im Jahr. Ab 85 Jahren fällt die Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner wieder ab. Auf die gesamte Bevölkerung betrachtet sind es im Durchschnitt 3,22 neue Fälle jährlich bei einer Prävalenz von 9,23 Erkrankten pro 100.000 Einwohner. Innerhalb dieser populationsspezifischen Fallzahlen existieren unterschiedliche Verteilungen bezüglich geschlechtsspezifischer Merkmale, sowie ethnischer und soziokultureller Hintergründe [5]. Die Ursachen dafür können genetisch beziehungsweise hormonell bedingt sein, aber möglicherweise auch in einem unterschiedlichen Lebensstil der betrachteten Untersuchungsgruppe hinsichtlich Faktoren wie Ernährung und Risikoverhalten begründet sein [6].

Glioblastome kommen im Rahmen der statistischen Datenerhebung des CBTRUS Report 2019 bei Männern etwa 1,6-mal häufiger vor als bei Frauen [5]. Amerikaner mit europäischen Vorfahren, im Report als „Whites“ bezeichnet, erkranken 1,98-mal häufiger als Afro-Amerikaner und 2,39-mal mehr als die Vergleichsgruppe der „Asian or Pacific Islanders“. Im ländlichen Raum finden sich minimal weniger Neuerkrankungen.

kungen pro 100.000 Einwohner mit 3,06 zu 3,14 in der Stadt [5]. Unterschiede bezüglich der erhöhten Inzidenzrate in US-Bundesstaaten mit vergleichsweise höherem sozioökonomischem Status sind aufgrund weiterer Variablen jedoch mit Vorsicht zu werten. Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der sehr hohen Sterblichkeitsrate innerhalb kurzer Zeit lässt sich die 10 bis 20 % höhere Inzidenzrate nicht allein durch eine Verzerrung aufgrund einer höheren Ermittlungsrate erklären, wie es beispielsweise bei anderen Tumorarten möglich ist, für welche Screening-Programme existieren. Hierbei könnte es sich bei der ethnischen Abstammung um einen Störfaktor handeln, da in den untersuchten Gebieten mit hohem sozioökonomischem Status auch der Anteil der Whites zumeist höher ist. Des Weiteren finden in Gebieten mit vergleichsweise niedrigerem sozioökonomischem Status auch weniger Operationen und Biopsien statt, was bei einer allgemein seltenen Erkrankung zu einer starken Verzerrung der Daten führen kann. Deutlich erkennbar ist hingegen eine längere Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Gebieten mit hohem sozioökonomischem Status [7]. Eine weltweite Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Ländern gestaltet sich aufgrund der unterschiedlich entwickelten Gesundheitssysteme äußerst schwierig.

Fast alle Glioblastome treten sporadisch auf. Lediglich zwei Risikofaktoren, familiäre Tumorerkrankungen und radioaktive Strahlung, konnten bisher identifiziert werden. Weniger als 5 % der Gliome stehen im Zusammenhang mit genetischen Tumorerkrankungen wie z. B. dem Turcot Syndrom oder der Neurofibromatose [8, 9]. In Genomanalysen wurden zwar einige Mutationen wie TERT oder EGFR gefunden, wobei bisher ausschließlich schwache Verknüpfungen mit dem Auftreten von Gliomen nachgewiesen werden konnten. Die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, insbesondere in der Kindheit, wird positiv mit dem Auftreten verschiedener Krebserkrankungen wie Leukämien und Hirntumoren z.B. Gliomen, Meningeomen oder Schwannomen assoziiert, wobei die Strahlendosis ein entscheidender Faktor zu sein scheint. Kinder, welche eine kraniale Strahlentherapie erhielten, haben später ein erhöhtes Tumorrisiko [8, 10]. Für die deutlich geringeren Strahlendosen, welche in der Diagnostik eingesetzt werden, konnte nur in vereinzelten Studien ein gering höheres Risiko nachgewiesen werden. Wurde bei Kindern, welche das zehnte Lebensjahr noch nicht erreicht hatten, eine CT-Untersuchung durchgeführt, wurde innerhalb der nächsten 10 Jahre im Durchschnitt lediglich ein zusätzlicher Hirntumor pro 10.000 untersuchter Patienten gefunden [10].

Für den Einfluss von elektromagnetischen Strahlen, wie beispielsweise von Mobiltelefonen moderner Generation, gibt es bisher keinen wissenschaftlichen Nachweis, welcher das vermehrte Auftreten von Glioblastomen belegen würde. Zwar konnte in den letzten 30 Jahren ein leichter Anstieg der Inzidenz von Hirntumoren verzeichnet werden, jedoch ist dies vermutlich der besseren und genaueren Technologie zur Darstellung und Auswertung von Glioblastomen zuzuschreiben. Nach langer Exposition gegenüber elektromagnetischen Strahlen in Versuchen mit Ratten konnte ein Anstieg an malignen Schwannomen festgestellt werden, weswegen die Rolle von elektromagnetischen Strahlen als mögliches Kanzerogen weiterhin ein offenes Forschungsthema bleibt. Die zunehmende Nutzung von Mobilfunkgeräten bereits ab dem Kindesalter verdeutlicht die steigende Brisanz dieses Forschungsansatzes [9].

Neben den Risikofaktoren konnten auch einige Faktoren identifiziert werden, die mit einer geringeren Inzidenz von Glioblastomen assoziiert sind. Für verschiedene Erkrankungen wie Allergien, Asthma und Ekzeme konnte ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung eines Glioms nachgewiesen werden. Bei respiratorischen Allergien ist dieses Risiko um 30 % niedriger, bei Frauen mit IgE Antikörpern, die u.a. bei Allergien gebildet werden, konnte teilweise sogar ein um 50 % reduziertes Risiko für die Entstehung eines Glioblastoms nachgewiesen werden [9]. Zwei Hypothesen stehen zur Disposition: (I) Entweder ist das Immunsystem bei diesen Erkrankungen bereits alarmiert und erkennt die Tumorzellen frühzeitig oder (II) die Patienten halten sich aufgrund ihrer Vorerkrankungen eher von potenziell kanzerogenen Stoffen fern [9]. Als weiterer protektiver Faktor stellte sich eine vorangegangene Infektion mit dem Varizella Zoster Virus mit einem 21 % geringeren Risiko heraus. In laufenden längerfristigen Studien muss aber noch abschließend geklärt werden, ob die seit 2004 vom RKI empfohlene Varizellen-Impfung den gleichen Effekt hat [11]. Paradoxerweise ist auch ein erhöhter Blutglukosewert mit verminderter Glioblastom Inzidenzrate assoziiert. Eine mögliche Hypothese dafür ist das in der Therapie des Diabetes mellitus weit verbreitete Medikament Metformin, welches Telomere verkürzt und entsprechend weniger Zellreplikationen zulässt. Eine weitere Hypothese ist eine verminderte zerebrale Durchblutung und Apoptose von neuronalen Stammzellen bei Hyperglykämie [12].

Die Prognose nach Glioblastom Diagnose ist unabhängig aller weiterer prognostischen Faktoren schlecht, da zum aktuellen Zeitpunkt für diese schnell und infiltrativ

wachsenden Tumore keine kurative Therapie zur Verfügung steht. Einer der größten Therapieerfolge der letzten Jahre stellt das heute als STUPP Protokoll bekannte Schema zur kombinierten Radio-Chemo-Therapie dar. Diese nach dem Schweizer Arzt Prof. Dr. Roger Stupp benannte Therapie konnte sich im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung durchsetzen. In beiden Versuchsgruppen waren Patienten hinsichtlich Ausgangsfaktoren und vorangegangener Therapien wie Operationen oder Biopsie annähernd gleich verteilt. Bei den Patienten, die nur eine Bestrahlung erhielten, kam es im Durchschnitt nach 5 Monaten zum Progress bei einem mittleren Überleben von 12,1 Monaten. Nach 2 Jahren lebten gerade noch 10,4 %. Bei zusätzlicher Gabe von Temozolomid (TMZ) kam es nach 6,9 Monaten zum Progress mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 14,6 Monaten. Die 2-Jahres-Überlebensrate konnte mehr als verdoppelt werden und betrug 26,5 % [13]. Auch in der bereits vorher betrachteten amerikanischen Studie lag die 2-Jahres-Überlebensrate für alle Altersgruppen zusammen bei 18,5 %, nach 5 Jahren bei 6,8 % und nach 10 Jahren bei 4,7 %. Eine bessere Prognose haben junge und ansonsten gesunde Patienten zwischen 15 und 39 Jahren. Fast die Hälfte der Patienten überlebt die ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung und auch das Langzeitüberleben ist fast vier Mal so hoch. Als wichtigste Prognosefaktoren werden der Performance-Status des Patienten und molekulare Marker angesehen [5].

2.2. Klassifikation

Der Begriff Glia stammt von Rudolf Virchow, der 1858 die neben den Nervenzellen liegende „Zwischenmasse“ [14] als Neuroglia oder Neurokitt bezeichnete, was beides so viel wie Leim bedeutet. Er ging davon aus, dass diese Zellen die Nervenzellen zusammenhalten [14] und beschrieb bereits verschiedene Gliome. Die erste systematische Einteilung stammt aber 1926 von Bailey und Cushing, welche die Gliome in 13 Gruppen, basierend auf der Zelldifferenzierung und der Prognose, einteilten. Eine geringere Differenzierung der Zellen steht dabei im direkten Zusammenhang mit einer kürzeren Überlebenszeit. Bereits da wurde auch der Zusammenhang von Klinik und Histopathologie bei der Behandlungsstrategie erkannt [15-17]. Dieses System zur Einteilung von ZNS-Neoplasien hat sich fast ein Jahrhundert gehalten und wurde erst 2016 durch die neue Einteilung der WHO umfangreich reformiert. Dabei werden außer den mikroskopischen Merkmalen des

Tumors erstmals auch molekulare Marker mit aufgenommen [18]. 2021 wurde diese Klassifikation noch einmal angepasst basierend auf weiteren molekularpathologischen Tumoreigenschaften. Im Folgenden wird die Klassifikation von 2016 näher dargestellt, da diese zum Zeitpunkt der Datenerfassung und statistischen Auswertung gültig war und aufgrund dessen in dieser Arbeit angewendet wurde. Aufbauend darauf erfolgt im Anschluss eine Zusammenfassung der Neuerungen in der aktuellen WHO Einteilung von 2021 [19].

Die WHO unterscheidet bei den ZNS-Neoplasien vier Grade, wobei eine Tumorentität meist einem bestimmten WHO Grad zugeteilt werden kann, mitunter kommen aber auch zwei oder mehr in Frage. Zusammen mit weiteren patienten- und tumorspezifischen Faktoren, wie Patientenalter, Karnofsky Performance Status (KPS), Tumorlokalisation sowie dessen Ausdehnung und Resektionsausmaß, hilft der WHO Grad Auskunft über Therapieansprechen und Prognose zu geben [16].

Nach der WHO Klassifikation von 2016 sind WHO Grad I Tumore gut abgrenzbar, niedermaligne und potenziell durch alleinige operative Entfernung heilbar. WHO Grad II Tumore haben noch eine niedrige Proliferationsrate, können jedoch bereits infiltrativ wachsen, haben eine höhere Rezidivneigung und bergen die Gefahr der Entartung in höhermaligne Tumore. Bei WHO Grad III Tumoren sind eindeutige Malignitätszeichen wie Kernatypien und eine gesteigerte Mitoserate erkennbar. Bei WHO Grad IV Tumoren kommen darüber hinaus aufgrund des schnellen Wachstums oft intratumorale Nekroseareale vor. Zusätzlich können eine breit gestreute Infiltration des umliegenden Gewebes und eine mikrovaskuläre Proliferation vorliegen [18, 20]. Allgemein haben Patienten mit WHO Grad II Tumoren eine Lebenserwartung von über 5 Jahren, bei WHO Grad III sind es noch 2-3 Jahre. Bei WHO Grad IV Tumoren ist die Prognose sehr vom Tumor und den möglichen Behandlungsoptionen abhängig und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei unter 10 % bis über 60 %. Diffuse Gliome, zu denen die Glioblastome gehören, kommen nur in den WHO Graden II bis IV vor [18]. Nachfolgend wird in Abb. 1 nach Wesseling et al. die Einteilung diffuser Gliome nach der Einteilung von 2016 grafisch veranschaulicht und anschließend auf die einzelnen Bereiche näher eingegangen.

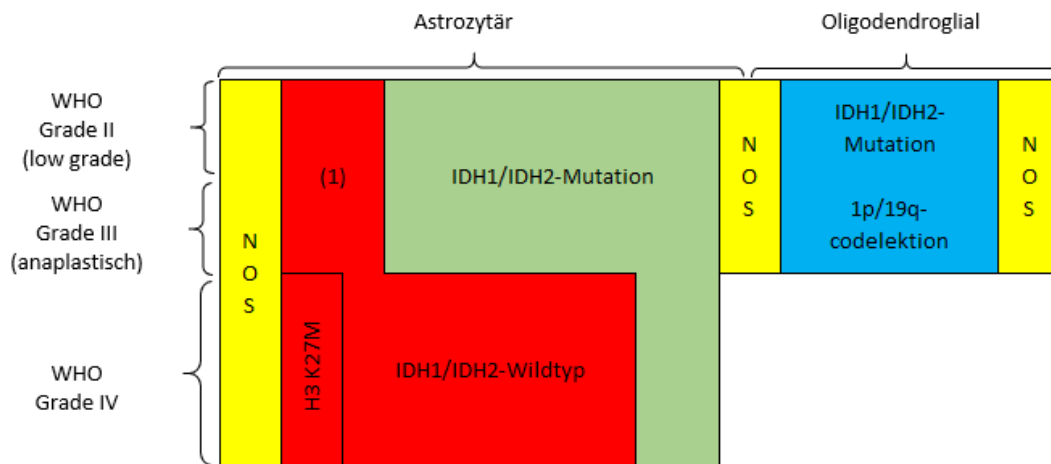


Abb. 1: Einteilung diffuser Gliome, Grafik nach Wesseling et al., 2018 [21]

Eine Isocitrat-Dehydrogenase-Mutation (IDH1-Mutation) liegt meistens bei WHO Grad II und III Tumoren vor, selten jedoch bei den WHO Grad IV Tumoren (grüner Bereich). Interessanterweise verhalten sich WHO Grad II und besonders III IDH-Wildtyp Gliome vergleichbar mit Glioblastomen und weisen auch ähnliche molekulare Marker auf (roter Bereich, Feld 1). Eine 1p/19q-codelektion kommt nur bei oligodendrogialen und nicht bei astrozytären Gliomen vor (blauer Bereich). Wenn keine eindeutigen molekularen Testergebnisse vorliegen, bezeichnet man den Tumor nach seinem histologischen Grad und „not otherwise specified“ kurz „NOS“ (gelbe Bereiche), z.B. ein anaplastisches Astrozytom NOS. Der mit H3 K27M gekennzeichnete Block bezeichnet diffuse Mittelliniengliome mit H3 K27M-Mutation, die hauptsächlich bei Kindern vorkommen und mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert sind, trotz der häufig vorkommenden niedermalignen Bereiche innerhalb des Tumors [21]. Aufgrund ihrer Charakteristika wurden sie früher den diffus intrinsischen pontinen Gliomen (DIPG) zugeordnet. Obwohl sie Glioblastom-typische Merkmale aufweisen können, werden sie in der aktuellen Einteilung der WHO als eigne Entität klassifiziert [22].

In der älteren Einteilung der WHO wurden Glioblastome in primäre und sekundäre unterteilt. Sekundäre Glioblastome gehen aus einem niedermalignen WHO Grad II diffusen Astrozytom oder einem WHO Grad III anaplastischen Astrozytom hervor. In der Fassung von 2016 der WHO wird nach IDH-Wildtyp und IDH-Mutation unterschieden. Diese Unterteilung überschneidet sich zum Großteil mit der vorangehenden Einteilung, da IDH-Mutationen vor allem bei niedermalignen astrozytären Gliomen mit WHO Grad II und III vorkommen, aus welchen sekundäre Glioblastome hervorgehen können [21]. Eine IDH-Mutation beim Glioblastom liegt

nach den Kriterien der WHO Klassifikation 2016 nur zu ca. 10 % vor. Wenn keine eindeutige IDH-Mutationsbestimmung möglich ist, werden Glioblastome der Untergruppe Glioblastoma multiforme not otherwise specified zugeordnet [23].

Die oben beschriebene Einteilung ist nicht mehr aktuell, wurde jedoch, da sie zu Beginn der Arbeit der aktuelle Standard war, ausführlich aufgeführt. In der nun aktuellen fünften Edition der WHO Klassifikation von 2021 werden aufbauend auf den histopathologischen Befunden weiterhin Grad 1 bis 4 unterschieden, wobei molekularpathologische Befunde stärker in den Vordergrund gerückt sind. Basierend darauf erfolgt die Zuordnung zu Tumor-Typen und -Subtypen. Für diese Arbeit mit ihrem untersuchten Patientenkollektiv ist die wohl gravierendste Änderung, dass IDH 1 oder 2 mutierte Glioblastome jetzt den IDH-mutierten Astrozytomen zugeordnet werden und nicht mehr zu den Glioblastomen zählen. Dagegen sind diffuse und anaplastische Astrozytome ohne IDH 1 oder 2 Mutation als Glioblastom einzustufen. Von den adulten diffusen Gliomen getrennt und in einer gesonderten Klassifikation aufgeführt sind die pädiatrischen Gliome. In der nachfolgenden Abb. 2 nach McNamara et al. sind einige der Änderungen zusammengefasst. Im oberen Bereich ist die alte Nomenklatur von 2016 und unten die neue von 2021 dargestellt [19, 24].

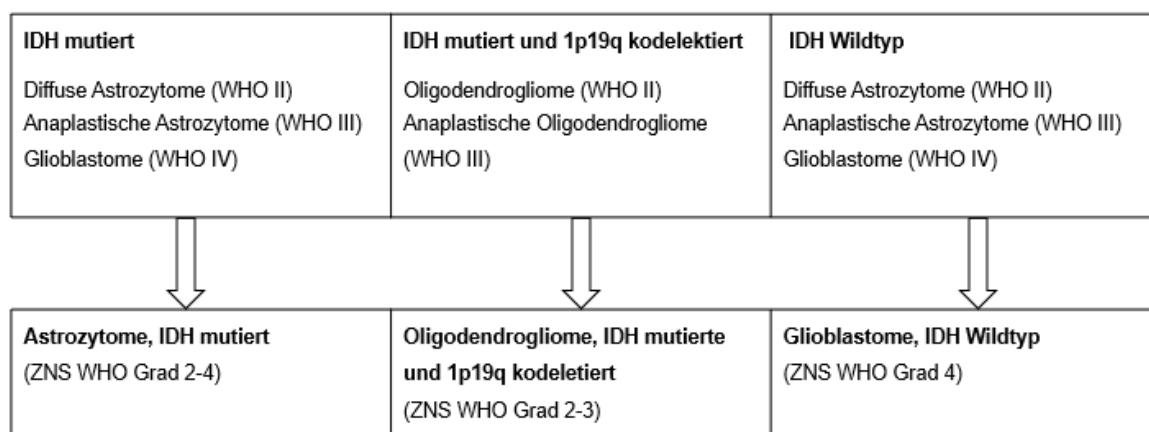


Abb. 2: Änderungen der WHO Klassifikation 2016 zu 2021, Grafik nach McNamara et al., 2022 [24]

Des Weiteren wurde die Bezeichnung not elsewhere classified (NEC) ergänzt. Während bei der Bezeichnung NOS keine Bestimmung möglich ist, werden Tumore als NEC bezeichnet, wenn die Ergebnisse der molekularen Testung sich keinem Subtyp genau zuordnen lassen [24].

Glioblastome sind intratumoral sehr heterogene Tumore. Bei der Analyse des Transkriptoms, der Summe aller transkribierten RNAs einer Zelle oder eines Gewebes, wurden spezifische Muster gefunden, anhand derer verschiedene Subtypen identifiziert werden konnten. The Cancer Genom Atlas (TCGA) unterscheidet in seiner aktuellen Fassung drei verschiedene Subtypen: der klassische, der proneurale und der mesenchymale. Zwischenzeitlich wurde noch eine vierte Gruppe beschrieben, der neurale Subtyp. Bei diesem scheint es sich nach neueren Untersuchungen jedoch lediglich um eine Verunreinigung mit nichttumoralen Zellen gehandelt zu haben. Die Unterscheidung der verschiedenen Zelllinien ist aus mehreren Gesichtspunkten interessant: Mutationen treten in abweichender Häufigkeit auf, differente Mikroumgebungen kommen vor und die Untergruppen sprechen verschieden auf bestimmte Therapien an und weisen unterschiedliche Prognosen auf. Der proneurale Subtyp hat oligodendrogliale Charakteristika, wie häufige IDH-Mutationen und spricht typischerweise besser auf Temozolomid an und weist eine günstigere Prognose auf. Der mesenchymale Subtyp hat im Vergleich zu den beiden anderen die schlechteste Prognose. Er tritt jedoch häufiger bei älteren Patienten auf und das an sich ist schon ein prognostisch ungünstiger Faktor. Bei diesem Tumor treten in der direkten Umgebung häufiger Tumor-assoziierte Makrophagen auf, was ein möglicher zukünftiger Therapieansatz sein könnte. Patienten mit klassischem und mesenchymalem Subtyp profitieren besonders von einem aggressiven Vorgehen mit Radio- und Chemotherapie oder mehr als drei Zyklen Chemotherapie. Eine Therapieentscheidung auf Grundlage des Subtyps kann jedoch schwierig sein, da mehrere Subtypen innerhalb eines Tumors vorkommen können. Beim Auftreten eines Rezidivs liegt zu 30-55 % der gleiche Subtyp vor, wobei IDH-mutierte Tumore und der mesenchymale Subtyp etwas stabiler sind und seltener den Subtyp wechseln [25-27].

Des Weiteren existieren noch einige z. T. seltene spezifische histologische Varianten des IDH-Wildtyp Glioblastoms: das Riesenzell-Glioblastom, das Gliosarkom und das epitheloide Glioblastom. Riesenzell-Glioblastome machen etwa 5 % der Glioblastome aus und obwohl sie eine Variation der IDH-Wildtyp Glioblastome darstellen, scheinen sie eine Art Zwischentyp der ehemals primären und sekundären Glioblastome darzustellen. Die Patienten sind bei Diagnosestellung jünger, meist erst Mitte 40, selten liegt eine TERT (25 %) und häufig eine TP53 Mutation (84 %) vor. Histologisch zeichnen sie sich durch große mehrkernige pleomorphe Riesenzellen aus. Gliosarkome, die nur ca. 2 % der Glioblastome bilden, zeichnen sich durch ihre beiden

nebeneinander vorliegenden Charakteristika aus, einerseits astrozytär-gliale, andererseits sarkom-assoziierte mesenchymale Merkmale [23, 28]. Die neueste anerkannte und seltenste histologische Variante sind die epitheloiden Glioblastome. Sie haben eine „epitheloide“ Zellmorphologie, die Melanomen ähnlich ist mit großen zytoplasmareichen Zellen und exzentrischem Nukleus. Man findet sie häufig bei jüngeren Patienten [29].

2.3. Lokalisation und Symptome

Die meisten Glioblastome werden nach der Präsentation von Symptomen diagnostiziert, sodass es nur sehr selten bei diesen schnell wachsenden Tumoren zu einer Zufallsdiagnose kommt. Die ersten Anzeichen sind häufig unspezifisch und vielseitig, mit plötzlichem Beginn und von kurzer Dauer, bevor es zur Diagnosestellung kommt. Die Lokalisation des Tumors hat maßgeblich Einfluss auf der Art der Symptome [8, 30, 31].

61 % alle Glioblastome treten supratentoriell auf und nur ein sehr kleiner Teil außerhalb des Gehirns im Rückenmark [5]. Sie kommen fast immer unifokal in einer der beiden Hemisphären vor, zu etwa gleichen Anteilen rechts (48,6-51,9 %) und links (40,6-46,1 %). Mittelliniengliome oder ein bilaterales Auftreten sind mit unter 10 % selten [32, 33]. Zu den häufigsten lobären Lokalisationen gehören der Frontal- (21,1-44 %) und Parietal- (18-38,3 %), sowie Temporallappen (23,3-30 %) und seltener der Okzipitallappen (6-7,5 %) [32].

Die Klinik des Patienten hängt mit der Lokalisation und dem entstehenden Massendefekt zusammen. Häufige Symptome sind sensomotorische Defizite, welche in 20,3-50 % der Patienten auftreten und psychische Veränderungen (6-42 %), selten jedoch visuelle Störungen (6-18 %), was gut den Zusammenhang zwischen der oben beschriebenen Lage und den Symptomen zeigt [32-34]. Persönlichkeitsveränderungen sowie kognitive Defizite treten vermehrt bei Lokalisation im Frontal- und Temporallappen oder Corpus Callosum auf und können als psychiatrische Erkrankungen oder als Teil des physiologischen Alterungsprozesses fehlinterpretiert werden, wodurch die Diagnosestellung verzögert werden kann [30].

Des Weiteren treten in etwa einem Fünftel (18%) tumorbedingte oder durch das Umgebungsödem oder Liquorabflussstörungen verursachte Symptome eines erhöhten Hirndrucks auf. Neu einsetzende und innerhalb der nächsten Tage bis Monate wiederholt auftretende einseitige Kopfschmerzen, besonders bei Menschen über 50 Jahren, sind tumorverdächtig und treten in bis zu 50 % (28-50 %) auf. Seltener kommen noch Übelkeit und Erbrechen sowie Vigilanzminderung und Müdigkeit hinzu. Krampfanfälle werden in 20-40 % der Fälle beobachtet [8, 30, 32-34], im Laufe der Erkrankung treten sie bei bis zu 80 % auf [35].

2.4. Darstellung

Bei Verdacht auf einen Hirntumor ist eine MRT-Untersuchung ohne und mit Gadolinium Kontrastmittel in T1 Gewichtung sowie in T2 und FLAIR Sequenz (Fluid-attenuated-inversion-recovery) Methode der ersten Wahl. Glioblastome weisen typischerweise ein heterogenes Bild auf mit Kontrastmittelanreicherung insbesondere am Rand um einen zentralen hypointensen Kern, der einer zentralen Nekrose entspricht. Die Tumorgrenzen können unregelmäßig oder unklar sein. Umgeben wird dies häufig von nicht-anreichernden Signalabnormalitäten, die durch infiltrative Tumorzellen und ein peritumorales Umgebungsödem zustande kommen. Anzeichen vorangegangener Blutungen und zystische Veränderungen können ebenfalls vorhanden sein [30, 31, 36, 37].

Bei den bis 2021 als Glioblastome mit IDH-Mutation bezeichneten Tumoren konnten diese typischen Merkmale schwächer ausgeprägt sein und geringere Nekroseareale sowie Umgebungsödeme vorliegen, wobei der Tumor oft größer war und oft im Frontal- und Temporallappen lokalisiert war [30].

Durch die mittlerweile sehr gute Darstellbarkeit im MRT, zusammen mit der Patientenanamnese, kann oft bereits die Verdachtsdiagnose Glioblastom gestellt werden. Jedoch können auch Metastasen, selten einige niedermaligne Gliome oder Lymphome ein ähnliches radiologisches Bild bieten. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt erst durch Untersuchung entnommener Gewebeproben mikroskopisch und mithilfe einer Immunfärbung bzw. molekulargenetischer Untersuchungen bei unklaren zellmorphologischen Ergebnissen.

Typischerweise sind die Zellen morphologisch oft unvollständig differenziert und astrozytär, ein Teil kann jedoch auch oligodendroglial sein oder Anteile primitiv neuroektodermaler Tumore besitzen. Die Zellkerne weisen ein polymorphes Bild auf mit ungleichmäßig verteiltem Chromatin. Es sind häufig nekrotische Areale mit Ausbildung sogenannter Pseudopalisaden und einer mikrovaskulären Proliferation erkennbar [30, 31].

2.5. Molekulare Marker

O6-methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturprotein. Durch Temozolomid eingeführte zytotoxische Alkylgruppen an der O6 Position des Guanins werden durch MGMT repariert, womit die gewünschte Apoptose der Zelle verhindert wird. Das MGMT-Protein wird dabei verbraucht und muss für eine erneute Reparatur neu synthetisiert werden. Die Expression von MGMT wird u.a. durch die Methylierung seines Promotors reguliert, wobei eine Promotor-Methylierung mit einer geringeren MGMT Synthese assoziiert ist [38, 39]. Die Definition eines methylierten Promotors ist nicht ganz einheitlich. Ein Tumor mit einer Methylierungsrate von mehr als 30 % wird allgemein als methyliert bezeichnet, von 10 bis 30 % liegt ein Graubereich vor und unter 10 % bezeichnet man den Tumor als unmethyliert [40]. Die Festlegung exakter Grenzwerte erweist sich als schwierig, da unterschiedliche Testverfahren zum Einsatz kommen und es verschiedene Anbieter gibt, bei denen es jeweils zu geringen Abweichungen kommen kann, und die Ergebnisse jedes Testverfahren eine gewisse Ungenauigkeit aufweisen. Nicht alle klinisch genutzten Verfahren lassen eine Quantifizierung zu, teilweise kann nur eine Kategorisierung in methyliert und unmethyliert erfolgen. Zudem sind nicht alle Verfahren in jeder Klinik verfügbar und einige eignen sich aktuell aufgrund ihrer Komplexität oder sehr hohen Kosten bisher nur zu Forschungszwecken. Mögliche Verfahren zur Bestimmung der Methylierung sind u.a. die methylierungsspezifische PCR, auch als MSR bezeichnet und die Pyrosequenzierung, bei welcher der spezifische Einbau von Nukleotiden gemessen wird [41-43]. Als Dritt-Generations-Sequenzierungsverfahren kommt beispielsweise die Nanopore- Sequenzierung infrage, bei dem Spannungsänderungen beim Durchtritt des zu untersuchenden Stoffes durch Nanoporen einer Membran gemessen werden [44]. Neuere Studien untersuchen auch die Anwendung von Tests

zur Feststellung der Methylierung des Tumors anhand von zellfreier-DNA aus dem Blut statt an Tumorgewebeproben als minimalinvasives Verfahren [45]

Die oben beschriebenen Grenzwerte haben sich als prognostisch relevant herausgestellt, wobei es sich in weiterführenden Studien gezeigt hat, dass es wohl auch auf den zeitlichen Verlauf ankommt. Ab 9 Monaten nach Diagnosestellung kommt es besonders zwischen den niedrigen Methylierungsstatus zu einem statistisch signifikanten Anstieg des OS, was jedoch bei 15 % Methylierung wieder abflacht [46].

Weitere Studien haben gezeigt, dass die MGMT-Expression von zusätzlichen Faktoren abhängt und bieten damit eine Erklärung für die ungefähr 25 % der MGMT-Promotor-methylierten Tumore, bei denen es unter Temozolomid-Therapie bereits in den ersten Monaten zum Progress kommt. Bestimmte Histon-Modifikationen können, wie bei anderen Genen auch, die Expression von MGMT beeinflussen. Des Weiteren konnte ein 59 Basenpaare (bp) langer distaler Enhancer identifiziert werden, der trotz Promotormethylierung zu einer MGMT-Synthese führen kann. Dieser K-M Enhancer beeinflusst in einem geringeren Maß auch das MKI67 Gen und damit die Expression des Ki-67 Proteins. Dessen Funktion ist noch nicht endgültig geklärt, jedoch findet es sich in teilenden Zellen und wird deshalb als Tumor-Proliferationsmarker genutzt [47]. Zum Nachweis wird, nach der erstmals von Cattoretti 1992 beschriebene Methode, der monoklonale Antikörper MIB verwendet [48].

Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) ist ein Enzym des Citratzyklus, dass durch CO₂ Abspaltung Isocitrat in alpha-Ketoglutarat umwandelt und dabei aus NAD⁺ das energiereiche NADH+H⁺ generiert. Dafür kommt es als IDH 1 im Zytoplasma und als IDH2/3 in Mitochondrien vor. An den beiden ähnlichen Unterformen IDH1 und 2 kann es zu Mutationen kommen, die mit verschiedenen Tumoren des Menschen assoziiert sind [49-51]. Nach der oben beschriebenen Klassifikation von 2016, welche auch in dieser Arbeit zur Anwendung kam, konnten diese Mutationen auch beim Glioblastom auftreten, weshalb an dieser Stelle noch einmal genauer darauf eingegangen werden soll. Nach der neuen Klassifikation von 2021 liegt bei Glioblastomen definitionsgemäß immer ein IDH-Wildtyp vor [19].

IDH 1 und 2 können unterschiedliche Aberrationen aufweisen, wobei die häufigste ein Austausch von Histidin gegen Arginin an erster oder zweiter Stelle im Codon 132 beim IDH 1 (R132H) ist. Das dabei entstehende Enzym ist in der Lage, alpha-Ketoglutarat zu 2-Hydroxyglutarat (2-HG), einem Onko-Metaboliten, zu reduzieren [49-51]. 2-HG

kommt in 2 Enantiomeren vor, wobei D-2-HG mit einem erhöhten Risiko für Hirntumore einhergeht, während Patienten mit L-2-HG meist bereits in der Kindheit versterben. Bei Gesunden wird 2-HG durch eine Dehydrogenase zurück in alpha-Ketoglutarat umgewandelt. Bei dieser speziellen Form der IDH Mutation liegen deutlich erhöhte Spiegel von D-2-HG vor [51], welche zellinterne Enzyme und nach neueren Studien auch das umliegende Milieu beeinflussen. Das in der Umgebung der mutierten Zellen vermehrt vorkommende 2-HG wird u.a. von T-Zellen aufgenommen und hemmt über Beeinflussung von Synthese- und Transkriptionsprozessen diese massiv in ihrer Funktion. Dadurch können die Tumorzellen nicht mehr von den T-Zellen erkannt werden und es wird keine Signalkaskade zur Einleitung der Tumorzell-Apoptose eingeleitet. Innerhalb der Tumorzelle beeinflusst 2-HG viele verschiedene Prozesse [52], indem es unterschiedliche alpha-Ketoglutarat abhängige Enzyme hemmt, z.B. Ten-eleven translocation (TET), Histone Lysine Demethylase (KDMs) und DNA-Reparatur Proteine. Dadurch kommt es häufig zu einem CpG Island Methylator Phenotype (CIMP), einer Hypermethylierung der CpG Region. Wenn es dabei auch zu einer MGMT-Promotormethylierung kommt, ist dies, wie oben bereits erwähnt, ein prognostisch günstiger Faktor [53]. Glioblastome mit IDH-Mutation haben zu fast 90 % eine MGMT-Promotormethylierung, ohne IDH-Mutation kommt diese nur zu ungefähr 40 % vor [4]. Zusammenfassend erklärt das, weshalb IDH-Mutationen und hohe 2-HG Spiegel einerseits in verschiedenen Tumoren zu finden sind, andererseits aber auch für die bessere Prognose von IDH-Mutation vs. Wildtyp Varianten beim Glioblastom verantwortlich sind [51].

Glioblastome mit IDH-Mutation sind mit einem jüngeren Patientenalter assoziiert. Bei Diagnosestellung sind die Patienten im Durchschnitt 38 Jahre alt und haben ab diesem Zeitpunkt eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 3,6 Jahren. Ohne IDH-Mutation sind die Patienten bei Diagnosestellung bereits um die 60 Jahre alt und haben meist nur eine Überlebenswahrscheinlichkeit von etwas über einem Jahr trotz Therapie [4].

Eine weitere, besonders beim IDH-Wildtyp vorkommende, Mutation ist Telomerase Reverse Transcriptase, kurz TERT. Außer in den hochmalignen WHO Grad IV Glioblastomen tritt diese Mutation auch häufig in den am wenigsten aggressiven diffusen Gliomen, den niedermalignen WHO Grad II Oligodendrogliomen, auf [54]. Es ist die häufigste einzeln vorkommende Mutation in Glioblastomen. Die Enden eines

Chromosoms bilden die Telomere, die dafür sorgen, dass es nach mehreren Replikationszyklen nicht zu einem Informationsverlust der immer kürzer werdenden DNA kommt. Die Telomerase verlängert die Telomere der DNA, wobei die Expression von TERT den limitierenden Faktor bildet und in Körperzellen stillgelegt ist. Über 90 % der menschlichen Tumorzellen exprimieren diese Untereinheit der Telomerase und ermöglichen der Zelle so, sich wiederholt zu teilen [55]. TERT-mutierte niedermaligne Astrozytome verhalten sich häufig aggressiver („molekulare Glioblastome“) [56].

Bei der TERT-Mutation kommt es zu einer Reaktivierung der Telomerase. Eine weitere Möglichkeit zum Erhalt der Telomere und damit zur unbegrenzten Zellteilung ist Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). Die Verlängerung der Telomere erfolgt häufig durch die ATRX-Mutation (Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked), die selten (4 %) in IDH-Wildtyp aber zu 71 % in IDH-mutierten Glioblastomen auftritt [57]. Doch auch Tumorzellen ohne TERT- oder ATRX-Mutation müssen die Länge ihrer Telomere trotz wiederholter Zellteilungen aufrechterhalten. Erst 2018 wurde dafür ein weiterer Weg gefunden, eine Mutation des Gens SMARCA1, die ebenfalls zum ALT-Phänotyp führt. Damit kann der Erhalt fast aller Telomere erklärt werden, weitere Mutationen sind aber durchaus möglich [58].

Zu den weiteren, in Glioblastomen häufig vorkommenden molekularen Markern, gehört das Tumor Suppressor Protein p53, das über zahlreiche Wege Einfluss auf die Zellfunktion ausübt, z. B. über die Regulierung des Zellzyklus oder Beeinflussung der DNA-Reparatur und der Apoptose. Dies ist eine häufige Mutation der sekundären Glioblastome mit ca. 81 %, wohingegen nur 27 % der primären Glioblastome an diesem Protein eine Mutation aufweisen [59].

Über mehrere komplexe Mechanismen kann die Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) den Zellzyklus beeinflussen. Durch verschiedene Wachstumsfaktor-Rezeptoren, darunter auch den in vielen Tumoren vorkommenden Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), wird die PI3 Kinase aktiviert. Eine Überexpression von EGFR kommt in ca. 35 % des IDH-Wildtyp und nur sehr selten in IDH-mutierten Glioblastomen vor. Gehemmt wird PI3K durch das Enzym Phosphatase and Tensin Homolog, kurz PTEN, das in 25 % der primären und fast nie in sekundären Glioblastomen vorkommt [39, 59].

2.6. Therapie

2.6.1. Präoperatives Management und Therapieplanung

Eine kurative Therapie ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich und auch mit den gegebenen Therapieoptionen ist die Überlebenszeit nach Diagnosestellung kurz. Unabhängig von der Untergruppe des Glioblastoms strebt man aktuell die maximal mögliche, am besten jedoch eine komplette Resektion an, die der Zustand des Patienten zulässt und unter Beachtung möglicher Komplikationen [60].

Noch davor sollte jedoch, unter Beachtung bestimmter Kontraindikationen wie beispielsweise schwere Infektionserkrankungen oder ein primäres ZNS-Lymphom, eine antiödematöse Therapie z.B. auf Steroidbasis bei tumorumgebendem Ödem erfolgen. Bei vorangegangenen epileptischen Anfall sollte die Gabe von Antikonvulsiva wie beispielsweise Lamotrigin erwogen werden [61, 62]. Zu einer prophylaktischen Einnahme von Antiepileptika wird nicht geraten. In klinischen Studien führten weder das enzyminduzierende Antiepileptikum Phenytoin noch die enzymhemmende Valproinsäure zu einer Verringerung der Anzahl der erstmalig aufgetretenen epileptischen Anfälle, wobei ein positiver Effekt anderer Antikonvulsiva nicht sicher ausgeschlossen werden kann [62].

Für die weitere Therapieplanung kommen verschiedene Möglichkeiten infrage auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll, beginnend mit der operativen Therapie, Bestrahlung und Chemotherapie sowie weiteren Therapieoptionen im Rahmen der Rezidivtherapie und abschließend einer Zusammenfassung der End-of-Life Phase. Sollte der Patient sich in einem schlechten Allgemein- oder neurologischen Zustand befinden oder eine massive oder multilokuläre Tumorausbreitung vorliegen, ist es nach histologischer Diagnosesicherung meist nur noch möglich im Sinne der best supportive care, Lebensqualität zu erhalten und Symptome zu lindern [63].

Diese Ausgangssituationen liegen bei älteren Patienten ungünstigerweise häufiger vor und das Überleben ist signifikant geringer als bei jüngeren Patienten [64]. Eine Standardtherapie festzulegen ist deshalb schwierig. In vielen Studien liegt das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten bei ca. 58 Jahren, während das Durchschnittsalter der Patienten außerhalb von Studien und unter Einbeziehung aller Betroffenen im Durchschnitt fast 10 Jahre höher ist [65]. Insgesamt werden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall durch Operation, Chemotherapie und Radiatio auch bei über 65-jährigen positiv beeinflusst. Bestimmte

Tumormarker wie MGMT-Promotormethylierungen haben auch hier einen lebensverlängernden Einfluss. Den häufiger und z.T. auch stärker ausfallenden Nebenwirkungen kann durch kürzere Zyklen bei Bestrahlung und Chemotherapie oder Verzicht auf simultane Therapie entgegengewirkt werden [64, 66].

Auch auf Unterstützungsmöglichkeiten oder Hilfsangebote sollte hingewiesen werden, da 28-52 % der Patienten unter der psychischen Belastung leiden, insbesondere bei Diagnosestellung und erstem Progress [67].

2.6.2. Operation

Alle betrachteten Studien sind einheitlich der Meinung, dass eine komplette Resektion (CR) sich positiv auf das Gesamtüberleben des Patienten auswirkt. Inwieweit inkomplette Resektionen (IR) oder eine zusätzliche Resektion im anormalen FLAIR Bereich einen positiven Einfluss bezüglich des Auftretens von Rezidiven und auf das Überleben haben, ist noch Thema der aktuellen Forschung.

In den Richtlinien der EANO (European Association for Neuro-Oncology) wird, wann immer möglich, zu einer CR geraten [61]. In einer Metaanalyse von 37 Studien mit insgesamt über 41.000 Patienten wurden CR, IR und Biopsie miteinander verglichen. Patienten mit CR im Vergleich zur IR hatten nach 1 Jahr eine 61 % (RR 0,62) höhere Wahrscheinlichkeit, noch am Leben zu sein und eine 51 % höhere Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu sein, bei einer Number Needed to Treat (NNT) von 9. Nach 2 Jahren hatten sich die beiden Gruppen fast angeglichen und es war in der Gruppe mit CR nur 19 % (RR 0,84) wahrscheinlicher, zu diesem Zeitpunkt noch zu leben. Zwischen der IR und der Biopsie konnte nach 2 Jahren gar kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben verzeichnet werden (RR 0,99). Diese große Analyse von Brown et al. muss jedoch auch unter Vorbehalt betrachtet werden, insbesondere da sich die CR- und IR-Kohorten in prognostisch relevanten Variablen (Alter, KPI etc.) häufig unterschieden und die Trennung zwischen CR zu IR und IR zu Biopsie zwischen den einzelnen Studien variierte. Die hohe Beständigkeit, inklusive drei Klasse-2 Studien, lassen jedoch annehmen, dass die CR der IR und Biopsie überlegen ist [68].

Eine 1229 Patienten umfassende Studie von Li et al. der Evidenzklasse 2 konnte darüber hinaus zeigen, dass eine zusätzliche Resektion des in der T2 FLAIR Gewichtung anormalen Gewebes über 53,21 % die Überlebenszeit signifikant

gegenüber der CR verlängert. Schon die komplette 100%ige Resektion kontrastaufnehmenden Tumorgewebes zeigte einen Vorteil gegenüber einer 78-99%igen Resektion bei einem mittleren Überleben von 15,2 zu 9,8 Monaten. Dies war unabhängig von häufigen Kovariablen wie Alter, KPI, präoperativem Tumorzellen und vorangegangener Therapie. In der Gruppe mit zusätzlicher Resektion von mind. 53,21 % der kontrastaufnehmenden FLAIR-Areale betrug die mittlere Überlebenszeit sogar 20,7 Monate und damit signifikant länger als bei CR. Die operationsbedingten Komplikationen waren dabei nicht signifikant erhöht. Es traten sogar weniger Komplikationen auf, was mit hoher Wahrscheinlichkeit den besseren Ausgangszustand der Patienten widerspiegelt. Auf die komplette Studie bezogen lagen die postoperativen (bis 30 Tage danach) Komplikationen wie Wundheilungsstörungen bei 23 % und die neurologischen Komplikationen wie Lähmungen bei 18 % [69, 70]. Bei allen Operationen darf dabei nicht aus den Augen gelassen werden, dass auch die komplette Resektion keine kurative Operation darstellt, sondern nur der Lebenszeitverlängerung dient und jeder Eingriff auch unter Rücksicht der Lebensqualität des Patienten erfolgen muss [70].

Um eine maximale Resektion bei minimalen Nebenwirkungen zu erreichen, gibt es verschiedene Methoden: eine bessere intraoperative Tumordarstellung oder die Veranschaulichung aktiv ausführender Hirnareale, jeweils mit verschiedenen möglichen Umsetzungen. Bei der erstmals 1948 verwendeten Fluorescence-Guided Surgery (FGS) wird 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) verabreicht, welches dann relativ spezifisch in den Tumorzellen in das fluoreszierende Protoporphyrin IX umgewandelt wird, wodurch diese dargestellt werden können [70, 71]. Weitere Möglichkeiten sind das sehr teure und zeitintensive intraoperative MRT und der intraoperative Ultraschall [70]. Wach-Kraniotomien zeigten in verschiedenen Studien deutliche Vorteile gegenüber solchen unter Allgemeinanästhesie mit besseren postoperativen KPI, kürzerer Hospitationsdauer und häufigeren kompletten Resektionen. Gleichzeitig sind sie jedoch auch mit hohem personellem Aufwand und einer möglichen traumatischen Erfahrung für den Patienten verbunden [71].

Sowohl postoperatives Tumorzellen als auch Resektionsausmaß sind relevante und signifikante prognostische Faktoren. Jedoch scheint das Resttumorzellen etwas besser geeignet zu sein, wenn bei der Betrachtung des Resektionsausmaßes nicht auch das präoperative Tumorzellen mit einbezogen wird [72].

Ein großes postoperatives Tumervolumen gilt zwar als negativer prognostischer Faktor, jedoch haben möglicherweise resezierbare Tumore auch ein anderes biologisches Wachstumsverhalten, das mit einer besseren Prognose verbunden ist [61].

Zur Erfolgsbeurteilung sollte postoperativ innerhalb von 24 bis 72 Stunden ein Kontroll-MRT mit und ohne Kontrastmittel erfolgen [61].

2.6.3. Bestrahlung, Chemotherapie und Tumor-Therapie-Felder

Da es aufgrund des invasiven Wachstumsverhaltens von Glioblastomen sehr unwahrscheinlich und fast unmöglich ist, alle Tumorzellen bei der Operation zu eliminieren, ist eine weitere Therapie nötig [73]. Eine kombinierte Radiochemotherapie sollte deshalb, unter Berücksichtigung des individuellen Allgemein- und Ausgangszustandes des Patienten, im Anschluss in Erwägung gezogen werden [8].

Wenn der Zustand des Patienten es zulässt, sollte 3 bis 6 Wochen postoperativ [74] erst eine simultane Radio-Chemo-Therapie nach dem STUPP-Schema mit 2 Gy an 5 Tagen die Woche für 6 Wochen (60 Gy Gesamtdosis) und täglich 75 mg/m² Körperoberfläche Temozolomid erfolgen. Anschließend 6 weitere Zyklen Chemotherapie Temozolomid mit 150-200 mg/m² Körperoberfläche an den ersten 5 Tagen eines 28-tägigen Einnahmezyklus [13]. Eine Therapiefortsetzung über die sechs Zyklen hinaus scheint mit keinem lebensverlängernden Effekt einherzugehen [61].

Bei über 65-70-Jährigen (wobei immer eine individuelle Entscheidung nötig ist) oder bei anderen Patienten, die nicht für eine simultane Therapie in Frage kommen, sollte die Therapie abhängig vom MGMT-Promotormethylierungsstatus erfolgen. Das Therapieansprechen auf Temozolomid und damit auch die Prognose ist positiv mit einem hohen MGMT-Promotormethylierungsstatus assoziiert. Promotormethylierte Tumore sollten mit Temozolomid behandelt werden, für solche ohne Methylierung ist das Therapieansprechen dagegen gering. Unmethylierte Tumore sollten deshalb ausschließlich bestrahlt werden. Auch ein verkürzter Zyklus ist möglich z.B. mit 40,05 Gy aufgeteilt auf 15 Therapieanwendungen, entsprechend 2,67 Gy Einzeldosis, über einen Zeitraum von 3 Wochen. Bestrahlungen mit 2 bis 5 Gy Einzeldosis werden als hypofraktioniertes Regime bezeichnet [61, 75]. Auch ältere Patienten haben durch die

kombinierte Therapie mit hypofraktionierter Bestrahlung und zusätzlicher Temozolomidgabe ein signifikant längeres Überleben unabhängig vom Promotormethylierungsstatus im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung [66].

Bei Temozolomid, ebenso wie beim Einsatz anderer möglicher Chemotherapeutika, ist eine regelmäßige hämatologische, hepatische und renale Kontrolle wichtig. Eine Myelosuppression, insbesondere Thrombozytopenie und Lymphozytopenie, ist dabei die häufigste Nebenwirkung des ansonsten meist gut verträglichen Temozolomid. Möglicherweise auftretende Übelkeit bzw. Erbrechen sollte mit 5-HT₃ Rezeptor Antagonisten wie Ondansetron behandelt werden, ein Exanthem mit Antihistaminika und Kortikosteroiden. Vor Behandlungsbeginn sollte möglichst ein Screening auf Hepatitis B erfolgen, da es zu einer Reaktivierung kommen kann. Eine weitere mögliche Nebenwirkung der Chemotherapie kann ein Anstieg der Leberenzyme sein, welcher jedoch meist reversibel ist [8, 61].

Eine weitere Behandlungsmodalität stellen Tumor-Therapie-Felder (TTF) dar. Mit TTF versucht man über elektrische Wechselfelder mit niedriger Spannung von 1-3 V/cm und einer Frequenz von 100- 300 kHz die sich teilenden Tumorzellen in der Metaphase zu stoppen und an der Vermehrung zu hindern [76]. Eine 695 Patienten umfassende Studie verglich dabei eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid nach STUPP Protokoll und diese mit zusätzlicher Anwendung von TTF. Das mittlere progressfreie Intervall konnte bei zusätzlicher TTF von 4 auf 6,7 Monate verlängert werden und das mittlere Gesamtüberleben um mehr als 4 Monate auf 20,9 Monate. Jedoch können Nebenwirkungen unter der Therapie vorkommen, besonders Hautreizungen traten häufig (52 %) auf [77]. Da die Haube bzw. die Pads mindestens 18 Stunden täglich auf dem rasierten Kopf getragen werden sollten, wurde eine mögliche Minderung der Lebensqualität des Patienten diskutiert mit Sorge um das Kosten-Nutzen Verhältnis dieser Therapie. Dabei zeigte sich jedoch, dass außer den Hautreizungen die Lebensqualität nicht signifikant schlechter war als in der Vergleichsgruppe ohne TTF [78]. Auch in den deutschen Leitlinien werden deshalb TTF als Behandlungsoption aufgeführt und von den Krankenkassen finanziert [79].

2.6.4. Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieansprechens

Zur Therapiebeurteilung und frühzeitigen Rezidiverkennung sollte alle 2 bis 3 Monate ein Kontroll-MRT erfolgen [80]. Zur radiologischen Beurteilung des

Therapieansprechens fanden bisher die McDonald Kriterien von 1990 Anwendung. Dabei wird unterschieden zwischen complete response (CR), partial response (PR), progressive disease (PD) und stable disease (SD) basierend auf der Tumorgroße [81]. Für diese Kriterien zeigten sich jedoch insbesondere in den letzten Jahren auch deutliche Limitationen, da nur kontrastmittelanreicherndes Gewebe beurteilt wird, was aber auch therapiebedingt sein kann. Andererseits werden aber auch nicht anreichernde Tumorbereiche außer Acht gelassen. Darauf aufbauend wurden die RANO Kriterien definiert, die heute international zur Anwendung kommen mit den gleichen Gruppen, aber umfangreicheren und angepassten Definitionen:

- Progress: ab einer 25%igen Zunahme des kontrastmittelaufnehmenden Tumors in der T1 Gewichtung, Zunahme der T2/ FLAIR Gewichtung, neu auftretende Tumore oder klinische Verschlechterung; eine alleinige medikamentöse Corticosteroidsteigerung ist nicht ausreichend
- Vollständige Remission: komplettes Verschwinden des kontrastmittelaufnehmenden Tumors in der T1 Gewichtung bei Aufnahmen mit mind. 4-wöchigem Abstand
- Partielle Remission: ab einer 50%igen Verkleinerung des kontrastmittelaufnehmenden Tumors in der T1 Gewichtung bei Aufnahmen mit mind. 4-wöchigem Abstand
- Stabile Erkrankung: weniger als eine 50%ige Verkleinerung oder 25%iges Wachstum des kontrastmittelaufnehmenden Tumors in der T1 Gewichtung [82]

Dabei ist ein Therapieversagen unbedingt von einem Pseudoprogress abzugrenzen, bei dem es bedingt durch die Therapie zu einer scheinbaren Größenzunahme des Tumors kommt. Therapiebedingt kommt es dabei vermutlich zu subakuten Entzündungsreaktionen oder bestrahlungsbedingten Nekrosen und dadurch zu einer vaskulären Permeabilitätssteigerung mit einer stärkeren Kontrastmittelaufnahme als Folge. Dieses Phänomen kann in 3 bis 35 % der Patienten beobachtet werden mit höherer Inzidenz bei simultaner Therapie oder größerer Strahlendosis und meist innerhalb von 3 Monaten nach Radio-Chemotherapie [83]. Zur Unterscheidung zwischen Pseudoprogression und Early-Treatment Progression und damit zur weiteren Therapieplanung stellte sich das Diffusions- und Perfusions-MRT als hilfreich heraus, jedoch auch mit bestimmter Limitation. Ein verminderter Blutfluss spricht für einen Pseudoprogress, bei gesteigertem kann jedoch keine eindeutige Aussage

getroffen werden und es sollte nur bei hoch symptomatischen Patienten eine Therapieumstellung erfolgen. Eine engmaschige Kontrolle ist erforderlich [8, 84].

2.6.5. Rezidivtherapie

Nach abgeschlossener Erstbehandlung kommt es fast unweigerlich zum Tumorprogress, durchschnittlich nach 5,5 bis 13 Monaten und davon fast zu 90 % im zuvor direkt bestrahlten „high dose“ Bereich. Mit dem Auftreten eines Rezidivs sinkt die Lebenserwartung im Durchschnitt auf unter 1 Jahr, meist mit schweren Symptomen [85].

Die Wahrscheinlichkeit der Lokalisation eines Rezidivtumors ist abhängig von Merkmalen des Ausgangstumors und damit auch dessen Therapieansprechen, wie oben bereits genauer ausgeführt. Bei gutem Therapieansprechen, simultaner Radiochemotherapie sowie MGMT-Promotormethylierung treten häufiger distale Rezidive auf. Von einer distalen Läsion wird dabei gesprochen, wenn das Rezidiv außerhalb des zuvor bestrahlten Bereiches liegt. MGMT-Promotor-methylierte Glioblastomen haben ein 31-42%iges Risiko dafür. Bei unmethylierten Tumoren tritt ein Rezidiv in über 90 % zentral oder in direkter Umgebung auf. Im Vergleich der Rezidivtumore, die nach 1 oder 2 Jahren auftraten, konnte eine Verdopplung der distalen Läsionen nachgewiesen werden (14 zu 28 %) [86]. Extrakranielle Metastasen sind sehr selten und kommen nur zu 0,4-2 % vor [87], was möglicherweise an der Blut-Hirn-Schranke liegt, die eine Barriere darstellt, welche eine extrakranielle Metastasierung erschwert. Hinzu kommt die kurze Überlebenszeit von Glioblastompatienten. Möglicherweise würden mehr extrakranielle Metastasen vorkommen, wenn die Patienten nicht bereits vorher verstorben wären. Dafür spricht, dass extrakranielle Metastasen häufiger bei einem längeren Überleben vorkommen. Die Metastasierung erfolgt in solchen Fällen vermutlich meistens über eine Gefäßinvasion [88].

In den EANO-Leitlinien sind die Empfehlungen zur Therapie bei Rezidiven nicht klar definiert. Eine erneute Operation kommt nur für 20 bis 30 % der Patienten in Frage, insbesondere bei symptomatischen Patienten mit gut abgrenzbarem Tumor und mehr als 6 Monaten seit dem letzten Eingriff oder bei symptomatischen Frührezidiven mit unzureichender Resektion beim vorangegangenen Eingriff. Weitere Studien sind nötig, um zu klären, welche Patientengruppen davon profitieren und um den Nutzen einer inkompletten Resektion zu klären. Wie bei der Primäroperation ist auch bei der

Rezidivoperation die komplette Resektion kontrastmittelaufnehmenden Tumorgewebes der inkompletten deutlich überlegen. Bei der Operation sollte deshalb die maximal mögliche Resektion angestrebt werden unter Beachtung, dass eine Re-Resektion eine höhere Komplikationsrate aufweist [61, 89]. Bei möglicher Operation zeigen Patienten jedoch ein signifikant längeres Überleben als ohne, weshalb diese Therapieoption individuell erwogen werden sollte [90].

Daneben stellt eine erneute Bestrahlung eine weitere Option dar, jedoch mit ähnlich limitierenden Faktoren. Verschiedene Regime stehen zur Auswahl. Welches das optimale Regime ist, bleibt bisher unklar, wobei die Entscheidung von einigen Faktoren wie Lokalisation und Größe des Tumors sowie dem Ausgangszustand des Patienten abhängt [85]. Bei kleinerem Tumolvolumen unter 12,5 ml kann nach dem Prinzip der Radiochirurgie das Gewebe mit 12 bis 15 Gy bestrahlt werden. Das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen, insbesondere der häufigsten Komplikation fast aller Bestrahlungstechniken, der Radionekrosen, kann bei diesen beiden Bedingungen unter 3,5 % gehalten werden. Das Overall Survival bei Rezidivglioblastomen reichte dabei von 7,5 bis 16 Monaten [91]. Bei größerem Volumen kommen eine hypofraktionierte stereotaktische oder eine konventionelle Bestrahlung in Frage, z.B. 25 bis 35 Gy Gesamtdosis mit 5 bzw. 3,5 Gy pro Einzeldosis [85]. Um auch hier das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen so klein wie möglich zu halten, haben Scoccianti et al. eine Handlungsempfehlung nach großer Metaanalyse erarbeitet. Bis zu einem Tumolvolumen von 35ml wird eine Bestrahlung mit 25 Gy zu je 5 Gy Einzeldosis und bis zu einem Tumolvolumen von 50ml wird eine Bestrahlung mit 36 Gy zu je 1,8 Gy Einzeldosis empfohlen [91].

Außerdem besteht die Möglichkeit einer systemischen Therapie mit erneuter Gabe von Temozolomid oder mit einem anderen „second-line“ Chemotherapeutikum sowie ein experimenteller Therapieversuch mit Bevacizumab. Eine erneute Therapie mit Temozolomid ist eine mögliche sinnvolle Option, wenn eine MGMT-Promotormethylierung und ein stabiler Befund von mehr als 5 Monaten seit der letzten Einnahme von Temozolomid vorliegen. In der Zweitlinientherapie kommt in Europa vor allem Lomustin (CCNU) zum Einsatz, da Bevacizumab hier keine Zulassung zur standardmäßigen Rezidivtherapie hat. Jedoch hat CCNU, wie Temozolomid auch, nur ein geringes Erfolgsversprechen bei unmethyliertem MGMT-Promotor. CCNU kann auch mit Procarbazin und Vincristin kombiniert werden, was als PCV-Regime

bezeichnet wird. Der Vorteil davon ist jedoch noch umstritten, da Vincristin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann und Procarbazin in der alleinigen Nutzung dem chemisch ähnlichen Temozolomid unterlegen war. An anderen Kombinationen wird deshalb weiter geforscht. Um möglichen Nebenwirkungen entgegen zu wirken, sollte CCNU mit einem Antiemetikum kombiniert werden und regelmäßige Blutkontrollen sind nötig, um insbesondere die am häufigsten auftretende Nebenwirkung, eine Thrombozytopenie, frühzeitig zu erkennen [63, 92].

In der CeTeG/ NOA-09 Studie wurde CCNU in Kombination mit Temozolomid bei neu diagnostizierten Glioblastomen untersucht und zeigte dort einen möglichen Vorteil. Aufgrund der recht kleinen Patientenzahl von nur 63 Patienten nach Stupp in der Kontrollgruppe sowie 66 im experimentellen Arm und einem ausgesprochen guten Ausgangszustand der Patienten sind jedoch weitere Studien nötig, um eine sichere Aussage dazu treffen zu können. In der CeTeG/ NOA-09 Studie nach Standard STUPP Protokoll behandelte Patienten mit MGMT-Promotormethylierung lebten im Durchschnitt 31,4 Monate [93, 94], bei gleicher Therapie waren es im Kontrollarm der CENTRIC EORTEC Studie von Stupp et al. (2014) 26,3 Monate [95] und bei Hegi et al. (2005) 21,7 Monate [38].

Bevacizumab, mit Handelsnamen Avastin [96], ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen VEGF gerichtet ist. Dadurch kann dieser nicht am VEGF-Rezeptor binden und ein Signal zum Wachstum und Erhalt von Tumorgefäßen wird unterbunden [97]. Typischerweise wird Bevacizumab simultan zu einer Chemotherapie wie beispielsweise mit CCNU oder einer kombinierten Radiochemotherapie gegeben [61]. In der Kombination mit CCNU konnte ein 2,7 Monate längeres progressfreies Intervall von insgesamt 4,2 Monaten [85] nachgewiesen werden. Da Patienten mit dieser Kombinationstherapie nach 6 Monaten selten einen Progress hatten, hat Bevacizumab in den USA und vielen anderen Ländern eine Zulassung zur Glioblastomtherapie. Das Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert und aufgrund der schwierigen Bestimmbarkeit des genauen Zeitpunktes eines Progresses und damit auch der schwierigen Beurteilung der Validität und Signifikanz hat es in der EU hierfür bisher keine Zulassung erhalten [63, 98]. Eine multizentrische französische Studie identifizierte etwa jeden 12. Patienten, der Bevacizumab als Rezidivtherapie erhielt, als einen Long-Responder, welcher 12 Monate nach erster Injektion progressfrei war. Sie haben mit durchschnittlich 31,1 Monaten ein signifikant längeres

Gesamtüberleben, was stark für das Potential von Bevacizumab für eine kleine Subpopulation spricht. Bisher konnte jedoch kein Merkmal identifiziert werden, um diese Patienten herauszufiltern, jedoch wird weiterhin am Einsatz von Bevacizumab und möglichen Kombinationen geforscht [99].

Bevacizumab kann als Alternative zu Steroidpräparaten und zur Symptomverbesserung, insbesondere wenn diese durch die Bestrahlung hervorgerufen werden, angewendet werden [79, 100]. Indirekt scheint Bevacizumab einen positiven Effekt auf die Lebensqualität zu haben, wenn benötigte Mengen an Corticosteroiden reduziert werden können [61, 96].

Eine weitere Option stellen zudem klinische Versuchsreihen mit vielen verschiedenen möglichen Therapieansätzen dar. Ein Ansatz ist die intratumorale Verabreichung von Vakzinen oder auch onkolytischen Viren [97]. Es gibt z.B. Untersuchungen mit PVSRIPO, einem attenuierten Polio-Rhinovirus Chimär, das vom Polioimpfstoff abgeleitet wurde. In ersten Studien konnte dabei ein längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden, wobei eine größere unabhängige Studie für weitere Aussagen dringend nötig ist [101].

Immun-Checkpoint Inhibitoren zeigen bei verschiedenen Tumoren großen Erfolg und auch in der Glioblastomtherapie wird an diesem Ansatz geforscht. Glioblastome mit hohem PD-L1 (Programmed cell death ligand 1), zeigten eine schlechtere klinische Prognose. Dieses Protein kann durch seine Bindung an bestimmten Rezeptoren eine Immunantwort z.B. über T-Zellen hemmen. Die Wirksamkeit verschiedener Medikamente, wie Pembrolizumab, Ipilimumab und Nivolumab wird aktuell untersucht, jedoch bisher mit ausbleibendem Erfolg und ein neuer Ansatz oder eine Kombinationstherapie sind voraussichtlich nötig [97]. Für den Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab gibt es zwar einzelne positive Case-Reports, jedoch bestand in klinischen Studien kein signifikanter Vorteil gegenüber Bevacizumab [102].

2.7. End-of-Life Phase

Unabhängig der verschiedenen multimodalen Ansätze zur Therapie von Glioblastomen ist bisher keine Heilung möglich. Deshalb gehört zum Ziel der Behandlung nicht nur eine Verlängerung der Lebenszeit, sondern auch eine möglichst langfristige Symptomkontrolle und Komplikationsvermeidung zum Erhalt der

Lebensqualität. Dies ist auch deshalb eine besondere Herausforderung, weil es zur doppelten Belastung durch allgemeine und neurologische Symptome der primär intrakraniellen Tumorerkrankung kommt.

Die End-of-Life Phase bezeichnet die Zeit vor dem Tod, in der die antitumorale Therapie keinen Erfolg mehr zeigt und es zur Verschlechterung der Symptome kommt. Einen genauen Beginn dafür festzulegen ist schwierig, rückwirkend betrachtet handelt es sich dabei meist um die letzten 3 Monate. Ziel einer Behandlung in diesem Stadium ist die palliative Versorgung mit Symptomlinderung und bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität so lange wie möglich, um letztendlich die Voraussetzungen für einen würdevollen Tod zu schaffen [103].

3 Monate vor dem Tod kommt es besonders zu motorischen (41,9 %) und kognitiven (38 %) Defiziten sowie in 39,5 % zu Kopfschmerzen und in 39 % zu Dysphasie. Auch epileptische Anfälle (37,6 %) und Somnolenz (24-31,2 %) sind häufig. Zu allgemeinen Symptomen einer Tumorerkrankung kommt es eher selten, Delirium und Inkontinenz treten jeweils in weniger als einem Viertel auf. Innerhalb der letzten Woche kommt es häufig noch einmal zu einer massiven Verschlechterung, besonders die Prävalenz von Somnolenz und Delirium verdoppelt sich fast und auch Dysphagie (14-24,5 %) und Inkontinenz (35,5-40 %) treten häufiger auf [103, 104]. Im Verlauf der Erkrankung erleiden bis zu 90 % einen epileptischen Anfall, allein innerhalb der letzten Woche haben 25,9-28 % mindestens einen Anfall. Die Intensität nimmt dabei nicht selten zu oder sie entwickeln sich de-novo und sind ein häufiger Grund für Re-Hospitalisierung [67, 103, 104]. Des Weiteren zeigten 8-67 % der Gliompatienten Verhaltens- oder Persönlichkeitsveränderungen, wobei diese große Spanne durch unterschiedliche Definitionen bzw. Einschlusskriterien sowie die drastische Zunahme kurz vor dem Tod, die wiederum nicht immer erfasst wird, erklärbar ist [105]. Aufgrund dieses großen Symptomkomplexes und zunehmender kognitiver Beeinträchtigung sollte bereits frühzeitig mit den Patienten über Advanced-Care-Planning gesprochen werden, um später den Wünschen des Patienten folgen zu können [106].

Als Medikamente zur Symptomkontrolle werden innerhalb der letzten 3 Monate besonders Steroide (82,8) und Antiepileptika (62,9 %) eingesetzt, wobei innerhalb der letzten Woche 5-10 % weniger davon eingenommen werden. Dafür steigt in dieser Zeit der Verbrauch von Opioiden und Sedativa um mehr als das Doppelte an auf 66,7 % und 34,2 % [103].

Eine sichere Aussage über die Todesursache ist schwierig. Viele der publizierten Autopsien stammen aus den 40er und 50er Jahren, jedoch hat sich seither viel an den Therapiemöglichkeiten geändert. In einer Studie von Silbergeld et al. aus dem Jahre 1991 wurde ein Teil der Verstorbenen autopsiert oder kraniotomiert, jedoch kam bei der Hälfte der Patienten mehr als eine Ursache in Frage [107]. Die häufigste Todesursache ist in etwa dreiviertel aller Fälle eine cerebrale Einklemmung z.B. in der Incisura tentorii, dem Foramen magnum oder subfalcin bei starker Mittellinienverschiebung aufgrund des erhöhten Hirndrucks. Weitere direkte Todesursachen sind u.a. epileptische Anfälle und Tumorblutungen, häufig vorkommende indirekte Ursachen sind beispielsweise Infektionen, Embolie und Medikamentennebenwirkungen [104, 107]. Bei 94 % der Patienten mit Glioblastomen steht die Todesursache im Zusammenhang mit dieser Diagnose. Zu den weiteren Ursachen zählen andere häufige Erkrankungen des höheren Lebensalters wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Infektionserkrankungen [108].

2.8. Ziele der Arbeit

Die prospektive Versorgungsforschungsstudie „Gliooutcome 2.0“ umfasst über einen Zeitraum von 13 Jahren, beginnend 2005, 580 histologisch gesicherte Patienten mit Glioblastomen mit primärer Behandlung am Universitätsklinikum Regensburg. Betrachtet wird dabei der klinische Verlauf mit funktionellem und onkologischem Patientenoutcome in Abhängigkeit der Therapie unter dem Gesichtspunkt bestimmter Tumormerkmale. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe von deskriptiver und vergleichender Statistik.

Aktuell stellt die größtmögliche Resektion, soweit diese sicher durchgeführt werden kann, den ersten Behandlungsschritt dar. Das Resektionsausmaß ist dabei ein wichtiger prognostischer Faktor. Aufgrund des infiltrativen Wachstumsmusters von Glioblastomen sowie dem unabdingbaren Erhalt der Funktionalität wichtiger Gehirnnareale ist eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors oft nicht möglich.

Fokus dieser Arbeit ist das Patientenoutcome nach Biopsie, inkompletter und kompletter Resektion bei gleichzeitiger Betrachtung der MGMT-Promotormethylierung. Dieser molekulare Marker hat maßgeblich Einfluss auf das Tumorverhalten unter Chemotherapie. So zeigt sich in unzähligen Studien ein längeres PFS und OS für methylierte Tumore, bei denen eine Chemotherapie mit

Temozolomid erfolgt. Gleichzeitig ist aber auch das Resektionsausmaß ein wichtiger Faktor für das Patientenoutcome. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, wie stark das Resektionsausmaß unter dem Einfluss des MGMT-Promotormethylierungsstatus das Patientenoutcome bestimmt. Die Überlegung dahinter war, dass Patienten mit MGMT-Promotor-methyliertem Tumor statistisch gesehen besser auf die Chemotherapie ansprechen als solche ohne und deshalb im Verhältnis weniger von der CR profitieren als die Patienten, bei denen nur eine IR möglich war. Bei Patienten mit CR war also die Hypothese, dass der Effekt der Promotormethylierung und das damit assoziierte bessere Ansprechen auf die Chemotherapie weniger stark ausgeprägt ist als bei IR. Zudem war die Annahme, dass eine IR im Vergleich zur Biopsie dann besonders wirksam ist, wenn der Tumor sensibel gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie ist.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Um die Forschungsfrage des Einflusses des Resektionsausmaßes bei Vorliegen sowie Fehlen einer MGMT-Promotormethylierung zu untersuchen, wurde eine retrospektive Analyse prospektiv am Universitätsklinikum Regensburg gesammelter Daten durchgeführt. Die Studie wurde mit Genehmigung des Ethikkomitees der Universitätsklinik Regensburg durchgeführt (Protokollnummer: 15-101-0065).

3.2. Datenerhebung

Im Rahmen der Datenerhebung wurden alle Patienten mit histopathologisch gesichertem Glioblastom WHO Grad IV, mit einer Erstvorstellung zwischen Januar 2005 bis einschließlich Dezember 2017 und primärer Glioblastomtherapie am Universitätsklinikum Regensburg, identifiziert und bei ausreichender Informationslage für die Forschungshypothese in das Patientenkollektiv aufgenommen. Als Primärpatienten wurden alle mit Erstdiagnose und solche mit extern durchgeführter Bildgebung oder stereotaktischer Biopsie am Glioblastom ohne weitere Resektion bzw. Therapie gewertet. Vorausgegangene Operationen oder Therapieversuche des Glioblastoms waren Ausschlusskriterien, Operationen an primär niedermalignen hirneigenen Neoplasien nicht, wenn die primäre Therapie des anschließenden sekundären Glioblastoms am Universitätsklinikum Regensburg erfolgte.

Folgende Charakteristika jedes Patienten wurden erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Komorbiditäten
- Medikamente bei Erstvorstellung
- Symptomatik bei Erstvorstellung

Soweit durchgeführt wurden prä- und postoperativ beim Erstauftreten sowie beim ersten Rezidiv und im Follow Up folgende Daten erfasst:

- KPI (vgl. Tab. 1: Karnofsky Performance Scale)
- Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS) (vgl. Tabelle 2)

- Hemiparese
- Aphasie
- Gesichtsfeldausfälle
- Hirnnervenausfälle
- Hirndrucksymptomatik

Um nicht nur das Vorhandensein oder das Fehlen der neurologischen Defizite, sondern auch eine quantitative Änderung in der Datenanalyse noch nachverfolgen zu können, wurde für die Symptomatik folgender Zifferncode eingeführt:

- 0 = Asymptomatisch oder nicht durch Tumor bedingt
- 1 = Verbesserung der Symptomatik innerhalb von 30 Tagen postoperativ
- 2 = Keine Veränderung in der Symptomatik
- 3 = Verschlechterung der Symptomatik

In der weiteren Therapie wurde das Resektionsausmaß (Biopsie, komplette und inkomplette Resektion), Komplikationen bei der Operation (Liquorfistel, Embolie, Stroke, Blutung, Infektion, epileptischer Krampfanfall), Radiotherapie und Chemotherapie (inklusive welcher spezifischen Chemotherapie und der Anzahl der Zyklen) ermittelt. Als Rezidiv wurde dabei jedes radiologisch bestätigte Lokalrezidiv bzw. die Progredienz des bestehenden Tumors gewertet, oder bei fehlender Bildgebung Hinweise auf ein Rezidiv, wie eine neurologische Symptomverschlechterung oder eine Steigerung der benötigten Steroide.

Zudem wurde der Zeitpunkt jedes weiteren Rezidivs und der Zeitpunkt des Todes vermerkt, sowie die Ursache und Tumorabhängigkeit versucht zu ermitteln, wobei sich dabei aber erhebliche Lücken in der Dokumentation herausstellten.

Zudem wurden die nachfolgenden Tumorparameter jeweils erhoben:

- Lokalisation
- Seite
- MGMT-Promotormethylierung: Vorhandensein und quantitative Bestimmung
- IDH-Mutation
- Ki-67 Index bzw. MIB

3.3. Beurteilung des Patientenstatus

Die Beurteilung der Performance erfolgte mithilfe des in der Hämatologie-Onkologie weit verbreiteten KPI. Dieser bildet auf einer linearen Skala die Fähigkeiten des Patienten im Alltag und mögliche benötigte Hilfestellungen ab (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Karnofsky Performance Scale

KPI	Performance
100 %	Keine Beschwerden. Keine Zeichen der Krankheit.
90 %	Fähig zu normaler Aktivität. Kaum oder geringe Symptome.
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung häufig benötigt.
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod.

Zur Quantifizierung der neurologischen Performance wurde der MRC-NPS genutzt (siehe Tab. 2) [109].

Tab. 2: MRC-NPS [109]

MRC-NPS	Performance
1	Keine neurologischen Defizite
2	Leichtes neurologisches Defizit bei noch adäquater Funktion
3	Neurologisches Defizit verursacht mäßige Funktionseinschränkung, z.B. Bewegung von Gliedmaßen nur mit Schwierigkeiten, mäßige Dysphasie, Parese und visuelle Störungen
4	Neurologisches Defizit verursacht schwerwiegende Funktionseinschränkung, z. B. Unfähigkeit zur Bewegung von Gliedmaßen, Vergröberung der Sprache, Sehstörungen
5	Keine brauchbare, bewusst einsetzbare Funktion

3.4. Statistische Analyse der Daten

Alle zu untersuchenden und essenziellen Patientendaten wurden mit dem Programm Filemaker Pro einheitlich zusammengefasst. Für die statistischen Auswertung wurden sie anschließend in Stata Version 16 importiert und mit Sigma Plot 10.0 die dazugehörigen Diagramme erstellt. Als signifikant wurde ein P-Wert kleiner 0,05 gewertet.

Für die kategoriellen Variablen wurden die Daten in absoluter und relativer Häufigkeit erfasst, für die numerischen bzw. quantitativen Variablen wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Minimum sowie Maximum bestimmt.

Anschließend wurden diese Variablen mittels Log-Rank-Test bezüglich ihres Einflusses auf PFS und OS getestet und bei Signifikanz auf ihre Unabhängigkeit mittels multivariabler Cox-Regressionsanalyse überprüft. Zudem wurde der Effekt in Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen grafisch dargestellt.

Zur Untersuchung eines signifikanten Einflusses des Resektionsausmaßes auf das Therapieergebnis wurden des Weiteren Chi-Quadrat (χ^2) Tests durchgeführt.

Für den Einfluss von MGMT-Promotormethylierung und Resektionsausmaß zusammen auf das PFS und OS wurde des Weiteren der Interaktionseffekt (Moderatoreffekt) bestimmt und jeweils in einer Grafik dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Demografische Verteilung

Insgesamt wurden unter den oben genannten Ausschlussfaktoren 580 Patienten in die Analyse einbezogen. Davon waren 248 weiblich und 332 männlich, was einer Verteilung von 42,8 % zu 57,2 % entspricht. Das durchschnittliche Alter lag bei 66,7 Jahren mit einem Median von 64,7 Jahren. Auf der 1. Perzentile lag das Alter bei 26,4 Jahren, auf der 99. Perzentile bei 85,7 Jahren, wobei 25% der Patienten älter als 73,1 Jahre waren.

4.2. Tumorcharakteristika

3,5 % der untersuchten Tumore wiesen eine IDH1-Mutation auf. Der mediane MIB lag bei 25, mit einem Mittelwert von 26,2 und einer Standardabweichung von 15,5. Eine MGMT-Promotormethylierung lag bei 208 Patienten oder 35,9 % vor. Bei 243 Patienten oder 41,9 % lag keine Promotormethylierung vor und für die restlichen 22,2 % fehlten die Angaben dazu. Quantitativ lag die MGMT-Promotormethylierung bei durchschnittlich 22,7 mit einer Standardabweichung von 32,8. Glioblastome kamen etwas häufiger rechts als links vor, 50,2 % waren in der rechten Hemisphäre lokalisiert und 43,5 % in der linken. Nur 6,4 % hatten ein bilaterales Auftreten. Die häufigsten Lokalisationen waren im frontalen Hirnappen mit 24,7 % und temporal mit 29,6 %. Eine lappenübergreifende Lokalisation, die bei der infiltrativen Natur der Glioblastoms durchaus zu erwarten ist, trat fronto-temporal in 6,7 % und fronto-parietal in 3,5 % der Fälle auf. Seltener waren parietale (13,6 %), occipitale (4,7 %) und multilokuläre Tumore (11,6 %), alle weiteren Lokalisationen machten zusammen 5,7 % aus (vgl. Abb. 3. zur quantitativen Verteilung der Tumorlokalisation).

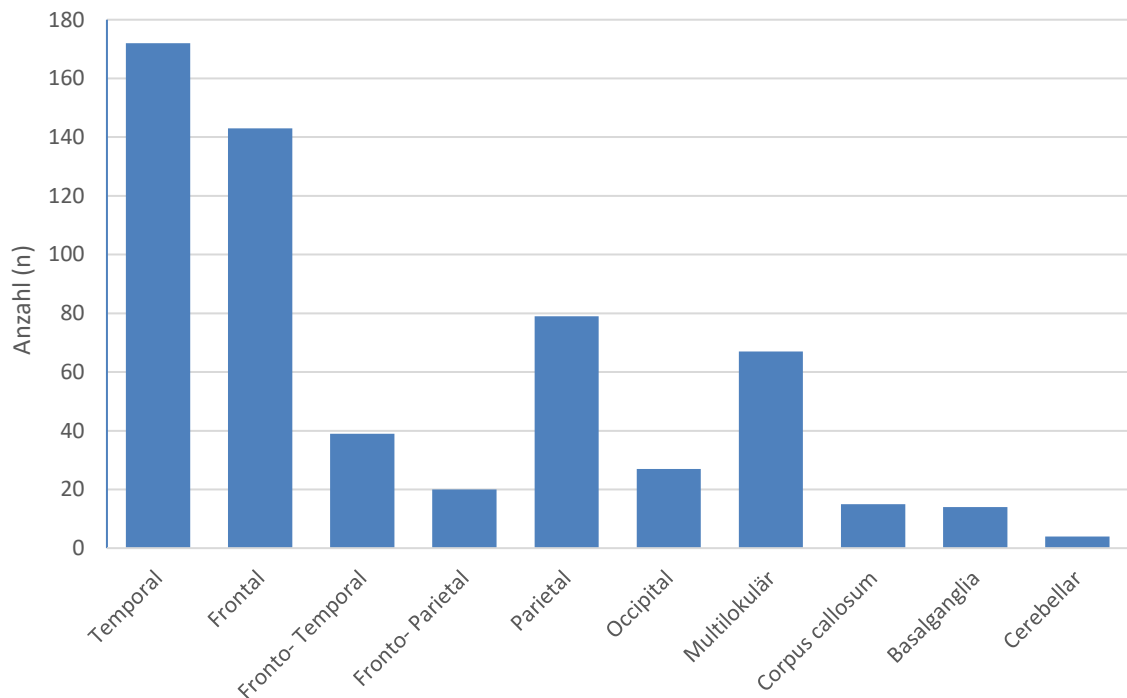


Abb. 3: Verteilung der Tumorlokalisation

4.3. Ausgangszustand

Präoperativ stellten sich die Patienten in sehr unterschiedlichen Ausgangszuständen vor. Der KPI hatte eine Spannweite von 10 bis 100 mit einem Median bei 80.

Die Spannweite der MCR-NPS lag über die komplette mögliche Skala verteilt von 1 bis 5 und einem medianen Wert von 2. 143 Patienten (24,8 %) hatten einen MCR-NPS von 1, 300 (52 %) von 2 und 109 Patienten (18,9 %) einen von 3. Ein noch schlechterer Ausgangszustand lag nur selten vor, 21 Patienten (3,6 %) hatten einen Wert von 4 und 4 Patienten (0,7 %) erreichten auf der MCR-NPS eine 5.

4.4. Initiale Symptompräsentation

Aufgrund des schnellen Wachstums von Glioblastomen fallen diese Tumore nur sehr selten als Zufallsbefund auf, meistens stellen sich die Patienten mit einem oder mehreren Symptomen vor. Mehrfachnennungen waren deshalb in unserem Studiendesign möglich. Präoperativ eine Hemiparese hatten 140 Patienten (24,2 %), eine Aphasie 142 (24,5 %) und einen Gesichtsfeldausfall 69 (11,9 %). Weitere Hirnnervendefizite wiesen 109 Patienten (18,8 %) auf, Zeichen erhöhten Hirndrucks

ebenfalls 109 Patienten (18,8 %) und einen epileptischen Krampfanfall hatten 173 Patienten (29,8 %).

4.5. Resektion

Von den 580 Patienten erhielten 139 (24 %) lediglich die Biopsie. Bei 124 Patienten (21,4 %) konnte der Tumor komplett entfernt werden, bei den übrigen 317 (54,7 %) nur inkomplett.

Resektions- oder allgemein operationsbedingte oder postoperative Komplikationen traten dabei zu 14 % auf, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Am häufigsten traten intrakranielle hämorrhagische Ereignisse mit 4,3 % und Liquorfisteln mit 4,1 % auf. Seltener waren Epilepsien (2,6 %), Wundinfektionen (2,4 %), Hirninfarkte (1,4 %) und Embolien (0,9 %). Die Mortalitätsrate, definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ, lag bei 3,9 %, wovon mehr als die Hälfte bei biopsierten Patienten auftrat (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Operative und postoperative Komplikationen

Art der Komplikation	Anzahl
Intrakranielle Blutung/ Hämatom	25 (4,3 %)
Liquorfistel/ Liquorkissen	24 (4,1 %)
Epileptischer Anfall	15 (2,6 %)
Infektion/ Wundheilungsstörung	14 (2,4 %)
Hirninfarkt	8 (1,4 %)
Embolie	5 (0,9 %)
Tod	22 (3,9 %)

4.6. Postoperative Ergebnisse

4.6.1. Postoperative Performance

Die Performance der Patienten wurde postoperativ noch einmal beurteilt und nach Verbesserung, Verschlechterung oder Beständigkeit eingeteilt, abhängig vom jeweiligen Resektionsausmaß.

Der KPI postoperativ reichte von 0 bis 100. Bei den 128 Biopsiepatienten hatten postoperativ 15 (11,7 %) eine Verbesserung, 96 (75 %) einen stabilen Befund und 17 (13,3 %) eine Verschlechterung. Bei den 282 Patienten mit IR hatten 105 (37,2 %) eine Verbesserung, 135 (47,9 %) einen stabilen Befund und 42 (14,9 %) eine Verschlechterung. Bei den 104 Patienten mit CR hatten 42 (40,4 %) eine Verbesserung, 53 (51 %) einen stabilen Befund und 9 (8,7 %) eine Verschlechterung. Im Vergleich des postoperativen KPIs aller drei Resektionsausmaße miteinander bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$), wohingegen sich zwischen der inkompletten und kompletten Resektion kein signifikanter Unterschied zeigte ($p=0,274$).

Auch im MRC-NPS zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Von den Patienten mit Biopsie zeigten 12 (10,8 %) eine Verbesserung, 89 (80,2 %) einen gleichbleibenden Befund und 10 (9 %) eine Verschlechterung. Bei der IR kam es bei 59 Patienten (24,6 %) zu einer Verbesserung, bei 164 (68,3 %) blieb der Befund stabil und bei 17 (7 %) kam es zu einer Verschlechterung. Von der CR profitierten 17 Patienten (20,5 %) mit einer Symptomverbesserung, 63 (75,9 %) hatten einen stabilen Befund und bei 3 (3,6 %) kam es zu einer Verschlechterung. Wie beim KPI war zwischen den drei Therapien ein signifikanter Unterschied im MRC-NPS ($p=0,03$), zwischen der kompletten und inkompletten Resektion bestand im Therapieergebnis aber auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,343$). In der nachfolgenden Abb. 4 sind diese Ergebnisse noch einmal veranschaulicht.

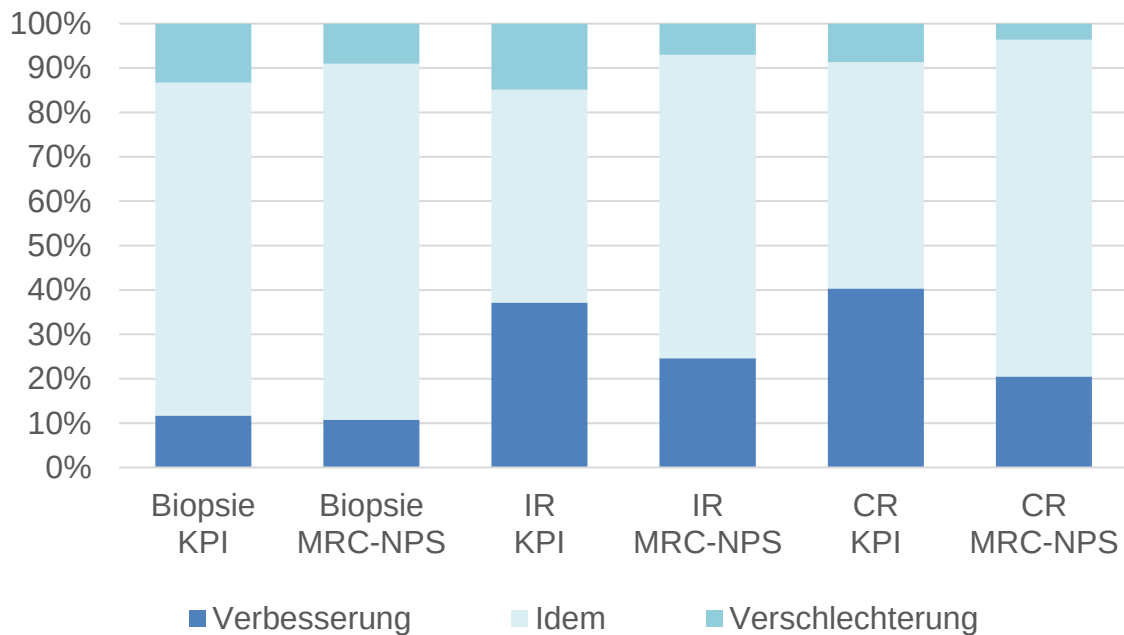


Abb. 4: Postoperative Performanceänderung

4.6.2. Änderungsrate der funktionellen Defizite

Die bei Erstvorstellung bzw. präoperativ genannten neurologischen Symptome wurden auch postoperativ noch einmal beurteilt und in Verschlechterung, Idem, Verbesserung und komplette Symptommfreiheit eingeteilt. Es zeigt sich außer für die Hemiparese mit 12,9 % für alle anderen untersuchten Symptome nur eine geringe Verschlechterungsrate von unter 6 %. Am häufigsten profitiert haben Patienten mit Hirndrucksymptomatik sowie Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit einer Verbesserung bzw. kompletten Symptommfreiheit in 92,7 % sowie 86,7 %. Bei der Aphasie und den Hirnnervenausfällen konnte dies in ca. 50 % erreicht werden. Tab. 4 zeigt den prozentualen Anteil der Auswirkungen postoperativ für alle präoperativ festgestellten funktionellen Defizite.

Tab. 4: Änderungsrate der präoperativ bestehenden funktionellen Defizite

Defizit	Symptomfrei	Besser	Idem	Schlechter
Hemiparese	5,7 %	31,4 %	50,0 %	12,9 %
GF-Ausfall* ¹	4,4 %	27,5 %	62,3 %	5,8 %
Aphasie	5,6 %	43,0 %	45,8 %	5,6 %
HN-Ausfall* ²	15,0 %	32,3 %	49,6 %	3,1 %
ICP* ³	78,0 %	14,7 %	6,4 %	0,9 %
Krampfanfall	86,7 %	-	13,3 %	-

*¹ Gesichtsfeldausfall, *² Hirnnervenausfall, *³ Hirndrucksymptomatik

Diese neurologischen Symptome wurden auf ihre Abhängigkeit vom Resektionsausmaß getestet. Dafür wurden sowohl die Biopsie, CR und IR auf Signifikanz getestet als auch nur IR und CR. Die Ergebnisse sollen nachfolgend für die einzelnen Symptome dargestellt werden. Die Prozentangaben beziehen sich dabei immer auf eine Zeile, entsprechend einem Resektionsausmaß bzw. der Summe.

Außerdem erfolgte zu den einzelnen fokalneurologischen Defiziten eine Analyse der postoperativen Verschlechterungen, unabhängig vom präoperativen Zustand. Dementsprechend sind in dieser Analyse auch Patienten enthalten, die präoperativ symptomfrei waren und postoperativ unter einer Ausfallerscheinung bzw. Symptomen litten. Diese zeigten sich für alle untersuchten Defizite unabhängig vom Ausmaß der Resektion.

4.6.3. Hemiparese

Von den 140 Patienten mit präoperativ bestehender Hemiparese zeigt Tab. 5 die postoperativen Ergebnisse. Für die Biopsie und die IR zeigte die Hemiparese am häufigsten einen stabilen Befund mit 69,2 % und 41,7 %. Die kleine Gruppe von 16 Patienten, die präoperativ eine Hemiparese aufwies und bei denen eine komplette Resektion möglich war, profitierte am meisten und zeigte in 68,7 % eine Symptomverbesserung.

Tab. 5: Hemiparese - Outcome abhängig von EOR

EOR	Symptomfrei	Besser	Idem	Schlechter	Summe
Biopsie	3 (5,8 %)	8 (15,4 %)	36 (69,2 %)	5 (9,6 %)	52 (100 %)
IR	4 (5,5 %)	26 (36,1 %)	30 (41,7 %)	12 (16,7 %)	72 (100 %)
CR	1 (6,3 %)	10 (62,4 %)	4 (25,0 %)	1 (6,3 %)	16 (100 %)
Summe	8 (5,7 %)	44 (31,4 %)	70 (50,0 %)	18 (12,9 %)	140 (100 %)

Die Hemiparese ist das einzige neurologische Symptom, bei dem sowohl zwischen Biopsie, IR und CR ein signifikanter Unterschied bestand als auch zwischen IR und CR mit einem Signifikanzwert von 0,005 sowie 0,0247.

In dem oben beschriebenen Patientenkollektiv sind nur Patienten mit präoperativ bestehender Hemiparese enthalten, wobei von 140 Patienten 18 eine Verschlechterung hatten. Von allen insgesamt 580 behandelten Patienten hatten 50 eine Verschlechterung, wovon 16 auf die Biopsie entfallen, 27 auf die IR und 7 auf die CR. Ein signifikanter Unterschied bestand dabei zwischen den drei Gruppen nicht ($p=0,238$).

4.6.4. Gesichtsfeldausfall

Am seltensten wiesen Patienten präoperativ einen Gesichtsfeldausfall auf mit 69 Betroffenen. Diesen behielten, unabhängig von der Behandlungsmethode, die meisten auch mit über 50 % (vgl. Tab. 6). Ein signifikanter Unterschied bestand nur, wenn man alle drei Resektionsausmaße vergleicht mit einem Signifikanzwert von 0,0173. Ein Unterschied zwischen kompletter und inkompletter Resektion bestand dahingegen fast gar nicht bei einem Signifikanzwert nahe 1 ($p=0,817$).

Tab. 6: Gesichtsfeldausfall - Outcome abhängig von EOR

EOR	Symptomfrei	Besser	Idem	Schlechter	Summe
Biopsie	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (100 %)	0 (0 %)	11 (100 %)
IR	2 (5,1 %)	14 (35,9 %)	21 (53,9 %)	2 (5,1 %)	39 (100 %)
CR	1 (5,3 %)	5 (26,3 %)	11 (57,9 %)	2 (10,5 %)	19 (100 %)
Summe	3 (4,4 %)	19 (27,5 %)	43 (62,3 %)	4 (5,8 %)	69 (100 %)

Die Verschlechterungsrate aller Patienten, also auch derer ohne präoperative Symptome, lag bei 2,9 %. Von diesen 17 Patienten erhielt einer eine Biopsie, 11 eine inkomplette und 5 eine komplette Resektion. Ein signifikanter Unterschied bestand dabei aber nicht ($p=0,198$).

4.6.5. Aphasie

Für die Aphasie zeigten die Biopsie und CR einen Modus beim stabilen Befund mit 77,1 % sowie 52,3 %, für die IR lag er bei der Symptomverbesserung bei 55,8 %. Dabei hatte die IR mit 7 % aber auch eine leicht höhere Verschlechterungsrate als die anderen beiden mit 2,9 % bei der Biopsie und 4,8 % bei der CR (vgl. Tab. 7). Ein signifikanter Unterschied bestand nur im Vergleich aller drei Resektionsausmaße mit einem p-Wert von 0,001. Zwischen der kompletten und inkompletten Resektion bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,352$).

Tab. 7: Aphasie - Outcome abhängig von EOR

EOR	Symptomfrei	Besser	Idem	Schlechter	Summe
Biopsie	2 (5,7 %)	5 (14,3 %)	27 (77,1 %)	1 (2,9 %)	35 (100 %)
IR	5 (5,8 %)	48 (55,8 %)	27 (31,4 %)	6 (7,0 %)	86 (100 %)
CR	1 (4,8 %)	8 (38,1 %)	11 (52,3 %)	1 (4,8 %)	21 (100 %)
Summe	8 (5,6 %)	61 (43,0 %)	65 (45,8 %)	8 (5,6 %)	142 (100 %)

Auch für die Verschlechterungsrate bezogen auf alle Patienten bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,397$). Von den 27 Patienten, die von 580 eine Symptomverschlechterung hatten, erhielten 4 eine Biopsie, 18 eine IR und 5 eine CR.

4.6.6. Hirnnervendefizite

Hirnnervendefizite zeigten sich unter einer Biopsie meist stabil mit 70,7%. Bei der IR und der CR kam es ähnlich oft zu einer Verbesserung bzw. sogar zu einem Verschwinden der Symptome in 59 % sowie 52 %. Etwa 40% der Patienten dieser beiden Gruppen hatten ein vergleichbares Defizit zum präoperativen Zustand. Die Rate an Verschlechterung war bei der CR etwas höher mit 8 % im Vergleich zu 2,5 % bei Biopsien und 1,7 % bei IR (vgl. Tab. 8). Ein signifikanter Unterschied bestand im Vergleich aller drei Gruppen ($p=0,033$), wohingegen zwischen der CR und der IR keiner bestand ($p=0,481$).

Tab. 8: Hirnnervendefizite - Outcome abhängig vom EOR

EOR	Symptomfrei	Besser	Idem	Schlechter	Summe
Biopsie	3 (7,3 %)	8 (19,5 %)	29 (70,7 %)	1 (2,5 %)	41 (100 %)
IR	11 (18,0 %)	25 (41,0 %)	24 (39,3 %)	1 (1,7 %)	61 (100 %)
CR	5 (20,0 %)	8 (32,0 %)	10 (40,0 %)	2 (8,0 %)	25 (100 %)
Summe	19 (15,0 %)	41 (32,3 %)	63 (49,6 %)	4 (3,1 %)	127 (100 %)

Auch für die Verschlechterungsrate bezogen auf alle Patienten bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,663$). Von diesen 16 Patienten erhielten 5 eine Biopsie, 7 eine inkomplette und 4 eine komplette Resektion.

4.6.7. Hirndrucksymptomatik

Im Falle einer präoperativ bestehenden Hirndrucksymptomatik konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Eine komplette Symptomfreiheit bestand bei 84,7 % und 73,9 % bei inkompletter und kompletter Resektion und eine Besserung bei 8,3 % (IR) bzw. 21,7 % (CR). Es zeigten auch die biopsierten Patienten eine Besserung in 35,7 %

und eine Symptombfreiheit in 50 %, bei insgesamt jedoch sehr wenigen Patienten in dieser Gruppe. Zudem ist anzunehmen, dass bei der akuten Lebensbedrohlichkeit, die mit einer Hirndrucksymptomatik einhergeht, weitere therapeutische Maßnahme ergriffen wurden, welche die Ergebnisse erklären könnten. Der Signifikanzwert lag bei 0,09 im Vergleich aller drei Gruppen und bei 0,345 im Vergleich der beiden Resektionen und damit beide Male über dem Signifikanzniveau. Tab. 9 veranschaulicht diese Ergebnisse nachfolgend noch mal. Zu einer Verschlechterung der Hirndrucksymptomatik bei Patienten ohne präoperative Anzeichen kam es nicht. Bei den Patienten mit Symptomen war eine Messung einer Verschlechterung nicht sinnvoll möglich.

Tab. 9: Hirndrucksymptomatik - Outcome abhängig von EOR

EOR	Symptombfrei	Besser	Idem	Schlechter	Summe
Biopsie	7 (50,0 %)	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	0 (0 %)	14 (100 %)
IR	61 (84,7 %)	6 (8,3 %)	4 (5,6 %)	1 (1,4 %)	72 (100 %)
CR	17 (73,9 %)	5 (21,7 %)	1 (4,4 %)	0 (0 %)	23 (100 %)
Summe	85 (78,0 %)	16 (14,7 %)	7 (6,4 %)	1 (0,9 %)	109 (100 %)

4.6.8. Krampfanfall

Fast 30 % der Patienten hatten präoperativ einen Krampfanfall, wovon postoperativ fast alle anfallsfrei waren. Im Falle einer Biopsie verbesserte sich der Zustand in 79,4 % und im Falle einer Resektion zu 88,3 % (IR) bzw. 88,9 % (CR) (siehe Tab. 10). Die für alle drei Gruppen sehr ähnlichen Ergebnisse, insbesondere die guten Ergebnisse der Biopsie, wo keine maßgebliche Massenreduktion stattfindet, können mit der Verordnung von Antiepileptika erklärt werden, die fast jeder Patient nach epileptischem Anfall erhielt. Eine Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Resektionsausmaßen zeigte keinen ($p = 0,375$) Unterschied im Vergleich aller drei Operationsmethoden miteinander und im Vergleich der kompletten und inkompletten Resektion zeigte sich ein fast identisches Therapieergebnis mit einem Signifikanzwert nahe 1 ($p = 0,919$).

Tab. 10: Krampfanfall - Outcome abhängig von EOR

EOR	Besser	Idem	Summe
Biopsie	27 (79,4 %)	7 (20,6 %)	34 (100 %)
IR	83 (88,3 %)	11 (11,7 %)	94 (100 %)
CR	40 (88,9 %)	5 (11,1 %)	45 (100 %)
Summe	150 (86,7 %)	23 (13,3 %)	173 (100%)

4.7. Adjuvante Therapie

Für 529 Patienten lagen Informationen zur weiteren Behandlung vor. Davon erhielten 410 (77,5 %) eine Bestrahlung und 405 (76,6 %) eine Chemotherapie. Am häufigsten kam dabei in 71,8 % bei 380 Patienten Temozolomid zum Einsatz, seltener Bevacizumab (2,8 %), CCNU (0,6 %), CeTeG (0,8 %), Enzastaurin (0,4 %) und Nivolumab (0,2 %). Von den insgesamt 580 Patienten waren 83 oder 14,3 % in der primären Tumorthherapie in eine klinische Studie integriert. Die detaillierte Auflistung der einzelnen Studien und die Anzahl der jeweiligen Teilnehmer zeigt Tab. 11.

Tab. 11: First-Line Studien

Studie	RNOP 09	Glarius	CeTeG	NOA 08	Centric	Nivolumab	Andere
Anzahl	29 (34,9 %)	14 (16,9 %)	11 (13,3 %)	9 (10,8 %)	8 (9,6 %)	4 (4,8 %)	8 (9,6 %)

4.8. Rezidivtherapie

Informationen zum weiteren Vorgehen bei erstem Rezidiv gab es zu 507 Patienten. Davon erhielten 305 oder 60,2 % eine Zweitlinien-Therapie.

Eine erneute Operation wurde bei 101 (20 %) Patienten vorgenommen. Dabei konnte bei 45 (8,9 %) Patienten eine CR erreicht werden und bei 53 (10,5 %) eine IR. 3 (0,6 %) Patienten hatten eine erneute Biopsieentnahme. Eine erneute Radiatio wurde bei 70 (12,3 %) Patienten durchgeführt. 261 (52,3 %) von 499 Patienten erhielten eine Chemotherapie, wobei am häufigsten eine Temozolomid-Rechallenge bei 135

(27,1 %) Patienten, PC bei 70 (14,0 %) und CCNU bei 29 (5,8 %) eingesetzt wurde. Des Weiteren wurden ACNU (n= 12), Irinotecan (n= 5), Gleevec (n= 4), Epothelione (n= 3), ABT-414 (n= 2) und Bevacizumab (n= 1) verwendet.

6,9 % der Patienten nahmen an klinischen Studien zur Rezidivtherapie teil.

4.9. Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben

Das PFS lag auf alle 580 Patienten gemittelt bei 9,36 Monaten, das Gesamtüberleben bei 15,36 Monaten. Beide werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, welche in univariaten Analysen auf ihre Signifikanz überprüft wurden. Danach muss jedoch noch zwischen sogenannten unabhängigen Variablen und den abhängigen, sogenannten Confoundern, unterschieden werden. Deshalb wurde zur Prüfung etwaiger gegenseitiger Abhängigkeiten der signifikanten Faktoren eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt.

Keinen signifikanten Einfluss auf das PFS hatten Alter ($p=0,759$), betroffene Hemisphäre ($p=0,1106$), Lokalisation ($p=0,8849$), IDH-Mutation ($p=0,8793$) und der quantitative MGMT ($p=0,28$). Der KPI und die postoperative Chemo stellten sich, obwohl sie einzeln betrachtet signifikant das PFS beeinflussten ($p=0,001$ und $p=0,0458$), in der COX-Regressionsanalyse als abhängige Faktoren heraus. MGMT, EOR und postoperative Bestrahlung zeigten sich als unabhängige signifikante Faktoren, die das PFS beeinflussen.

Wie auch auf das PFS, hatten Alter ($p=0,991$), IDH-Mutation ($p=0,1969$) und quantitativer MGMT ($p=0,703$) keinen signifikanten Einfluss auf das OS. Die Hemisphäre und Lokalisation waren einzeln betrachtet zwar signifikante Faktoren für die Überlebenszeit ($p=0,0001$), zeigten sich in der COX-Regressionsanalyse aber als Confounder. KPI und postoperative Chemotherapie waren für das OS im Gegensatz zum PFS unabhängige Faktoren. MGMT-Status, EOR und postoperative Radiatio waren, wie beim PFS, auch für das OS signifikante ($p=0,001$) und unabhängige Faktoren.

In der folgenden Tab. 12 sind die einzelnen Einflussfaktoren auf PFS und OS noch einmal mit ihrem Signifikanzwert (p-Wert) und der Prüfung auf ihre Unabhängigkeit (unabhängig) aufgelistet.

Tab. 12: Einflussfaktoren auf PFS und OS

	PFS		OS	
	p-Wert	unabhängig	p-Wert	unabhängig
Alter	0,759	-	0,991	-
Hemisphäre	0,1106	-	0,0001	0,813
Lokalisation	0,8849	-	0,0001	0,081
IDH-Mutation	0,8793	-	0,1969	-
Quantitativer MGMT	0,280	-	0,703	-
KPI	0,001	0,557	0,001	0,001
Post-OP Chemo	0,0458	0,254	0,0001	0,001
MGMT	0,0001	0,001	0,0001	0,020
EOR	0,0109	0,001	0,0001	0,001
Post-OP	0,0084	0,002	0,0001	0,001

Zu den signifikanten Einflussfaktoren mit einem Signifikanzwert kleiner 0,05 und einem unabhängigen Effekt, also ohne Confoundern, erfolgt eine genauere Darstellung ihrer Bedeutung auf PFS sowie OS.

Patienten mit MGMT-Promotormethylierung hatten im Durchschnitt ein PFS von 12,1 Monaten, solche ohne nur 7,4 Monate und bei fehlender Information lag es ähnlich zu letzterem bei 8,7 Monaten. Dargestellt wird die Abhängigkeit des PFS vom MGMT-Status in der nachfolgenden Abb. 5.

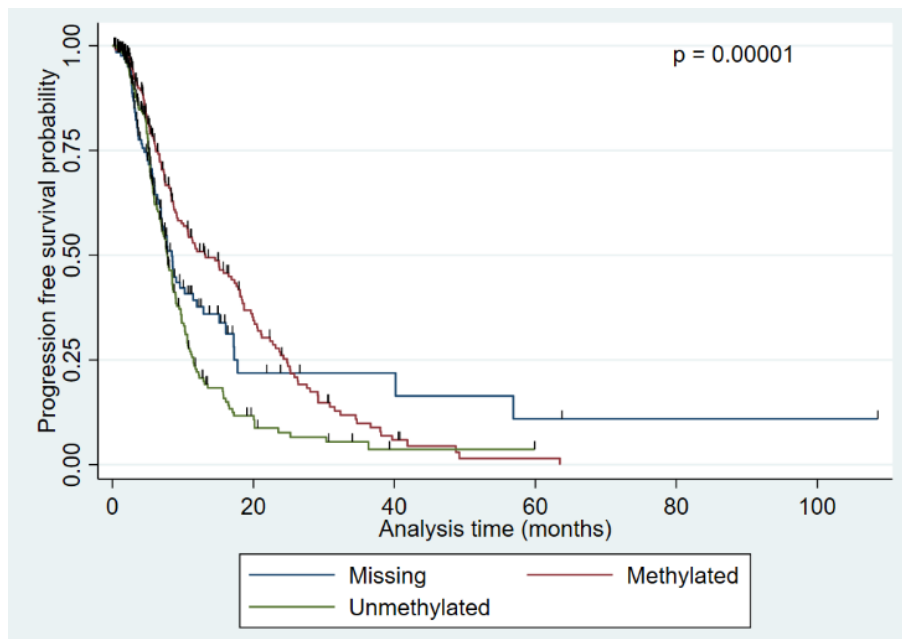


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS abhängig vom MGMT-Status

Abb. 6 verdeutlicht den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das PFS. Das PFS lag bei biopsierten Patienten bei 6 Monaten im Durchschnitt, bei IR bei 8,9 Monaten und bei einer CR bei 14,2 Monaten und war damit unabhängig und signifikant.

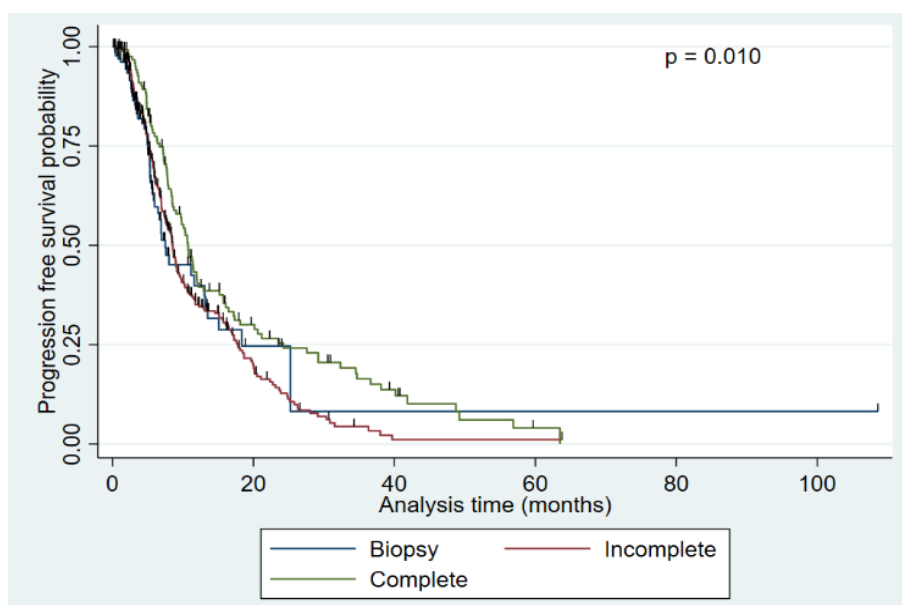


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Resektionsausmaß

Der Einfluss einer primären Bestrahlung auf das PFS ist ebenfalls signifikant und unabhängig mit im Mittel 4,7 Monaten ohne zu 10,5 Monaten mit Bestrahlung (siehe Abb. 7).

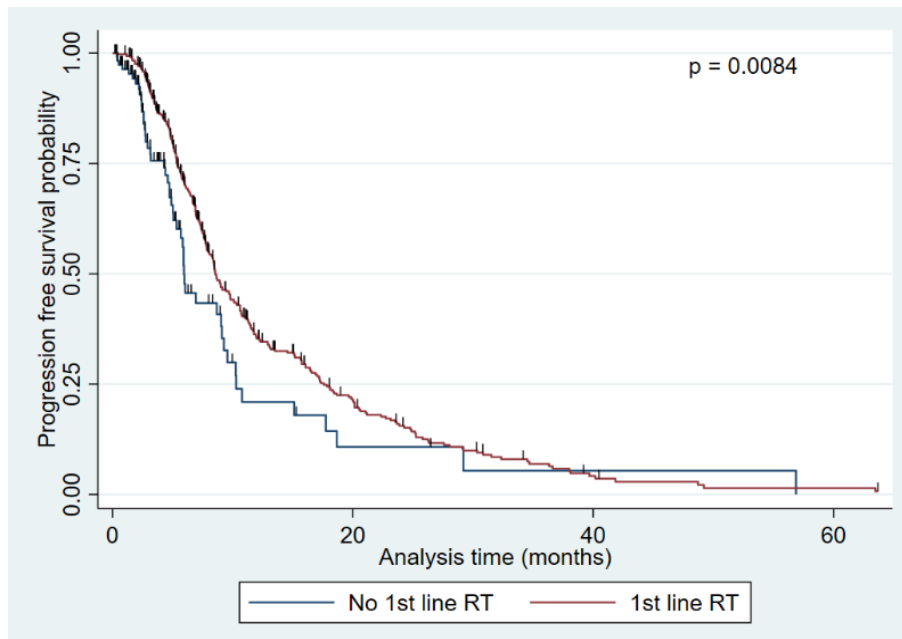


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Radiatio

Beim Gesamtüberleben zeigte sich der präoperative KPI als signifikanter Faktor mit einem Signifikanzwert von 0,001, unabhängig anderer Faktoren ($p=0,0001$) (vgl. Abb. 8).

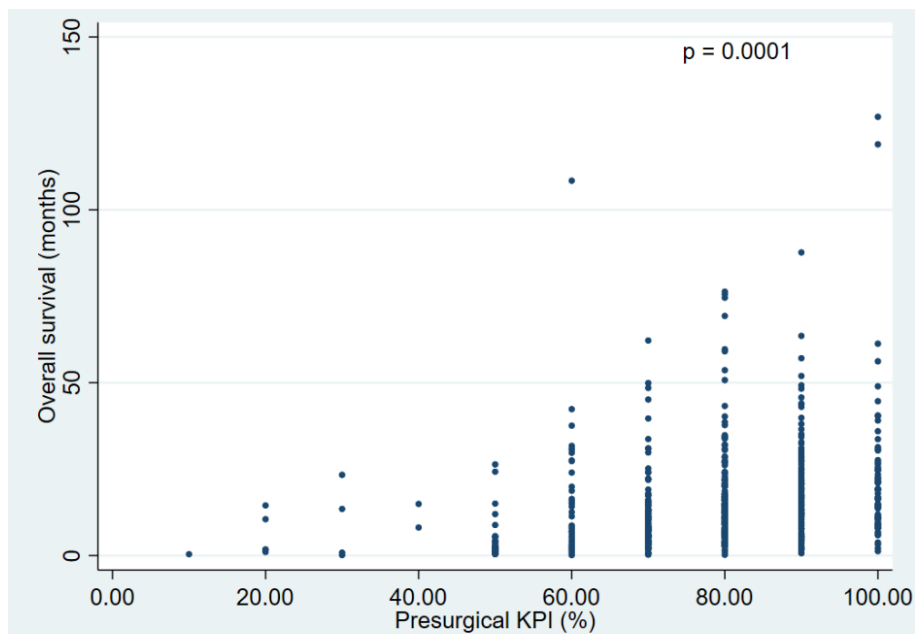


Abb. 8: Scatter-Plot zum OS abhängig vom präoperativen KPI

Das Gesamtüberleben war signifikant abhängig davon, ob postoperativ eine Chemotherapie durchgeführt wurde ($p = 0,0001$). Im Durchschnitt lebten Patienten drei Mal länger bei durchgeführter Therapie als ohne diese, mit 6,1 zu 18,6 Monaten. Grafisch wird dies in der nachfolgenden Abb. 9 veranschaulicht.

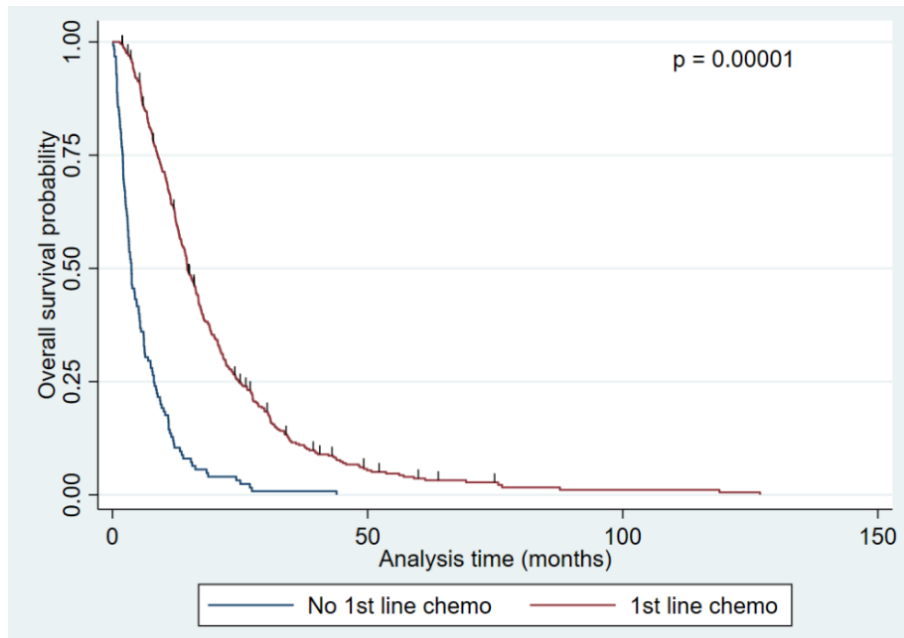


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Chemotherapie

Patienten ohne MGMT-Promotormethylierung lebten im Durchschnitt 12,6 Monate, solche mit 19,3 Monate. Bei fehlender Information lag das OS bei 14,3 Monaten (siehe Abb. 10).

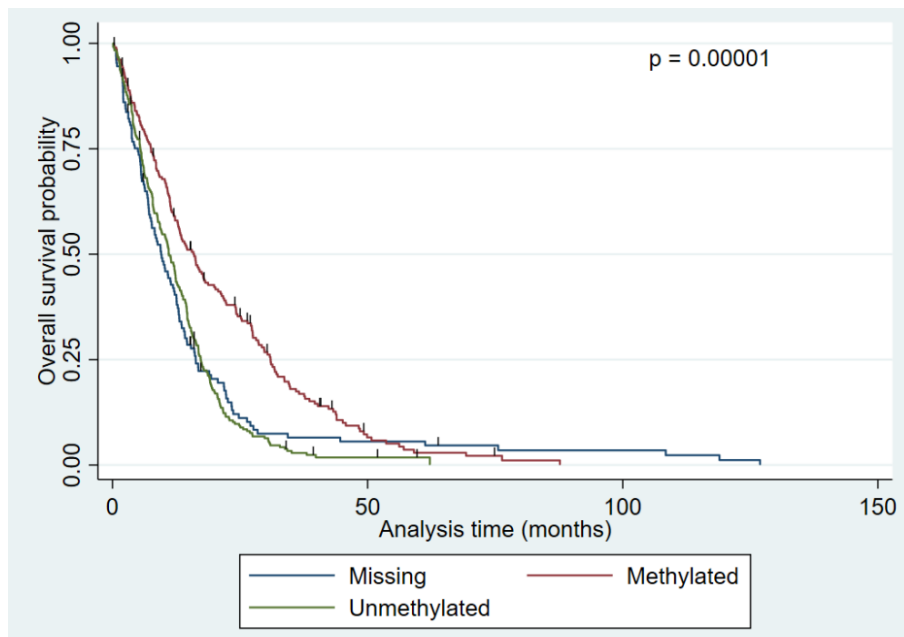


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven zum OS abhängig vom MGMT-Status

Ein sehr deutlicher Überlebensvorteil konnte durch die komplette Resektion erzielt werden. Während das Gesamtüberleben bei einer Biopsie bei lediglich 9,1 Monaten lag und bei einer IR immerhin bei 15 Monaten, war es bei CR 23,2 Monate. Abb. 11 zeigt diesen Zusammenhang noch einmal.

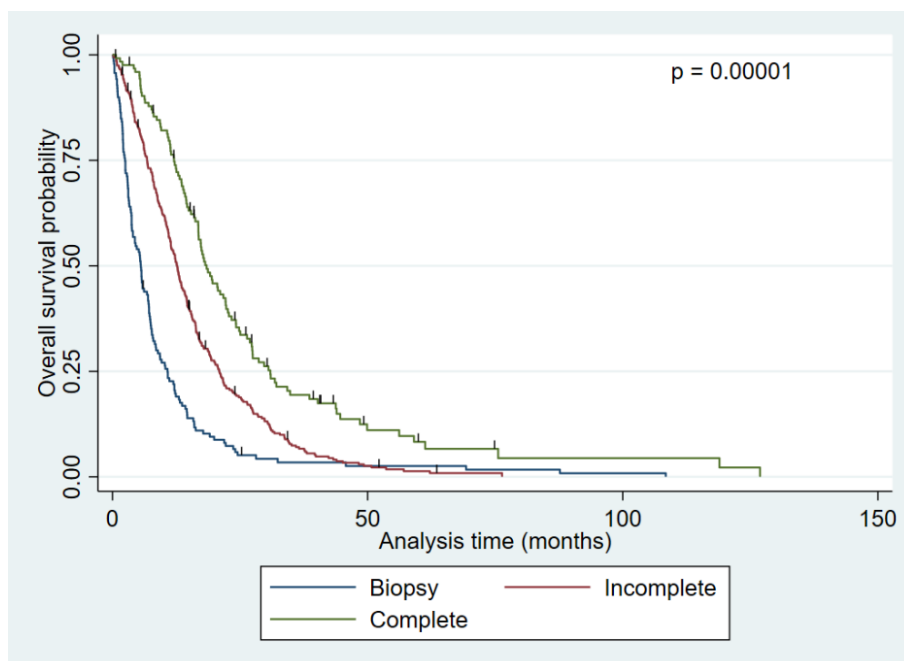


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach EOR

Von einer postoperativen Bestrahlung profitierten die Patienten ebenfalls signifikant. Bei erfolgter Radiatio war das OS durchschnittlich bei 17,3 Monaten, im Vergleich zu 9,5 Monaten ohne. Dies wird in Abb. 12 nachfolgend noch einmal darstellt.

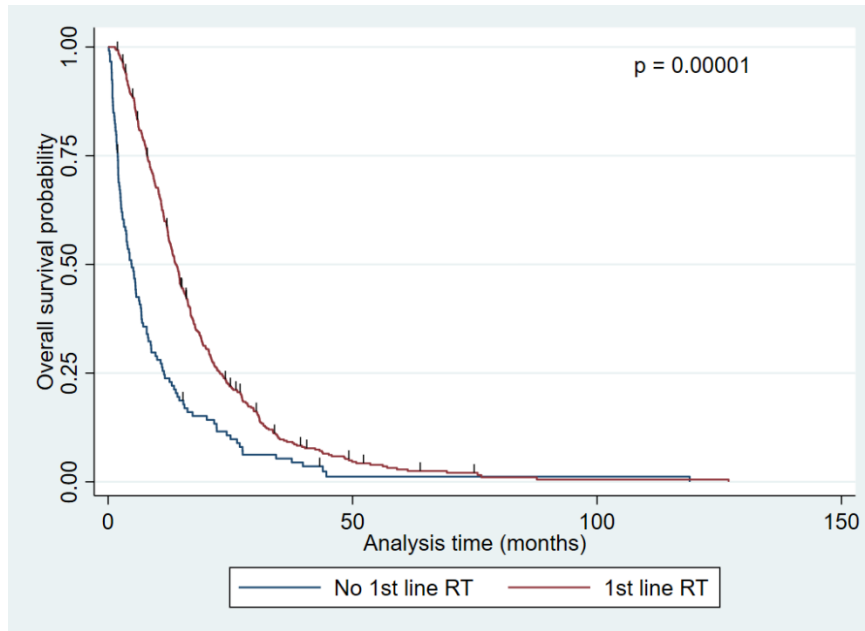


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Radiatio

4.10. Einfluss des Resektionsausmaßes abhängig vom Methylierungsstatus

Zusätzlich zur Untersuchung des Einflusses der MGMT-Promotormethylierung und des Resektionsausmaßes erfolgte auch eine kombinierte Analyse dieser beiden Faktoren. Dabei zeigte sich kaum ein Unterschied im PFS bei biopsierten Patienten, ohne Promotormethylierung lag das progressfreie Intervall bei durchschnittlich 5 Monaten und mit dieser bei 5,7 Monaten. Im Gesamtüberleben profitierten Patienten von einer Methylierung dagegen deutlich, ohne MGMT-Promotormethylierung lag das OS bei biopsierten Patienten bei 6 Monaten und mit Promotormethylierung bei 12 Monaten. Bei der IR war das PFS ohne Promotormethylierung bei 7,3 Monaten, bei methylierten Tumoren bei 11,4 Monaten. Das OS war durchschnittlich 13,0 ohne und 18,8 Monate mit Promotormethylierung. Am deutlichsten war der Unterschied aber bei einer CR, wo das PFS und OS jeweils etwa 10 Monate länger war bei methylierten Tumoren. Ohne MGMT-Promotormethylierung lag das PFS bei 10,1 und das OS bei 17,4 Monaten, mit Promotormethylierung bei 20,9 sowie 28,4 Monaten. Im Folgenden sind diese Daten noch einmal in Tab. 13 und Tab. 14 zusammengefasst. Unter

„Durchschnitt“ sind erneut die bereits oben aufgeführten Zahlen für das Resektionsausmaß unabhängig von der MGMT-Promotormethylierung sowie umgedreht angegeben.

Tab. 13: PFS abhängig vom Resektionsausmaß und Promotormethylierungsstatus

PFS in Monaten	Keine Methylierung	MGMT-Methyliert	Durchschnitt
Biopsie	5,0	5,7	6,0
IR	7,3	11,4	8,9
CR	10,1	20,9	14,2
Durchschnitt	7,4	12,1	9,4

Tab. 14: OS abhängig vom Resektionsausmaß und Promotormethylierungsstatus

OS in Monaten	Keine Methylierung	MGMT-Methyliert	Durchschnitt
Biopsie	6,8	12,0	9,1
IR	13,0	18,8	15,0
CR	17,4	28,4	23,2
Durchschnitt	12,6	19,3	15,4

Um die Forschungshypothese und damit den Einfluss des Resektionsaufmaßes bei unterschiedlichen Promotormethylierungen zu untersuchen, wurde der Interaktionseffekt bestimmt. Das Resektionsausmaß (Biopsie, IR, CR) war dabei die unabhängige Variable, der Methylierungsstatus (MGMT-Promotormethylierung oder nicht) der Moderator. Das PFS bzw. das OS waren davon jeweils die abhängigen Variablen. Mithilfe der unabhängigen Variablen und dem Moderator konnte der Interaktionsterm gebildet werden, welcher dann im Regressionstest auf Signifikanz getestet wurde. Sowohl für das PFS als auch für das OS fiel der Test eindeutig signifikant aus ($p=0,001$), was das Vorliegen eines Moderatoreffektes bestätigt. Die unabhängige Variable „Resektionsausmaß“ wirkt also je nach Ausprägung des Moderators „Methylierung“ unterschiedlich stark auf die abhängige Variable „PFS“ bzw. „OS“. Die Effektstärke der CR im Vergleich zur IR ist bei MGMT-Promotormethylierten Tumoren größer als bei unmethylierten Tumoren.

In den anknüpfenden Abb. 13 und Abb. 14 ist diese Wechselwirkung veranschaulicht.

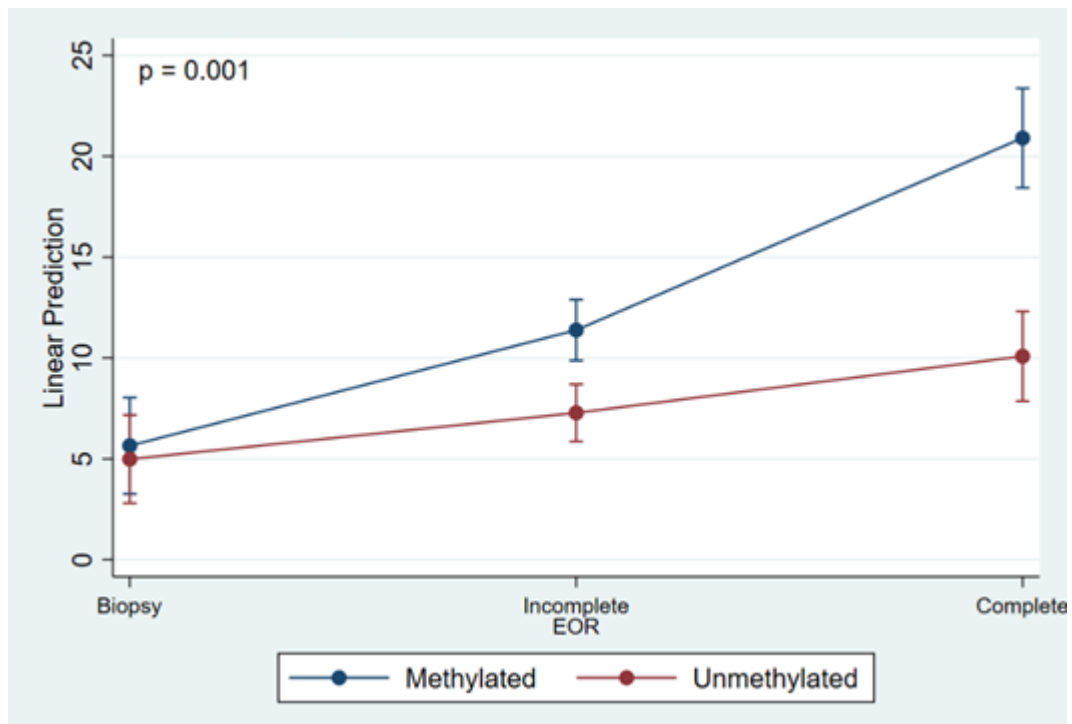


Abb. 13: Interaktionseffekt von EOR und Methylierung auf PFS

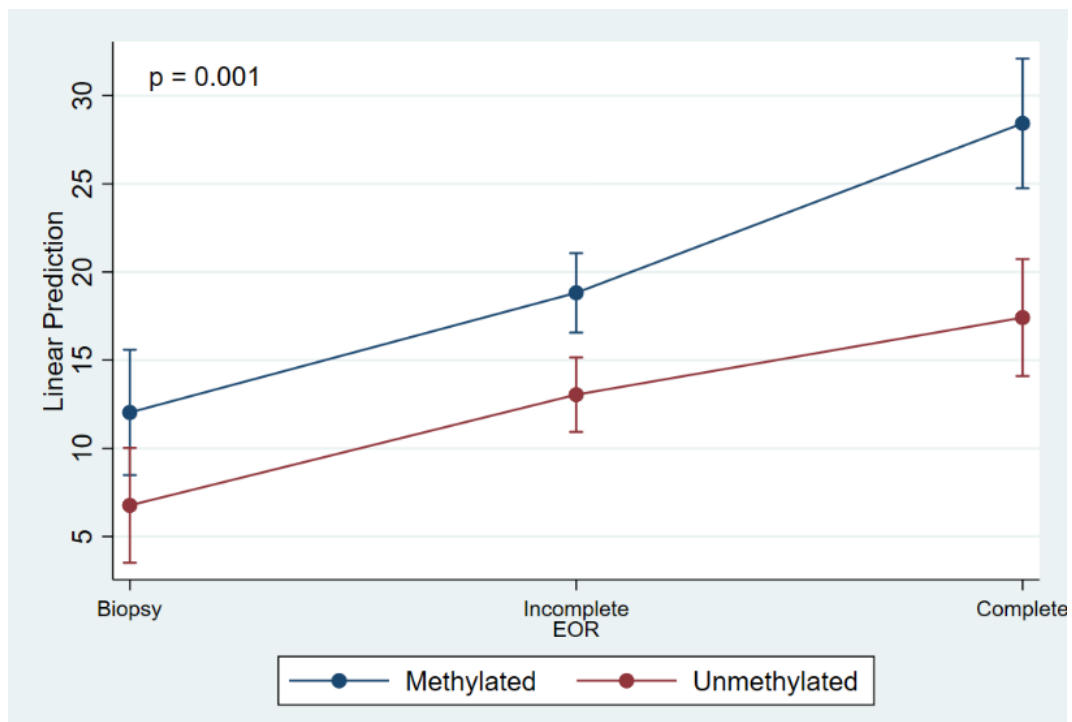


Abb. 14: Interaktionseffekt von EOR und Methylierung auf OS

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv und tumorspezifische Eigenschaften

Umfassende Informationen zur demografischen Verteilung von Glioblastomen liefert der Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) Report von 2019. Dort lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 65 Jahren [5], was sehr gut mit unseren Ergebnissen korreliert mit einem Median von 64,7 und einem Durchschnittswert von 66,7 Jahren. Das bestätigt noch einmal, wie wichtig es ist, auch über 65-Jährige, die als „ältere Patienten“ eingestuft werden und für die die Leitlinien deutlich unklarer sind, mit in Studien einzubeziehen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung hatten wir 1,34-mal mehr Männer als Frauen (57,2 und 42,8 %), was dem allgemeinen Trend entspricht. Im CBTRUS Report lag das Verhältnis bei 1,58 [5], die Studie von Li et al. mit 1229 Teilnehmern hatte einen Anteil an Männern von 62 % [69]. Diese leichte Diskrepanz könnte durch die abweichende ethnische Verteilung in den USA im Vergleich zu Bayern begründet sein oder auch zufällig durch zu kleine Stichproben, die durch das seltene Auftreten von Glioblastomen bedingt sind. Grob zeichnet sich jedoch ein konsistentes Geschlechterverhältnis ab, mit einer höheren Auftretenshäufigkeit von Glioblastomen bei Männern.

Auch von der Lage entsprechen unsere Ergebnisse in etwa dem oben beschriebenen durchschnittlichen Auftreten von 48,6-51,9 % rechts und 40,6-46,1 % links [32, 33]. Weniger als 10 % entfallen auf das seltene bilaterale Erscheinungsbild oder Mittelliniengliome [32, 33]. In der rechten Hemisphäre traten sie in unserer Studie in 50,2 % auf, links in 43,5 % und in nur 6,4 % bilateral. Auch die Verteilung auf die einzelnen Hirnlappen ist in unserer Untersuchung vergleichbar mit anderen gewesen ohne größere Abweichungen [32].

Die Einordnung der demografischen Verteilung sowie grundlegenden Tumoreigenschaften wurde vorgenommen, um zu verdeutlichen, dass die Ergebnisse dieser Studie übertragbar sind und für diese Faktoren keine Selektionsbias vorliegt.

5.2. Neurologische Defizite

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass durch eine maximale Resektion das PFS und OS steigt. Zudem konnte eine Verbesserung der Lebensqualität, welche stark

durch neurologische Symptome beeinflusst wird, mit steigendem Resektionsausmaß nachgewiesen werden [110, 111].

Unsere Studie hat den Einfluss des Resektionsausmaßes auf postoperative neurologische Defizite untersucht. Einen signifikanten Unterschied zwischen der Biopsie der IR und der CR bestand bei der Aphasie, Gesichtsfeldausfällen und Hemiparesen, wobei bei Letzteren auch ein signifikanter Unterschied zwischen kompletter und inkompletter Resektion nachgewiesen werden konnte. Dabei ist aber darauf hinzuweisen, dass das Patientenkollektiv mit Hemiparese mit 88 Patienten, wovon nur 16 eine CR hatten, sehr klein war.

Eine mögliche Erklärung für die Besserung der Symptomatik trotz Biopsie ist der Einsatz von Kortikosteroiden. Diese helfen ein peritumorales Umgebungsödem zu verkleinern und damit den Hirndruck zu senken und neurologische Symptome zu verbessern. Wenn der Effekt dieses Medikaments in den postoperativen Zeitraum fällt, scheint die Operation eine Verbesserung bewirkt zu haben.

Der Effekt des Resektionsausmaßes auf neurologische Symptome bleibt fraglich und weitere Studien dazu sind nötig. Im Sinne der Arbeit, die sich mit dem PFS und OS beschäftigt, soll im Folgenden aber auch der Einfluss neurologischer Defizite auf den Therapieerfolg dargestellt werden. Da aktuell bereits eine maximal mögliche Resektion angestrebt wird, soll auf die Vorteile dieser auf das Outcome neurologischer Symptome nicht weiter eingegangen werden, sondern stattdessen mögliche Gefahren dieses Vorgehens näher untersucht werden.

In 2 Studien von McGirt et al. und Rahman et al. wurden Auswirkungen von neuen postoperativen neurologischen Defiziten beschrieben, mit ähnlichem Ergebnis. McGirt et al. untersuchten 306 Glioblastompatienten. Davon hatten 5 % eine Verschlechterung oder neu auftretende Aphasie und 6 % eine motorische Störung, wovon die meisten eine Hemiparese oder Hemiplegie aufwiesen. Das entspricht etwa unseren postoperativen Therapieergebnissen mit einer Verschlechterung der Aphasie von 5 % und der Hemiparese von 9 %. Für diese Patienten zeigten McGirt et al. ein deutlich schlechteres Outcome. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei der Patientengruppe mit neu aufgetretenen motorischen Defiziten bei 8 % und bei der Gruppe mit Aphasie sogar bei 0 %. Der Durchschnitt bei Patienten ohne neue neurologische Defizite lag dagegen bei 23 %. Das mittlere Überleben war um ca. 3 Monate reduziert, von 12,8 Monaten auf 9 (motorische Störung) und 9,6 Monate

(Aphasie). Bei Patienten mit nur vorübergehenden neuen neurologischen Defiziten postoperativ war dieser drastische Therapienachteil weniger ausgeprägt als bei solchen mit permanenten Symptomen. Diese Ergebnisse zeigten sich trotz einer ähnlichen Altersstruktur, präoperativen KPI, Resektionsausmaß und adjuvanter Therapie zwischen den Gruppen mit und ohne neue neurologische Defizite [110].

In der aktuellen Studie von Rahmen et al. wurden 115 Glioblastompatienten untersucht mit einem sehr ähnlichen Ergebnis auf den Therapieerfolg. Der Anteil an postoperativen neuen neurologischen Defiziten lag bei 30 %, wobei bei 41 % diese nur vorübergehend bestanden. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Nachteil im OS, Patienten ohne neue Defizite lebten im Durchschnitt 14,7 Monate, solche mit neuen Defiziten 9,2 Monate, wobei auch hier der negative Effekt bei denen mit permanentem neurologischem Defizit stärker ausgeprägt war. Bei Patienten unter 50 Jahren war der Überlebensnachteil bei neuen Symptomen deutlich geringer ausgeprägt als bei solchen über 60 Jahren [112].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine maximale Resektion zwar angestrebt werden sollte, um das PFS und OS zu steigern, jedoch nicht um jeden Preis. Neurologische Fähigkeiten sollten immer mitberücksichtigt werden, um ein indirekt durch die Operation bedingtes kürzeres OS zu verhindern.

5.3. Einflussfaktoren auf das PFS und OS

Als signifikante und unabhängige Faktoren, die das PFS und OS beeinflussen, stellten sich in unserer Studie der MGMT-Promotormethylierungsstatus, das Resektionsausmaß und eine postoperative Bestrahlung dar, zudem der präoperative KPI und eine adjuvante Chemotherapie als Faktoren allein auf des OS. Alter, Hemisphäre, Lokalisation, IDH-Mutation und quantitativer MGMT waren nicht signifikant. Diese Einflussfaktoren, unabhängig der Ergebnisse in der durchgeführten Studie, sollen im Folgenden mit anderen Studien verglichen werden, wobei an dieser Stelle auf die Untersuchung des MGMT-Promotormethylierungsstatus sowie des Resektionsausmaßes verzichtet wird. Ihre Analyse erfolgt im nachfolgenden Kapitel kombiniert im Sinne der Forschungshypothese dieser Arbeit.

5.3.1. Alter

Das Alter bei Diagnosestellung zeigte mit einem Signifikanzwert von 0,759 und 0,991 keinen Einfluss auf das PFS und OS. Das nachfolgende Streudiagramm veranschaulicht, wie homogen die Überlebenswahrscheinlichkeiten insbesondere über die Alterspanne von 40 bis 80 Jahren ist, wobei auch die drei unter 20-jährigen Patienten in diesem Bereich liegen. Nach oben gibt es nur wenige Ausreißer, welche aber auch verteilt sind (siehe Abb. 15).

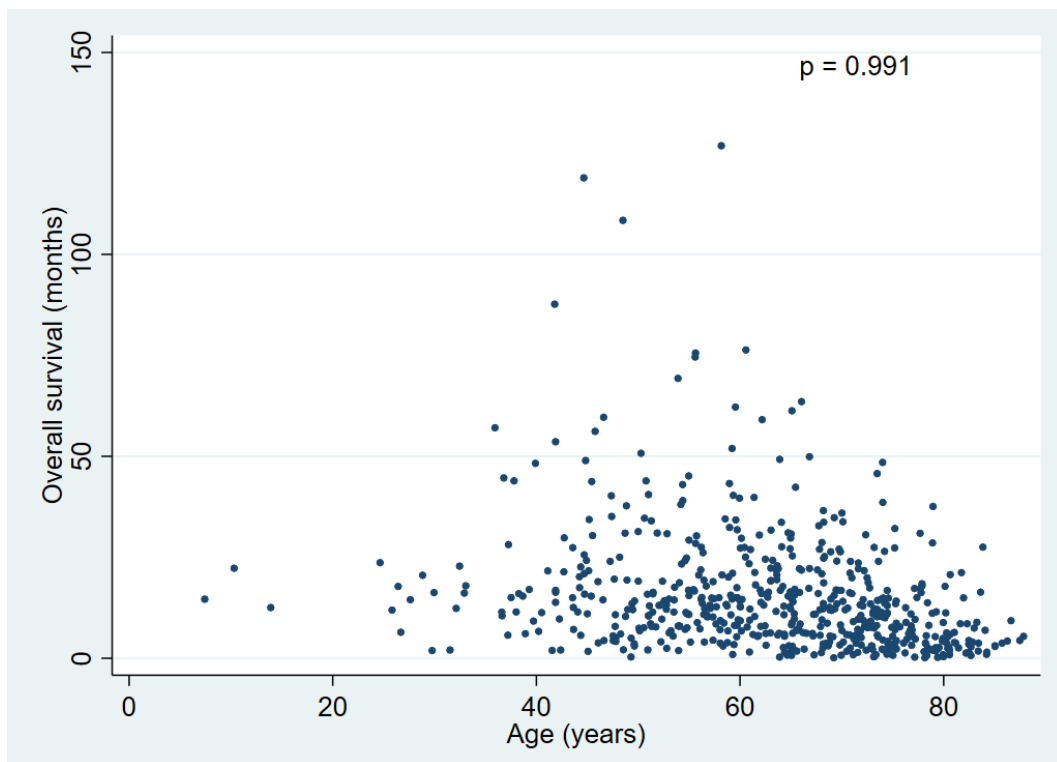


Abb. 15: Streudiagramm für das OS nach Alter

In einer sehr aktuellen deutschen Studie von Müller et al. zeigte sich zwar ein besseres PFS und OS für jüngere Patienten unter 60 Jahren, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Es zeigte sich aber ein Altersunterschied zwischen der Gruppe der CR und IR, mit einem mittleren Alter von 58 vs. 63 Jahren [113]. Dieser Altersunterschied zwischen den Resektionsgruppen fand sich in anderen Studien nicht. So betrug in einer Studie von Hallaert et al. der Mittelwert des Alters bei biopsierten Patienten 60,7 Jahre, bei IR 61,1 und bei CR 62,5 Jahre. In dieser Studie war das Alter jedoch ein signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben [114]. In wiederum anderen Untersuchungen war das Alter nur ein

signifikant unabhängiger Faktor in Hinsicht auf das OS, bei Betrachtung des PFS war es mit einem Signifikanzwert von 0,123 kein unabhängiger Faktor [115].

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Einfluss des Faktors „Alter“ auf das Outcome in verschiedenen Studien sehr variabel ist. Eine mögliche Erklärung dafür ist der mit höherem Alter leider oft assoziierte schlechtere Ausgangszustand sowie mehr Komorbiditäten und daraus resultierend eine nicht immer mögliche adjuvante kombinierte Radiochemotherapie, sondern eine separate Radio- oder Chemotherapie. Eine kombinierte Therapie zeigt auch bei älteren Patienten ein besseres Outcome, wenn sie sicher durchgeführt werden konnte. Hinzu kommt, dass die Fähigkeit im Umgang mit neuen tumor- oder therapiebedingten neurologischen Defiziten bei älteren Patienten häufig schlechter ausgeprägt ist [116]. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist das Vorhandensein von IDH-Mutationen, welche zwar selten sind, aber häufig bei jüngeren Patienten auftreten und mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert sind [59]. Diese einflussnehmenden Faktoren sind nicht leicht herauszurechnen und lassen sich mitunter sehr schlecht messen. Dies erschwert den Vergleich verschiedener Studien untereinander und begründet zumindest im Ansatz die verschiedenen Ergebnisse.

5.3.2. Lage

Sowohl die Hemisphäre als auch die Lokalisation bezüglich der Gehirnregionen hatten in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Auf das OS war der Effekt zwar jeweils signifikant ($p=0,0001$) aber nicht unabhängig.

In einer Studie von Bauchet et al. wurde die Lage, eingeteilt nach rechts, links und bilateral, beurteilt und ein signifikanter Unterschied zwischen bilateralen vs. nicht-bilateralen Tumoren im Überleben gefunden. Patienten mit bilateralen Tumoren hatten ein durchschnittliches OS von 100 Tagen, diese mit Lokalisation in einer von beiden Hemisphären 294 Tage. Seit der Durchführung der Studie 2004 haben sich z.B. die intraoperative Tumordarstellung und die Leitlinien zur bestmöglichen Therapie verbessert, was eine Erklärung für das durchschnittlich längere OS in unserer Studie sein könnte. Auch bei uns zeigte sich jedoch, dass ein bilaterales Auftreten mit 8,9 Monaten OS deutlich schlechter ist als ein in der rechten oder linken Hemisphäre lokalisierter Tumor mit einem OS von 16,0 und 15,6 Monaten. In der Studie von Bauchet et al. wurde der Einflussfaktor Lage im Anschluss jedoch nicht auf

Unabhängigkeit geprüft. Dabei zeigte sich in unserer Analyse nämlich eine Abhängigkeit, vermutlich vom Resektionsausmaß, da bilaterale Tumore seltener komplett reseziert werden können [33].

In einer anderen, jedoch deutlich kleineren Studie gab es keinen Unterschied bezüglich der Hemisphäre (links, rechts, bilateral, Mittelliniengliom), hingegen wurde eine Abweichung im OS abhängig von der Lage beschrieben. Eine frontale oder parietale Lokalisation oder ein Auftreten in der Fossa cranii posterior war mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert als temporale, occipitale oder Mittelliniengliome ($p=0,0002$). Die Lage ist damit wie in unserer Studie ein signifikanter Faktor, jedoch wurde auch hierfür keine Prüfung auf Unabhängigkeit durchgeführt. Stattdessen werden mögliche Faktoren genannt, die auch auf eine Abhängigkeit schließen lassen, so z.B. die bessere Resektabilität. Zudem wird auf die möglicherweise größere Komplikationsrate bei Bestrahlung abhängig von der Lage hingewiesen, weshalb die adjuvante Radiatio möglicherweise nicht durchgeführt oder abgebrochen oder in niedrigerer Intensität durchgeführt wurde, um sensible Areale des Gehirns nicht zu schädigen oder aufgrund des Risikos neuer neurologischer Defizite [32].

Das zeigt, dass die Tumorumlage durchaus entscheidend sein kann und das Überleben beeinflussen kann, jedoch wohl eher als indirekter Faktor, der z.B. weitere therapeutische Maßnahmen beeinflusst.

5.3.3. Karnofsky Performance Index

Der KPI erwies sich als signifikanter Faktor auf PFS und OS, wobei er für das OS auch ein unabhängiger Faktor war. Dieser Einfluss des KPI zeigte sich jedoch nicht in allen Studien.

In einer Untersuchung von Gessler et al. war kein signifikanter Unterschied im PFS und OS bei einem KPI unter sowie gleich 70 vs. über 70 nachweisbar [117]. Demgegenüber konnten Hallaert et al. einen signifikanten und unabhängigen Effekt des KPIs auf das OS nachweisen. Dieser war bereits zwischen den einzelnen 10er Schritten erkennbar [114]. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen war der Unterschied bei Incekara et al. für das PFS und OS signifikant, aber nur für das OS unabhängig. Sie hatten dabei den Effekt des KPI unter/gleich 70 vs. über 70 untersucht [115].

Es zeigt sich eine gewisse Abhängigkeit des Outcomes vom KPI, der Effekt ist jedoch in Studien ungleich. Eine mögliche beeinflussende Variable darauf könnte z.B. das Alter sein. Ein höheres Lebensalter und damit einhergehend häufigere Komorbiditäten begünstigen einen niedrigeren KPI und darüber indirekt einen schlechteren Therapieerfolg.

Eine weitere Begründung könnte der MGMT-Promotormethylierungsstatus sein. Eine Studie von Katsigiannis et al. kam zu der Schlussfolgerung, dass der KPI nur bei MGMT-Promotor-methylierten Tumoren ein signifikanter Einflussfaktor ist und nicht bei solchen ohne Methylierung [118]. Genauer soll auf diese Arbeit noch einmal im Kapitel 5.4. eingegangen werden. Die Studie hat zwar Einflussfaktoren abhängig von der Promotormethylierung des Tumors untersucht, jedoch nicht die Interaktion zwischen Methylierungsstatus und Resektionsausmaß, die in unserer Arbeit thematisiert wurde. Es wird trotzdem ein möglicher Ansatz für Unterschiede in den Forschungsergebnissen aufgezeigt, welcher potenziell auch auf andere Tumormerkmale zutreffen könnte, wie beispielsweise TERT-Mutationen.

Es zeigt sich, dass der KPI durchaus Einfluss auf das Therapieergebnis hat, jedoch sind weitere Studien nötig, um zu klären, ob der Einfluss sicher ein signifikanter und unabhängiger ist und auf welche Tumore er zutrifft.

5.3.4. Adjuvante Therapie

Eine postoperative Bestrahlung des Tumors zeigte sich in unserer Studie als signifikanter und unabhängiger Einflussfaktor auf das PFS und OS. Eine adjuvante Chemotherapie war nur für das Gesamtüberleben ein signifikanter unabhängiger Einfluss, für das progressionsfreie Intervall war es kein unabhängiger Faktor.

Eine kombinierte Radiochemotherapie wird spätestens seit der Untersuchung von Stupp et al. 2005 empfohlen, wo sich die kombinierte Therapie signifikant ($p=0,001$) gegenüber einer alleinigen Bestrahlung durchsetzen konnte. Untersucht wurden dabei 573 Patienten, die andere Faktoren betreffend möglichst gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt wurden. In der Gruppe, die ausschließlich eine Bestrahlung erhielt, betrug das durchschnittliche PFS 5 Monate, das OS 12,1 Monate, in der Gruppe mit kombinierter Therapie waren es 6,9 Monate vor Progression und 14,6 Monate Gesamtüberleben [13]. Perry et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass eine

Kombination aus hypofraktionierter Bestrahlung und Chemotherapie auch bei älteren Patienten zu einem besseren Therapieerfolg führt, unabhängig der MGMT-Promotormethylierung. Damit zeigt diese Studie zudem, dass auch Patienten ohne MGMT-Promotormethylierung von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [66].

Incekara et al. kamen bei der Untersuchung der adjuvanten Therapien zu dem Ergebnis, dass eine Bestrahlung oder Chemotherapie im Vergleich zu keiner postoperativen Therapie zu einem ca. drei Mal längeren PFS und OS führt. Patienten mit einer kombinierten Therapie im Vergleich zu einer von beiden Therapien zeigten zudem ein doppelt so langes PFS und OS. Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant und unabhängig [115].

Es zeigt sich sehr konstant, dass Patienten durch eine kombinierte Therapie, wann immer diese möglich ist, profitieren.

5.3.5. IDH-Mutation

Da sich IDH-mutierte Glioblastome anders verhalten als IDH-Wildtyp Glioblastome, ist ihre Zuordnung nicht ganz einfach. Lange wurden sie als „sekundäre“ Glioblastome bezeichnet, dann „Glioblastome mit IDH-Mutation“, in der neuen WHO Klassifikation von 2021 werden sie als Astrozytome mit IDH-Mutation WHO Grad IV bezeichnet [19, 63, 79]. Das verdeutlicht sehr gut, wie komplex diese eigene seltenere Untergruppe ist. Zu Beginn dieser Arbeit wurden IDH1- Mutierte Tumore noch zu den Glioblastomen gezählt, weshalb die Klassifikation von 2016 in dieser Arbeit Anwendung findet.

Mit gerade einmal 20 Fällen (3,5 %) waren IDH-Mutationen in unserer Studie sehr selten. Es zeigt sich ein nicht signifikantes geringfügig längeres PFS und OS für IDH-mutierte Tumore von etwa 4 Monaten.

IDH-mutierte Tumore weisen sehr häufig MGMT-Promotormethylierungen auf (ca. 90 %) [4]. In unserer Studie zeigte sich ein annähernd gleiches Gesamtüberleben von IDH-mutierten Tumoren und Tumoren mit methyliertem MGMT-Promotor (19,9 und 19,3 Monate).

Da diese Subgruppe nur einen sehr geringen Anteil an unserer untersuchten Population haben und nach aktueller Klassifikation nicht mehr zu den Glioblastomen gezählt werden, soll an dieser Stelle auf eine ausführliche Analyse verzichtet werden.

5.4. Resektionsausmaß und Methylierungsstatus sowie ihr Interaktionseffekt

Wie bereits oben ausgeführt, stellt die CR die favorisierte Therapie dar und konnte sich in fast allen Studien gegenüber der inkompletten Resektion signifikant durchsetzen. Die IR wird, wann immer möglich, gegenüber der Biopsie gewählt, auch wenn hier die Ergebnisse weniger eindeutig sind, wobei es oft Abweichungen im Ausgangszustand gibt und aufgrund der unterschiedlichen und mitunter ungenauen Definition eine Abgrenzung der beiden und damit Metaanalysen schwierig sind [68].

Stummer et al. sind zu dem Ergebnis gekommen, dass eine komplette Resektion des kontrastaufnehmenden Tumorgewebes im Vergleich zur IR mit einem längeren OS assoziiert war, auch im Vergleich zur IR mit geringem Resttumoranteil ($\leq 1,5$ cm im Durchmesser). Dieser Effekt bestand auch bei adjuvanter Radiochemotherapie und auch bei den chemosensibleren methylierten Tumoren [119]. In einer Studie von Kreth et al. war das Ergebnis zwischen CR und IR ähnlich. Im Vergleich der IR gegenüber der Biopsie konnten sie zwar ein durchschnittlich längeres PFS und OS erkennen, dieses war jedoch nicht signifikant [120].

Es zeigt sich, dass die Resektion trotz Bestrahlung und Chemotherapie einen wichtigen Stellenwert in der Glioblastomtherapie hat, zumindest wenn eine komplette Resektion erreicht werden kann.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens einer adjuvanten Chemotherapie hat eine MGMT-Promotormethylierung [121]. In verschiedenen Studien wurde der Effekt dieses Tumormarkers untersucht, mit dem sehr konformen Ergebnis, dass das Vorhandensein einer MGMT-Promotormethylierung das Ansprechen auf eine Temozolomidtherapie erhöht und dadurch das PFS und OS positiv beeinflusst. In einer Studie von Hegi et al. waren PFS und OS bei gleicher kombinierter Radiochemotherapie bei methylierten Tumoren fast doppelt so lang wie bei unmethylierten. Das PFS betrug ohne Methylierung 5,3 Monate im Vergleich zu 10,3 mit Methylierung, beim OS waren es 12,7 und 21,7 Monate. Dass die MGMT-Promotormethylierung das Ansprechen auf die Chemotherapie erhöht und nicht die Bestrahlung lässt sich daran erkennen, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei alleiniger Bestrahlung nicht so ausgeprägt war. Da lag das PFS von unmethylierten Tumoren bei 4,4 und bei MGMT-Promotor-methylierten bei 5,9 Monaten, im OS waren es 11,8 und 15,3 Monate. Diese Daten zeigen für unmethylierte

MGMT-Tumore keinen signifikanten Vorteil durch die kombinierte Therapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung [38]. Andere Studien konnten auch bei fehlender Promotormethylierung einen signifikanten Vorteil der kombinierten Therapie zeigen [66] und auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nennen die kombinierte Radiochemotherapie „Standardtherapie“ [79], unabhängig der Methylierung [79].

Diese beiden Faktoren, das Resektionsausmaß und der Methylierungsstatus, haben sich zwar einzeln als wichtige prognostische Merkmale herausgestellt. Ziel dieser Arbeit ist eine Differenzierung der beiden bezüglich des Ausmaßes ihrer Auswirkungen, auch innerhalb der einzelnen Subgruppen.

In einer kürzlich veröffentlichten niederländischen Studie von Incekara et al. mit 375 Patienten zeigte sich ein größerer Vorteil der kompletten gegenüber der inkompletten Resektion bei MGMT-Promotor-methylierten Tumoren ($p=0,014$). Zudem hatten Patienten mit methylierten Tumoren ein signifikant längeres OS bei zusätzlicher Resektion von mehr als 30 % des in der T2 FLAIR Gewichtung abnormen Gewebes ($p=0,001$). Auf unmethylierte Tumore waren diese Ergebnisse nicht übertragbar ($p=0,884$) [115]. In einer Studie von Molinaro et al. von 2020 war die Resektion von nicht kontrastmittelaufnehmendem Gewebe nur bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren mit einem längeren Überleben assoziiert, jedoch unabhängig vom Methylierungsstatus [122].

In einer kleineren Studie (159 Teilnehmer) von Hallaert et al. aus dem gleichen Jahr wurde zudem noch die Gruppe der biopsierten Patienten untersucht, mit dem Ergebnis, dass sich die IR nur bei fehlender Promotormethylierung signifikant gegen die Biopsie durchsetzen konnte ($p=0,002$). Bei vorhandener Promotormethylierung und demnach höherer Wahrscheinlichkeit des Ansprechens der Chemotherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen IR und Biopsie ($p=0,804$). Beim Vergleich der CR mit der IR war es genau umgedreht und der signifikante Unterschied lag bei methylierten Tumoren vor ($p=0,017$, bei fehlender MGMT-Promotormethylierung $p=0,704$) [114].

Das zeigt, dass sich die einzelnen Subgruppen unterschiedlich verhalten bei gleicher Therapie und könnte eine Erklärung für verschiedene Ergebnisse bei Betrachtung nur eines der beiden Faktoren in unterschiedlichen Studien sein. Zudem verdeutlicht es die Bedeutung, die Promotormethylierung und Resektion kombiniert zu untersuchen.

Eine aktuelle monozentrische Studie aus Düsseldorf kommt, vergleichbar mit unserer Arbeit, auch zu dem Ergebnis, dass der Nachteil einer IR im Vergleich zur CR nicht durch eine MGMT-Promotormethylierung ausgeglichen werden kann. Untersucht wurden dabei IDH-Wildtyp Glioblastome, wobei die Ergebnisse auf unser Patientenkollektiv mit einem Anteil an IDH-Mutationen von lediglich 3,5 % übertragbar sind. Nichtsdestotrotz wird auch auf den Überlebensnachteil durch neue neurologische Defizite hingewiesen und die individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung möglicher Vorteile sowie auch Nachteile einer größeren Resektion betont. In der gleichen Studie zeigte sich trotz der größeren Bedeutung des Resektionsausmaßes, dass das Therapieansprechen der adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid bei methylierten Tumoren signifikant ($p = 0,001$) größer war. So sprachen 51,6% der methylierten und nur 14 % der Tumore ohne Promotormethylierung auf die Chemotherapie an [113].

Gessler et al. teilten die Patienten, wie in unserer Studie, in vier Gruppen nach Resektion (CR und IR) und Promotormethylierung (ja und nein) ein, mit dem Ergebnis, dass das durchschnittliche OS (PFS) von Gruppe 2 (CR und keine MGMT-Methylierung) bei 541 (275) Tagen und Gruppe 3 (IR und MGMT-Methylierung) 519 (256) Tagen lag und damit ohne signifikanten Unterschied. Wenn bei vorhandener Promotormethylierung eine CR möglich war, war diese der IR jedoch überlegen mit fast einem Jahr längerem OS im Durchschnitt ($p = 0,0324$) [117]. Grafisch werden die Ergebnisse nachfolgend noch einmal in Abb. 16 dargestellt.

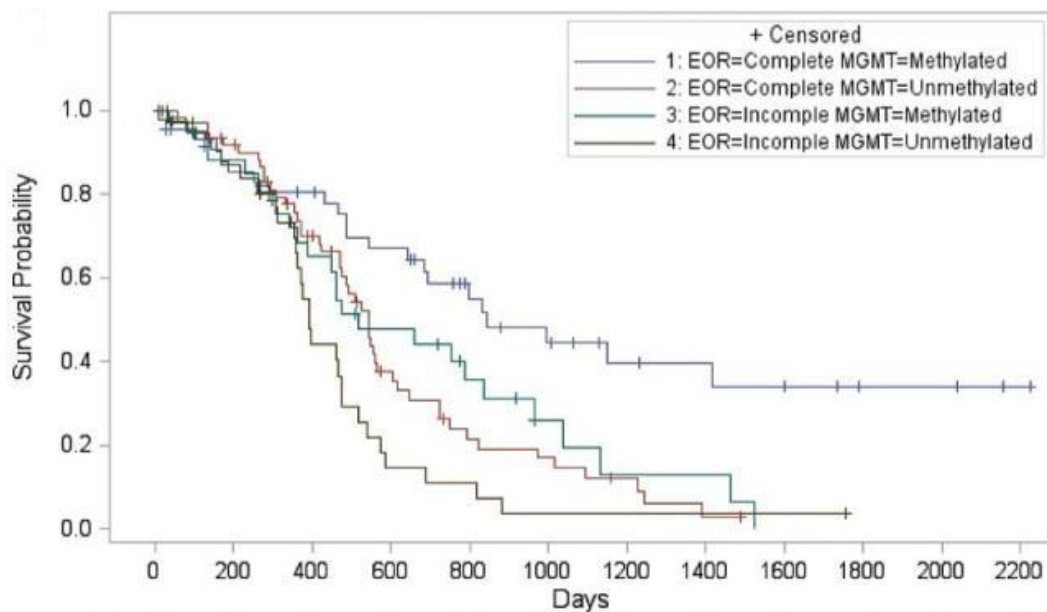


Abb. 16: Gessler et al.: Kaplan-Meier Kurve für das OS [117]

Ähnliches zeigte sich auch in unserer Studie. Die Gruppe der CR und unmethylierten Tumore (vgl. Gruppe 2 bei Gessler et al.) hatte ein OS von 17,4 Monaten, die Gruppe der IR und methylierten Tumore (vgl. Gruppe 3 bei Gessler et al.) hatte ein OS von 18,8 Monaten.

Betrachtet man nur die Therapieergebnisse von Gruppe 2 und 3 sieht der positive Effekt einer kompletten Resektion und der einer MGMT-Promotormethylierung etwa gleich aus. In der von uns durchgeführten Analyse wurden aber alle vier Gruppen mit einbezogen, wobei sich zeigte, dass der positive Effekt der Promotormethylierung bei CR noch einmal stärker ausgeprägt ist als bei IR.

Katsigiannis et al. untersuchten den Effekt der MGMT-Promotormethylierung auf gewisse prognostische Faktoren. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass es tatsächlich Unterschiede zwischen den signifikanten und unabhängigen Faktoren gab sowie auch unterschiedliche Schwellenwerte für die Operation. Signifikante Faktoren bei MGMT positiven Tumoren waren das Alter, der KPI, das Resektionsausmaß und das Resttumorvolumen, wovon das Alter und das Resttumorvolumen unabhängige Faktoren waren. Bei MGMT-Promotor-unmethylierten Tumoren konnten die gleichen Faktoren identifiziert werden, abgesehen vom KPI, der bei MGMT-Promotor-unmethylierten Tumoren nicht signifikant war. Unabhängig war dort nur das Resektionsausmaß. Genauer soll im Folgenden auf den Einfluss der Operation eingegangen werden. Bei MGMT-Promotor-methylierten Tumoren war die

Signifikanzschwelle für das OS beim Resektionsausmaß deutlich höher als bei fehlender Promotormethylierung (98% vs. 70%). Ebenso war das Resttumorvolumen erst bei 1 cm³ im Vergleich zu 1,5 cm³ bei methylierten Tumoren signifikant für das OS. Veranschaulicht wird das noch einmal in der nachfolgenden Tab. 15 [118].

Tab. 15: Katsigiannis et al.: Signifikanzschwellen auf das Gesamtüberleben - Einfluss des MGMT-Promotormethylierungsstatus [118]

	Promotor-methyliert	Nicht Promotor-methyliert
Resttumorvolumen	<1 cm ³	<1,5 cm ³
Resektionsausmaß	>98 %	>70 %
signifikant + unabhängig	Alter + Resttumorvolumen	Resektionsausmaß

Katsigiannis et al. schlussfolgerten, dass bei vorhandener Promotormethylierung das Resttumorvolumen wichtiger ist als das Resektionsausmaß und für Tumore ohne Promotormethylierung genau umgedreht [118].

Gerade bei größeren Tumoren macht es einen Unterschied, ob das Resektionsausmaß oder das Resttumorvolumen betrachtet wird, da trotz hohem Resektionsausmaß noch viele Tumorzellen vorhanden sind. Bei MGMT-Promotor-methylierten Tumoren kann die Chemotherapie vermutlich besser wirken, wenn nur noch einzelne Zellen vorhanden sind, im Vergleich zu einem großen zusammenhängenden Volumen, wobei dieser Zusammenhang später näher erklärt werden soll. Das könnte erklären, warum sich das Resttumorvolumen als geeigneter herausstellte als das Resektionsausmaß. Bei unmethylierten Tumoren schlossen Katsigiannis et al., dass der Effekt der Tumorreduktion essenzieller ist und deshalb das Resektionsausmaß entscheidend [118].

In unserer Studie haben wir analysiert, ob der Unterschied zwischen IR und CR beim MGMT-Promotor-methylierten Tumor denselben Einfluss hat wie beim unmethylierten Tumor. Dabei zeigte sich, dass dies nicht der Fall ist und Patienten mit Promotormethylierung noch einmal mehr von der CR profitierten. Aus Katsigiannis et al. Ergebnissen zeigt sich, dass bei methylierten Tumoren fast eine CR (niedriges Resttumorvolumen) nötig war, um einen signifikanten unabhängigen Einflussfaktor darzustellen. Bei Katsigiannis et al. konnte keine Interaktionsanalyse durchgeführt werden, um zu untersuchen, auf welchen Methylierungsstatus die CR einen höheren

Einfluss hat, weshalb das Ausmaß des Einflusses wie bei unserer Arbeit nicht beschrieben werden kann.

Aufgrund der geringen Patientenzahl von 186 könnten die Ergebnisse auch zufällig oder durch Confounder zustande gekommen sein. Zudem war bei zu wenig Fallzahlen keine Interaktionsanalyse möglich. Trotz der ähnlichen Arbeit und Fragestellung ist ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse mit unseren nicht möglich, da Katsigiannis et al. methodisch anders vorgegangen sind und die Patienten nicht in drei Klassen nach dem Resektionsausmaß eingeteilt haben, sondern volumetriert haben.

Als mögliche Erklärungen für unser Ergebnis, dass besonders die Tumore mit MGMT-Promotormethylierung von einer kompletten Resektion profitieren, sollen im Folgenden zwei Hypothesen untersucht werden. Dazu sei an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich dabei um Theorien handelt, basierend auf den Ergebnissen dieser und anderer Studien. Eine sichere Aussage zur Begründung der Forschungsergebnisse kann nach aktuellem Forschungsstand nicht getätigt werden.

Die erste Hypothese basiert auf der Bioverfügbarkeit von Temozolomid. Bei oraler Verabreichung liegt die Aufnahme in den Kreislauf bei fast 100 %. Anschließend ist das Chemotherapeutikum aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften und geringen Größe in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten, die Konzentration im Liquor entspricht jedoch nur in etwa 20 % der im Plasma [123, 124]. Zudem konnten Ramalho et al. in Modellen mit Biomembranen, die vergleichbar mit den Endothelzellen von Glioblastomen und Hirnkapillaren waren, zeigen, dass Temozolomid sowie sein aktiver Metabolit nur eine geringe Affinität zu diesen aufweisen. Das wiederum bedeutet eine geringe Bioverfügbarkeit an den Zielzellen [125].

Eine daran anschließende Überlegung beschäftigt sich mit den postoperativen Tumorzellen und deren Erreichbarkeit. Bei einer kompletten Resektion sind nur noch einzelne Zellen übrig, die für das Chemotherapeutikum gut zu erreichen sind. Wenn aber im Falle einer inkompletten Resektion oder einer Biopsie noch eine große zusammenhängende Tumormasse übrig ist, kann Temozolomid vielleicht schlechter zu den einzelnen Zellen vordringen. Zudem sind zentrale Nekrosen bei Glioblastomen nicht selten. Diese hypoxischen Regionen zeigen, wie schlecht die Blutversorgung des Tumors an manchen Stellen ist. In diesen Bereich kann Temozolomid dann vermutlich deutlich schlechter gelangen und chemosensible Zellen können überleben. Unterstützt

wird diese Hypothese von Studien, die gezeigt haben, dass die Sensitivität gegenüber der Radiochemotherapie umso größer ist, je kleiner der Tumor ist [118].

Die zweite Hypothese geht davon aus, dass bei einer kompletten Resektion weniger Zellen übrig bleiben. Das bedeutet einerseits, dass es weniger Zellen gibt, die möglicherweise unempfindlich gegenüber Temozolomid sind, und andererseits auch weniger Zellen, die mutieren können.

Die Grenzwerte, ab wann ein Tumor als MGMT-Promotor-methyliert zählt, sind leicht variabel. Meist wird ein Tumor unter 10 % als unmethyliert eingestuft, 10 bis 29 % gilt als leicht methyliert oder auch als „Grauzone“ und ab 30 % wird der Tumor als methyliert oder stark-methyliert eingestuft. Eine Methylierungsrate von 30 bis 100 % zeigt ein signifikant besseres OS, die Ergebnisse von 10 bis 29 % sind weniger eindeutig und können zu einer Überschätzung des OS führen. Unter 10 % weisen Patienten durchschnittlich ein kürzeres Überleben auf [40]. In einer anderen Studie wurden diese Ergebnisse weiter untersucht und im zeitlichen Verlauf betrachtet. Dabei zeigte sich, dass der MGMT-Promotormethylierungsstatus in den ersten 9 Monaten nach Diagnosestellung wenig Einfluss auf das OS hatte, danach jedoch der Unterschied auf das Überleben bereits zwischen 2 und 15 % besteht und eine Methylierung über 15 % hinaus weniger Einfluss zeigte [46].

Das bedeutet, dass auch in Tumoren mit MGMT-Promotormethylierung, ausgenommen die mit einer 100 % Methylierungsrate, ein Teil des Promotors unmethyliert ist und die durch Temozolomid herbeigeführten Schäden deutlich besser repariert werden können. Wenn es insgesamt weniger Tumorzellen gibt, gibt es auch von diesen Zellen statistisch gesehen weniger.

Bei genauerer Betrachtung der gerade beschriebenen Methylierungsanteile in Glioblastomen könnte man vermuten, dass bei der Temozolomidtherapie eine Selektion der unmethylierten Zellen erfolgt, da die methylierten mehr abgetötet werden. Es hat sich in Studien jedoch gezeigt, dass der Anteil an methylierten Tumorzellen sich nur selten ändert. In 70 bis 90 % ist der Promotormethylierungsstatus stabil. Auch andere Mutationen sind relativ stabil, jedoch mit einigen Limitationen. Rezidive treten meist in unmittelbarer Nähe des primären Tumors auf. Bei den sehr seltenen Fernrezidiven ist die Rate an Mutationsveränderungen jedoch deutlich höher. Des Weiteren sind nicht alle Mutationen gleich stabil. Eine TERT-Mutation tritt in ca. 90 % auch im Rezidiv auf, eine Veränderung des EGFR-Gens nur in etwa 50 %. Dabei

kann zwar das betroffene Gen gleichbleiben, die eigentliche Mutation sich aber verändern, was auch driver switches genannt wird [126]. Eine Studie konnte beispielsweise vermehrt Mutationen des DNA-Mismatch-Reparaturproteins (MMR) nach kombinierter Radiochemotherapie beobachten. Um die gewünschte Zytotoxizität zu entfalten ist Temozolomid auf intakte MMR angewiesen [127]. Vorteil der kompletten Resektion ist, dass weniger Zellen vorhanden sind, die mutieren können.

Zusammenfassend lassen sich unsere Ergebnisse also möglicherweise durch eine bessere Erreichbarkeit der Tumorzellen durch die Chemotherapie sowie weniger Zellen, die mutieren können oder schon primär unempfindlich gegen die adjuvante Therapie sind, erklären.

5.5. Limitationen der Arbeit

Wie bei allen medizinischen Studien liegen auch in diesem Fall einige Limitationen vor, wobei insbesondere das retrospektive Auswertungsdesign zu Einschränkungen führt. Die Patienten wurden von verschiedenen Ärzten beurteilt, aus deren Aufzeichnungen die studienrelevanten Daten entnommen wurden. Dabei gab es mitunter widersprüchliche oder fehlende Angaben, besonders den KPI sowie MRC-NPS und Veränderungen neurologischer Symptome betreffend. Wenn möglich, wurden in solchen Fällen anhand späterer Arztbriefe versucht, die fehlenden Informationen zu ergänzen.

Eine weitere Einschränkung der Daten betrifft besonders die letzten Monate vor dem Tod. Als großes Tumorzentrum übernimmt das Universitätsklinikum Regensburg auch die operative Versorgung von Patienten aus entfernteren Regionen. Diese gehen für eine anschließende Radiochemotherapie meist in ein heimatnahes Krankenhaus und werden z.T. nur beim Auftreten eines Rezidivs wieder vorstellig. Auch mit Hilfe des Krebsregisters blieb leider mitunter unklar, welche und wie lange eine prämortale Therapie erfolgte.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit liegt darin begründet, dass das Resektionsausmaß nicht immer frei gewählt werden kann, wenn beispielsweise ein sehr schlechter Allgemeinzustand vorliegt oder der Tumor besonders groß ist oder an einer schwer zugänglichen Region liegt. Wann immer möglich, wird die CR oder zumindest IR angestrebt. Die allgemein schlechteren Ausgangssituationen in der

Gruppe der Biopsie beeinflussen unweigerlich auch das PFS und OS und sind somit ein Selektionsbias, wobei sich jedoch die oft deutlichen signifikanten Unterschiede zwischen Resektion und Biopsie nicht allein darauf begründen lassen.

6. Zusammenfassung

In der retrospektiven Analyse von 580 prospektiv eingeschlossenen histologisch gesicherten Glioblastompatienten mit primärer Therapie am Universitätsklinikum Regensburg wurde die Wertigkeit einer IR im Vergleich zur CR oder zur Biopsie untersucht in Abhängigkeit der Chemosensibilität, gemessen am MGMT-Promotormethylierungsstatus des Tumors. Soweit der Verfasserin bekannt ist, gibt es keine direkt vergleichbaren Studien zu dieser Untersuchung, was die Bedeutung der Arbeit zur Therapieentscheidung des häufigsten primären malignen Hirntumors erkennen lässt. In unserer ursprünglichen Hypothese gingen wir davon aus, dass Patienten besonders dann von der IR profitieren, wenn bei dem Tumor eine Promotormethylierung vorliegt. Da bei unmethylierten Tumoren die Chemotherapie signifikant schlechter wirkt, ist davon ausgegangen worden, dass der Einfluss der Operation größer ist und deshalb in dieser Untergruppe die CR höhere Wirkung hat. Mit vorliegender Studie konnten wir diese Annahme widerlegen. Die Effektstärke der CR im Vergleich zur IR war in der Interaktionsanalyse gerade bei den Tumoren mit Promotormethylierung größer, entsprechend profitierten die entsprechenden Patienten im Verhältnis mehr von der CR als diejenigen ohne Promotormethylierung.

Bei dem Methylierungsstatus handelt es sich um kein Merkmal, welches vom behandelten Arzt beeinflusst werden kann. Für eine klinische Relevanz dieser Untersuchung spricht jedoch, dass wir entgegen einigen früheren Studien mit unserer Arbeit nachweisen konnten, dass auch die IR bereits der Biopsie überlegen ist. Wie auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen, sollte unabhängig vom MGMT-Promotormethylierungsstatus die größtmögliche Resektion angestrebt werden.

Als weiterer Gewinn dieser Arbeit kann deren Beitrag zu einem besseren Verständnis von Glioblastomen in der medizinischen Forschung gewertet werden.

Eine Hypothese zur Erklärung unserer Ergebnisse ist, dass die Chemotherapie bei den methylierten Tumoren einzelne Tumorzellen besser erreichen kann als ein zusammenhängendes Zellkonglomerat. Als weitere Hypothese verbleiben nach der CR weniger Tumorzellen und somit auch weniger chemoresistente Zellen. Damit zeigt diese Studie die große Relevanz optimaler Bedingungen zum Ansprechen der Chemotherapie. Die Untersuchung der Erklärungshypothesen unserer Ergebnisse sollte Gegenstand weiterer Forschung sein, was wiederum zu einem besseren Verständnis des Tumorverhaltens beitragen kann.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Karnofsky Performance Scale	38
Tab. 2: MRC-NPS [109].....	39
Tab. 3: Operative und postoperative Komplikationen	42
Tab. 4: Änderungsrate der präoperativ bestehenden funktionellen Defizite	45
Tab. 5: Hemiparese - Outcome abhängig von EOR	46
Tab. 6: Gesichtsfeldausfall - Outcome abhängig von EOR.....	47
Tab. 7: Aphasie - Outcome abhängig von EOR.....	47
Tab. 8: Hirnnervendefizite - Outcome abhängig vom EOR.....	48
Tab. 9: Hirndrucksymptomatik - Outcome abhängig von EOR	49
Tab. 10: Krampfanfall - Outcome abhängig von EOR	50
Tab. 11: First-Line Studien	50
Tab. 12: Einflussfaktoren auf PFS und OS	52
Tab. 13: PFS abhängig vom Resektionsausmaß und Promotormethylierungsstatus	58
Tab. 14: OS abhängig vom Resektionsausmaß und Promotormethylierungsstatus .	58
Tab. 15: Katsigiannis et al.: Signifikanzschwellen auf das Gesamtüberleben - Einfluss des MGMT-Promotormethylierungsstatus [118]	72

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung diffuser Gliome, Grafik nach Wesseling et al., 2018 [21]	14
Abb. 2: Änderungen der WHO Klassifikation 2016 zu 2021, Grafik nach McNamara et al., 2022 [24].....	15
Abb. 3: Verteilung der Tumorlokalisation	41
Abb. 4: Postoperative Performanceänderung.....	44
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS abhängig vom MGMT-Status	53
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Resektionsausmaß	53

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS nach Radiatio	54
Abb. 8: Scatter-Plot zum OS abhängig vom präoperativen KPI.....	54
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Chemotherapie	55
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven zum OS abhängig vom MGMT-Status.....	56
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach EOR	56
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Radiatio.....	57
Abb. 13: Interaktionseffekt von EOR und Methylierung auf PFS	59
Abb. 14: Interaktionseffekt von EOR und Methylierung auf OS	59
Abb. 15: Streudiagramm für das OS nach Alter.....	63
Abb. 16: Gessler et al.: Kaplan-Meier Kurve für das OS [117].....	71

8. Literaturverzeichnis

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2018.
2. Bray, F., et al., *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2018: p. 68: 394-424.
3. Lapointe, S., A. Perry, and N.A. Butowski, *Primary brain tumours in adults*. Lancet, 2018. **392**(10145): p. 432-446.
4. Molinaro, A.M., et al., *Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma*. Nat Rev Neurol, 2019. **15**(Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.7): p. 405-417.
5. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016*. Neuro Oncol, 2019. **21**(Suppl 5): p. v1-v100.
6. Matteoni, S., et al., *The influence of patient sex on clinical approaches to malignant glioma*. Cancer Lett, 2020. **468**: p. 41-47.
7. Cote, D.J., et al., *Glioma incidence and survival variations by county-level socioeconomic measures*. Cancer, 2019. **125**(19): p. 3390-3400.
8. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, *Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review* JAMA, 2013. **310**(17): p. 1842-50.
9. Savage, N., *Searching for the roots of brain cancer*. Nature, 2018. **561**(7724): p. S50-S51.
10. Pearce, M.S., et al., *Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study*. Lancet, 2012. **380**(9840): p. 499-505.

11. Amirian, E.S., et al., *History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC)*. Cancer Med, 2016. **5**(6): p. 1352-8.
12. Schwartzbaum, J., et al., *Associations between prediagnostic blood glucose levels, diabetes, and glioma*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1436.
13. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
14. Virchow, R., *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. 2., neu durchgesehene Aufl ed. 1859, Berlin: Hirschwald. xviii, 444 p.
15. *Book Review A Classification of the Tumors of the Glioma Group On A Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Philadelphia, London and Montreal: J. B. Lippincott Co. 175 pages. The Boston Medical and Surgical Journal, 1926. 194: p. 1202- 1203.*
16. *A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott Company. 21s. net Br J of Surg 1927. 14: p. 554-555.*
17. Bianco, J., et al., *On glioblastoma and the search for a cure: where do we stand?* Cell Mol Life Sci, 2017. **74**(13): p. 2451-2466.
18. Louis, *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4 ed, ed. H.O. David N. Louis, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, David W. Ellison, Dominique Figarella-Branger, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling. 2016: WHO.
19. Gritsch, S., T.T. Batchelor, and L.N. Gonzalez Castro, *Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system*. Cancer, 2022. **128**(1): p. 47-58.
20. Waker, C.A. and R.M. Lober, *Brain Tumors of Glial Origin*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1190**: p. 281-297.
21. Wesseling, P. and D. Capper, *WHO 2016 Classification of gliomas*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018. **44**(2): p. 139-150.
22. 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.
23. Tan, A.C., et al., *Management of glioblastoma: State of the art and future directions*. CA Cancer J Clin, 2020.
24. McNamara, C., et al., *2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist*. Neuroradiology, 2022. **64**(10): p. 1919-1950.
25. Sidaway, P., *CNS cancer: Glioblastoma subtypes revisited*. Nat Rev Clin Oncol, 2017. **14**(10): p. 587.
26. Behnan, J., G. Finocchiaro, and G. Hanna, *The landscape of the mesenchymal signature in brain tumours*. Brain, 2019. **142**(4): p. 847-866.
27. Wang, Q., et al., *Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment*. Cancer Cell, 2017. **32**(1): p. 42-56 e6.
28. Oh, J.E., et al., *Genetic Alterations in Gliosarcoma and Giant Cell Glioblastoma*. Brain Pathol, 2016. **26**(4): p. 517-22.
29. Korshunov, A., et al., *Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis*. Brain Pathol, 2018. **28**(5): p. 656-662.

30. Alexander, B.M. and T.F. Cloughesy, *Adult Glioblastoma*. J Clin Oncol, 2017. **35**(21): p. 2402-2409.
31. Wen, P.Y., et al., *Glioblastoma in Adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions*. Neuro Oncol, 2020.
32. 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.
33. 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.
34. Chaichana, K., et al., *A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme*. J Neurosurg, 2010. **112**(5): p. 997-1004.
35. Tan, A.C., et al., *Management of glioblastoma: State of the art and future directions 1*. CA Cancer J Clin, 2020.
36. Young, R.M., et al., *Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma*. Ann Transl Med, 2015. **3**(9): p. 121.
37. Weller, M., et al., *European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas*. Lancet Oncol, 2017. **18**(6): p. e315-e329.
38. Hegi, M.E., et al., *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma 1*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 997-1003.
39. Ludwig, K. and H.I. Kornblum, *Molecular markers in glioma*. J Neurooncol, 2017. **134**(3): p. 505-512.
40. Brigliadori, G., et al., *Defining the cutoff value of MGMT gene Promotor methylation and its predictive capacity in glioblastoma*. J Neurooncol, 2016. **128**(2): p. 333-9.
41. Philteos, J., B.S. Karmur, and A. Mansouri, *MGMT Testing in Glioblastomas: Pitfalls and Opportunities*. Am J Clin Oncol, 2019. **42**(2): p. 117-122.
42. Preusser, M., *MGMT analysis at DNA, RNA and protein levels in glioblastoma tissue*. Histol Histopathol, 2009. **24**(4): p. 511-8.
43. Johannessen, L.E., et al., *MGMT Gene Promotor Methylation Status - Assessment of Two Pyrosequencing Kits and Three Methylation-specific PCR Methods for their Predictive Capacity in Glioblastomas*. Cancer Genomics Proteomics, 2018. **15**(6): p. 437-446.
44. Della Monica, R., et al., *MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(13).
45. Estival, A., et al., *Pyrosequencing versus methylation-specific PCR for assessment of MGMT methylation in tumor and blood samples of glioblastoma patients*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 11125.
46. Dahlrot, R.H., et al., *Posttreatment Effect of MGMT Methylation Level on Glioblastoma Survival*. J Neuropathol Exp Neurol, 2019. **78**(7): p. 633-640.
47. Chen, X., et al., *A novel enhancer regulates MGMT expression and promotes temozolomide resistance in glioblastoma*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 2949.
48. Cattorette, G., et al., *Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections*. J Pathol, 1992. **168**(4): p. 357-63.

49. Huse, J.T. and K.D. Aldape, *The evolving role of molecular markers in the diagnosis and management of diffuse glioma*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(22): p. 5601-11.
50. Waitkus, M.S., B.H. Diplas, and H. Yan, *Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer*. Cancer Cell, 2018. **34**(2): p. 186-195.
51. Bhavya, B., et al., *To be Wild or Mutant: Role of Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) and 2-Hydroxy Glutarate (2-HG) in Gliomagenesis and Treatment Outcome in Glioma*. Cell Mol Neurobiol, 2020. **40**(1): p. 53-63.
52. Bunse, L., et al., *Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate*. Nat Med, 2018. **24**(8): p. 1192-1203.
53. Madala, H.R., et al., *Beyond Brooding on Oncometabolic Havoc in IDH-Mutant Gliomas and AML: Current and Future Therapeutic Strategies*. Cancers (Basel), 2018. **10**(2).
54. Eckel-Passow, J.E., et al., *Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promotor Mutations in Tumors* N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2499-508.
55. Mancini, A., et al., *Disruption of the beta1L Isoform of GABP Reverses Glioblastoma Replicative Immortality in a TERT Promotor Mutation-Dependent Manner*. Cancer Cell, 2018. **34**(3): p. 513-528 e8.
56. Kristensen, B.W., et al., *Molecular pathology of tumors of the central nervous system*. Ann Oncol, 2019. **30**(8): p. 1265-1278.
57. Pekmezci, M., et al., *Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT* Acta Neuropathol, 2017. **133**(6): p. 1001-1016.
58. DeWeerd, S., *The genomics of brain cancer*. Nature, 2018. **561**(7724): p. S54-S55.
59. Silantyev, A.S., et al., *Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics*. Cells, 2019. **8**(8).
60. Wykes, V., et al., *Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2021. **82**(1): p. 75-86.
61. Weller, M., et al., *European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas 1*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(6): p. e315-e329.
62. Weller, M., R. Stupp, and W. Wick, *Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it?*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. e375-82.
63. Weller, M., et al., *How we treat glioblastoma 1*. ESMO Open, 2019. **4**(Suppl 2): p. e000520.
64. Minniti, G., G. Lombardi, and S. Paolini, *Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives*. Cancers (Basel), 2019. **11**(3).
65. Skaga, E., et al., *Real-world validity of randomized controlled phase III trials in newly diagnosed glioblastoma: to whom do the results of the trials apply?* Neurooncol Adv, 2021. **3**(1): p. vdab008.
66. 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.
67. Giammalva, G.R., et al., *End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective*. Brain Sci, 2018. **8**(7).
68. Brown, T.J., et al., *Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2016. **2**(11): p. 1460-1469.

69. 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.
70. Sanai, N. and M.S. Berger, *Surgical oncology for gliomas: the state of the art*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(2): p. 112-125.
71. Lara-Velazquez, M., et al., *Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults*. Brain Sci, 2017. **7**(12).
72. Grabowski, M.M., et al., *Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma*. J Neurosurg, 2014. **121**(5): p. 1115-23.
73. Shergalis, A., et al., *Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma*. Pharmacol Rev, 2018. **70**(3): p. 412-445.
74. Sulman, E.P., et al., *Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline*. J Clin Oncol, 2017. **35**(3): p. 361-369.
75. Berghoff, A.S., et al., *Assessing MGMT methylation status and its current impact on treatment in glioblastoma*. CNS Oncol, 2015. **4**(1): p. 47-52.
76. Slavkova, D., et al., *Tumor treating fields: a new treatment for glioblastoma*. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2023. **37**.
77. 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.
78. Taphoorn, M.J.B., et al., *Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2018. **4**(4): p. 495-504.
79. Wick, P.D.W. and D.G.f.N.e.V. (DGN), *Gliome- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. AWMF online, 2021.
80. Wirsching, H.G., E. Galanis, and M. Weller, *Glioblastoma 1*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 381-97.
81. Macdonald, D.R., et al., *Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma*. J Clin Oncol, 1990. **8**(7): p. 1277-80.
82. Wen, P.Y., et al., *Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials*. J Clin Oncol, 2017. **35**(21): p. 2439-2449.
83. Ellingson, B.M., et al., *Pros and cons of current brain tumor imaging*. Neuro Oncol, 2014. **16 Suppl 7**: p. vii2-11.
84. Kim, J.Y., et al., *Incorporating diffusion- and perfusion-weighted MRI into a radiomics model improves diagnostic performance for pseudoprogression in glioblastoma patients*. Neuro Oncol, 2019. **21**(3): p. 404-414.
85. Kazmi, F., et al., *Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis*. J Neurooncol, 2019. **142**(1): p. 79-90.
86. Minniti, G., et al., *Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide*. Radiother Oncol, 2010. **97**(3): p. 377-81.
87. Liu, J., et al., *Multiple extracranial metastases from glioblastoma multiforme: a case report and literature review*. J Int Med Res, 2020. **48**(6): p. 300060520930459.

88. Hamilton, J.D., et al., *Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape*. J Clin Oncol, 2014. **32**(22): p. e80-4.
89. Ringel, F., et al., *Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection*. Neuro Oncol, 2016. **18**(1): p. 96-104.
90. Lu, V.M., et al., *The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2018. **115**: p. 453-459 e3.
91. Scoccianti, S., et al., *Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions*. Crit Rev Oncol Hematol, 2018. **126**: p. 80-91.
92. Weller, M. and E. Le Rhun, *How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?* Cancer Treat Rev, 2020. **87**: p. 102029.
93. Herrlinger, U., et al., *Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT Promotor (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2019. **393**(10172): p. 678-688.
94. Das, S., A. Sahgal, and J.R. Perry, *Commentary: Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT Promotor (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 66.
95. Stupp, R., et al., *Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT Promotor (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1100-8.
96. Gramatzki, D., et al., *Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study*. Ann Oncol, 2018. **29**(6): p. 1431-1436.
97. Chaul-Barbosa, C. and D.F. Marques, *How We Treat Recurrent Glioblastoma Today and Current Evidence*. Curr Oncol Rep, 2019. **21**(10): p. 94.
98. Wick, W., et al., *Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1954-1963.
99. Morisse, M.C., et al., *Long-term survival in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: a multicentric retrospective study*. J Neurooncol, 2019. **144**(2): p. 419-426.
100. 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.
101. Desjardins, A., et al., *Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus*. N Engl J Med, 2018. **379**(2): p. 150-161.
102. Lim, M., et al., *Current state of immunotherapy for glioblastoma*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(7): p. 422-442.
103. Koekkoek, J.A., et al., *Symptoms and medication management in the end of life phase of high-grade glioma patients*. J Neurooncol, 2014. **120**(3): p. 589-95.
104. 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.
105. Zwinkels, H., et al., *Prevalence of changes in personality and behavior in adult glioma patients: a systematic review*. Neurooncol Pract, 2016. **3**(4): p. 222-231.

106. Fritz, L., et al., *Advance Care Planning in Glioblastoma Patients*. Cancers (Basel), 2016. **8**(11).
107. 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*. J Neurooncol, 1991. **10**(2): p. 179-85.
108. Best, B., et al., *Causes of death in glioblastoma: insights from the SEER database*. J Neurosurg Sci, 2019. **63**(2): p. 121-126.
109. Dietterle, J., et al., *The prognostic value of peri-operative neurological performance in glioblastoma patients*. Acta Neurochir (Wien), 2020. **162**(2): p. 417-425.
110. 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.
111. Brown, P.D., et al., *A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 495-504; discussion 495-504.
112. Rahman, M., et al., *The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma*. J Neurosurg, 2017. **127**(1): p. 123-131.
113. Müller, M., et al., *Does positive MGMT methylation outbalance the limitation of subtotal resection in glioblastoma IDH-wildtype patients?* J Neurooncol, 2021. **153**(3): p. 537-545.
114. Hallaert, G., et al., *Partial resection offers an overall survival benefit over biopsy in MGMT-unmethylated IDH-wildtype glioblastoma patients*. Surg Oncol, 2020. **35**: p. 515-519.
115. Incekara, F., et al., *The Association Between the Extent of Glioblastoma Resection and Survival in Light of MGMT Promotor Methylation in 326 Patients With Newly Diagnosed IDH-Wildtype Glioblastoma*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 1087.
116. Thakkar, J.P., et al., *Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(10): p. 1985-96.
117. Gessler, F., et al., *Surgery for Glioblastoma in Light of Molecular Markers: Impact of Resection and MGMT Promotor Methylation in Newly Diagnosed IDH-1 Wild-Type Glioblastomas*. Neurosurgery, 2019. **84**(1): p. 190-197.
118. Katsigiannis, S., et al., *MGMT-Positive vs MGMT-Negative Patients With Glioblastoma: Identification of Prognostic Factors and Resection Threshold*. Neurosurgery, 2021. **88**(4): p. E323-E329.
119. Stummer, W., et al., *Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery*. J Neurooncol, 2012. **108**(1): p. 89-97.
120. Kreth, F.W., et al., *Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy*. Ann Oncol, 2013. **24**(12): p. 3117-23.
121. 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.
122. Molinaro, A.M., et al., *Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma*. JAMA Oncol, 2020.
123. Friedman, H.S., T. Kerby, and H. Calvert, *Temozolomide and treatment of malignant glioma*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(7): p. 2585-97.

124. Ortiz, R., et al., *Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications*. Curr Neuropharmacol, 2021. **19**(4): p. 513-537.
125. Ramalho, M.J., et al., *Biophysical interaction of temozolomide and its active metabolite with biomembrane models: The relevance of drug-membrane interaction for Glioblastoma Multiforme therapy*. Eur J Pharm Biopharm, 2019. **136**: p. 156-163.
126. Birzu, C., et al., *Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives*. Cancers (Basel), 2020. **13**(1).
127. Choi, S., et al., *Temozolomide-associated hypermutation in gliomas*. Neuro Oncol, 2018. **20**(10): p. 1300-1309.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen großen Dank aussprechen, die mich auf vielfältige Weise im Rahmen meiner Dissertation unterstützt haben.

Vorrangig möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Proescholdt für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit danken.

Bei Eva-Maria Störr, Birgit Hirschmann und Anette Lohmeier möchte ich mich für die Hilfe bei der Fortsetzung der Datenbank und die Ratschläge bei den anfänglichen Problemen der Datenerfassung bedanken.

Meinen Freunden möchte ich für ihre vielseitige Unterstützung und wiederholten Motivationszusprüchen danken, insbesondere meinem Freund danke ich für seine Rücksichtnahme und die vielen Anregungen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern, für die uneingeschränkte, liebevolle, unermüdliche und vielseitige Unterstützung während meines ganzen Studiums. Insbesondere auch in der nicht immer leichten Zeit der Schreibphase der Doktorarbeit bin ich unendlich dankbar für die Geduld und die vielen helfenden Worte. Ihnen sei diese Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.

Berlin, den 18.06.2024

Laura Sophie Stümke

10. Eidesstattliche Erklärung zur Prüfungsleistung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasserin