

Aus dem Lehrstuhl für Neurochirurgie
Prof. Dr. med. N. O. Schmidt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Volumetrische Definition von Resektionsmaß und Einflussnahme des MGMT
Promotor Methylierungsstatus auf das Outcome beim neudiagnostizierten
Glioblastom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antonia Waßer

2025

Aus dem Lehrstuhl für Neurochirurgie
Prof. Dr. med. N. O. Schmidt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Volumetrische Definition von Resektionsmaß und Einflussnahme des MGMT
Promotor Methylierungsstatus auf das Outcome beim neudiagnostizierten
Glioblastom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antonia Waßer

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2026

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Abstrakt.....	10
2. Einleitung.....	12
2.1. Allgemeine Einführung.....	12
2.2. Epidemiologie	12
2.3. Ätiologie und Risikofaktoren	12
2.3.1. Ethnizität	12
2.3.2. Risikofaktoren	12
2.3.3. Allergien	13
2.4. Lokalisation.....	13
2.5. Symptomatik.....	14
2.6. Pathologie und Molekularbiologie.....	15
2.6.1. WHO-Klassifikation	15
2.7. Klinisch-relevante Molekulare Marker.....	16
2.7.1. MGMT Promotor Methylierungsstatus	16
2.7.2. Isocitrat Dehydrogenase 1 und 2 (IDH 1 und 2).....	17
2.8. Diagnostik und Bildgebung.....	17
2.9. Therapie GBM	18
2.9.1. Chirurgische Resektion	18
2.9.2. Standardtherapie beim GBM.....	21
2.9.3. Weitere Therapiemöglichkeiten.....	22
2.10. Bewertung des Therapieansprechens und des Tumorprogresses:	24
2.11. Einschränkung der McDonald -Kriterien:.....	25
2.12. Therapie und weiteres Vorgehen beim Rezidiv	26

2.12.1.	Reoperation.....	27
2.12.2.	Erweiterte systemische Therapie	27
2.12.3.	Erneute Radiotherapie	28
2.12.4.	Symptomatische Therapie / Best-supportive-care:	28
2.13.	Follow-Up beim Glioblastom.....	28
2.14.	Prognostische Faktoren.....	29
2.15.	Ziele der Arbeit:.....	29
3.	Material und Methodik.....	31
3.1.	Studiendesign	31
3.2.	Datenerhebung	31
3.3.	Patientenkollektiv	31
3.4.	Datenbank	32
3.4.1.	Parameter	32
3.4.2.	Bewertung des Patientenstatus	34
3.5.	Bewertungsskalen	35
3.5.1.	Karnofsky-Performance-Status-Scale.....	35
3.5.2.	Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale	36
3.6.	Volumetrische Vermessung	37
3.7.	Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	38
4.	Ergebnisse.....	40
4.1.	Tumorlokalisation.....	40
4.2.	Histopathologische Ergebnisse	40
4.3.	Ergebnisse Therapieansätze	41
4.3.1.	Operativ.....	41
4.3.2.	Operative Morbidität (Komplikationen).....	41
4.3.3.	Operative Mortalität.....	41
4.3.4.	Bestrahlung	41

4.3.5.	Chemotherapie.....	41
4.3.6.	Gesamtüberleben und progressfreies Intervall	42
4.4.	Funktionelles Outcome: KPI	42
4.5.	Ergebnisse Volumetrie.....	42
4.5.1.	Prä- und postoperatives Volumen	42
4.5.2.	EOR	42
4.6.	Gesamtüberleben und potenziell mit einem verkürztem oder verlängertem Gesamtüberleben assoziierte Faktoren.....	44
4.7.	Progressfreies Intervall und potenziell mit einem verkürztem oder verlängertem progressfreiem Intervall assoziierte Faktoren.....	47
4.8.	Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Überlebenszeit Analyse	49
4.9.	Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR im progressfreiem Intervall Analyse.....	51
4.10.	Einfluss des quantitativen Ausmaßes der Reduktion in Abhängigkeit des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus auf das Gesamtüberleben.	52
4.11.	Einfluss des quantitativen Ausmaßes der Reduktion in Abhängigkeit des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus auf das progressfreie Intervall.	56
5.	Diskussion.....	60
5.1.	Limitationen	64
5.2.	Zusammenfassung	65
6.	Literaturverzeichnis.....	66
7.	Danksagung	92
8.	Lebenslauf	93

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> <u>Karnofsky Performance Index</u>	35
<u>Tabelle 2:</u> <u>Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS)</u>	36
<u>Tabelle 3:</u> <u>Auflistung Klassen EOR</u>	42
<u>Tabelle 4:</u> <u>Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit OS</u>	44
<u>Tabelle 5:</u> <u>Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Alter, KPI präOP, MGMT-Status und Residualvolumen als unabhängige Prognosefaktoren für das OS</u>	45
<u>Tabelle 6:</u> <u>Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit PFS</u>	46
<u>Tabelle 7:</u> <u>Multivariate Cox-Regressionsanalyse: MGMT-Status als unabhängiger Prognosefaktor für das PFS</u>	48
<u>Tabelle 8:</u> <u>Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Überlebenszeit Analyse</u>	49
<u>Tabelle 9:</u> <u>Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Progress freiem Intervall Analyse</u>	49
<u>Tabelle 10:</u> <u>Equal Slope Test nach Chow: Steigungsmomente beim OS (p=0,008)</u>	54
<u>Tabelle 11:</u> <u>Equal Slope Test nach Chow: Steigungsmomente beim OS (p=0,266)</u>	57

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u>	<u>MGMT-Methylierungsstatus</u>
39	
<u>Abbildung 2:</u>	<u>Graphische Darstellung der EOR Klassen</u>
43	
<u>Abbildung 3:</u>	<u>Kaplan-Meier-Kurve zum OS in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus</u>
45	
<u>Abbildung 4:</u>	<u>Kaplan-Meier-Kurve zum PFS in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus</u>
47	
<u>Abbildung 5:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei der gesamten Patientenpopulation</u>
51	
<u>Abbildung 6:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor</u>
52	
<u>Abbildung 7:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit negativem MGMT-Methylierungsstatus</u>
53	
<u>Abbildung 8:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei der gesamten Patientenpopulation</u>
55	
<u>Abbildung 9:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor</u>
56	
<u>Abbildung 10:</u>	<u>Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit negativem MGMT-Methylierungsstatus</u>
57	

Abkürzungsverzeichnis

BCNU	Carmustin
CCNU	Lomustin
FU	Follow-Up
GBM	Glioblastom
Gy	Gray
IDH 1 und 2	Isocitrat Dehydrogenase 1 und 2
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreie Überleben
rGBM	rekurrentes Glioblastom
TZM	Temozolomid
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstrakt

Einleitung: Das Glioblastom (GBM) ist der häufigste maligne, hirneigene Tumor im Erwachsenenalter und weist mit einer medianen Überlebenszeit von 15 bis 20 Monaten eine ausgesprochen schlechte Prognose auf. Ein wichtiger Eckstein der Therapie ist die operative Resektion des Tumors, wobei vor allem die komplette Resektion der gesamten im MRT Kontrastmittel aufnehmenden Tumormasse (CR) sich prognostisch günstig erweist. Häufig ist jedoch aufgrund des infiltrativen Wachstums und der Lage des Tumors in wichtigen funktionellen Arealen lediglich eine inkomplette Resektion (IR) möglich. Der prognostische Vorteil einer CR auf das Gesamtüberleben (OS) wird zum aktuellen Zeitpunkt in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Wichtige prognostische Faktoren sind die molekularen Marker. Vor dem Hintergrund des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus wird im Folgenden die Arbeitshypothese beleuchtet, dass die Patienten vor allem dann von einer Zytoreduktion in Form einer Resektion profitieren, wenn der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus des GBM unmethyliert ist und somit weniger sensibel hinsichtlich einer chemotherapeutischen Behandlung ist.

Methode: Es erfolgte die retrospektive Auswertung prospektiv gesammelter Daten von 347 Patienten, bei welchen histologisch ein Glioblastom WHO Grad IV diagnostiziert wurde und welche im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 30.06.2020 in der Neurochirurgie am Universitätsklinikum Regensburg operativ versorgt wurden. Erhoben wurden demographische Parameter, der funktionelle Patientenstatus und dessen Entwicklung unter Zuhilfenahme des Karnofsky-Performance-Index (KPI), des neurologischen Performance-Scores MRC-NPS sowie die Besserungsraten von fokalen Defiziten, Krampfanfällen und der Hirndrucksymptomatik. Erfasst wurden auch die molekularen Informationen wie der MGMT-Methylierungsstatus und der IDH-Mutationsstatus. Der Resektionsstatus sowie das quantitative Resektionsausmaß (EOR) wurden unter Zuhilfenahme der vorhandenen Bildgebung volumetrisch bestimmt. In Bezug auf das onkologische Patientenoutcome wurden das Auftreten von Rezidiven, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ermittelt. Funktionelles Outcome, epidemiologische Parameter, Resektionsausmaß sowie molekulare Daten wurden hinsichtlich ihrer Bedeutung als prognostische Faktoren geprüft.

Ergebnisse: Von den 347 operierten Patienten wurde bei 226 Patienten (65,13 %) eine IR durchgeführt, 121 (34,87 %) erhielten eine CR. Die operative Morbidität lag bei 11,92 % und die operative Mortalität bei 2,59 %. Bei 158 Patienten (45,53 %) wurde ein methylierter MGMT-Promotor nachgewiesen. 177 Patienten (51,01 %) zeigten einen unmethylierten MGMT-Promotor-Methylierungsstatus auf. Bei 12 Patienten (3,36 %) konnte keine Angabe über den MGMT-Methylierungsstatus gemacht werden. Der präoperative Karnofsky-Index ist bei 90 % der Patienten ≥ 70 %. Das mediane Residualvolumen nach Resektion lag bei 0,383 ml. Das quantitative Resektionsausmaß belief sich im Median auf 98,41 %. Das Gesamtüberleben der Patienten lag im Median bei 15,2 Monaten und das progressionsfreie Intervall lag bei 7,2 Monaten. Als signifikante prognostische, unabhängige Faktoren mit einem negativen Einfluss in Bezug auf das OS wurde mittels multivariater Analyse ein höheres Patientenalter ($p=0,0001$), ein unmethylierter MGMT-Promotor-Methylierungsstatus ($p=0,0001$), sowie ein größeres Residualvolumen ($p=0,0001$) ermittelt. Ein positiver unabhängiger Faktor war ein hoher präoperativer KPI ($p=0,006$). Ein negativer signifikanter Prognosemarker in Bezug auf das PFS war ein unmethylierter MGMT-Promotor-Methylierungsstatus. Mittels der Equal-Slope-Test nach Chow wurde ein signifikanter Unterschied bei MGMT-methylierten und unmethylierten GBM hinsichtlich des linearen Zusammenhangs zwischen Resektionsvolumen und OS ermittelt. Der Steigungsmoment der MGMT-methylierten Patienten in Abhängigkeit des EOR lag bei 0,489. Bei den MGMT-unmethylierten Patienten lag der Steigungsmoment bei 0,205 ($p=0,0001$). Dieses Ergebnis weist daraufhin, dass bei MGMT methylierten GBM ein ausgeprägter Benefit mit verbessertem Resektionsvolumen zu erreichen ist.

Fazit: In dieser Versorgungsstudie konnte eindeutig gezeigt werden, dass ein zunehmendes Ausmaß der Resektion sich signifikant auf das Gesamtüberleben der Patienten auswirkt, genauer gesagt, dass mit zunehmendem Resektionsausmaß das OS linear ansteigt. Hingegen der Arbeitshypothese, dass Patienten mit einem unmethylierten MGMT-Promotor-Methylierungsstatus sensibler gegenüber einer Zytoreduktion sind, konnte demonstriert werden, dass sich das Ausmaß der Resektion vor allem bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus überproportional stärker auswirkt als bei den Patienten mit MGMT-unmethyliertem-Promotor-Methylierungsstatus

2. Einleitung

2.1. Allgemeine Einführung

Beim Glioblastom handelt es sich um den häufigsten bösartigen hirneigenen Tumor des Erwachsenenalters. Glioblastome machen 14,3 % aller primären und 49,1 % aller primär bösartigen Hirntumore aus. Trotz verschiedener Therapieansätze beläuft sich die durchschnittliche Überlebenszeit auf 8-15 Monate. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung ist mit 6,8 % relativ gering.(1-3)

2.2. Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz variiert in Abhängigkeit der Region und reicht für beide Geschlechter zusammen von 0,59 pro 100.000 Einwohner bis 3,69 pro 100.000 Einwohner.(4, 5) Männer haben mit einem Verhältnis von 1,6:1 ein höheres Risiko zu erkranken. Beim Glioblastom handelt es sich um einen Tumor des älteren Menschen mit einem durchschnittlichen Diagnosealter von 68 bis 70 Jahren. Grundsätzlich kann man jedoch in jedem Alter erkranken. Die Inzidenz ist mit zunehmendem Alter steigend, mit einem Punktum Maximum zwischen 75 und 84 und einem Regress ab dem 85.Lebensjahr.(1, 4-6)

2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

2.3.1. Ethnizität

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz und Überlebensrate von GBM mit der ethnischen Herkunft im Zusammenhang stehen.(9-11) Die kaukasische Bevölkerung hat sowohl die höchste Inzidenz als auch die geringste Fünf-Jahres-Überlebensrate. GBM treten bei Kaukasiern doppelt so häufig auf wie bei Afroamerikanern. Sowohl die niedrigste Inzidenz als auch die größte Fünf-Jahres-Überlebensrate wurden bei der asiatischen/pazifischen Bevölkerung gefunden. (12)

2.3.2. Risikofaktoren

Es gibt nur vereinzelte Risikofaktoren, bei denen bisher ein eindeutiger Zusammenhang zum Glioblastom festgestellt wurde. So stehen genetische Dispositionen wie beispielsweise das Li-Fraumeni-Syndrom, die Neurofibromatose

Typ 1 und 2 und das Turcot Syndrom im Kontext der Erkrankung. Wobei anzumerken ist, dass dies weniger als 1 % aller Glioblastome betrifft.(13, 14)

Hoch dosierte ionisierende Strahlung ist bisher eine der wenigen nachgewiesenen exogenen Risikofaktoren.(5, 15) Generell steigt das Risiko für alle Subtypen an Hirntumoren bei hoher Strahlenbelastung. Dieser Zusammenhang konnte in verschiedenen Studien zu Atombombenüberlebenden, therapeutischer Bestrahlung sowie Berufs- und Umweltdaten aufgezeigt werden.(16) So konnte in der israelischen Tinea capitis Studie, bei der eine Kohorte von über 10.000 Individuen jeweils mit einer durchschnittlichen Dosis von 1,5 Gray bestrahlt wurde, nachgewiesen werden, dass nach einer medianen Follow-up Zeit von 40 Jahren das Risiko, an einem Gliom erkrankt zu sein, mehr als doppelt so hoch war wie bei der nicht bestrahlten Gruppe. (17)

2.3.3. Allergien

Mehrere Studien konnten einen reziproken Zusammenhang zwischen Auftreten eines Glioblastoms und dem Bestehen einer atopischen Erkrankung/ Autoimmunerkrankung wie Asthma oder Heuschnupfen aufzeigen.(18-20)

Zu anderen Faktoren wie Alkohol- und Tabakkonsum, Pestizide, Ernährung, Formaldehyd und zum Gebrauch von Mobilfunkgeräten und weiteren Faktoren konnte bisher kaum bis kein Zusammenhang hergestellt werden.(21)

2.4. Lokalisation

GBM können im gesamten zentralen Nervensystem vorkommen, wobei man sie am häufigsten im Großhirn an findet. Abhängig von der Lokalisation ist die klinische Symptomatik sehr variabel. Die meisten GBM befinden sich in der supratentorialen Region, dabei führend im frontalen Lappen (32.5%-25.8 %), gefolgt von dem temporalen (33.5%-19.7 %), parietalen (12.5%-12.2 %) und occipitalen Lappen (4.3%-3.2 %). (14, 22) Deutlich seltener befindet sich der Tumor in den anderen Hirnregionen wie Cerebellum, Stammhirn oder Rückenmark. (23) Knapp 50 % der GBM im Erwachsenenalter infiltrieren mehr als einen Hirnlappen und 5 % weisen mehrere Krankheitsherde auf (multifokal). Das Glioblastom kann in Lunge, Pleura, Lymphknoten, Knochen und Leber metastasieren.

2.5. Symptomatik

Mehr als die Hälfte der GBM-Patienten hat mit einem Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten eine kurze klinische Krankheitsgeschichte. Die klinische Symptomatik beim GBM präsentiert sich lokalisationsabhängig sehr variabel. Grob lässt sich die Symptomatik in drei Untergruppen aufteilen (24):

1. Direkte Effekte: Durch Zerstörung des Hirngewebes infolge der Infiltration mit anschließender Nekrose kann es je nach Lokalisation zu verschiedenen fokal neurologischen Defiziten kommen. Diese treten bei 40–60 % der Patienten auf.(24) Am häufigsten kommt es zu motorischer Schwäche/Hemiplegie (20,3-32,4 %), Sehstörungen (7%-21,4) und Sprachstörungen (6%-30,8 %). Des Weiteren zeigen sich auch Gangstörungen, Sensibilitätsausfälle und verschiedene Hirnnervenausfälle.(22, 25) Gerade kognitive und psychiatrische Symptome wie Wesens- und Gemütsveränderung, Desorientiertheit etc. können vor allem bei älteren Patienten anfänglich als Depression fehldiagnostiziert werden.(26)
2. Indirekte Effekte: Durch zunehmendes Tumorwachstum und Ödembildung kommt es häufig zum Anstieg des intrakraniellen Hirndruckes, was zu einer Verschiebung des Zerebrums und damit in der Regel zu dem häufigsten Präsentationssymptom, dem Kopfschmerz, führt. 30-50 % der GBM-Patienten berichten über Kopfschmerzen. Diese sind meistens unilateral und im Verlauf an Intensität progredient. Die Zunahme des Hirndrucks kann zu weiteren Symptomaten wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Fatigue, Desorientiertheit und/oder Bewusstseinsstörungen führen. (15, 24)
3. Knapp ein Viertel der Patienten wird mit stattgehabten Krampfanfällen (fokal und generalisiert) vorgestellt.(27) Bei 20–40 % der Ereignisse handelt es sich um Krampfanfälle mit einem fokal neurologischen Ursprung.(28) Im weiteren Krankheitsverlauf treten bei bis zu 50 % der Patienten Krampfanfälle auf.(29)

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass es keine einheitliche, eindeutige Symptomatik bei GBM-Patienten gibt. Auch der zeitliche Verlauf und das Auftreten der Symptome sind sehr variabel. Dies erschwert vor allem in der anfänglichen Krankheitsphase die Diagnosestellung.(14)

2.6. Pathologie und Molekularbiologie

2.6.1. WHO-Klassifikation

Die Einteilung der Gliome in Deutschland erfolgt standardisiert anhand der Klassifikation der World Health Organisation (WHO). Es handelt sich hierbei um eine histologische Einteilung anhand der Kriterien Anaplasie, Mitoserate, endotheliale (früher mikrovaskuläre) Proliferation und Vorhandensein von Nekrose ('AMEN'-Score), wobei die Abstufung in 4 Graden erfolgt. Unter WHO-Grad 1 werden Astrozytome mit einer geringen Proliferation zugeschrieben, welche durch alleinige chirurgische Resektion eine Heilungschance haben (Pilozytisches Astrozytom, Subependymales großzelliges Astrozytom). WHO-Grad 2 Neoplasien haben meist ein infiltratives Wachstum, trotz einer geringen Proliferationsrate (Diffuses Astrozytom, Pleomorphes Xanthoastrozytom). Die WHO-Grad 2 klassifizierten Astrozytome können sich zu höhergradigen Astrozytomen entwickeln. WHO-Grad 3 umfasst Veränderungen mit Anzeichen für Malignität. Zu diesen gehören hohe Mitoseraten und Kernatypien. (Anaplastisches Astrozytom). Das Glioblastom zählt zu den ZNS-WHO-Grad 4 Tumoren. Hierbei handelt es sich um maligne, schnell proliferierende Neoplasien mit Anaplasien, welche zusätzlich noch mikrovaskuläre Proliferationen und/ oder Zeichen von Nekrose aufweisen und sich damit von den anderen Graden unterscheiden. Die mikrovaskuläre Hyperplasie bei GBM fördert eine periphere Tumorausbreitung und ist eng mit Pseudopalisaden verknüpft. Hierbei handelt es sich um eine für das GBM sehr spezifische Anordnung der Zellen, welche sich meistens um die nekrotischen Herde herum befinden. Es konnte gezeigt werden, dass Pseudopalisaden stark hypoxisch sind, den Hypoxie-induzierten Faktor 1 (HIF-1) vermehrt exprimieren, sowie VEGF und IL-8.(30-33)

Mit der neuesten WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems CNS5 von 2021 haben sich einige Veränderungen in der Einstufung der Gliome ergeben. So werden zusätzlich zu den histologischen Eigenschaften auch molekulare Parameter deutlich relevanter. Eine der wichtigsten Erneuerungen ist die Reklassifikation der ehemals IDH-mutierten, WHO Grad 4, „Glioblastome“ als IDH-Mutierte, WHO Grad 4, „Astrozytome“ (32) Da die Patienten in dieser Studie noch nach den alten Schemata differenziert wurden, wird auf eine genauere Erläuterung der Definitionen an dieser Stelle verzichtet.

2.7. Klinisch-relevante Molekulare Marker

2.7.1. MGMT Promotor Methylierungsstatus

Einer der wichtigsten klinischen Biomarker für die Prognose und Therapieansätze beim GBM ist der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, Promotor des Methylierungsstatus. Beim MGMT handelt es sich um ein DNA-Reparaturenzym, welches Alkylgruppen von der Position O6 des Guanins der DNA entfernt.(34) Der Wirkmechanismus einiger Chemotherapeutika, vor allem von Temozolomid, spielt hier eine wichtige Rolle. Die Zytotoxizität von TMZ besteht darin, dass es durch Anfügen von Alkylgruppen an N3-Position des Adenins sowie an N7 und O6 des Guanins durch DNA-Doppelstrangbrüche zu irreparablen Schäden führt, die schlussendlich eine Apoptose der Tumorzellen bewirken.(35-36) Indem MGMT die Alkylgruppen vom O6 auf Cystein an der aktiven Seite des Proteins transferiert, wirkt es dem Mechanismus von TMZ entgegen. Demzufolge sprechen Patienten mit einem GBM, das MGMT exprimiert, auch schlechter auf TMZ an.(37, 38)

Am MGMT-Promotor befinden sich viele CpG-Inseln. Eine Hypermethylierung an dieser Stelle führt zu einer Stilllegung des MGMT-Gens und somit zu einer Sensitivität für TMZ. (38-39) Durchschnittlich ist bei 40 % der Patienten der MGMT-Promotor methyliert.(34)

Eine große Anzahl von Studien konnte aufzeigen, dass es sich bei einem methylierten MGMT-Methylierungsstatus um einen von anderen Faktoren und Parametern unabhängigen positiven prognostischen Faktor handelt. Es war in mehreren Studien zu sehen, dass ein methylierter MGMT-Promotor sowohl mit einem längeren PFS als auch OS assoziiert ist.(40)

Ein methylierter MGMT-Methylierungsstatus als prädiktiver Wert in Bezug auf das Ansprechen auf die Chemotherapie konnte bisher prospektiv nur in Studien für eine ältere Patientenpopulation (≥ 60 Jahre) statistisch signifikant nachgewiesen werden. Es wurden Patientengruppen verglichen, welche allein Radiotherapie erhielten, gegenüber anderen Patientengruppen, welche eine Kombination aus Radiotherapie und TMZ bekamen. Hier konnte klar gezeigt werden, dass Patienten, welche zusätzlich zur Bestrahlung noch chemotherapeutisch behandelt wurden, vor allem

dann ein signifikant längeres PFS und OS aufzeigten, wenn der MGMT-Promotor methyliert war.(41–43)

2.7.2. Isocitrat Dehydrogenase 1 und 2 (IDH 1 und 2)

IDH 1/2 sind Teile eines Enzymkomplexes des Citratzyklus. Beide tragen dazu bei, dass Isocitrat durch oxidative Decarboxylierung unter Freisetzung von NADH/ NADPH zu α -Ketoglutarat umgewandelt wird. In Gliomen finden sich vor allem IDH1-Mutationen, welche eine Punktmutation am Codon 132 aufweisen.(44) Die IDH-1 Mutation in Gliomen führt dazu, dass es anstelle von α -ketoglutarat zu Bildung von R(-)-2-hydroxyglutarate (2HG) kommt, was den Metabolismus von Gliomen verändert und zu oxidativem Stress führen kann.(45) In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Mutation in IDH 1/2 ein prognostischer Faktor in Gliomen ist und sich sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das progressionsfreie Intervall positiv auswirkt.(46-50) In der WHO CNS 5 von 2021 sind die Glioblastome immer als IDH-Wildtyp klassifiziert. Die ehemaligen Neoplasien, welche Eigenschaften eines Glioblastoms aufweisen und IDH mutiert sind, werden der neuen Klassifikation als Astrozytome WHO-Grad 4 untergeordnet.(32, 51)

2.8. Diagnostik und Bildgebung

Bei Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung kann entweder eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Hier können wichtige Eigenschaften wie Lage, Kompression des umliegenden Hirngewebes, Bildung von Ödemen und Mittellinien-Shift bestimmt werden.(52) Beim GBM ist der Goldstandard die Durchführung eines MRT in nativer T1-gewichteten axialer Aufnahme, gefolgt von einer T1-gewichteten Bildgebung in drei Ebenen mit dem Kontrastmittel (KM) Gadolinium sowie einer T2-gewichteten FLAIR-Aufnahme.(53) In der T1 gewichteten Gadolinium-Aufnahme kann man eine für das GBM typische Raumforderung mit einer peripheren ringförmigen (girlandenförmigen) KM-aufnehmenden begrenzten Umrandung (KM-Anreicherung aufgrund der Störung der Blut-Hirn-Schranke) mit einem iso-hypointensen unregelmäßigen Knoten mit zentralen Nekrosen erkennen. In der T2-Flairaufnahme erscheint der Tumor hyperintensiv. In dieser Gewichtung ist vor allem, dass das GBM umgebende hyperintensive Ödem und infiltrierende Tumorgewebe besser zu sehen. (54) Erweiterte MRT-Bildgebungen wie die Diffusions- und Perfusionsbildgebung

können hilfreich für die Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen sowie operative Planung und Durchführung sein.(52) Eine endgültige Diagnosestellung erfolgt erst nach Gewebegewinn bei Durchführung einer Biopsie mit Bestimmung der histologischen und molekularen Eigenschaften.

2.9. Therapie GBM

2.9.1. Chirurgische Resektion

Ein neu diagnostiziertes GBM braucht multimodale Therapieansätze. Die operative Resektion spielt nach wie vor eine hochrelevante Rolle in der Therapie. Ein ausführliches Abwägen des Risiko-Nutzen-Faktors für den Patienten ist in diesem Fall unausweichlich.(55) Unterschieden wird zwischen einer chirurgisch kompletten Resektion, einer inkompletten Resektion und einer alleinigen Histologie Gewinnung via Biopsie. Anhand der RANO-Kriterien wird eine Unterteilung der Resektion durchgeführt: Als „complete resection of enhancing tumor“ wird die komplette Entfernung des KM-aufnehmenden Tumorgewebes definiert. Werden zusätzlich zu dem KM-aufnehmenden Tumorgewebe weitere Anteile entnommen, welche lediglich in einer anderen Gewichtung (z.B. Flair- oder T2-Wichtung) erkennbar sind, wird dies als „complete resection of detectable tumor“ beschrieben.(55)

Ziel bei der mikrochirurgischen Resektion ist es, ein möglichst hohes Resektionsausmaß (EOR) der soliden makroskopischen Haupttumormasse zu erlangen, ohne dabei bestehende neurologische Defizite zu verschlechtern oder neue Defizite hervorzurufen, da das Auftreten von neuen postoperativen Defiziten einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt.(56-58) Da es sich beim GBM um einen hoch invasiven Tumor handelt, dessen infiltrativ wachsende Zellen sich häufig auch weiter von der Haupttumormasse entfernen, ist es nicht möglich das komplette Tumorgewebe operativ zu reseziieren.(59) Das EOR ist von mehreren Faktoren wie Tumorgröße und -form, als auch die Lagebeziehung des Tumors zu größeren Blutgefäßen und empfindlichen Hirnarealen (motorisches Zentrum, Sprachzentrum) abhängig.(60) Eine Vielzahl von Studien zeigen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, das progressfreie Intervall sowie die Lebensqualität auf, wenn eine CR des GBM durchgeführt werden kann und wie oben bereits erwähnt keine neuen neurologischen Defizite durch die chirurgische Intervention hervorgerufen wurden.(57, 61-66) Exemplarisch ist die Studie von

Noorbakhsh et al. zu nennen, bei welcher Daten von 20705 erwachsenen GBM-Patienten in der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology, End Result) in einem Zeitraum von 1998 bis 2009 erfasst wurden. Bei den chirurgischen Interventionen wurde hier zwischen einer CR und IR (beinhaltet Teilresektion und Biopsie) und keiner chirurgischen Intervention unterschieden. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtüberlebensdauer in allen Altersgruppen bei Patienten mit einer CR durchschnittlich zwei bis drei Monate länger war als Patienten mit einer IR.(67)

Häufig ist die Durchführung einer CR aufgrund der mit der Lokalisation einhergehenden hohen Beschädigungsgefahr relevanter Hirnareale oder dem schlechten Gesundheitszustand der Patienten, nicht möglich. In Bezug auf eine Dekompression, Besserung der Hirndrucksymptomatik sowie eine Reduktion der Masse kann dies meistens durch eine chirurgische Therapie in Form einer Teilresektion erlangt werden und wird daher in der Regel klinisch auch empfohlen. (68) Inwieweit eine IR auch in Abhängigkeit des EOR einen Vorteil für das OS sowie PFS des Patienten mit sich bringt, herrscht in der Forschung zum aktuellen Zeitpunkt noch Uneinigkeit.(69)

Einige Studien konnten lediglich einen Überlebensvorteil bei CR im Vergleich zur Biopsie statistisch nachweisen. Ein Vorteil bei einer IR im Vergleich zu einer Biopsie konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.(70-72) Exemplarisch ist hier die Studie von Kreth et al. zu nennen, bei welcher zwischen den Jahren 1986 bis 1991 die Versuchsgruppe 1 mit 58 Patienten, bei denen der Tumor als inoperabel galt, ausschließlich eine Biopsie und Radiotherapie erhielten. Dem gegenüber stand Versuchsgruppe 2, bei welcher 57 Patienten eine Resektion und Radiotherapie bekamen. Das OS bei Gruppe 1 lag im Median bei 32 Monaten und bei Gruppe 2 bei 39,5 Monaten. Der Differenz in den beiden Gruppen konnte keine statistische Signifikanz zugewiesen werden.(73) Auch in einer neueren Studie von Kreth et al. aus dem Jahr 2013 bei welcher von 345 Patienten 125 eine CR, 148 eine IR und 72 eine Biopsie erhielten, konnte kein Überlebensvorteil der inkomplett resezierten Patienten gegenüber der Patienten mit lediglich einer Biopsie, gezeigt werden.(74)

Demgegenüber stehen andere Studien, welche sich damit befassen haben, ob bei Patienten mit GBM, bei denen eine CR nicht möglich ist, eine IR des KM-Aufnehmenden Tumors einen Überlebensvorteil mit sich bringt. In einer

retrospektiven Studie von Simpson et al. von 1993 wurden 645 Patienten mit eingeschlossen, bei denen entweder eine CR, eine IR oder eine Biopsie durchgeführt wurde. Neben dem klaren Vorteil für das mediane Überleben durch eine CR im Vergleich zu einer Biopsie (11,3 vs. 6,6 Monate) konnte hier auch ein signifikanter Überlebensvorteil einer IR gegenüber einer Biopsie gezeigt werden (10,4 Monate vs. 6,6 Monate). Daneben gibt es andere retrospektive Studien wie die von Chaichana et al. und Sanai et al. die versucht haben, einen bestimmten Schwellenwert für das Resektionsausmaß des KM-Aufnehmenden Tumors zu definieren, ab welchem eine IR einen Überlebensvorteil für die Patienten mit sich bringt. Dieser Schwellenwert lag bei Chaichana et al. bei einem EOR von ≥ 70 % des Tumors. Bei Sanai et al. lag dieser bei einem EOR von ≥ 78 %.(75, 76) Eine Vielzahl von Studien zeigt auch den wichtigen Stellenwert der EOR als prognostischer Faktor für Patienten mit einem GBM.(74, 77-79)

Um möglichst viel Tumorgewebe zu entfernen und dabei die Schäden so gering wie möglich zu halten, versuchen die meisten Kliniken und Zentren einen multimodalen Therapieansatz anzuwenden und somit ein bestmögliches Outcome zu erreichen. (80, 81) Aktuelle chirurgische Standardhilfsmittel beinhalten verschieden Verfahren wie beispielsweise die intraoperativen Bildgebungstechnologien. Hierzu gehört die Anwendung des fluoreszierenden Stoffes 5-Aminolävulinsäure (5-ALA). 5-ALA kann während der OP unter Zuhilfenahme einer geeigneten Lichtquelle sowie eines Mikroskops das Tumorgewebe sichtbar machen.(82) Es konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Anwendung von 5-ALA sich signifikant positiv auf das EOR auswirkt.(82-84) Auch die intraoperative Anwendung von MRT (iMRT) spielt eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zur Stereotaxie, bei der präoperativen Bildgebung zum Einsatz kommt, kann beim iMRT das GBM und die Anatomie während der OP in „Echtzeit“ bewertet werden.(85, 86) In einer randomisierten prospektiven Studie von Senft et al. mit 58 Patienten konnte gezeigt werden, dass der Anteil einer CR bei Patienten die unter Zuhilfenahme von iMRI signifikant höher war, als bei Patienten die ohne iMRT operiert wurden (96% versus 68%).(87) Eine zunehmend beliebte, wenn auch aufwendige Methode ist die Wachkraniotomie. Der Patient ist während der Tumorexzision wach und bei Bewusstsein. Durch wiederholte elektrische Stimulation der Hirnareale und neurologische Untersuchungen, wird eine möglichst radikale Resektion versucht, ohne hierbei eloquente Regionen des Gehirns zu

verletzen.(88, 89) Neben den bereits erwähnten Methoden gibt es auch viele weitere als der Einsatz der 5-Aminolävulinsäure oder Natrium Fluoreszenz Bildgebung, Ultraschall, funktionelle MRTs sowie Magneten Enzephalografien.

Sollte ein Tumor inoperabel sein oder der Gesundheitszustand des Patienten eine Kraniotomie nicht zulassen, ist es dennoch wichtig, eine stereotaktische Biopsie durchzuführen, um histologisches Material zu akquirieren. Eine weitere Behandlung via Chemotherapie oder Bestrahlung des Tumors sollte erst nach eindeutiger pathologischer Diagnosestellung erfolgen.(68)

2.9.2. Standardtherapie beim GBM

Neben der chirurgischen Resektion sind die Radio- und Chemotherapie ein wichtiger Teilaspekt des multimodalen Therapieansatzes. Weist der Patient einen Karnofsky Index von ≥ 70 auf und ist unter 70 Jahre alt, gilt die Therapie nach dem Stupp-Schema als Leitlinie.(90) Hier wird bei dem Patienten 3-5 Wochen nach Operation mit der Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy begonnen. Die Dosis wird dabei in Einzeldosen zwischen 1,2-2 Gy über einen Zeitraum von 6 Wochen appliziert.(91, 92) Die Radiotherapie ist seit Jahren ein wichtiger Aspekt der Behandlung und erhöht das Gesamtüberleben beim neu diagnostizierten GBM.(93) Hyper- und Hypofraktionierung sowie Brachytherapie, konnten im Vergleich zum Standardverfahren nicht besser abschneiden.(94) Patienten die älter als 70 sind und in einem guten gesundheitlichen Zustand (ermittelt via KPS) wird eine Bestrahlung mit einer reduzierten Gesamtdosis von 50 Gy in 1,8 Gy Fraktionierungen empfohlen. (95) Eine Hypofraktionierung der Strahlung (40GY 15 Dosen) wird bei Patienten, die über 70 sind und einen KPS von < 70 aufweisen, angewendet.(96) Neben der Bestrahlung gehört auch die Gabe des Zytostatikums Temozolomid zum Stupp-Schema. Die Patientengruppe mit einem Alter < 70 und einem KPS > 70 bekommt hierbei täglich $75\text{mg}/\text{m}^2$ sieben Tage die Woche. Zuzüglich sechs weiterer Zyklen in einer Dosierung von 150 bis $200\text{mg}/\text{m}^2$ an 5 von 28 Tagen.(90) In einer Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada (EORTC/NCIC) konnte erstmals der Vorteil einer simultanen Therapie mit Bestrahlung und TMZ nachgewiesen werden. Das OS der Patienten verbesserte sich bei einer zusätzlichen Gabe von TMZ zur Bestrahlung von

durchschnittlich 12,1 Monaten auf 14,6 Monate bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren.(90) Langfristig stieg die Überlebensrate bei zeitgleicher Therapie nach zwei Jahren von 11 % auf 27 % und fünf Jahren von 2 % auf 10 %.(97) Eine höhere Dosierung des TMZ konnte keine verbesserte Effektivität hervorrufen.(98) Genauso wenig hat eine Erhöhung der Anzahl der TMZ Zyklen einen Vorteil für die Prognose.(99, 100) Besonders Patienten mit einem methyliertem MGMT-Promotor können von einer Therapie mit TMZ profitieren. Das durchschnittliche Gesamtüberleben bei diesen Patienten konnte bei Anwendung von TMZ von 15,3 Monate auf 21,7 Monate im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung verlängert werden. Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor haben ein deutlich geringeres Ansprechen auf eine Therapie mit TMZ. Dieser Patientengruppe wird die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen. Außerhalb der klinischen Studien wird auch eine duale Therapie mit TMZ und Bestrahlung durchgeführt, da in der EORTC/NCIC ein geringer Überlebensvorteil im Vergleich zur Monotherapie gezeigt wurde, der aber nicht statistisch relevant war.(90, 97) Die Kombinationstherapie ist die Standardtherapie bei jungen Patienten mit gutem funktionellem Status. Je nach Alter und funktionellen Status ist eine Anpassung der Therapie möglich. Ältere Patienten (>70 Jahre) mit einem guten funktionellen Status können das reguläre Stupp-Schema oder wie bereits oben erwähnt von einer hypofraktionierten Therapie profitieren. Bei älteren Patienten, die viele Komorbiditäten aufweisen und/oder einen geringeren Karnofsky Score (<70 %) aufweisen, ist die Empfehlung die Anwendung einer Monotherapie, um die Nebenwirkungen geringer zu halten. Ein wichtiger Faktor für die Therapieentscheidung ist hier der MGMT-Methylierungsstatus.(101, 102)

2.9.3. Weitere Therapiemöglichkeiten

2.9.3.1. Tumor treating Therapy fields

Hierbei handelt es sich um elektrische Wechselfelder mit einer niedrigen Intensität und mittleren Frequenz (100-300 kHz), welche über die Kopfhaut appliziert werden. Tumor treating Therapy fields (TTFields) repräsentieren eine Form der antimitotischen Behandlung, bei der die Tumorzellen während der Mitose zum Stillstand gebracht werden sollen, mit dem Ziel eine Apoptose der sich schnell teilenden Tumorzellen herbeizuführen. Im Gegensatz zu vielen anderen Therapien ist die Anwendung TTFields relativ nebenwirkungsarm.(103, 104) Es konnte gezeigt

werden, dass die Kombination aus TMZ und TTFields sich sowohl auf das PFS (6,7 Monate vs. 4,0 Monate) als auch auf das OS (20,9 vs. 16,0 Monate) im Vergleich zur alleinigen TMZ-Anwendung signifikant positiv auswirkt.(105)

2.9.3.2. Bevacizumab

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper. Dieser richtet sich gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).(106). In den Studien von Chinot et al. und Gilbert et al. konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Therapie mit Bevacizumab beim neudiagnostizierten GBM sich positiv auf das PFS auswirkte. Es zeigte sich keine Verbesserung beim OS im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zum aktuellen Zeitpunkt wird der standardisierte Einsatz von Bevacizumab beim neudiagnostizierten Glioblastom nicht empfohlen, da kein ausreichender Nutzen nachgewiesen werden konnte. (157, 158) Da Bevacizumab eine stark antiödematöse Wirkung hat und sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann, kommt es dennoch vor allem bei ausgewählten Patienten mit nicht rezidierbarem GBM und refraktären Ödemen zum Einsatz.(107, 108)

2.9.3.3. Nitrosoharnstoffe

Nitrosoharnstoffe wie Lomustin (CCNU), Carmustin (BCNU) und Fotemustin stellen aufgrund ihrer guten Blut-Hirnschranken-Durchlässigkeit eine zusätzliche Therapieoption dar.(109) Ein eventueller Überlebens-Vorteil bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor für eine Kombinationstherapie aus Bestrahlung, TMZ und Lomustin im Vergleich zu alleiniger Bestrahlung und TMZ konnte in der CeTeG/NOA-09 Studie gezeigt werden. Da die Studie jedoch nur junge, vitale Patienten (Alter<70, KPS>70) mit methyliertem MGMT-Promotor einschließt und eine relativ geringe Anzahl an Probanden aufweist, sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten. Zusätzlich ist die Kombinationstherapie mit einem höheren Risiko an Übelkeit und hämatologischer Toxizität verbunden.(110)

2.9.3.4. Enzastaurin

Bei Enzastaurin handelt es sich um einen Serin/Threonin-Kinase-Hemmer, der die Proteinkinase C hemmt und somit eine hemmende Wirkung auf den VEGF-Rezeptor und damit auf die Neoangiogenese hat. In einer vergleichenden Phase 3 Studie mit 266 Probanden, bei der jeweils Enzastaurin und Lomustin als Kontrollgruppe beim

rekurrenten GBM gegenübergestellt wurde, wurde diese aufgrund des nicht vorhandenen Überlebensvorteils von Enzastaurin gegenüber Lomustin abgebrochen. (111)

2.9.3.5. Neuartige Therapieansätze

Da es für Glioblastome nach wie vor keine Heilungsmöglichkeiten gibt und die bisherigen Therapien die Überlebenszeit und Qualität nur in beschränktem Maße beeinflussen, ist das Interesse an verschiedenen neuartigen experimentellen Therapieansätzen hoch. Vor allem molekulare, auf den Genotyp ausgerichtete Therapieansätze werden immer relevanter. Zu molekularen Therapieansätzen gehören die Therapie von BRAF V600E-mutierten Glioblastom (ca. 3 %) im Rezidiv-Setting mit einer dualen BRAF- und Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase (MEK)-Inhibition.(112, 113) Neben den Therapien mit molekularem/genetischem Fokus gibt es weitere Ansätze, die sich beispielsweise auf den Metabolismus des Tumorgewebes, die DNA-Schadensantwort sowie die Immunantwort berufen.(2)

2.10. Bewertung des Therapieansprechens und des Tumorprogresses:

Die MRT-Bildgebung ist Mittel der Wahl, um das Ansprechen des GBM auf die Therapie zu überprüfen, sowie einen Progress frühzeitig festzustellen. Hierfür wird in der Regel alle zwei bis drei Monate eine Kontrollbildgebung durchgeführt.(14) Um die Bewertung der Befunde zu vereinheitlichen, werden vor allem im klinischen Studien-Setting die seit 1990 bestehenden McDonald-Kriterien bei zweidimensionaler Bildgebung angewendet. Die Tumorgöße, ein etwaiger Steroidgebrauch und die klinische Präsentation des Patienten werden hierbei in die Bewertung einbezogen. Die Unterteilung lautet wie folgt:

Complete Response: Komplettes Verschwinden aller Tumormasse in der Bildgebung sowie seit mindestens 4 Wochen keine neu aufgetretenen Läsionen, keine Steroideinnahme sowie ein stabiler oder verbesserter klinischer Status.

Partial Response: Verkleinerung des kontrastaufnehmenden Tumors von $\geq 50\%$ sowie eine stabile oder reduzierte Steroideinnahme, keine neuen Läsionen und ein stabiler oder verbesserter klinischer Status.

Progression: Zunahme des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteiles um $\geq 25\%$ und/oder Auftreten von neuen Läsionen, stabile oder erhöhte Steroideinnahme, stabiler oder verschlechterter klinischer Status.

Stable disease: Weder Complete/partial Response noch Progression zutreffend.(114)

2.11. Einschränkung der McDonald -Kriterien:

Es hat sich gezeigt, dass die McDonald-Kriterien gewisse Limitationen aufweisen. (115) Hierzu gehören die chirurgischen Veränderungen, welche in den ersten 48-72h nach der Operation zu einer KM-Anreicherung führen können. Es kann hier zu Verwechslung mit einem kontrastmittelanreicherndem Resttumor kommen, weshalb eine MRT-Bildgebung innerhalb der ersten 24-48h erfolgen sollte.(116, 117) Ein weiterer Punkt ist das Auftreten eines Pseudoprogresses innerhalb der ersten Monate. In etwa 15-30 % der Patienten, kann es unter Anwendung von Radio- und Chemotherapie als Reaktion zu einer Zunahme der KM-Anreicherung in der MRT-Bildgebung und zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik kommen, welche dann im Laufe auch ohne Umstellung der Therapie rückläufig ist.(118-120) In einer Studie von Brandes et al. von 2008 konnte klar gezeigt werden, dass vor allem bei Patienten mit einem methyliertem MGMT-Promotor (91 % mit Pseudoprogess) im Vergleich zu den MGMT-unmethylierten Patienten (41 % mit Pseudoprogess) die Bildgebung fehlerhaft interpretiert wurde.(121) Um eine Unterscheidung zwischen Progress und Pseudoprogess zu treffen kann man die FET-Positronenemmissionstomografie zur Unterstützung heranziehen. Hierbei wird O-(2 [18-F] -Fluorethyl) -L-Tyrosin eingesetzt. Kommt es zur Anreicherung des Tracers im Gewebe handelt es sich um einen „echten“ Progress.(122, 123) Unter Therapie mit antiangiogenen Wirkstoffen wie Bevacizumab kann es aufgrund der geringeren Gefäßdurchlässigkeit, in den ersten Tagen nach Therapiebeginn zu einer Verminderung der Kontrastmittelanreicherung kommen. Diese „Pseudoreaktion“ täuscht eine Verbesserung in Form einer Rückläufigkeit des Tumorgewebes vor.(115, 124, 125)

Die RANO-Arbeitsgruppe hat mehrere Kriterien entwickelt, um die Einschränkungen der McDonald-Einteilung zu beseitigen. Zu den wichtigsten Unterscheidungsmerkmalen der RANO-Kriterien gehören:

Die Definition für das Therapieansprechen unterscheidet sich nicht großartig von den McDonald Kriterien, außer dass auch Bildgebungen in FLAIR und T2-Gewichtung berücksichtigt werden.

Um einen Progress der Erkrankung besser von einem Pseudoprogess zu unterscheiden, zu können, wird ein Progress nur als solcher definiert, wenn innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie die KM-Anreicherung außerhalb des bestrahlten Gebietes auftritt, oder die Diagnose histologisch bestätigt wird. Eine alleinige Verschlechterung der klinischen Symptomatik reicht nicht aus, um einen Progress zu bestätigen.

Nach den ersten 3 Monaten nach Beenden der Radiochemotherapie gilt sowohl eine Zunahme der KM-Anreicherung außerhalb des bestrahlten Feldes als auch eine Vergrößerung des ursprünglichen Tumors als Progress. Bei Patienten mit einem antiangiogenen Wirkstoff wird ein Progress auch dann als solcher definiert, wenn es zu einer Größenprogredienz nicht anreichernder Läsionen kommt. Die nicht anreichernden Läsionen lassen sich vor allem in der FLAIR und T2-gewichteten Bildgebung darstellen. (115)

Eine Modifizierung der RANO-Kriterien erschien im Januar 2017. Diese empfehlen einige Änderungen, wie beispielsweise die Anwendung von volumetrischen Verfahren der Bildgebung, um ein Ansprechen der Therapie zu erkennen, oder auch die Benutzung von T1-gewichteten Substraktionskarten zur Verbesserung der Läsionsauffälligkeit.(126)

2.12. Therapie und weiteres Vorgehen beim Rezidiv

Trotz lebensverlängernder Primärtherapien kommt es bei ca. 70 % der Patienten zu einem Progress.(15) Die weiterführende Therapie sollte hierbei individuell auf den Patienten, abhängig von Performance-Status, Lebensqualität, vorheriger Therapie und Lokalisation des Rezidivs, angepasst werden. Aktuell gibt es keine randomisierten Studien, die die Best-supportive-care der aktiven Intervention gegenüberstellen. Auch ist der Forschungsstand durch die Biologie und das Verhalten des GBM-Rezidivs begrenzt und die meisten Therapieansätze stützen sich hierbei auf die Studienlage beim primären GBM.(127) Relevant bei der Therapieplanung ist ein Abwägen zwischen den Vor- und Nachteilen in Bezug auf die

Lebensqualität. Jedem Patienten sollte die Möglichkeit für eine bestmögliche supportive Therapie sowie palliative Unterstützung angeboten werden.(128) Als Therapieansätze stehen die Reoperation, erneute Bestrahlung sowie verschiedene systemische Therapien zur Auswahl.

2.12.1. Reoperation

Nur 20–30 % der Patienten sind Kandidaten für eine Reoperation.(129) Aus ethischen Gründen gibt es keine randomisierten Studien, welche den chirurgischen Ansatz der Chemotherapie und Radiotherapie gegenüberstellen.(130) In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass von einer Reoperation vor allem Patienten mit einem guten Performance-Status und jungem Alter profitieren. Andere positive prognostische Faktoren für ein längeres Überleben nach einer Reoperation sind außerdem ein möglichst hohes EOR (≥ 80 %) bei der zweiten Operation sowie ein längeres Intervall seit Durchführung der ersten chirurgischen Intervention.(64, 130–133) Als wichtigster negativer prognostischer Faktor bei Reoperation sind Tumoren, welche eine ependymale Beteiligung aufweisen.(134)

2.12.2. Erweiterte systemische Therapie

Zur systemischen Therapie beim rekurrenten Glioblastom (rGBM) stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehört die Rechallenge-Therapie mit Temozolomid, welche vor allem Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor und/oder Patienten, welche einige Monate nach der adjuvanten Therapie mit TMZ einen Rückfall hatten, einen Vorteil bietet.(135) Daneben spielt die Therapie mit Bevacizumab vor allem bei Patienten, welche unter stark symptomatischen Hirnödemen leiden oder auch eine starke Nebenwirkung bei Steroideinnahme zeigen, eine Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus Lomustin und Bevacizumab im Vergleich zur einzelnen Therapie mit Lomustin das progressfreie Intervall verlängern konnte, jedoch keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben hatte.(107, 136) Da es keine wirkliche Standardtherapie gibt, empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Patienten mit einem guten KPS vorrangig den Einschluss in klinische Studien.(137)

2.12.3. Erneute Radiotherapie

Auch die erneute Bestrahlung spielt eine Rolle bei der Behandlung des rGBM. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es jedoch keine genaue Datenlage über einen möglichen Nutzen der Therapie. Die Therapie kann in Form von hypofraktionierter Bestrahlung erfolgen (25-36 Gy in 5 bis 15 Fraktionen) oder auch in Form von radiochirurgischem Vorgehen.(138, 139) In der Phase 2 Studie NRG Oncology/RTOG 1205 wurden 170 Patienten mit einer Bestrahlung von 35 Gy auf 10 Einzeldosen verteilt bestrahlt und teilweise zusätzlich mit Bevacizumab therapiert. Bei der Kohorte mit Bevacizumab konnte zwar ein positiver Effekt auf das progressfreie Intervall gezeigt werden, eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens wurde jedoch nicht festgestellt.(140)

2.12.4. Symptomatische Therapie / Best-supportive-care:

Unabhängig davon, ob der Patient eine weitergehende Behandlung wünscht, ist eine gute supportive Behandlung unabdingbar. Bei klinischen Zeichen eines intrakraniellen erhöhten Druckes (z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit) oder neurologischen Defiziten kann die Gabe von Kortikosteroiden, meistens in Form von Dexamethason, helfen. Da die Gabe von Kortikosteroiden auch zu beträchtlichen Nebenwirkungen führen können, welche dosierungsabhängig sind, sollte bei der Gabe immer die niedrigste benötigte Dosis eingesetzt werden.(128, 141) Fokale oder generalisierte Anfälle treten häufig bei GBM-Patienten zu einem gewissen Krankheitszeitpunkt auf.(142) Bei Patienten mit stattgehabten Anfällen ist eine Therapie mit Antiepileptika empfohlen. Nach aktuellen Guidelines ist eine ein- bis zweiwöchige antiepileptische Prophylaxe nach der Operation vorgesehen. Von einer Langzeitprophylaxe wird eher abgeraten.(143) Neben den bereits genannten Punkten spielen auch eine angemessene Prophylaxe gegen Beinvenenthrombose sowie eine ausgewogene Ernährung, Vermeidung von Hyperglykämien sowie regelmäßige Bewegung eine Rolle in der supportiven Behandlung.(2)

2.13. Follow-Up beim Glioblastom

Beim GBM gibt es keine klaren Richtlinien, was die Abstände von Kontrollen/Follow-Ups angeht. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt eine erste MRT-Bildgebung etwa vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung und im weiteren Verlauf alle zwei bis vier Monate eine erneute Bildgebung.(144)

2.14. Prognostische Faktoren

Wie gezeigt wurde, gibt es trotz verschiedenster Therapiemöglichkeiten bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Heilungsmöglichkeit für das GBM und die Überlebensdauer ist sehr gering. Gleichwohl gibt es einige prognostische Faktoren, die im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben stehen. Hierzu zählen unter anderem der präoperative Karnofskyindex, das Patientenalter, der Methylierungsstatus sowie das Resektionsausmaß.

Ein jüngeres Alter sowie ein hoher KPS (≥ 70) wirken sich positiv auf die Überlebenszeit aus.(1, 145–147) Mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens stehen ein methylierter MGMT-Promotor sowie eine Mutation des IDH-1 im Zusammenhang.(97, 148, 149) Neben den bereits genannten Faktoren spielt das Resektionsausmaß eine wichtige Rolle für das OS, das PFS und die Lebensqualität. Viele Studien zeigen den Benefit für die Patienten bei Durchführung einer CR ohne eine postoperative neu aufgetretene oder auch verschlechterte neurologische Symptomatik.(57, 61–66, 150) Der Vorteil, welchen eine IR gegenüber einer CR des GBM bei relativ gleichem operativem Risiko mit sich bringt, ist aktuell noch kontrovers diskutiert.

2.15. Ziele der Arbeit:

Zum aktuellen Zeitpunkt wird der Stellenwert einer inkompletten chirurgischen Resektion in Bezug auf OS und PFS Intervall noch kontrovers diskutiert. Es besteht auf der einen Seite die Meinung, dass eine inkomplette Resektion unabhängig von dem Ausmaß der Resektion keinen positiven Einfluss auf das progressfreie Intervall und das Gesamtüberleben hat und lediglich eine komplette Resektion einen Vorteil für die Patienten mit sich bringt. Indes haben einige Publikationen eine Überlegenheit der Teilresektionen gegenüber der alleinigen Biopsie feststellen können.

In dieser Arbeit wird genauer auf die Hypothese eingegangen, dass das quantitative Ausmaß der Resektion einen Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das progressfreie Intervall hat. Besonderer Fokus wird hierbei auf die Auswirkung einer chirurgischen Teilzytoreduktion in Abhängigkeit der Chemosensibilität des GBM gelegt. Molekulare Marker für die Chemosensibilität beim GBM ist vor allem der MGMT Promotor Methylierungsstatus. Wobei ein methylierter MGMT-Promotor ein

besseres Ansprechen auf die Chemotherapie, vor allem bei Standardtherapie mit TMZ zeigt. Andere Hirntumore wie die primären ZNS-Lymphome, Germinome sprechen teils ausgezeichnet auf Chemotherapeutika wie beispielsweise Bleomycin, Carboplatin, MTX an. Oftmals kann es bei diesen Tumoren unter der alleinigen (Radio)Chemotherapie zu einer kompletten Remission kommen. Demnach spielt bei diesen Tumoren die chirurgische Zytoreduktion eine relativ untergeordnete Rolle. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass bei einer Patientenpopulation mit einem Alter von ≥ 60 ein positiver MGMT-Methylierungsstatus mit einem verbesserten Ansprechen auf eine Chemotherapie mit TMZ im Zusammenhang steht. (41-43) Es stellt sich nun die Frage in Bezug auf das GBM, ob ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressfreien Intervalls in Abhängigkeit des quantitativen Resektionsausmaßes und des Promotor Methylierungsstatus besteht. Ausgehend von den klinischen Datenlagen würde man erwarten, dass eine chirurgische Resektion beim chemosensitiven GBM (positiver MGMT-Methylierungsstatus) weniger Einfluss auf das OS und PFS der Patienten hat. Um diese Frage zu beantworten, wurde das erste Mal eine monozentrische Analyse durchgeführt, die Ergebnisse des quantitativen Ausmaßes der Resektion mit Hintergrund des molekularen Tumorstatus innerhalb derselben Institution gegenüberstellt.

3. Material und Methodik

3.1. Studiendesign

Um die Frage nach der volumetrischen Definition des Resektionsausmaßes und Einflussnahme des MGMT Promotor Methylierungsstatus auf das Outcome beim neudiagnostizierten Glioblastom beantworten zu können, wurde eine retrospektiv monozentrische Versorgungsstudie durchgeführt, bei welcher die Analyse von prospektiv, konsekutiv gesammelten Daten erfolgte.

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in den Räumlichkeiten der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, des Tumorzentrums Regensburg sowie im Studienbüro der Klinik für Neurologie.

3.3. Patientenkollektiv

Für die Datenerhebung wurden 347 Patienten aus einem Patientenkollektiv von neu diagnostizierten Glioblastomen zwischen dem 01.01.2014 bis zum 30.06.2020 des Universitätsklinikums Regensburg herausgesucht, bei denen eine chirurgische Therapie in Form einer CR oder einer IR am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) durchgeführt wurde. Es wurden die Glioblastompatienten herausgefiltert, bei denen eine volumetrische Vermessung des GBM auf Basis der prä- als auch postoperativer Bildgebung eindeutig möglich war. Insgesamt wurden für die Studie somit 347 Patienten extrahiert, bei welchen histologisch und per Bildgebung ein neu aufgetretenes Glioblastom diagnostiziert wurde. Von den Patienten waren 206 (59,37 %) männlich und 141 (40,63 %) weiblich (Verhältnis 1,5:1). Das mediane Patientenalter lag bei 62,5 Jahren (24,1-87,9 J SD 12,4). Patienten unter 18 Jahren wurden nicht mit in die Studie eingeschlossen. Das Abschlussdatum der Datenerhebung war der 30.06.2020. Die mediane Follow-up Zeit betrug 13,7 Monate (0-118,9 Mittelwert 17,2). Auf Grundlage der deskriptiven Patientendaten und deren statistischen Auswertung konnte eindeutig gezeigt werden, dass es sich bei den ausgewählten 347 Personen um eine repräsentative Patientenpopulation handelt.

3.4. Datenbank

Die Datenerhebung erfolgte anhand von digitalen klinischen Arztbriefen, operativen Berichten, radiologischen Befunden, MRT-Bildgebung, Pathologie-Befunden, Protokoll der Tumorboards und Strahlentherapie-Befunden.

3.4.1. Parameter

Folgende Parameter wurden in der Datenbank erfasst

- Alter
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Datum Aufnahme
- Datum Diagnosestellung
- Präoperative Anamnese und Symptomatik (Primär und Rezidiv)
- Komorbiditäten
- Vorerkrankungen
- Aktuelle Medikation
- Vorhandensein Präoperativer Bildgebung (ja/nein)
- Vorhandensein Präoperatives Hirnödem (ja/nein)
- Vorhandensein Prä- und Postoperativer Anfälle (ja/nein)
- Vorhandensein einer Massenverschiebung
- Lokalisation Tumor (links/rechts/beidseitig)
- Lobäre Lokalisation (Frontal, temporal, parietal, occipital, Balken, Stammganglien, Cerebellär, Multilokuläre)
- Funktioneller Patientenstatus Prä-, postoperativ und Follow-up
 - KPI (Karnofsky Performance Status Scale)
 - MRC-NPS (Neurological Performance Status Scale des Medical Research Council)

- Neurologische funktionelle Symptome (Hemiparese, Aphasie, Gesichtsfeldausfälle, Hirndruckzeichen, Hirnnervenausfälle)
- Operative Intervention (Primär und Rezidiv)
 - Chirurgische Therapie (Biopsie/Resektion)
 - Resektionsgrad (Komplette-/ Inkomplette Resektion)
 - Nachresektion (ja/nein)
 - Wach-OP (ja/nein – Primär und Rezidiv)
 - Präoperative Heparin-gabe (ja/nein)
 - Operative Komplikationen (ja/nein-Aufteilung: Blutungen, Infektion, Liquor Fistel, Stroke, Anfall, Embolie)
- Volumetrische Angaben (Primär und Rezidiv)
 - Prä- und postoperatives Volumen, Volumendifferenz (ml³)
 - Residualvolumen (%)
 - Ausmaß der Resektion (%)
- Adjuvante Therapie (Primär und Rezidiv)
 - Bestrahlung durchgeführt (ja/nein)
 - Strahlendosis (Gy)
 - Initiale fraktionelle Dosis (Gy)
 - Chemotherapie (ja/nein/Stupp-Schema)
 - Chemotherapie Typ (Temozolomid, Carbotaxol, Nitrosoharnstoff Nimustinhydrochlori, Nitrosoharnstoff Lomustin (CCNU), Sonstige)
 - Anzahl der Zyklen
 - Studieneinschluss (ja/nein)
 - Studientyp

- Histologie / Molekulare Marker
 - Methylierungsstatus (Methyliert/ Unmethyliert / Status unbekannt)
 - Methylierungsstatus Quantitativ (%)
 - 1p-Allelverlust (ja/nein)
 - 19q-Allelverlust (ja/nein)
 - MIB-1 Index (%)
 - IDH1 Mutation (ja/nein)
 - IDH2 Mutation (ja/nein)
 - GBM-Typ (primär/sekundär)
 - p53 Mutation (ja/nein)
- Rezidiv (ja/nein)
- Progress freies Überleben
- Gesamtüberleben
 - Sterbedatum
 - Todesursache
 - Tumorbedingte Todesursache (ja/nein)

3.4.2. Bewertung des Patientenstatus

Der Gesundheitsstatus der Patienten wurde zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

- Präoperativ
- Postoperativ (innerhalb der ersten 30 Tage nach OP)
- Follow-up Untersuchung (letzte vorhandene Dokumentation über den Gesundheitszustand des Patienten)

Um eine vergleichende statistische Analyse der Daten durchführen zu können, wurde eine Zifferncodierung eingeführt.

- 0 = Asymptomatisch oder Symptome, welche nicht im Zusammenhang mit dem GBM stehen
- 1 = Verbesserung der bestehenden Symptome
- 2 = Vorhandensein von tumorassoziierten Symptomen/Gleichbleiben der Symptomatik
- 3 = Verschlechterung der Symptomatik

3.5. Bewertungsskalen

3.5.1. Karnofsky-Performance-Status-Scale

Der Karnofsky-Performance-Status-Scale ist eine gut etablierte Bewertungsskala, welche Aussagen über die Aktivität und Selbstständigkeit des Patienten bzw. dessen Einschränkung macht.

Tabelle 1: Karnofsky Performance Index

Karnofsky Index	Beschreibung	ECOG/WHO Performance Status
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	0
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome	
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome	1
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich	
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen	2
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen	
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt	3
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich	
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich	4
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall	
0 %	Tod	5

3.5.2. Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale

Zur Beurteilung des neurologischen Status der Patienten wurde die Neurological Performance Status Scale des Medical Research Council (MRC-NPS) angewendet.

Tabelle 2: Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS)

MRC-NPS	Definition
1	Kein neurologisches Defizit
2	Leichtes neurologisches Defizit, aber Funktion adäquat.
3	Neurologisches Defizit verursacht mäßige funktionelle Einschränkung, z.B. Bewegung von Gliedmaßen nur mit Schwierigkeiten, mäßige Dysphasie, Parese und visuelle Störungen.
4	Neurologisches Defizit verursacht schwerwiegendere funktionelle Einschränkungen, z.B. Unfähigkeit zur Bewegung von Gliedmaßen, Vergröberung der Sprache, Sehstörungen.
5	Keine brauchbare, bewusst einsetzbare Funktion

3.6. Volumetrische Vermessung

Um die prä- und postoperativen Volumen sowie deren Differenz und das EOR der Glioblastome möglichst akkurat zu bestimmen, wurden die prä- und postoperativen Schädel-MRT-Bilder von insgesamt 347 Patienten vermessen. In die Volumetrie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine operative Teil- oder Kompletresektion des Glioblastoms am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurde. Die Bildgebung wurde mit einem 1,5 bzw. 3-Tesla-Scanner durchgeführt. Um die Volumetrie aussagekräftig durchführen zu können sowie die Ergebnisse vergleichen zu können, wurden Einschlusskriterien für die Auswahl der Bildgebung festgelegt. Vermessen wurden Patienten mit vorhandenen prä- und postoperativen T1 gewichteten MPR (multiplanare Rekonstruktion), MRT-Aufnahmen des Schädels mit der Schichtdicke 1 mm nach Gadolinium (Kontrastmittel) Applikation. Eingeschlossen wurden nur Patienten, deren MRT-Aufnahmen nicht später als 48 Stunden nach Resektion durchgeführt worden waren. Zusätzlich wurden die nach Resektion erstellten T1-gewichteten-transversalen SE (Spin-echo) MRT-Bilder herangezogen, um zwischen verbliebenem Tumorrestgewebe und postoperativ vorhandenen intrakraniellen Blutauflagerungen in der Resektionshöhle zu unterscheiden und somit eine möglichst exakte Volumenvermessung zu ermöglichen. Zur Bildersegmentierung und volumetrischen Vermessung wurde die

Computersoftware ITK-SNAP herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine frei und kostenlos verfügbare Software, entwickelt von Paul Yushkevich, Ph.D., of the Penn Image Computing and Science Laboratory (PICS) der Universität von Pennsylvania und Guido Gerig, Ph.D., of the Scientific Computing and Imaging Institute (SCI) Universität von Utah. Die Software ist vor allem auf die automatische und funktionale Segmentierung dreidimensionaler medizinischer Bilder mithilfe der Level-Set-Methode spezialisiert.

Das Programm beinhaltet die Möglichkeit einer automatischen, halb automatischen und manuellen volumetrischen Vermessung. Um präzisere Tumervolumina zu erhalten, wurde in diesem Fall die manuelle Vermessung angewendet. Hierfür bietet das Programm mehrere Werkzeuge, mit denen die anatomischen Strukturen genau markiert werden können. Die Kennzeichnung der verschiedenen Gewebestrukturen kann in allen drei orthogonalen Schnittebenen erfolgen. Zu diesem Zweck ist das Hauptanwendungsfenster in 4 Abschnitte geteilt. Drei der Fenster zeigen jeweils eine der orthogonalen Schnittansichten, im vierten Fenster wird eine 3-dimensionale Ansicht des bereits markierten Bereiches automatisch erstellt. Unter Zuhilfenahme des Cursors wird das Tumorgewebe in jeder einzelnen Schnittebene markiert. Um eine möglichst akkurate Kennzeichnung und vor allem Abgrenzung zum Nachbargewebe zu gewährleisten, kann mithilfe des Cursors bei jeder Schnittebene an die einzelnen Voxel herangezoomt werden. Nach manueller Eingrenzung des Tumorgewebes summiert das Programm die markierten Voxel und berechnet so das Tumorumfang. Relevant für die Studie ist vor allem die Detektion des Resektionsausmaßes des Tumors.

3.7. Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die relevanten Patientendaten wurden in eine EDV-Datenbank übertragen. Die Datenbank wurde mit dem FileMaker Pro 8.5 Advanced erstellt. Die statistische Auswertung der deskriptiven und vergleichenden Statistik erfolgt mit dem Programm Stata (Version 16.1, College Station, Texas, USA). Bei der deskriptiven Statistik wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Schiefe sowie Exzess ermittelt. Hier ging es vor allem um Patientencharakteristika wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Methylierungsstatus. OS und PFS wurden sowohl berechnet als auch mithilfe der Kaplan-Meier-Schätze analysiert. Die Überlebenszeitanalyse

wurde auf statistische Signifikanz mit dem Log-Rank-Test überprüft und mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. OS und PFS wurden hierbei als Zeit zwischen primärer operativer Intervention bis zum Eintritt des Todes/Auftreten eines bestätigten Progresses definiert, oder es wurde am Datum des letzten Follow-ups zensiert. Ein Progress wurde gemäß den gültigen RANO-Kriterien gestellt. Mithilfe einer univariaten Regressionsanalyse wurden verschiedene Parameter wie Alter, Geschlecht, Residualvolumen, verbleibendes Volumen in Prozent, präoperatives Volumen und MGMT-Methylierungsstatus auf eine Einflussnahme auf OS und PFS überprüft. Um eine mögliche Beeinflussung durch Confounder zu verkleinern, wurden alle Variablen, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant zeigten, in nachfolgender multivariater Analyse auf mögliche Zusammenhänge überprüft. Die COX-Regressionsanalyse wurde angewendet, um CR und IR in Kombination mit dem Methylierungsstatus auf ihren prognostischen Wert hinsichtlich OS und PFS zu überprüfen. Um das quantitative Ausmaß der Resektion und dessen Einfluss auf das OS und PFS bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor gegenüber den Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor statistisch zu vergleichen, wurde hier der Slope-Test nach Chow angewendet. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert $\leq 0,05$ erachtet.

4. Ergebnisse

Es werden im Folgenden die relevanten Ergebnisse der statistischen Berechnung auf Grundlage des im Vorherigen dargestellten Patientenkollektivs beschrieben.

4.1. Tumorlokalisierung

Bei den 347 untersuchten Patienten war das GBM bei 184 (53,03 %) rechtshemisphärisch, bei 155 Patienten (44,67 %) linkshemisphärisch und bei 8 Patienten (2,31 %) bilateral lokalisiert.

Bei der genaueren lobulären Lokalisation wurde wie folgt unterteilt: Frontal (27,09 %), temporal (26,51 %), parietal (14,12 %), fronto-temporal (11,24 %), fronto-parietal (10,37 %), occipital (4,32 %), Corpus Callosum (1,15 %), Basalganglien (0,86 %) und GBM mit multilokulärer Lokalisation. (4,03 %)

4.2. Histopathologische Ergebnisse

Bei 347 untersuchten Patienten zeigte sich bei 158 Patienten (45,53 %) ein methylierter MGMT-Promotor, bei 177 Patienten (51,01 %) war der Methylierungsstatus negativ und bei 12 Patienten (3,36 %) konnten keine Angaben über den Status gemacht werden.

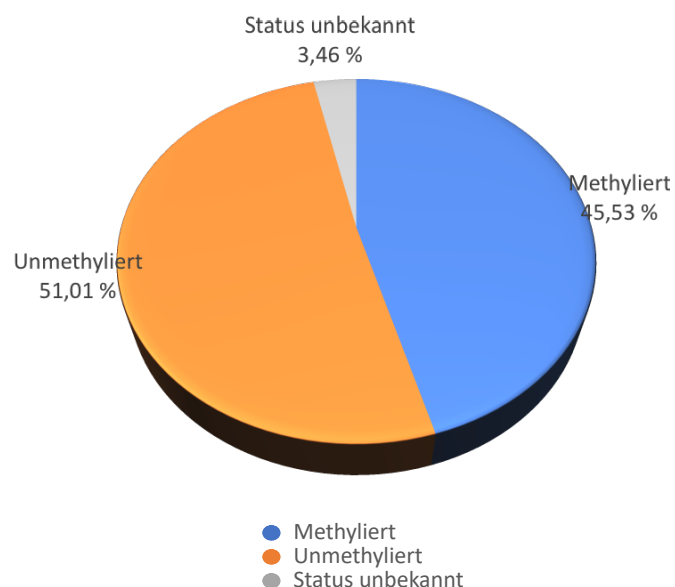


Abbildung 1: MGMT-Methylierungsstatus

4.3. Ergebnisse Therapieansätze

4.3.1. Operativ

Bei allen Patienten wurde ein chirurgischer Eingriff in Form einer Resektion durchgeführt. Davon wurde bei 226 Patienten (65,13 %) chirurgisch eine IR und bei 121 Patienten (34,87 %) eine CR des GBM erreicht.

4.3.2. Operative Morbidität (Komplikationen)

Komplikationen während des operativen Eingriffes oder innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention traten bei 41 von insgesamt 344 Patienten (11,92 %) auf. Die eingetretenen Komplikationen waren das Auftreten von Blutungen, Embolien, Infektionen, cerebrale Ischämie, Liquorfisteln, Anfälle sowie Embolien.

4.3.3. Operative Mortalität

Unter der operativen Mortalität wurden alle Todesfälle eingeschlossen, welche im Rahmen der Operation oder während der ersten 30 Tage nach dem chirurgischen Eingriff stattfanden. Insgesamt verstarben 9 der 347 Patienten (2,59 %) innerhalb des genannten Zeitraumes.

4.3.4. Bestrahlung

Eine adjuvante, postoperative Bestrahlung wurde bei 292 der Patienten (84,73 %) durchgeführt. 55 Personen (15,85 %) erhielten keine adjuvante Bestrahlung.

4.3.5. Chemotherapie

Eine chemotherapeutische Behandlung nach operativem Eingriff erhielten insgesamt 294 der 347 Patienten (84,73 %).

Bei insgesamt 325 Patienten wurde eine systemische Therapie durchgeführt. Folgende medikamentösen Therapien wurden angewendet: Temozolomid 247 (76 %), CeTeG-Schema (CCNU + Temozolomid) 17 (5,23 %), Bevacizumab 9 (2,77 %), Enzastaurin 1 (0,31 %), Nivolumab 1 (0,31 %). Keine postoperative Systemtherapie/Chemotherapie erhielten 49 (15,08 %) der Patienten.

4.3.6. Gesamtüberleben und progressfreies Intervall

Das mediane Gesamtüberleben des Patientenkollektivs lag bei 15,2 Monaten (95 % CI=0,23-120,13). Bis zum Auftreten eines Tumor rezidives dauerte es im median 7,2 Monate (95 % CI=0,16-63,49).

4.4. Funktionelles Outcome: KPI

Der mediane präoperative KPI betrug 80 % (95 % CI=40-100). 90 % der Patienten zeigten einen Karnofsky-Index von ≥ 70 %.

4.5. Ergebnisse Volumetrie

4.5.1. Prä- und postoperatives Volumen

Das mediane präoperative Tumolvolumen der GBM betrug 27,71 ml. (95 % CI=0,36-109,81) Das postoperativ verbliebene Volumen, sogenanntes Residualvolumen, belief sich im median auf 0,383 ml (95 % CI=0-41.492). Schaut man sich das nach Operation verbleibende Tumorrestgewebe des GBM in Prozentwerten an, kommt man auf ein medianes Residualvolumen von 1,59 % (95 % CI=0-92). Die Differenz zwischen prä- und postoperativem Volumen lag im Durchschnitt bei 24,77 ml (95 % CI=0,36-101,01).

4.5.2. EOR

Um das Ausmaß der Resektion der GBM zu erfahren, wurden die quantitativen Werte des EOR ermittelt. Dieser belief sich im Median auf 98,41 % (95 % CI=8-100) wobei wie bereits oben erwähnt bei 23,4 % der Patienten eine komplette Resektion = EOR 100 % erreicht werden konnte. Zur genaueren Veranschaulichung wurden die EOR in einzelne Klassen wie folgt unterteilt:

Tabelle 3: Auflistung Klassen EOR

EOR-Klassen	n	Prozent
EOR ≤ 30%	4	1,15 %
EOR ≤ 40%	2	0,58 %
EOR ≤ 50%	8	2,31 %
EOR ≤ 60%	6	1,73 %
EOR ≤ 70%	11	3,17 %
EOR ≤ 80%	13	3,75 %
EOR ≤ 90 %	52	14,99 %
EOR ≤ 100%	109	31,41 %
EOR = 100%	142	40,92 %

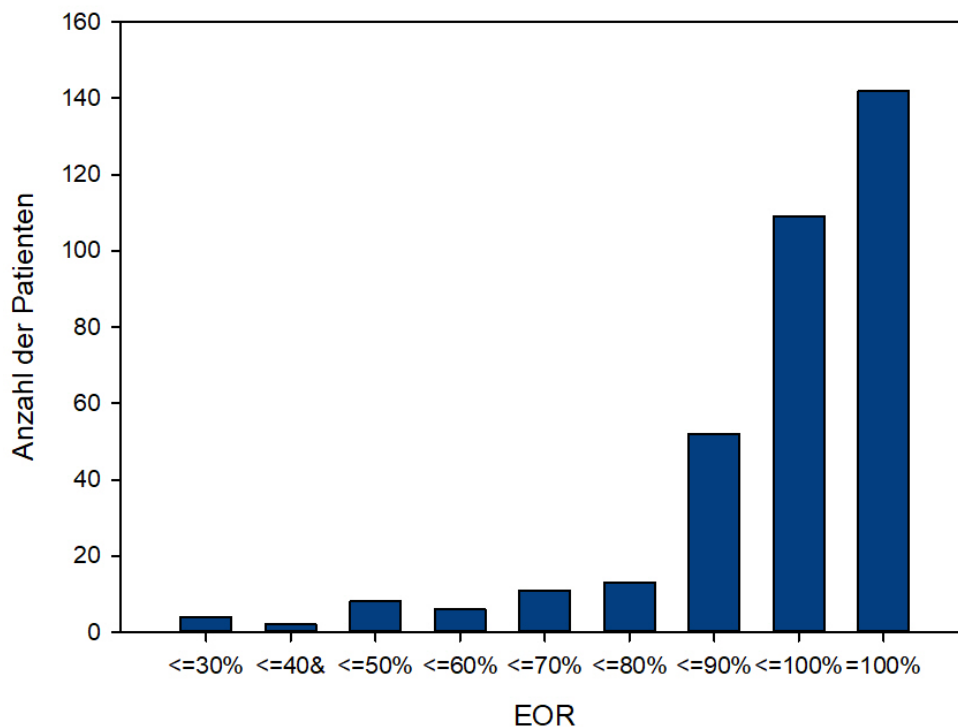


Abbildung 2: Graphische Darstellung der EOR Klassen

4.6. Gesamtüberleben und potenziell mit einem verkürztem oder verlängertem Gesamtüberleben assoziierte Faktoren

Das mediane Gesamtüberleben des Patientenkollektivs lag bei 15,2 Monaten (95 % CI=0,23-120,13), wobei 95 % der Patienten ein OS von \leq 56,9 Monaten hatten.

Die einflussnehmenden Faktoren auf das Gesamtüberleben wurden mithilfe einer univariaten linearen Regressionsanalyse ermittelt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p \leq 0,05$) zeigte sich bei fünf Variablen (Tabelle 5). Der einzig positive Einfluss bezüglich einer Verlängerung des OS konnte statistisch signifikant nur bei einem hohen präoperativen KPI ($n=347$; $p=0,0001$) nachgewiesen werden (Abbildung 4). Statistisch signifikant mit einem verkürzten OS assoziiert waren vier Prognosefaktoren. Das zunehmende Alter ($n=347$; $p=0,0001$), ein höheres präoperatives Volumen des GBM ($n=347$; $p=0,047$), ein größeres verbleibendes Residualvolumen ($n=346$; $p=0,0001$) und ein größerer Prozentsatz des verbleibenden Volumens nach Operation ($n=347$; $p=0,0001$). Alle vier Faktoren wirkten sich verkürzend auf das Gesamtüberleben aus.

Tabelle 4: Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit OS

Parameter	Coef.	CI 95%	P-Wert
Alter	-0,178	-0,24 - -0,116	0,0001
KPI PräOP	0,166	0,104 - 0,228	0,0001
Volumen PräOP	-0,139	-0,276 - -0,002	0,047
Residualvolumen	-0,065	-0,101 - -0,038	0,0001
Residualvolumen %	-0,188	-0,274 - -0,019	0,0001

Um den Zusammenhang zwischen MGMT-Promotor-Methylierungsstatus und dem OS zu überprüfen, wurde eine Log-Rank-Analyse durchgeführt. Den abgebildeten Kaplan-Meier-Kurven kann man entnehmen, dass ein methylierter MGMT-Promotor (n=135) im Gegensatz zu einem unmethyliertem MGMT-Promotor (n=167) mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht ($p=0,00001$). Vergleicht man die beiden Kurven, zeigen diese zu Beginn beide einen steilen Abfall hinsichtlich des OS. Diese Entwicklung ist typisch für die meisten GBM-Patienten. Im späteren Verlauf nähern sich die Kurven deutlich an, wobei relevant ist, dass die Kurve der Patientengruppe mit methyliertem MGMT-Promotor im Vergleich zu den Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor auf der Zeitachse einen deutlich längeren Verlauf hat. Hier kann klar dargestellt werden, dass die MGMT-methylierten Tumore eindeutig mit einem längeren Langzeitüberleben einhergehen.

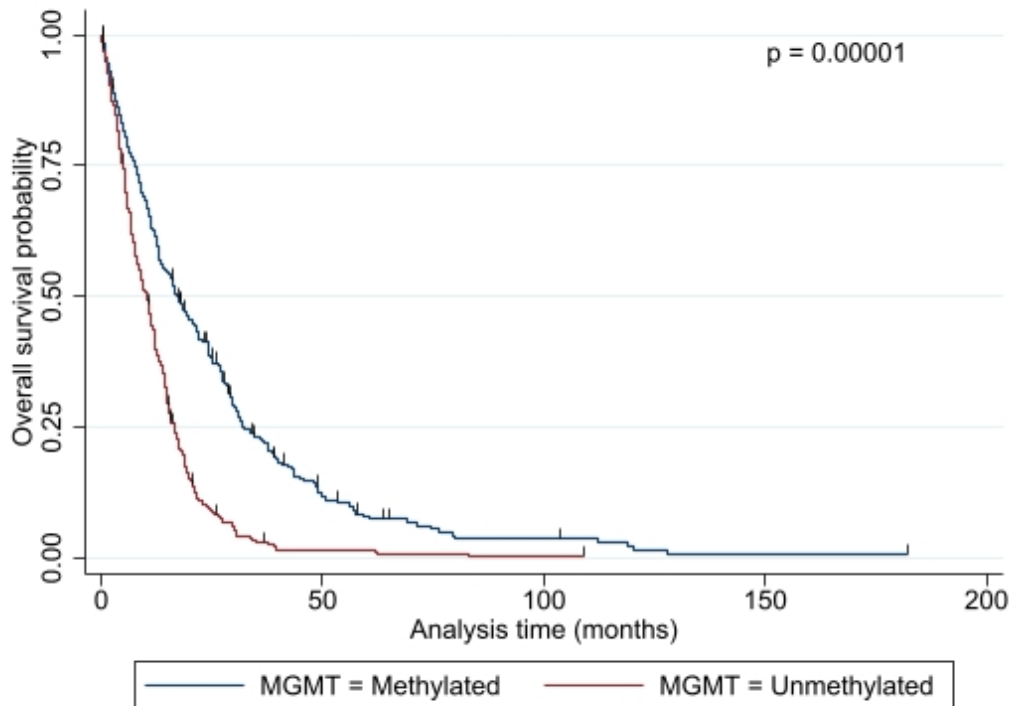


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum OS in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus

Um die Variablen auf gegenseitige Abhängigkeit zu überprüfen, wurden diese einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen (n=346). Als unabhängige negative Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben manifestierten sich das Alter (p=0,0001), ein unmethylierter MGMT-Promotor-Methylierungsstatus (p=0,0001) und ein größeres Residualvolumen (p=0,0001). Als positiver unabhängiger Faktor erwies sich der präoperative KPI (p=0,006).

Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Alter, KPI präOP, MGMT-Status und Residualvolumen als unabhängige Prognosefaktoren für das OS

Parameter	Hazard Ratio	CI 95%	P-Wert
Alter	1,032	1,02 - 1,042	0,0001
KPI PräOP	0,986	0,976 - 0,996	0,006
MGMT-Status	1,959	1,523 - 2,441	0,0001
Residualvolumen	1,063	1,045 - 1,083	0,0001

4.7. Progressfreies Intervall und potenziell mit einem verkürztem oder verlängertem progressfreiem Intervall assoziierte Faktoren

Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines erkennbaren Progresses des GBM betrug im Median 7,18 Monate (95 % CI=0,16-63,49). 95 % der Patienten zeigten ein PFS von $\leq 63,49$ Monaten.

Wie auch beim OS wurde beim PFS eine lineare Regressionsanalyse für verschiedene Variablen durchgeführt, um deren Einfluss auf das PFS auf statistische Signifikanz zu überprüfen. Analysiert wurden Alter, KPI präoperativ, Volumen präoperativ, Residualvolumen und das quantitative Resektionsausmaß. Ein verlängernder Einfluss auf das PFS konnte bei folgenden Faktoren statistisch signifikant nachgewiesen werden: höherer präoperativer KPI ($p=0,0001$) sowie ein höheres Ausmaß der Resektion ($p=0,001$). Ein verkürzender Einfluss auf das PFS konnte bei folgenden Faktoren statistisch signifikant gezeigt werden: Ein höheres Erkrankungsalter ($p=0,001$) sowie ein größeres Residualvolumen ($p=0,006$). Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS hatte das präoperative Volumen ($p=0,544$).

Tabelle 6: Log-Rang-Test: Parameter in Zusammenhang mit PFS

Parameter	Coef.	CI 95%	P-Wert
Alter	-0,154	-0,241 - -0,067	0,001
KPI PräOP	0,166	0,079 - 0,254	0,0001
Volumen PräOP	-0,013	-0,055 - 0,029	0,544
Residualvolumen	-0,251	-0,427 - -0,074	0,006
EOR quantitativ	0,123	0,054 - 192	0,001

Die mediane Zeitspanne für das PFS lag bei 7,2 Monaten. Da mediane PFS betrug bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor (n=155) 9,12 Monate (Einzelwerte 0,33-63,49), bei unmethyliertem MGMT-Promotor (n=177) waren es im Median 6,05 Monate (Einzelwerte 0-59,67). Um die PFS-Wahrscheinlichkeit der methylierten und unmethylierten Tumore zu vergleichen, wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt und die jeweiligen Ergebnisse mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hier zeigt sich, dass die Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor (n=113) im Vergleich zu den Patienten mit einem unmethyliertem MGMT-Promotor (n=121) eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für ein längeres PFS haben ($p=0,0001$). Wie auch beim OS ist der anfängliche Abfall der Kurve steil. Im Verlauf flacht die Kurve der MGMT-methylierten Patienten deutlich ab. Bei einem vergangenen Zeitraum von ca. 40 Monaten laufen die beiden Kurven wieder zusammen.

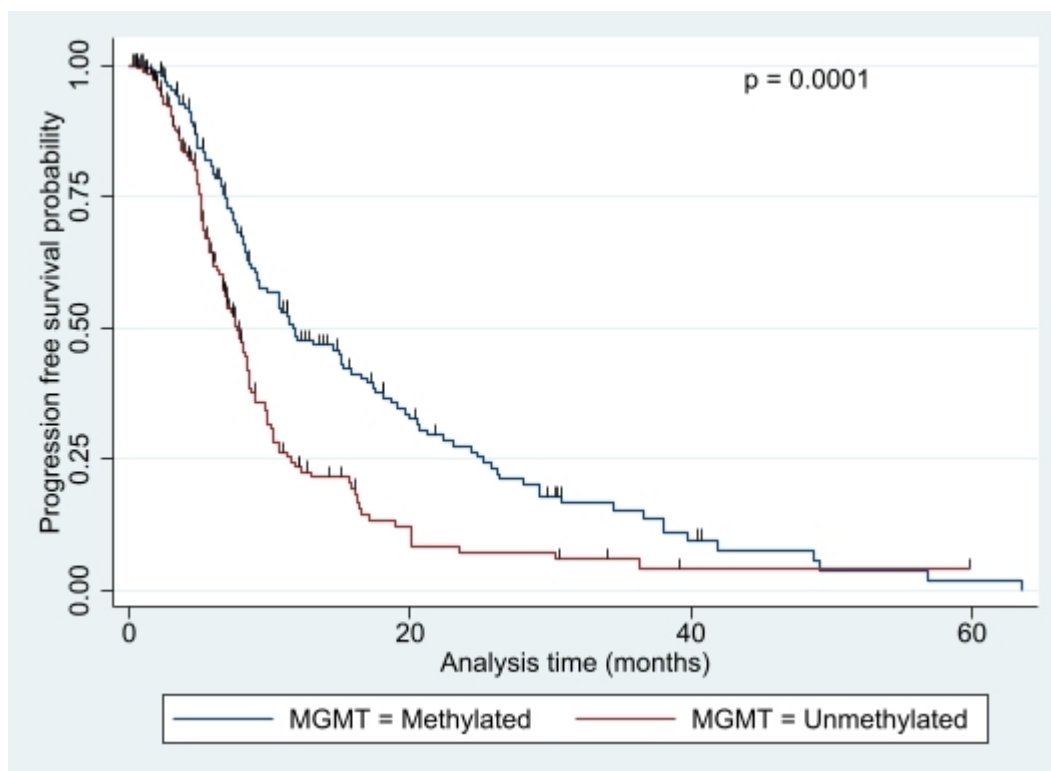


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus

Um eine gegenseitige Abhängigkeit der Variablen in Bezug auf das PFS herauszufinden, wurde eine multivariate Analyse der zuvor als statistisch signifikant berechneten Faktoren durchgeführt. Hierbei zeigte sich lediglich der unmethylierte MGMT-Promotorstatus als unabhängiger negativer prognostischer Faktor ($p=0,0001$). Alter, Residualvolumen und der präoperative KPI konnten nicht als unabhängige Faktoren identifiziert werden.

Tabelle 7: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: MGMT-Status als unabhängiger Prognosefaktor für das PFS

Parameter	Hazard Ratio	CI 95%	P-Wert
Alter	0,999	0,988 - 1,010	0,910
KPI PräOP	0,994	0,982-1,010	0,982
MGMT-Status	1,645	1,289 - 2,102	0.0001
Residualvolumen	0,995	0,965 - 1,026	0,752

4.8. Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Überlebenszeit Analyse

Um zu zeigen, welchen Einfluss eine CR im Vergleich zu einer IR auf die Wahrscheinlichkeit zu versterben (Hazard Ratio) hat, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Im Vergleich der analysierten Patienten ($n=307$) kam für das Ereignis mit statistischer Signifikanz ($p=0,0001$) eine Hazard-Ratio von 0,5317 heraus. Hieraus kann man schließen, dass eine komplette Resektion im Vergleich zu einer inkompletten Resektion die Wahrscheinlichkeit im untersuchten Zeitintervall zu versterben um 46,83 % senkt. (Eine Hazard-Ratio von 1 würde bedeuten, dass es zwischen IR/CR keinen Unterschied auf das Outcome gibt.) Um noch genauer zu unterscheiden, wurde das Ereignis noch einmal separat bei den MGMT-Methylierten ($n=134$) und bei den MGMT-Unmethylierten GBM ($n=161$) analysiert. Hierbei findet man bei den MGMT-methylierten GBM mit einer statistischen Signifikanz einen Hazard Ratio von 0,3975, somit eine Reduktion der

Wahrscheinlichkeit zu versterben, wenn man CR im Vergleich zur IR durchführt, von 60,25 %. Bei den Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotorstatus beträgt der Hazard Ratio 0,5848, somit die Reduktion der Wahrscheinlichkeit auf 41,52 %. Es zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit, im untersuchten Zeitraum zu versterben, bei den unmethylierten Tumoren deutlich stärker ausgeprägt ist als bei den methylierten.

Tabelle 8: Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Überlebenszeit Analyse

Parameter	Hazard Ratio	CI 95%	P-Wert
EOR - CR/IR ges.	0,532	0.406 - 0.697	0,0001
EOR - CR/IR MGMT pos	0,398	0.258 - 0.612	0,0001
EOR - CR/IR MGMT neg	0,585	0.406 - 0.843	0,004

4.9. Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR im progressfreiem Intervall Analyse

Wie auch in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um darzustellen, welchen Einfluss eine IR im Vergleich zu einer CR auf das PFS hat. Betrachtet man das gesamte Kollektiv (n=307), sowohl Patienten mit methyliertem als auch unmethyliertem Tumor, ergibt sich eine Hazard-Ratio von 0,6767 (p=0,010). Somit zeigt sich, dass eine CR im Vergleich zu einer IR die Wahrscheinlichkeit eines längeren progressfreien Intervalls um 32,33 % im untersuchten Zeitraum erhöht. Es wurde erneut nach Methylierungsstatus differenziert. Bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor (n=134) betrug die Hazard-Ratio 0,4472 (p=0,001). Eine CR erhöht somit im Vergleich zur IR die Wahrscheinlichkeit eines längeren PFS um 55,28 % (p=0,001) bei den Patienten mit einem methyliertem MGMT-Promotor. Auch bei den unmethylierten GBM (n=161) wurde eine Cox-Regression-Analyse durchgeführt. Die Hazard-Ratio betrug bei negativem Methylierungsstatus 0,8354, war aber in diesem Fall nicht statistisch signifikant (p=0,391).

Tabelle 9: Resektionsausmaß Stratifizierung nach IC / CR in Progress freiem Intervall Analyse

Parameter	Hazard Ratio	CI 95%	P-Wert
EOR - CR/IR ges.	0,678	0,503 - 0,911	0,010
EOR - CR/IR MGMT pos	0,477	0,278 - 0,72	0,0001
EOR - CR/IR MGMT neg	0,585	0,554 - 1,26	0,391

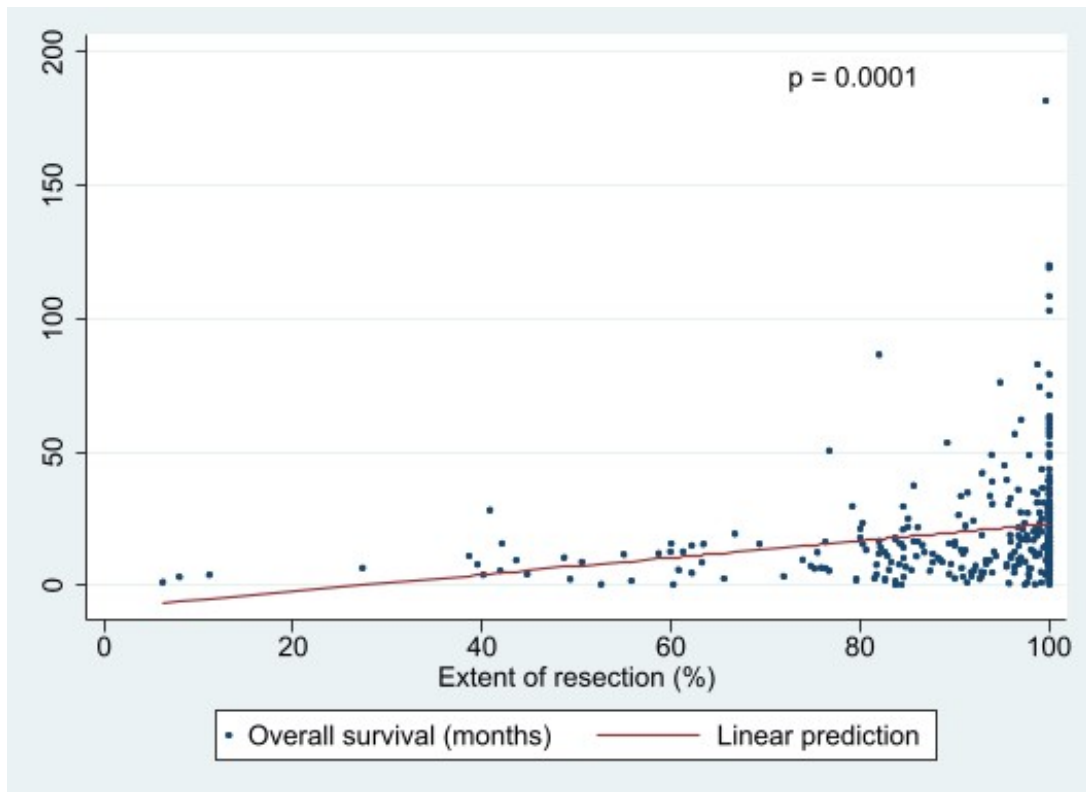
4.10. Einfluss des quantitativen Ausmaßes der Reduktion in Abhängigkeit des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus auf das Gesamtüberleben.

Um die Abhängigkeit des Einflusses des quantitativen Resektionsausmaßes in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus auf das Gesamtüberleben zu zeigen, wurde eine lineare Regressionsanalyse angewendet. Hierbei wurden einzeln der Einfluss bei allen Patienten unabhängig vom Methylierungsstatus (n=347), bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor (n=158) und bei negativem Methylierungsstatus (n=177) analysiert. Bei der Analyse mit der Gesamtpatientenanzahl konnte ein positiver Zusammenhang von EOR auf OS mit einer statistischen Signifikanz ($p=0,0001$) aufgezeigt werden. Ebenso wurde ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang und Einfluss auf das OS sowohl bei den methylierten GBM ($p=0,0001$) als auch bei den unmethylierten GBM ($p=0,0001$) gefunden.

Unter Zuhilfenahme des Equal Slope Tests nach Chow (156) wurde die Interferenz zwischen dem MGMT-Promotor-Status und dem quantitativen Reduktionsausmaß in Bezug auf das Gesamtüberleben aufgezeigt und als lineare Prädiktion veranschaulicht.(156) Es kann hiermit eindeutig gezeigt werden, dass eine zunehmende Resektion der Tumormasse sich statistisch signifikant auf das OS auswirkt. Genauer zeigt sich, dass sich mit zunehmendem Resektionsausmaß unabhängig vom Methylierungsstatus des GBM das OS der Patienten signifikant verbessert.

Abbildung 5: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei der gesamten Patientenpopulation

Um noch spezifischere Aussagen über das Gesamtüberleben treffen zu können, wurde nun das EOR der Patienten mit einem methyliertem MGMT-Promotor (n=158)



analysiert und auch hier der Slope-Test nach Chow angewendet. Es zeigt sich ein Anstieg der Slope/linearen Prädiktion von 0,489. Also ein sehr klarer Anstieg um fast 0,5.

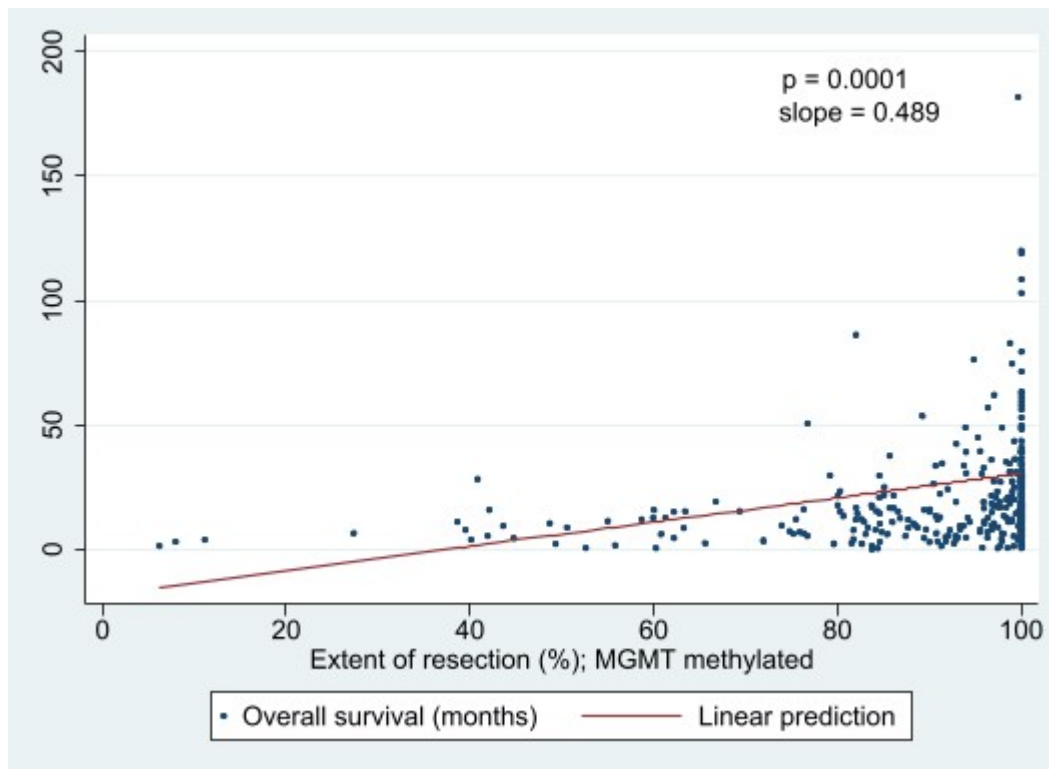


Abbildung 6: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor

Im Vergleich betrachtet man nun den Anstieg der linearen Prädiktion bei den Patienten mit einem unmethyliertem MGMT-Promotor (n=177) in Bezug auf das OS. Der Anstieg beträgt hierbei 0,205.

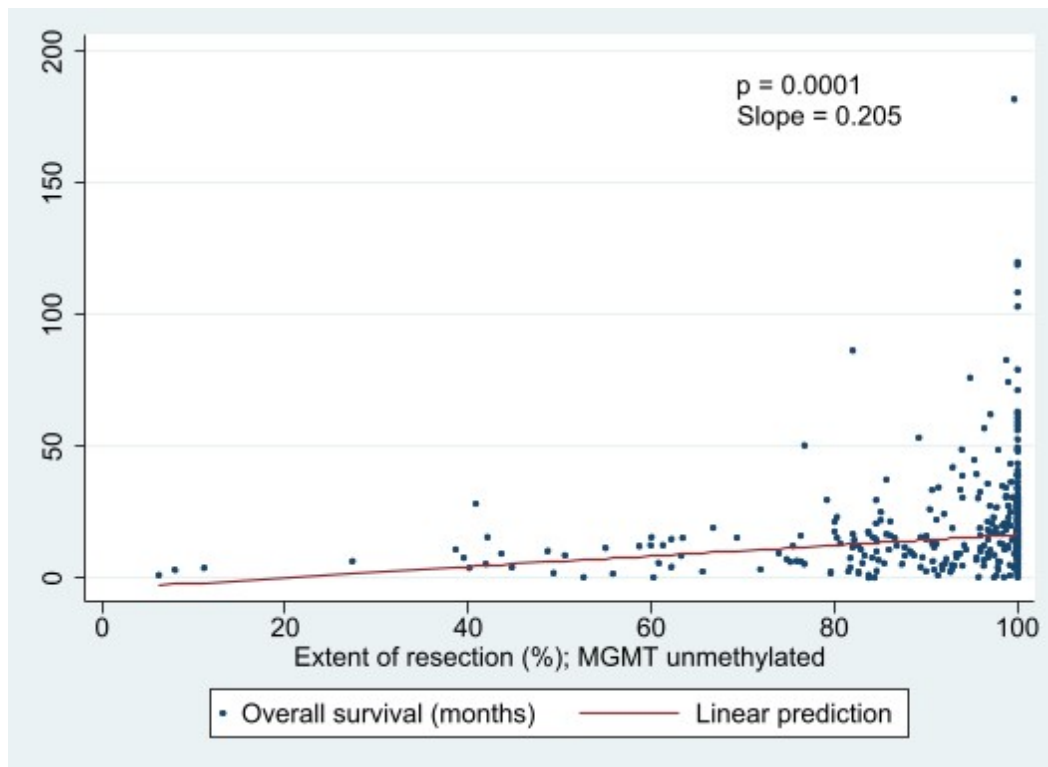


Abbildung 7: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: OS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit negativem MGMT-Methylierungsstatus

Vergleicht man im Folgenden die Steigungsmomente der beiden Patientengruppen (methylierter und unmethylierter Promotor), zeigt sich ein prozentualer Anstieg der MGMT-methylierten von 138 % im Vergleich zu den MGMT-unmethylierten GBM. Der Steigungsmoment ist somit mehr als doppelt so hoch. Es kann eindeutig gezeigt werden, dass sich bei beiden Gruppen ein zunehmendes Resektionsausmaß positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt, jedoch bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor fast doppelt so stark wie bei den Patienten mit negativem Methylierungsstatus. Die Unterschiedlichkeit in den Steigungsmomenten, welche wir in der linearen Prädiktion erkennen können, ist mit einem P-Wert von 0,0076 statistisch signifikant.

Tabelle 10: Equal Slope Test nach Chow: Steigungsmomente beim OS ($p=0,008$)

Parameter	Pateientenzahl	Steigung/Slope
MGMT-Methyliert	158	0,489
MGMT-Unmethyliert	177	0,206

4.11. Einfluss des quantitativen Ausmaßes der Reduktion in Abhängigkeit des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus auf das progressfreie Intervall.

Um den Zusammenhang des Einflusses des quantitativen Resektionsausmaßes in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus auf das PFS zu zeigen, wurde im ersten Schritt eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurde sowohl das gesamte Patientenkollektiv ($n=347$) sowie die methylierten GBM ($n=158$) als auch die unmethylierten GBM ($n=177$) separat betrachtet. Beim Gesamtpatientenkollektiv konnte mit einer statistischen Signifikanz ($p=0,001$) ein positiver Zusammenhang zwischen EOR und PFS unabhängig vom Methylierungsstatus festgestellt werden. Sowohl bei den Methylierten ($p=0,007$) als auch bei den Unmethylierten ($p=0,007$) wurde auch klar eine positive Auswirkung auf das PFS festgestellt.

Es wurde der Slope-Test nach Chow angewendet, um einen exakten Zusammenhang zu analysieren und eine Prädikation über die Interferenz für den MGMT-Promotor-Status auf das quantitative Reduktionsausmaß in Bezug auf das PFS machen zu können. Im primären Vergleich ist klar zu erkennen, dass die Streubreite beim PFS im Vergleich zum OS deutlich größer ist. Schaut man sich den Wert der Steigung der linearen Prädiktion an, ergibt dieser beim Gesamtpatientenkollektiv einen Wert von 0,122 (12,2 %). Es kann eindeutig gesagt werden, dass sich ein zunehmendes Resektionsausmaß des GBM positiv auf das PFS auswirkt.

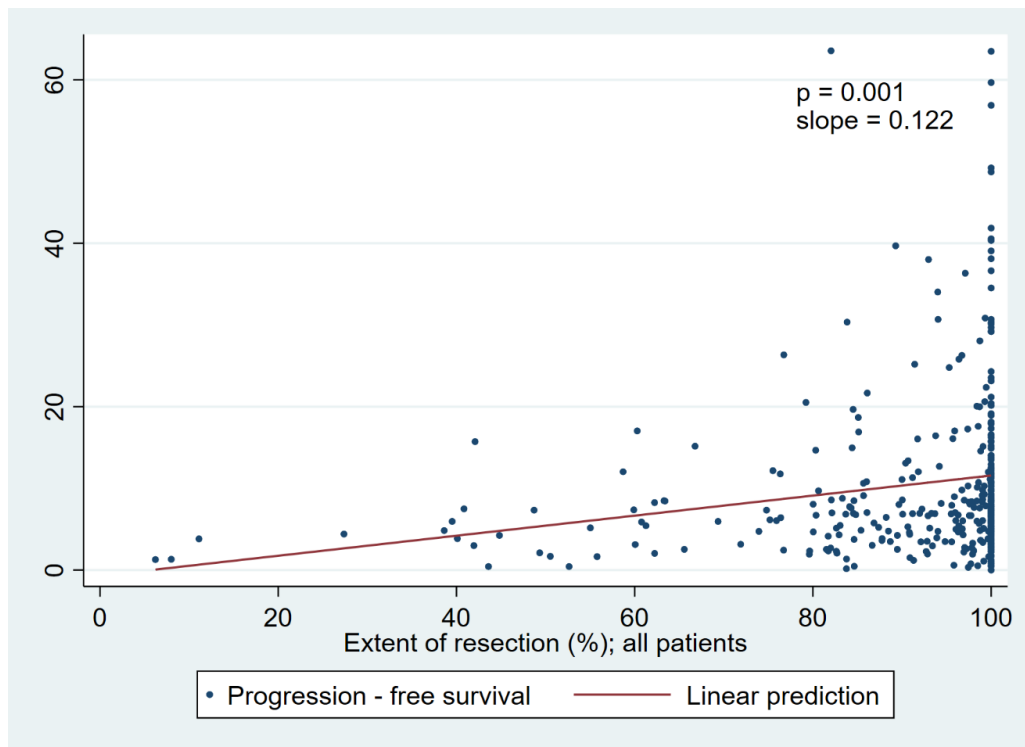


Abbildung 8: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei der gesamten Patientenpopulation

Betrachtet man nun separat die MGMT-Promotor-methylierten Patienten unter Zuhilfenahme des Slope-Tests nach Chow, zeigt sich hier ein Anstieg der Slope um 0,181 (18,1 %).

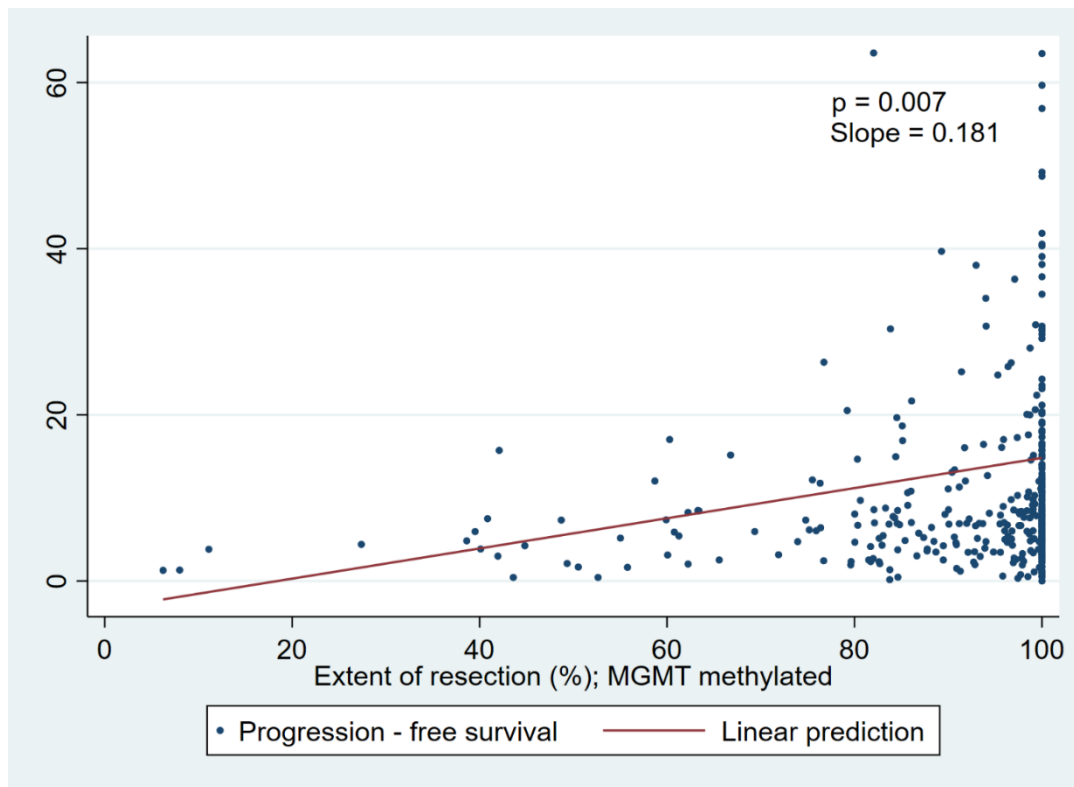


Abbildung 9: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor

Bei den MGMT-Promotor-unmethylierten Patienten liegt die Steigung der linearen Prädiktion bei 0,087 (8,7%).

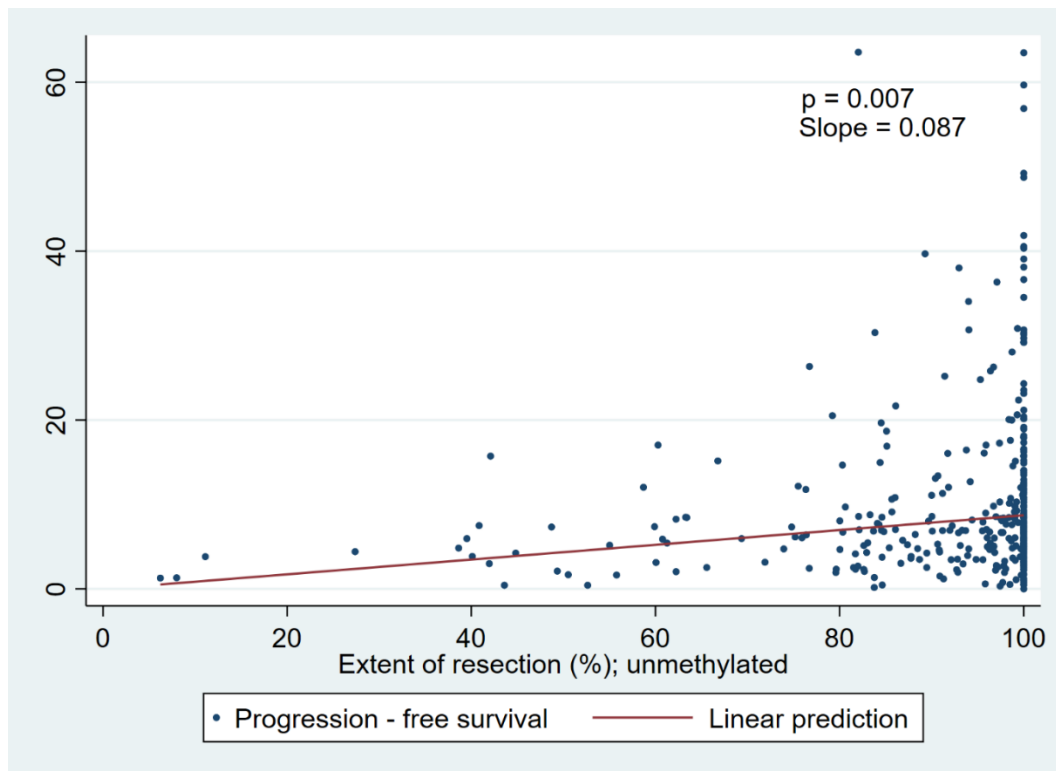


Abbildung 10: Linearer Graph Equal Slope Test nach Chow: PFS in Abhängigkeit vom EOR bei den Patienten mit negativem MGMT-Methylierungsstatus

Eine vergleichende Aussage in Bezug auf die Steigungsmomente der Methylierten und der Unmethylierten Patienten in Bezug auf das PFS kann nicht klar getätigt werden, da bei der Berechnung unter Zuhilfenahme des Slope-Tests das Ergebnis nicht statistisch signifikant war ($p=0,266$).

Tabelle 11: Equal Slope Test nach Chow: Steigungsmomente beim OS ($p=0,266$)

Parameter	Pateientenzahl	Steigung/Slope
MGMT-Methyliert	158	0,182
MGMT-Unmethyliert	177	0,087

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es zu zeigen, welchen Einfluss das Resektionsausmaß in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus auf das Outcome beim neudiagnostizierten GBM hat. Dafür wurden die vom 01.01.2014 bis zum 30.06.2020 retrospektiven, monozentrisch gesammelten Daten der Neurochirurgie des Uniklinikum Regensburg analysiert und ausgewertet. Es wurde untersucht, wie sich das zunehmende Ausmaß der Resektion auf das PFS und das OS der Patienten auswirkt. Die Patienten wurden anhand ihres MGMT-Methylierungsstatus unterteilt in Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor und Patienten mit einem unmethylierten MGMT-Promotor. Die anfängliche Arbeitshypothese der Studie ist, dass eine Resektion sich vor allem dann positiv auf das PFS und das OS auswirkt, wenn der Tumor weniger chemosensitiv ist, wie es bei einem unmethylierten MGMT-Status der Fall wäre.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass für das gesamte Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied bezüglich der IR und CR in Bezug auf das PFS und OS besteht. In der Studie wurde primär die gesamte Patientenpopulation (n=347) unterteilt in CR und IR. Bei Gegenüberstellung von CR und IR zeigte sich statistisch signifikant eine Hazard-Ratio von 0.5317 in Bezug auf das OS. In Bezug auf das PFS lag die Hazard Ratio bei Gegenüberstellung von CR und IR bei 0.6767. Die Ergebnisse sind im Einklang mit der gängigen Literatur, dass eine CR im Vergleich zu einer IR in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation sowohl einen eindeutigen Überlebensvorteil für die Patienten hat als auch einen positiven Einfluss auf das PFS hat. Sofern eine CR möglich ist, stellt diese nach wie vor den therapeutischen Goldstandard dar.(65, 67, 151, 152) Im Weiteren wurde eine Unterteilung zwischen den MGMT-Methylierten GBM und den MGMT-Unmethylierten GBM sowohl in Bezug auf OS als auch auf PFS vorgenommen. Eindrücklich zeigte sich, dass eine CR bei Patienten mit methyliertem MGMT-Methylierungsstatus sich deutlich positiver auf das OS auswirkt als bei den Patienten mit einem unmethylierten MGMT-Promotor. In Bezug auf das Wiederauftreten des Tumors bei den MGMT-unmethylierten Patienten war die Hazard-Ratio nicht statistisch signifikant. Ursächlich hierfür könnte sein, dass es sich bei den unmethylierten GBM um eine deutlich aggressivere Form des GBM handelt.

In der Studie wurden verschiedene Faktoren untersucht, die sich auf das Überleben der Patienten auswirken. Einhergehend mit dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens konnten in dieser Studie ein höherer KPI, ein geringeres Alter, ein methylierter MGMT-Promotor sowie ein geringes Residualvolumen des Tumors als positive voneinander unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf das OS ermittelt werden.(1, 40, 147, 150)

Es wurden zusätzliche Einflussfaktoren untersucht, die das PFS der Patienten beeinflussen. Ein methylierter MGMT-Promotor konnte in dieser Studie als unabhängiger positiver prognostischer Faktor in Bezug auf das PFS ermittelt werden. Auch hier deckt sich das Ergebnis mit der einschlägigen Literatur.(40)

Nach Einführung der Kombinationstherapie aus Bestrahlung und TMZ nach dem Stupp-Schema (90) wird dem Methylierungsstatus des GBM und damit der Biologie des Tumors zunehmend Aufmerksamkeit in der Forschung geschenkt. Eine Vielzahl von Studien konnte den MGMT-Promotor-Methylierungsstatus als einen der wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktoren in Bezug auf das OS und PFS nachweisen.(40) Einhergehend mit der gängigen Literatur wiesen in unserem Patientenkollektiv 45,35 % der Patienten einen methylierten MGMT-Promotor auf. (38) Es konnte auch in dieser Studie eindeutig gezeigt werden, dass ein methylierter MGMT-Promotor statistisch signifikant mit einem verlängerten OS und PFS einhergeht und als wichtiger prognostischer, unabhängiger Faktor gewertet werden kann. Ein entscheidender Aspekt für die Aufstellung der Arbeitshypothese war die Rolle des MGMT-Methylierungsstatus als positiver prädiktiver Faktor in Bezug auf das Ansprechen des Tumors auf die Therapie mit TMZ. Auf Grundlage der Studienergebnisse von Malmstrom et al., Reifenberger et al. und Perry et al. (42,43,135), die ein besseres Ansprechen auf die Tumorthherapie mit TMZ bei methyliertem MGMT-Promotor zeigen konnten, wurde angenommen, dass bei einem GBM, welches gegenüber der Chemotherapie mit TMZ sensibel ist, also MGMT-Methyliert ist, ein verbleibendes Resttumorgewebe keine so relevante Rolle auf das Outcome beim Patienten im Vergleich zu dem MGMT-unmethylierten, weniger chemosensiblen Tumor hat.(41-43) Ein wichtiger Kritikpunkt bei den genannten Studien ist, dass es sich jeweils um eine ältere Patientenpopulation (≥ 60 Jahre) handelt und somit nicht repräsentativ für die gesamte Patientenpopulation ist.

Die in dieser Studie erfassten Daten konnten eine Unterschiedlichkeit auf das Patientenoutcome hinsichtlich des Resektionsausmaßes in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus eindeutig aufzeigen. Die Ergebnisse widerlegen jedoch die anfängliche Arbeitshypothese.

Betrachte man hinsichtlich des Gesamtüberlebens die Steigungsmomente der methylierten und unmethylierten Tumore, lässt sich eindeutig daraus schließen, dass die Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor mit Zunahme des quantitativen Resektionsausmaßes einen höheren Zuwachs an Überleben aufweisen als Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor. Das bedeutet also, dass eine Resektion des GBM entgegen der anfänglichen Arbeitshypothese gerade eine überproportional stärkere Auswirkung beim methyliertem MGMT-Promotor, also auf TMZ ansprechendes GBM, hat. Bei den MGMT-negativen GBM spielt die Resektion auch eindeutig eine wichtige Rolle für das OS, nicht aber, wie ursprünglich angenommen, dass dieser deutlich sensibler gegenüber einer Zytoreduktion ist, sondern genau umgekehrt. Mögliche Erklärung hierfür ist, dass TMZ im Vergleich zu anderen bei Hirntumoren eingesetzten Polychemotherapeutika weniger aggressiv wirkt, was zur Konsequenz hat, dass die Glioblastom Zellen Zeit haben zu adaptieren und eine Resistenz gegen die TMZ-Therapie aufzubauen. Wird nun chirurgisch reseziert, werden mit zunehmendem Resektionsausmaß mehr der Zellklone entfernt, die potenziell eine Adaptation durch klonale Selektion aufweisen könnten. Unter dem Aspekt der Relevanz möglichst wenig verbleibende Tumorzellen im Operationsgebiet zu haben ist nochmals hervorzuheben, dass wichtiger noch als das prozentuale Ausmaß der Resektion, das verbleibende Residualvolumen des Tumorgewebes im Operationsbereich für das OS ist, da eine Aussage nur über die prozentuale Resektion Auskunft darüber gibt, wie viel im Vergleich zum ursprünglichen Tumor reseziert wurde. Das verbleibende Residualvolumen beschreibt hingegen die absolute Menge an verbliebener Tumormasse in der Resektionshöhle.

Das OS der Patienten belief sich in dieser Studie im Median auf 15.2 Monate und deckt sich somit mit der gängigen Datenlage in der Literatur. In der Studie von Stupp et al betrug das mit einem medianen Gesamtüberleben 14.6 Monate.(90) Bei einer Studie von Korja et al. mit 2045 Patienten belief sich das mediane Überleben auf

11,7 Monate.(153) Bei Ostrom et al. belief sich das mediane Gesamtüberleben lediglich auf 8 Monate.(3) Möglicher Grund, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv das mediane OS mit 15.2 Monaten größer ausfiel, könnte sein, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, welche eine IR oder CR erhalten hatten. In der Vergleichsliteratur wurden die biopsierten Patienten, welche in der Regel ein geringeres medianes Gesamtüberleben als Patienten mit einer inkompletten – aber besonders geringer als Patienten mit einer kompletten Resektion aufweisen, mit eingeschlossen, was die wahrscheinliche Ursache ist, weshalb hier das mediane OS geringer ausfallen könnte.

Das Mediane PFS belief sich in dieser Studie auf 7,4 Monate. Die Ergebnisse sind kongruent mit einer Studie von Kelly et al., bei welcher sich das mediane PFS der Patienten 7,4 Monate betrug.(7) Ähnliche Resultate sind in der systematischen Übersichtsstudie von Tykocki et al. zu finden, die bei den verglichenen Studien ein medianes PFS von $11,9 \pm 5,6$ Monaten ermittelt hatten.(8)

In der Studie wurden die Steigungsmomente des EOR bei methyliertem MGMT-Promotor (Steigung 0,181) und bei unmethyliertem MGMT-Promotor (Steigung 0,087) in Bezug auf das PFS einander gegenübergestellt. Ein statistischer Zusammenhang der Unterschiedlichkeit der Steigungsmomente der linearen Prädiktion konnte nicht gezeigt werden ($p=0,266$), da in diesen Fällen eine deutlich größere Streubreite der Daten besteht. Eine mögliche Ursache für die große Streubreite ist, dass die meisten Patienten die Diagnose für einen Progress des GBM auf Grundlage der Bildgebung erhalten. Die Bildgebung ist nach wie vor sehr anfällig für Veränderungen und Artefakte. Dies führt zwangsläufig zu vermehrten fehlerhaften Diagnosestellungen eines Progresses, dem Pseudoprogress. Da wie in der Literatur beschrieben ein Pseudoprogress durchschnittlich fast $\frac{1}{3}$ der Patienten, vor allem solche, die einen methylierten MGMT-Promotor aufweisen, betrifft (120, 121), kann hierdurch die hohe Streubreite und damit einhergehend das Nicht-Vorhandensein einer statistischen Signifikanz plausibel erklärt werden. Eindrücklich ist, dass die chirurgische Resektion zunächst statistisch gesehen erst einmal unabhängig von dem weiteren therapeutischen Vorgehen einen signifikanten Stellenwert im Zusammenhang mit dem OS des Patienten hat. Wie in der Studie gezeigt werden konnte, wirkt sich eine zunehmende Resektion des Tumorgewebes positiv auf das OS aus. In einer Studie von Schucht et al. von 2013 wurde bei 9 der 156 resezierten

Patienten ein nicht gewollter Resttumor von $<0,175 \text{ m}^2$ entdeckt. Bei allen 9 Patienten erfolgte die Nachresektion des Gewebes im Median in den ersten 4 Tagen nach vorheriger Operation unter Zuhilfenahme von 5-ALA. Bei keinem der Patienten traten während oder nach der zweiten Operation irgendwelche Komplikationen, neue neurologische Defizite oder Infektionen auf. (154) Unter dem Aspekt, dass ein zunehmendes Resektionsausmaß sich vor allem beim MGMT-methylierten GBM, aber auch beim MGMT-unmethylierten GBM auf das OS positiv auswirkt und eine frühe Nachresektion keine relevanten Nachteile für den Patienten mit sich bringt, wäre der stärkere Fokus auf eine frühe Second-Look-Operation mit Nachresektion des vorhandenen Resttumors, sofern dieser unbeabsichtigt im Resektionsgebiet verblieben ist, ein relevanter Gesichtspunkt für klinische Abläufe.

5.1. Limitationen

Ein wichtiger Limitationsfaktor der Arbeit ist, dass es sich um ein retrospektives monozentrisches Studiendesign handelt, welches durch das nachträgliche Auswerten der Daten eine natürliche Fehlerquelle darstellt, da ein gewisser Informationsgehalt durch die erhebende Person möglicherweise nicht zuverlässig oder gar nicht erhoben wurde. Spezifischer bedeutet das, dass beispielsweise in Bezug auf den präoperativen KPI die Werte, welche nicht immer explizit in den Arztbriefen oder im Tumorboard erwähnt wurden, von der Autorin angenommen werden mussten. Es ist an diesem Punkt jedoch wichtig zu erwähnen, dass in Teilen keine exakten Angaben bezüglich des KPI vorhanden waren, jedoch auf Grundlage des immer vorhandenen ausführlichen neurologischen Untersuchungsbefundes ein plausibler KPI weitgehend abgeleitet werden konnte. Aus ethischer Sicht ist die Durchführung einer prospektiven Studie nicht möglich, da man einem Teil der Patienten eine lebensverlängernde, Lebensqualität verbessernde Therapie vorenthalten müsste, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Demzufolge sind ausführliche retrospektive Analysen zu dieser Thematik unabdingbar. Eine weitere Limitation ist, dass die Studie lediglich Patienten, welche entweder eine CR oder eine IR erhalten hatten, und bei welchen die für die Volumetrie benötigte prä- und postoperative Bildgebung vorhanden war, mit einschließt. Patienten die eine Biopsie erhalten hatten, wurden nicht in die Studie miteingeschlossen, was zusätzlich zu einem gewissen Selektionsbias führt, da Patienten, welche eine Resektion erhalten, in der Regel einen besseren klinischen Gesundheitsstand aufweisen. Ein weiterer möglicher

limitierender Faktor könnte die volumetrische Vermessung darstellen. Besonders die postoperative Bildgebung stellt sich hierbei, als komplizierter auszuwerten heraus, da nicht immer eindeutig zwischen zum Teil vorhandenen Blutresten, aber auch anatomischen Strukturen wie dem Plexus choroideus oder dilatierten Gefäßen und dem KM-aufnehmenden Resttumor im Bereich der Resektionshöhle unterschieden werden kann. Um die Fehlerquelle hier zu minimieren, wurden neben den T1-gewichteten MPR-Aufnahmen auch noch die T1-SE-Aufnahmen im Vergleich herangezogen, um Blutauflagerungen von Resttumorgewebe unterscheiden zu können. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die automatische Segmentation und volumetrische Vermessung zwar deutlich zeitsparender, aber vor allem bei den postoperativen Bildgebungen der manuellen Segmentation in Bezug auf die Genauigkeit und Differenzierung von Resttumorgewebe und Artefakten unterlegen. (155)

5.2. Zusammenfassung

Da in der GBM-Therapie und damit einhergehenden medianen Überlebensdauer nach wie vor noch kein wirklicher Durchbruch erzielt wurde, spielen Versorgungsstudien und damit einhergehende Ergebnisse zu Therapieansätzen eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 347 Patienten eingeschlossen, welche alle eine chirurgische Intervention in Form einer Teil- oder Komplettresektion in der Neurochirurgie des Uniklinikums Regensburgs erhalten hatten. Ziel dieser Studie war es, eine monozentrische Untersuchung durchzuführen, bei welcher die Behandlungsergebnisse von Teil- und Komplettresektion in Form des EOR in Abhängigkeit des MGMT-Methylierungsstatus auf das PFS und vor allem das OS der Patienten vergleichend analysiert wurden. Es konnte in der Studie eindeutig gezeigt werden, dass entgegen der anfänglichen Arbeitshypothese, eine zunehmende volumetrische Resektionsgüte sich überproportional begünstigend auf das OS bei den Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor auswirkt. Die gefundenen Ergebnisse unterstreichen trotz einiger Limitationen klar die Wichtigkeit der Zytoreduktion beim GBM, mit einer eindeutig verhältnismäßig größeren Auswirkung bei den MGMT-methylierten Patienten.

6. Literaturverzeichnis

1.

2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985-96. Epub 2014/07/24. doi: 10.1158/1055-9965.epi-14-0275. PubMed PMID: 25053711; PubMed Central PMCID: PMC4185005.
3. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, 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-oncology.* 2020;22(8):1073-113. Epub 2020/04/25. doi: 10.1093/neuonc/noaa106. PubMed PMID: 32328653.
4. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-oncology.* 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200. PubMed PMID: 34608945; PubMed Central PMCID: PMC4185005.
5. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma.* Brisbane (AU)2017.
6. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology.* 2014;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087. PubMed PMID: 24842956; PubMed Central PMCID: PMC4057143.
7. Kim M, Ladomersky E, Mozny A, Kocherginsky M, O'Shea K, Reinstein ZZ, et al. Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neuro-oncology advances.* 2021;3(1):vdab125. doi: 10.1093/oaajnl/vdab125. PubMed PMID: 34647022; PubMed Central PMCID: PMC8500689.
8. Kelly C, Majewska P, Ioannidis S, Raza MH, Williams M. Estimating progression-free survival in patients with glioblastoma using routinely collected data. *Journal of neuro-oncology.* 2017;135(3):621-7. doi: 10.1007/s11060-017-2619-1. PubMed PMID: 28956223; PubMed Central PMCID: PMC5700233.

9. Tykocki T, Eltayeb M. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018. Epub 2018/05/29. doi: 10.1016/j.jocn.2018.05.002. PubMed PMID: 29801989.
10. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1254-62. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1789. PubMed PMID: 29931168; PubMed Central PMCID: PMC6143018.
11. Pan IW, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: A USA population-based study from 2000-2010. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1575-81. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.032. PubMed PMID: 26122381.
12. Thumma SR, Fairbanks RK, Lamoreaux WT, Mackay AR, Demakas JJ, Cooke BS, et al. Effect of pretreatment clinical factors on overall survival in glioblastoma multiforme: a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) population analysis. *World J Surg Oncol*. 2012;10:75. doi: 10.1186/1477-7819-10-75. PubMed PMID: 22553975; PubMed Central PMCID: PMC3502257.
13. Patel NP, Lyon KA, Huang JH. The effect of race on the prognosis of the glioblastoma patient: a brief review. *Neurol Res*. 2019;41(11):967-71. doi: 10.1080/01616412.2019.1638018. PubMed PMID: 31271539; PubMed Central PMCID: PMC6801058.
14. Ohgaki H, Kim YH, Steinbach JP. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):583-91. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283405b5f. PubMed PMID: 21042217.
15. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:381-97. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2. PubMed PMID: 26948367.
16. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5 Suppl):S2-8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8. PubMed PMID: 27668386; PubMed Central PMCID: PMC6123811.

17. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1953-68. Epub 2008/09/19. doi: 10.1002/cncr.23741. PubMed PMID: 18798534; PubMed Central PMCID: PMCPMC2861559.
18. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res*. 2005;163(4):424-32. doi: 10.1667/rr3329. PubMed PMID: 15799699.
19. Lachance DH, Yang P, Johnson DR, Decker PA, Kollmeyer TM, McCoy LS, et al. Associations of high-grade glioma with glioma risk alleles and histories of allergy and smoking. *Am J Epidemiol*. 2011;174(5):574-81. doi: 10.1093/aje/kwr124. PubMed PMID: 21742680; PubMed Central PMCID: PMCPMC3202152.
20. McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, Erdal S, Vick N, Ali-Osman F, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(2):370-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0948. PubMed PMID: 21300619; PubMed Central PMCID: PMCPMC3077928.
21. Berg-Beckhoff G, Schuz J, Blettner M, Munster E, Schlaefer K, Wahrendorf J, et al. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (INTERPHONE study group, Germany). *Eur J Epidemiol*. 2009;24(8):433-40. doi: 10.1007/s10654-009-9355-6. PubMed PMID: 19484497.
22. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther*. 2015;152:63-82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.005. PubMed PMID: 25944528.
23. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

- American Society of Clinical Oncology. 2014;32(8):774-82. Epub 2014/02/12. doi: 10.1200/jco.2013.51.8886. PubMed PMID: 24516010.
24. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-oncology*. 2014;16 Suppl 4:iv1-63. doi: 10.1093/neuonc/nou223. PubMed PMID: 25304271; PubMed Central PMCID: PMCPMC4193675.
 25. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):3-9. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3. PubMed PMID: 28239999; PubMed Central PMCID: PMCPMC5563115.
 26. Yuile P, Dent O, Cook R, Biggs M, Little N. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *J Clin Neurosci*. 2006;13(7):747-51. doi: 10.1016/j.jocn.2005.10.011. PubMed PMID: 16908158.
 27. Leo RJ, Frodey JN, Ruggieri ML. Subtle neuropsychiatric symptoms of glioblastoma multiforme misdiagnosed as depression. *BMJ Case Rep*. 2020;13(3). doi: 10.1136/bcr-2019-233208. PubMed PMID: 32188609; PubMed Central PMCID: PMCPMC7078688.
 28. Duhrsen L, Sauvigny T, Ricklefs FL, Mende KC, Schaper M, Matschke J, et al. Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma. *Epilepsia*. 2019;60(1):149-54. doi: 10.1111/epi.14615. PubMed PMID: 30536819.
 29. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50. Epub 2013/11/07. doi: 10.1001/jama.2013.280319. PubMed PMID: 24193082.
 30. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro-oncology*. 2015;17(4):488-504. doi: 10.1093/neuonc/nou304. PubMed PMID: 25358508; PubMed Central PMCID: PMCPMC4483077.

31. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
32. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica.* 2016;131(6):803-20. Epub 2016/05/10. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. PubMed PMID: 27157931.
33. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology.* 2021;23(8):1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PubMed PMID: 34185076; PubMed Central PMCID: PMC8328013.
34. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(6):529-39. doi: 10.1097/00005072-200606000-00001. PubMed PMID: 16783163.
35. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta neuropathologica.* 2015;129(6):829-48. Epub 2015/05/07. doi: 10.1007/s00401-015-1432-1. PubMed PMID: 25943888.
36. Cabrini G, Fabbri E, Lo Nigro C, Dehecchi MC, Gambari R. Regulation of expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and the treatment of glioblastoma (Review). *Int J Oncol.* 2015;47(2):417-28. doi: 10.3892/ijo.2015.3026. PubMed PMID: 26035292; PubMed Central PMCID: PMC4501657.
37. Christmann M, Verbeek B, Roos WP, Kaina B. O(6)-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in normal tissues and tumors: enzyme activity, Promotor methylation and immunohistochemistry. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1816(2):179-90. Epub 2011/07/13. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.06.002. PubMed PMID: 21745538.

38. Erasmus H, Gobin M, Niclou S, Van Dyck E. DNA repair mechanisms and their clinical impact in glioblastoma. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016;769:19-35. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.05.005. PubMed PMID: 27543314.
39. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331. PubMed PMID: 15758010.
40. Brell M, Ibanez J, Tortosa A. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase protein expression by immunohistochemistry in brain and non-brain systemic tumours: systematic review and meta-analysis of correlation with methylation-specific polymerase chain reaction. *BMC Cancer*. 2011;11:35. doi: 10.1186/1471-2407-11-35. PubMed PMID: 21269507; PubMed Central PMCID: PMC3039628.
41. Zhao H, Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT Promotor status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):261. doi: 10.1186/s12957-016-1012-4. PubMed PMID: 27733166; PubMed Central PMCID: PMC5062843.
42. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-37. Epub 2017/03/16. doi: 10.1056/NEJMoa1611977. PubMed PMID: 28296618.
43. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):916-26. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6. PubMed PMID: 22877848.
44. Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, et al. Predictive impact of MGMT Promotor methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer*. 2012;131(6):1342-50. Epub 2011/12/06. doi: 10.1002/ijc.27385. PubMed PMID: 22139906.

45. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765-73.
46. Sledzinska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(19). doi: 10.3390/ijms221910373. PubMed PMID: 34638714; PubMed Central PMCID: PMC8508830.
47. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*. 2012;483(7390):474-8. Epub 2012/02/22. doi: 10.1038/nature10860. PubMed PMID: 22343901; PubMed Central PMCID: PMC3478770.
48. SongTao Q, Lei Y, Si G, YanQing D, HuiXia H, XueLin Z, et al. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Sci*. 2012;103(2):269-73. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02134.x. PubMed PMID: 22034964.
49. Dai Y, Ning X, Han G, Li W. Assessment of the Association between Isocitrate Dehydrogenase 1 Mutation and Mortality Risk of Glioblastoma Patients. *Mol Neurobiol*. 2016;53(3):1501-8. doi: 10.1007/s12035-015-9104-7. PubMed PMID: 25650121.
50. Zou P, Xu H, Chen P, Yan Q, Zhao L, Zhao P, et al. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(7):e68782. doi: 10.1371/journal.pone.0068782. PubMed PMID: 23894344; PubMed Central PMCID: PMC3718803.
51. Yang P, Zhang W, Wang Y, Peng X, Chen B, Qiu X, et al. IDH mutation and MGMT Promotor methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget*. 2015;6(38):40896-906. doi: 10.18632/oncotarget.5683. PubMed PMID: 26503470; PubMed Central PMCID: PMC4747376.
52. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest*.

- 2022;102(2):126-33. doi: 10.1038/s41374-021-00667-6. PubMed PMID: 34504304.
53. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chinese clinical oncology*. 2017;6(4):40. doi: 10.21037/cco.2017.06.28. PubMed PMID: 28841802.
 54. Goncalves FG, Chawla S, Mohan S. Emerging MRI Techniques to Redefine Treatment Response in Patients With Glioblastoma. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(4):978-97. doi: 10.1002/jmri.27105. PubMed PMID: 32190946; PubMed Central PMCID: PMC7492394.
 55. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ*. 2021;374:n1560. doi: 10.1136/bmj.n1560. PubMed PMID: 34261630.
 56. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012;70(1):234-43; discussion 43-4. Epub 2011/05/20. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223f5a7. PubMed PMID: 21593697.
 57. Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. Journal of neurosurgery*. 2011;114(3):613-23. Epub 2010/04/20. doi: 10.3171/2010.3.jns097. PubMed PMID: 20397896.
 58. Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O. The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. *World Neurosurg*. 2011;76(6):572-9. Epub 2012/01/19. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.014. PubMed PMID: 22251506.

59. Jakola AS, Gulati S, Weber C, Unsgard G, Solheim O. Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor for survival in patients with glioblastoma: a prospective study. *PloS one*. 2011;6(12):e28592. Epub 2011/12/17. doi: 10.1371/journal.pone.0028592. PubMed PMID: 22174842; PubMed Central PMCID: PMC3235141.
60. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, et al. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(4):523-6. Epub 2011/12/14. doi: 10.1001/archneurol.2011.2910. PubMed PMID: 22158715.
61. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med*. 2014;6(11):1359-70. doi: 10.15252/emmm.201302627. PubMed PMID: 25312641; PubMed Central PMCID: PMC4237465.
62. Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(6):645-9. Epub 2009/09/10. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283320165 [doi]. PubMed PMID: 19738467.
63. Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*. 2012;117(5):851-9. Epub 2012/09/18. doi: 10.3171/2012.8.jns12234. PubMed PMID: 22978537.
64. Behling F, Rang J, Dangel E, Noell S, Renovanz M, Maurer I, et al. Complete and Incomplete Resection for Progressive Glioblastoma Prolongs Post-Progression Survival. *Front Oncol*. 2022;12:755430. doi: 10.3389/fonc.2022.755430. PubMed PMID: 35251956; PubMed Central PMCID: PMC8888692.
65. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117(6):1032-8. Epub 2012/10/09. doi: 10.3171/2012.9.jns12504. PubMed PMID: 23039151.

66. Chen L, Mao Y. Gross total resection plays a leading role in survival of patients with glioblastoma multiforme. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e105-7. Epub 2014/05/08. doi: 10.1016/j.wneu.2014.04.074. PubMed PMID: 24802844.
67. Di L, Heath RN, Shah AH, Sanjurjo AD, Eichberg DG, Luther EM, et al. Resection versus biopsy in the treatment of multifocal glioblastoma: a weighted survival analysis. *Journal of neuro-oncology.* 2020;148(1):155-64. Epub 2020/05/13. doi: 10.1007/s11060-020-03508-6. PubMed PMID: 32394325.
68. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *Journal of neurosurgery.* 2014;120(1):31-9. Epub 2013/11/12. doi: 10.3171/2013.9.jns13877. PubMed PMID: 24205904.
69. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(2):139-52.
70. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1460-9. Epub 2016/06/17. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373. PubMed PMID: 27310651.
71. Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190-8.
72. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol.* 2008;10(6):1025-34.
73. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol.* 2011;13(12):1339-48. Epub 2011/09/15. doi: 10.1093/neuonc/nor133. PubMed PMID: 21914639; PubMed Central PMCID: PMC3223093.

74. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(5):762-6. doi: 10.3171/jns.1993.78.5.0762. PubMed PMID: 8385709.
75. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3117-23. Epub 2013/10/17. doi: 10.1093/annonc/mdt388. PubMed PMID: 24130262.
76. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8. Epub 2011/03/23. doi: 10.3171/2011.2.jns10998. PubMed PMID: 21417701.
77. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(1):113-22. Epub 2013/11/29. doi: 10.1093/neuonc/not137. PubMed PMID: 24285550; PubMed Central PMCID: PMC3870832.
78. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, 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;6(4):495-503. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6143. PubMed PMID: 32027343; PubMed Central PMCID: PMC7042822.
79. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(2):239-44. Epub 1993/05/20. doi: 10.1016/0360-3016(93)90203-8. PubMed PMID: 8387988.

80. Quigley MR, Maroon JC. The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery*. 1991;29(3):385-8; discussion 8-9. doi: 10.1097/00006123-199109000-00008. PubMed PMID: 1833663.
81. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie TA, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;1:CD012788. doi: 10.1002/14651858.CD012788.pub2. PubMed PMID: 29355914; PubMed Central PMCID: PMC6491323.
82. Zhu FP, Wu JS, Song YY, Yao CJ, Zhuang DX, Xu G, et al. Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2012;71(6):1170-83; discussion 83-4. Epub 2012/09/19. doi: 10.1227/NEU.0b013e318271bc61. PubMed PMID: 22986591.
83. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(5):10443-56. doi: 10.3390/ijms160510443. PubMed PMID: 25961952; PubMed Central PMCID: PMC4463655.
84. Mansouri A, Mansouri S, Hachem LD, Klironomos G, Vogelbaum MA, Bernstein M, et al. The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review. *Cancer*. 2016;122(16):2469-78. doi: 10.1002/cncr.30088. PubMed PMID: 27183272.
85. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.
86. Fountain DM, Bryant A, Barone DG, Waqar M, Hart MG, Bulbeck H, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*.

- 2021;1:CD013630. doi: 10.1002/14651858.CD013630.pub2. PubMed PMID: 33428222; PubMed Central PMCID: PMCPMC8094975.
87. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1062-70. Epub 2011/08/27. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70130-9. PubMed PMID: 21868286.
 88. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):997-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6. PubMed PMID: 21868284.
 89. Zhang JJY, Lee KS, Voisin MR, Hervey-Jumper SL, Berger MS, Zadeh G. Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology advances.* 2020;2(1):vdaa111. doi: 10.1093/noajnl/vdaa111. PubMed PMID: 33063012; PubMed Central PMCID: PMCPMC7542985.
 90. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, Meng L, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *Journal of neurosurgery.* 2015;123(2):325-39. doi: 10.3171/2014.10.JNS141520. PubMed PMID: 25909573.
 91. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
 92. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. PubMed PMID: 33293629; PubMed Central PMCID: PMCPMC7904519.
 93. Press RH, Shafer SL, Jiang R, Buchwald ZS, Abugideiri M, Tian S, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma:

- Stratification by validated prognostic classification. *Cancer*. 2020;126(14):3255-64. doi: 10.1002/cncr.32797. PubMed PMID: 32342992.
94. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1978;49(3):333-43. Epub 1978/09/01. doi: 10.3171/jns.1978.49.3.0333. PubMed PMID: 355604.
 95. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64(3):259-73. Epub 2002/09/21. PubMed PMID: 12242114.
 96. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1527-35. Epub 2007/04/13. doi: 10.1056/NEJMoa065901. PubMed PMID: 17429084.
 97. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8. Epub 2004/03/31. doi: 10.1200/jco.2004.06.082. PubMed PMID: 15051755.
 98. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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):459-66. Epub 2009/03/10. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7. PubMed PMID: 19269895.
 99. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4085-91. Epub 2013/10/09. doi: 10.1200/jco.2013.49.6968. PubMed PMID: 24101040; PubMed Central PMCID: PMC3816958.

100. Gramatzki D, Kickingereeder P, Hentschel B, Felsberg J, Herrlinger U, Schackert G, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology*. 2017;88(15):1422-30. doi: 10.1212/WNL.0000000000003809. PubMed PMID: 28298550.
101. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/ RTOG. *Neuro-oncology*. 2017;19(8):1119-26. doi: 10.1093/neuonc/nox025. PubMed PMID: 28371907; PubMed Central PMCID: PMC5570239.
102. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT Promotor--still a dilemma? *Neuro-oncology*. 2015;17(11):1425-7. doi: 10.1093/neuonc/nov198. PubMed PMID: 26374690; PubMed Central PMCID: PMC4648310.
103. Zarnett OJ, Sahgal A, Gosio J, Perry J, Berger MS, Chang S, et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol*. 2015;72(5):589-96. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3739. PubMed PMID: 25822375.
104. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Blat R, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Sci Rep*. 2015;5:18046. doi: 10.1038/srep18046. PubMed PMID: 26658786; PubMed Central PMCID: PMC4676010.
105. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(24):10152-7. Epub 2007/06/07. doi: 10.1073/pnas.0702916104. PubMed PMID: 17551011; PubMed Central PMCID: PMC1886002.
106. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, 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):2306-16. doi: 10.1001/jama.2017.18718. PubMed PMID: 29260225; PubMed Central PMCID: PMCPMC5820703.
107. Minniti G, Muni R, Lanzetta G, Marchetti P, Enrici RM. Chemotherapy for glioblastoma: current treatment and future perspectives for cytotoxic and targeted agents. *Anticancer Res.* 2009;29(12):5171-84. PubMed PMID: 20044633.
 108. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1954-63. doi: 10.1056/NEJMoa1707358. PubMed PMID: 29141164.
 109. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(28):4733-40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721. PubMed PMID: 19720927.
 110. Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, Franceschi E. Nitrosoureas in the Management of Malignant Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(2):13. doi: 10.1007/s11910-015-0611-8. PubMed PMID: 26750128.
 111. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, 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):678-88. Epub 2019/02/21. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31791-4. PubMed PMID: 30782343.
 112. Reardon DA, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Friedman AH, Desjardins A, et al. Phase 1 trial of gefitinib plus sirolimus in adults with recurrent malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(3 Pt 1):860-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2215. PubMed PMID: 16467100.

113. Schreck KC, Grossman SA, Pratilas CA. BRAF Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9). doi: 10.3390/cancers11091262. PubMed PMID: 31466300; PubMed Central PMCID: PMC6769482.
114. Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos F, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):53-64. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00578-7. PubMed PMID: 34838156.
115. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1277-80.
116. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72. Epub 2010/03/17. doi: 10.1200/jco.2009.26.3541. PubMed PMID: 20231676.
117. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP, DelMaestro RF. Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol*. 1985;17(6):570-2. doi: 10.1002/ana.410170607. PubMed PMID: 4026227.
118. Smith JS, Cha S, Mayo MC, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(3):428-38. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0428. PubMed PMID: 16235673.
119. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *Journal of neuro-oncology*. 2017;134(3):495-504. doi: 10.1007/s11060-017-2375-2. PubMed PMID: 28382534; PubMed Central PMCID: PMC67893814.

120. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1199-216. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.003. PubMed PMID: 31582045.
121. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology.* 2011;76(22):1918-24. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d74e7. PubMed PMID: 21624991; PubMed Central PMCID: PMC3115805.
122. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT Promotor methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2192-7. Epub 2008/05/01. doi: 10.1200/jco.2007.14.8163. PubMed PMID: 18445844.
123. Floeth FW, Sabel M, Stoffels G, Pauleit D, Hamacher K, Steiger HJ, et al. Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions. *J Nucl Med.* 2008;49(5):730-7.
124. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006;33(3):287-94.
125. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell.* 2007;11(1):83-95. doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.021. PubMed PMID: 17222792; PubMed Central PMCID: PMC2748664.
126. Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, David K, Gerard M, McNamara MB, et al. An exploratory survival analysis of anti-angiogenic therapy for recurrent malignant glioma. *Journal of neuro-oncology.* 2009;92(2):149-55. doi: 10.1007/s11060-008-9745-8. PubMed PMID: 19043778.
127. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.*

- 2017;14(2):307-20. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6. PubMed PMID: 28108885; PubMed Central PMCID: PMC5398984.
128. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene*. 2016;35(45):5819-25. doi: 10.1038/onc.2016.85. PubMed PMID: 27041580.
 129. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Ruda R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e330-e40. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30345-5. PubMed PMID: 28593859.
 130. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, 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):e315-e29. Epub 2017/05/10. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8. PubMed PMID: 28483413.
 131. Di Nunno V, Franceschi E, Tosoni A, Di Battista M, Gatto L, Lamperini C, et al. Treatment of recurrent glioblastoma: state-of-the-art and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(9):785-95. doi: 10.1080/14737140.2020.1807949. PubMed PMID: 32799576.
 132. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery*. 1987;21(5):607-14. doi: 10.1227/00006123-198711000-00001. PubMed PMID: 2827051.
 133. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-oncology*. 2016;18(1):96-104. doi: 10.1093/neuonc/nov145. PubMed PMID: 26243790; PubMed Central PMCID: PMC4677413.
 134. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg*. 2014;120(4):846-53. Epub 2014/02/04. doi: 10.3171/2013.12.jns13184. PubMed PMID: 24484232.

135. Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1096-101. Epub 2013/06/27. doi: 10.1093/neuonc/not069. PubMed PMID: 23800677; PubMed Central PMCID: PMC3714158.
136. Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(12):2051-7. Epub 2010/03/24. doi: 10.1200/jco.2009.26.5520. PubMed PMID: 20308655.
137. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology.* 2016;18(9):1304-12. doi: 10.1093/neuonc/nov035. PubMed PMID: 26951379; PubMed Central PMCID: PMC4998997.
138. Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idbah A, Zagonel V, et al. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020;13(1). doi: 10.3390/cancers13010047. PubMed PMID: 33375286; PubMed Central PMCID: PMC7794906.
139. Straube C, Kessel KA, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, Gempt J, et al. A Second Course of Radiotherapy in Patients with Recurrent Malignant Gliomas: Clinical Data on Re-irradiation, Prognostic Factors, and Usefulness of Digital Biomarkers. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(9):71. doi: 10.1007/s11864-019-0673-y. PubMed PMID: 31324990.
140. Scocciati S, Francolini G, Carta GA, Greto D, Detti B, Simontacchi G, 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;126:80-91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.024. PubMed PMID: 29759570.
141. Tsien C, Pugh S, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana E, et al. Randomized Phase II Trial of Re-Irradiation and Concurrent Bevacizumab

- versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): Initial Outcomes and RT Plan Quality Report. *Int J Radiat Oncol*. 2019;105(1):S78-S. doi: DOI 10.1016/j.ijrobp.2019.06.539. PubMed PMID: WOS:000485671502571.
142. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-80. doi: 10.1212/wnl.44.4.675. PubMed PMID: 8164824.
143. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA*. 2005;293(5):557-64. doi: 10.1001/jama.293.5.557. PubMed PMID: 15687310.
144. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(10):1886-93.
145. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(11):1537-70. doi: 10.6004/jnccn.2020.0052. PubMed PMID: 33152694.
146. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2563-9. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5963. PubMed PMID: 16735709.
147. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(9):704-10. Epub 1993/05/05. PubMed PMID: 8478956.

148. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003;30(6 Suppl 19):10-4. doi: 10.1053/j.seminoncol.2003.11.031. PubMed PMID: 14765378.
149. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, et al. The prognostic value of MGMT Promotor methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *J Cell Physiol.* 2018;233(1):378-86. doi: 10.1002/jcp.25896. PubMed PMID: 28266716.
150. von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol.* 2011;21(1):74-87. Epub 2010/12/07. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00454.x. PubMed PMID: 21129061.
151. Ellingson BM, Abrey LE, Nelson SJ, Kaufmann TJ, Garcia J, Chinot O, et al. Validation of postoperative residual contrast-enhancing tumor volume as an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology.* 2018;20(9):1240-50. doi: 10.1093/neuonc/ny053. PubMed PMID: 29660006; PubMed Central PMCID: PMCPMC6071654.
152. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62(3):564-76; discussion -76.
153. Marchi F, Sahnane N, Cerutti R, Cipriani D, Barizzi J, Stefanini FM, et al. The Impact of Surgery in IDH 1 Wild Type Glioblastoma in Relation With the MGMT Deregulation. *Front Oncol.* 2019;9:1569. doi: 10.3389/fonc.2019.01569. PubMed PMID: 32039032; PubMed Central PMCID: PMCPMC6992596.
154. Korja M, Raj R, Seppa K, Luostarinen T, Malila N, Seppala M, et al. Glioblastoma survival is improving despite increasing incidence rates: a nationwide study between 2000 and 2013 in Finland. *Neuro-oncology.* 2019;21(3):370-9. doi: 10.1093/neuonc/ny164. PubMed PMID: 30312433; PubMed Central PMCID: PMCPMC6380416.

155. Schucht P, Murek M, Jilch A, Seidel K, Hewer E, Wiest R, et al. Early re-do surgery for glioblastoma is a feasible and safe strategy to achieve complete resection of enhancing tumor. PloS one. 2013;8(11):e79846. Epub 2013/12/19. doi: 10.1371/journal.pone.0079846. PubMed PMID: 24348904; PubMed Central PMCID: PMC3865346.
156. van Kempen EJ, Post M, Mannil M, Witkam RL, Ter Laan M, Patel A, et al. Performance of machine learning algorithms for glioma segmentation of brain MRI: a systematic literature review and meta-analysis. Eur Radiol. 2021;31(12):9638-53. doi: 10.1007/s00330-021-08035-0. PubMed PMID: 34019128; PubMed Central PMCID: PMC858980
156. Chow, G.C., *Tests of equality between sets of coefficients in two linear regressions*. Econometrica, 1960. 28(3): p. 591-605.
157. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014;370(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573. PubMed PMID: 24552317; PubMed Central PMCID: PMC4201043.
158. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, Zeaier A, Das A, Phillips H, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. Adv Ther. 2011;28(4):334-40. doi: 10.1007/s12325-011-0007-3. PubMed PMID: 21432029.

7. Danksagung

An erster Stelle gilt mein tief empfundener Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Martin Proescholdt, der mich während meiner gesamten Promotionszeit mit großem Engagement, fachlichem Rat und offener Kommunikation begleitet hat. Seine fundierte Betreuung, sein stets offenes Ohr für meine Fragen und seine beständige Ermutigung haben diese Arbeit in besonderer Weise geprägt.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Eva Maria Störr, die mir nicht nur bei der Arbeit mit der Datenbank eine große Hilfe war, sondern mich auch mit ihrer positiven Art immer wieder motiviert hat.

Ebenso danke ich Karin für ihre wertvolle Unterstützung bei der Formatierung und Gestaltung der Arbeit – durch ihre Hilfe wurde das Ergebnis auch optisch überzeugend.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, insbesondere meinem Vater, die mich auf diesem Weg liebevoll begleitet und mir in allen Phasen Rückhalt und Zuversicht gegeben haben.

Und nicht zuletzt danke ich auch mir selbst – dafür, dass ich trotz Rückschlägen und Frustration dran geblieben bin und nie aufgegeben habe.

8. Lebenslauf

157. Persönliche Daten

Name: Antonia Waßer

Geburtsdatum: 27.09.1997

Geburtsort: Nürnberg

Ausbildung

10/2017 – 2024: Studium der Medizin, Universität Regensburg

02/2022 – 08/2022: Erasmus Semester, Universität Bern, Schweiz

11/2023 – 10/2024: Praktisches Jahr (PJ)

1. Tertial: Radiologie, Klinikum Nürnberg

2. Tertial: Chirurgie

- SSRN Hospital, Mauritius

- Klinikum Nürnberg

3. Tertial: Innere Medizin, Universitätsklinikum Leipzig

08/2013 – 07/2014: Auslandsschuljahr, Osbourn Park High School, Manassas, Virginia, USA

09/2009 – 06/2016: Neues Gymnasium Nürnberg

Arbeitserfahrung

10/2022 – 05/2023: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

11/2020 – 11/2021: Studentische Hilfskraft (OP-Assistenz), Sporthopaedicum Regensburg

10/2018 – 12/2018: Studentische Hilfskraft, Anatomie, Universität Regensburg

Praktika (Famulaturen)

09/2021: Neurologie, Helios Klinikum Erfurt

03/2012: Allgemeinarztpraxis

09/2020: Gynäkologie und Frauenheilkunde, Klinikum Nürnberg

02/2020: Allgemeinmedizin

Forschungsaktivität:

Seit 2021: Doktorandin, Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Fremdsprachen:

- Englisch (fließend in Schrift und Sprache)
- Französisch (fortgeschritten)
- Spanisch (Grundkenntnisse)
- Italienisch (Grundkenntnisse)