



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Retrospektive Untersuchung zur prognostischen Beurteilung von älteren Glioblastompatienten

Stefanie Julia Antoni

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Friederike Schmidt-Graf
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph Straube

Die Dissertation wurde am 21.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
2	Abkürzungen	7
3	Einleitung und theoretischer Hintergrund	9
3.1	Bedeutung des Glioblastoma multiforme	9
3.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	10
3.1.2	Lokalisation.....	10
3.1.3	Eigenschaften, Makroskopie und Mikroskopie	11
3.1.4	Molekulargenetische Veränderungen.....	11
3.1.5	Klinische Symptomatik	13
3.1.6	Prognose.....	14
3.2	Diagnostik.....	15
3.2.1	Craniale Computertomographie	15
3.2.2	Magnetresonanztomographie	16
3.2.3	Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden	18
3.2.4	Neuropathologie	18
3.3	Therapie	19
3.3.1	Die Bedeutung der Neurochirurgie	20
3.3.2	Die Bedeutung der Radiotherapie.....	22
3.3.3	Die Bedeutung der Chemotherapie	23
3.3.4	Weitere Therapieoptionen.....	25
3.3.5	Rezidivtherapie.....	26
3.4	Die Gruppe der älteren Patienten.....	28
4	Problemstellung und Ziele der Arbeit	31
5	Patienten und Methoden.....	33
5.1	Datenerhebung	33
5.2	Patientenkollektiv	34
5.3	Statistische Analyse.....	37
5.3.1	Deskriptive Statistik.....	37
5.3.2	Überlebenszeitanalyse	38
6	Ergebnisse	41
6.1	Deskriptive Statistik.....	41
6.2	Überlebenszeitanalyse	49
6.2.1	Gesamtüberleben.....	49
6.2.2	Progressionsfreies Überleben	50
6.2.3	Überleben in Abhängigkeit vom Alter	51
6.2.4	Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	53

6.2.5	Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index.....	54
6.2.6	Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß.....	55
6.2.7	Überleben in Abhängigkeit vom MGMT-Promotorstatus.....	56
6.2.8	Überleben in Abhängigkeit von epileptischen Anfällen.....	57
6.2.9	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Parese.....	58
6.2.10	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Parese.....	59
6.2.11	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Aphasie.....	60
6.2.12	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Aphasie.....	61
6.2.13	Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime.....	62
6.3	Übersicht der univariaten Analyse.....	63
6.4	Multivariate Analyse.....	65
7	Diskussion.....	68
7.1	Diskussion der Methoden.....	68
7.2	Diskussion der Ergebnisse.....	71
7.2.1	Patientenkollektiv.....	71
7.2.2	Gesamtüberleben.....	72
7.2.3	Progress.....	72
7.2.4	Alter.....	73
7.2.5	Geschlecht.....	76
7.2.6	Karnofsky-Index.....	76
7.2.7	Resektionsausmaß.....	77
7.2.8	MGMT-Promotorstatus.....	78
7.2.9	Epileptischer Anfall.....	78
7.2.10	Parese.....	79
7.2.11	Aphasie.....	79
7.2.12	Therapieregime.....	79
7.3	Ausblick.....	80
8	Verzeichnisse.....	83
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	83
8.2	Tabellenverzeichnis.....	83
8.3	Literaturverzeichnis.....	83
9	Liste der Vorveröffentlichungen.....	93
10	Danksagung.....	94

1 Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste und zugleich bösartigste aller malignen Gehirntumore. Mit 48,3% entfällt auf diese Diagnose fast die Hälfte aller malignen Gehirntumore beim Erwachsenen. Die biologischen Eigenschaften machen das Glioblastom zu einer der am schwierigsten zu behandelnden Tumorentitäten überhaupt, und trotz aller Bemühungen und Fortschritte ist die Prognose auch im Jahr 2021 noch infaust. Die Inzidenz ist vor allem in den älteren Bevölkerungsschichten seit langem zwar langsam, aber kontinuierlich ansteigend und wird aufgrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft aller Voraussicht nach auch in den nächsten Jahrzehnten weiterwachsen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv ein aus 181 Personen bestehendes Patientenkollektiv untersucht. Grundlage waren die Daten der in den Jahren 2010 bis 2016 am Klinikum rechts der Isar, TU München, in der Klinik für Neurochirurgie aufgenommenen und anschließend operierten Patienten. Jeder in die Studie eingeschlossene Patient erhielt die histopathologisch bestätigte Diagnose eines Glioblastoms. Nur Personen mit einem Mindestalter von 65 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden in die Studie eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum startete mit der Diagnose und endete entweder mit dem Tod oder, bei den noch lebenden Patienten, mit dem Ende der Beobachtung des Patientenkollektivs am 28.02.2018.

Ziel dieser Studie war es, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Studienpopulation zu untersuchen und die Überlebenszeiten in verschiedenen Subgruppen miteinander zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Es galt zudem, mit Hilfe der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse, festzustellen, ob es statistisch signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben gibt und in welchem Umfang und Ausmaß der jeweilige Faktor Einfluss nimmt.

Zum Ende der Beobachtungszeit wurde für 89% der Patienten ein Todesdatum dokumentiert. Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs betrug 6,34 Monate, das progressionsfreie Überleben 2,99 Monate. Die Überlebensraten nach 6 Monaten, einem Jahr und zwei Jahren lagen jeweils bei 51,8 %, 26,9 % und 8,3 %.

In der univariaten Analyse erwiesen sich das Alter, der Karnofsky-Index, der O6-Methylguanin-Methyltransferase-Promotorstatus, das Resektionsausmaß und ob eine Radio(chemo)therapie als erste adjuvante Therapie durchgeführt wurde als Einflussfaktoren.

In der multivariaten Analyse bestätigte sich das Alter der Patienten als signifikanter Prädiktor. Patienten über 80 Jahre wiesen im Vergleich zu den 65-69-Jährigen ein 4,6-fach erhöhtes Sterberisiko auf ($p < 0,001$). Verglichen mit den Personen mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index $\leq 40\%$) verringerte sich das Risiko zu Versterben bei Personen mit einem Karnofsky-Index von 70% oder 80% um 75% ($p = 0,008$), wurde ein Karnofsky-Index von 90% oder 100% vergeben um 67% ($p = 0,038$). Patienten mit methyliertem O6-Methylguanin-Methyltransferase-Promotorstatus zeigten ein um 54% verringertes Sterberisiko ($p = 0,003$). Nicht als Prädiktor bestätigen konnte sich das Resektionsausmaß. Mit $p = 0,297$ (Hazard Ratio 0,68) und $p = 0,111$ (Hazard Ratio 0,55) für den Vergleich des Einflusses auf das Gesamtüberleben zwischen inkompletter Resektion und Biopsie bzw. kompletter Resektion und Biopsie war der Einfluss nicht signifikant. In Bezug auf die nach der Primäroperation als erste adjuvante Therapie durchgeführte Radio(chemo)therapie ergab sich bei einem p-Wert von 0,006 ein um mehr als die Hälfte (Hazard Ratio=0,43) verringertes Risiko zu versterben.

Zusammenfassend ist demnach zu sagen, dass das Alter ($p < 0,001$), der Karnofsky-Index ($p = 0,042$), der Methylguanin-Methyltransferase-Promotorstatus ($p = 0,003$) und die Durchführung einer Radio(chemo)therapie als erste adjuvante Therapie ($p = 0,006$) als unabhängige und zugleich statistisch signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden konnten und damit deren Bedeutung in der Prognose von älteren Glioblastompatienten bestätigt wurde.

2 Abkürzungen

ALA	Aminolävulinsäure
ATRX	Alpha thalassemia/ mental retardation syndrome X-linked
BCNU	Carmustin
Bevacizumab	Avastin
cIMPACT-NOW	consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy-not official WHO
BSC	Best Supportive Care
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
ChT	Chemotherapie
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure,
DTI	Diffusion Tensor Imaging, Variante der diffusionsgewichteten MRT
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GBM	Glioblastoma multiforme, Glioblastom
GTR	Gross Total Resection, komplette Resektion
GTV	Gross Total Volume
GY	Gray
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Index, Karnofsky performance status scale
MGMT	O6-Methylguanin-Methyltransferase

MRI	München rechts der Isar, Klinikum rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
MTIC	3-Methyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid
n	Anzahl
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der dt.Krebsgesellschaft
NOS	not otherwise specified
OP	Operation
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival = progressionsfreies Überleben
PTV	Planning Target Volume
RANO	Response-Assessment in Neuro-Oncology
RChT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STR	Subtotal Resection, inkomplette Resektion
TERT	Telomerase Reverse Transkriptase
TMZ	Temozolomid
TTF	Tumortheraiefelder, TTFields, Optune
TUM	Technische Universität München
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Einleitung und theoretischer Hintergrund

3.1 Bedeutung des Glioblastoma multiforme

Der Begriff des Glioblastoma multiforme (GBM) findet erstmals im Jahr 1926 Erwähnung, als Harvey Cushing und Percival Bailey diesen in ihrer Arbeit anstelle der bisher gebräuchlichen Bezeichnung Spongioblastoma multiforme nutzen. Ihre Namensgebung entstammt dem Gedanken, dass das Glioblastom aus Gliazellen (Glio) entsteht und in vielerlei Form Gestalt finden kann (multiforme). Cushing und Bailey waren es auch, die die Begriffe Astrozytom, Oligodendrogliom und Gliom in ihrer Klassifikation der Hirntumore einführten. (Bailey & Cushing, 1926; Simon, 2017, p. 5) Inzwischen hat sich die regelmäßig erneut überarbeitete und revidierte Klassifikation der World Health Organization (WHO) der Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS), momentan gültig in der Version von 2016, weltweit als Standard der Einteilung von Hirntumoren etabliert (David N. Louis et al., 2016). Im Jahr 2021 wird aller Voraussicht nach eine neue Version erscheinen (Rushing, 2021).

Das Glioblastoma multiforme gehört der Gruppe der Gliome an. Dabei handelt es sich um Tumore neuroepithelialen Ursprungs, welche sich in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Mischgliome unterteilen lassen. Die größte Gruppe bilden hierbei mit 60% die Astrozytome, zu denen auch das Glioblastom zählt. Dieses lässt sich wiederum unterteilen in das Glioblastom Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) -Wildtyp mit seinen zusätzlichen Unterkategorien Riesenzellglioblastom und Gliosarkom, sowie Glioblastom IDH-mutiert und Glioblastom, not otherwise specified (NOS). (David N. Louis et al., 2016) Zur Systematisierung betrachtet die WHO-Klassifikation die histopathologischen Merkmale der Hirntumore wie die Zelldichte, die Zellkernpleomorphie, die Mitoserate, Neovaskularisationen und Nekrosen. Seit der Aktualisierung aus dem Jahr 2016 finden auch molekulargenetische und immunhistochemische Eigenschaften wie der IDH-Status, die Kodeletion 1p19q, das Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX)-Gen, die Mutation des Telomerase Reverse Transkriptase Gens (TERT) und der O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Status Berücksichtigung (siehe dazu Kapitel 3.1.4). Jede Entität wird einem von 4 Graden zugeteilt. Dabei entspricht Grad I einem gutartigen und langsam wachsenden Tumor, Grad II gehört den niedrigmalignen Gliomen an, aber neigt eher zu Rezidiven und Malignisierung, die Grade III und IV bilden die Gruppe der bösartigen Gliome, denn sie wachsen schnell und haben eine durchaus schlechte bis sehr schlechte Prognose. Das Glioblastom wird dem Grad IV zugeteilt.

3.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Glioblastom ist nach dem Meningeom (37,6%) und Tumoren der Hypophyse (16,8%) der dritt-häufigste ZNS-Tumor (14,6%) und der häufigste primäre bösartige Gehirntumor (48,3%) beim Erwachsenen (Q. T. Ostrom et al., 2019). Diese Tumorentität kann sich zum einen sekundär aus niedrig-malignen Astrozytomen oder Oligodendrogliomen entwickeln und zum anderen de novo, das heißt ohne vorherige niedergradigere Variante, auftreten. Während die sekundäre Variante nur in 5-10% der Fälle und bei jüngeren Patienten zu finden ist, manifestiert sich die primäre Version zumeist bei älteren Personen und ist deutlich häufiger. Histologisch sind die beiden Formen weitgehend nicht unterscheidbar, jedoch kann man sie anhand ihres genetischen Profils voneinander abgrenzen. So weisen sekundäre Glioblastome meist eine IDH-Mutation auf. (Ohgaki & Kleihues, 2013)

Die mittlere jährliche Inzidenzrate liegt bei 3-4 pro 100.000 Einwohner und ist über viele Jahre hinweg stabil (DeAngelis, 2001; Dolecek et al., 2012; Q. T. Ostrom et al., 2019; Quinn T. Ostrom et al., 2016). Prinzipiell können Menschen jeden Alters erkranken, sehr selten sind Kinder betroffen, weitaus häufiger die ältere Generation. Am höchsten sind die Inzidenzraten bei Personen zwischen 75 und 84 Jahren. (DeAngelis, 2001; Q. T. Ostrom et al., 2019) Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei 64 Jahren (Fabbro-Peray et al., 2019). Beinahe die Hälfte der Betroffenen ist am Tag der Diagnose über 65 Jahre alt. Das GBM tritt 1,58-mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. (Q. T. Ostrom et al., 2019) Zur Frage der Ursachen und Risikofaktoren einer solchen Erkrankung ist zu sagen, dass ionisierende Strahlung als möglicher Risikofaktor für maligne Gliome nur in einer Studie für einen kleinen Teil gezeigt werden konnte (Fisher et al., 2007). Bekannt ist des Weiteren, dass bei genetischen Syndromen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem Turcot-Syndrom und Neurofibromatose 1 mit gehäuftem Auftreten von Glioblastomen zu rechnen ist (Stupp et al., 2014).

3.1.2 Lokalisation

Grundsätzlich können Glioblastome in jeder Region des Gehirns lokalisiert sein, in der überwiegenden Mehrheit der Fälle präsentieren sie sich jedoch supratentoriell und im Frontal- oder Temporallappen. Selten ist das GBM im Kleinhirn, Hirnstamm oder Rückenmark vorzufinden. Meist präsentiert sich das GBM als einzelner monozentrischer Tumor, eine multilokuläre Verteilung ist jedoch möglich, ebenso wie eine Ausbreitung auf angrenzende, aber auch nicht angrenzende, zuvor gesunde Areale. (Simon, 2017, p. 301)

3.1.3 Eigenschaften, Makroskopie und Mikroskopie

Aufgrund der hohen Zellteilungsrate kommt es beim Glioblastom zu einem schnellen und aggressiven Wachstum, welches zudem einem infiltrativen, invasiven und diffusen Muster folgt. Durch die Infiltration des umgebenden gesunden Gehirngewebes wird die komplette Resektion weitgehend unmöglich. (Simon, 2017, p. 305) Extrakranielle Metastasen werden nur in etwa 0,5% der Fälle beschrieben, da sich Glioblastome auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschränken. Gründe hierfür finden sich in biologischen Hindernissen wie dem Fehlen eines lymphatischen Systems im Gehirn, der Dura, die das Eindringen von Tumorzellen verhindert, und dem Fehlen eines passenden Gewebes in anderen Organen. (Lun et al., 2011).

Wie sich schon an der Begrifflichkeit des Glioblastoma multiforme erkennen lässt, ist in der Mikroskopie ein mannigfaltiges Bild zu finden. Beschrieben werden eine zentral gelegene gelbliche Nekrose, Gefäßproliferationen und verteilte frische und alte Blutungsresiduen sowie teils zystische Anteile. (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 3; Simon, 2017, p. 15) Glioblastome sind zelldichte pleomorphe Tumore, die eine hohe mitotische Aktivität aufweisen. Besondere Merkmale, die sie vom anaplastischen Astrozytom unterscheiden, sind pathologische Gefäßproliferationen und Nekrosen. (Schlegel et al., 2009)

3.1.4 Molekulargenetische Veränderungen

In den letzten Jahren manifestierte sich die Erkenntnis, dass einige molekulargenetische Veränderungen eine signifikante Bedeutung hinsichtlich Therapieentscheidung und Prognose haben. Diese Neuerungen spiegeln sich auch in der von 2007 bis 2016 fundamental geänderten Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems wider, in welcher nun neben den bekannten histopathologischen Kriterien auch die molekularen Eigenschaften eine wichtige Rolle spielen (David N Louis et al., 2007; David N. Louis et al., 2016).

Die Isocitrat-Dehydrogenase katalysiert die Reaktion von Isocitrat zu alpha-Ketoglutarat. Mutationen in den Genen Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) und seltener Isocitrat-Dehydrogenase 2 (IDH2) führen demnach zu einem veränderten Verhalten des Katalysators. Solche Mutationen kommen häufig in WHO Grad II und III Gliomen vor, sehr selten in Glioblastomen. Die Glioblastome mit IDH-Mutation sind zum Großteil sekundäre Tumore bzw. also solche

anzusehen. (Yan et al., 2009) Seit 2020 spricht sich das „Consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy- not official WHO“ (cIMPACT-NOW) dafür aus, dass Glioblastome, IDH-mutiert, WHO Grad IV nun in Astrozytome, IDH-mutiert, WHO Grad IV umbenannt werden sollten, da diese sich klinisch und genetisch vom Glioblastom unterscheiden und zugleich enger mit den Astrozytomen der WHO Grade II und III verwandt sind (Brat et al., 2020). Verglichen mit den IDH-Wildtyp Gliomen desselben histologischen Grades sind alle Entitäten mit Mutation jeweils mit einer besseren Prognose assoziiert (Weller et al., 2013). Diese Erkenntnisse werden sich in der 2021 erscheinenden neuen WHO-Klassifikation finden (Rushing, 2021).

Eine weitere Alteration, die beispielsweise von Hegi et al. im Jahr 2005 untersucht wurde und sowohl eine prognostische als auch eine prädiktive Aussagekraft besitzt, ist die vermehrte Methylierung der Promotorregion der O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase. Diese hat als Enzym im Zellkern die Aufgabe, die Mutation von Guanin zu O-6-Methylguanin rückgängig zu machen, welche oft durch alkylierende Reagenzien bewirkt wird. Ist nun die Methylierung vorhanden, wird die Expression und somit Aktivität von MGMT herabgesetzt. Alkylanzien wie Temozolomid (TMZ) können die Modifikation von Guanin zu O-6-Methylguanin herbeiführen, ohne dass das Reparaturenzym die Alkylierung von Guanin wieder entfernt. Dadurch kann die Tumorzellproliferation besser gehemmt werden. Aus diesem Grund sprechen die Patienten mit MGMT-Methylierung in vielen Fällen besser auf die Chemotherapie mit Temozolomid an. Dieses „Silencing“ des MGMT-Gens ist in 40% aller Glioblastome ohne IDH-Mutation sowie beim Großteil der Fälle mit IDH-Mutation zu finden und wird als prädiktiver Biomarker eingesetzt. (Hegi et al., 2005)

Die kombinierte heterozygote Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p) und des langen Arms von Chromosom 19 (19q) konnte inzwischen ebenfalls als prognostischer Marker identifiziert werden. Sie kommen jedoch nur in weniger als 10% der Glioblastome vor und haben in oligodendroglialen Tumoren, aufgrund des dort deutlich höheren Vorkommens, wesentlich mehr Relevanz. Patienten mit einer 1p/19q-Kodeletion, und damit definitionsgemäß einem Oligodendrogliom, sprechen oftmals besser auf eine Chemotherapie an und überleben nach einer kombinierten Radiochemotherapie länger als nach Bestrahlung allein. (Cairncross et al., 2013; J. C. Tonn & C. Belka, 2016, pp. 96-97)

Mutationen, die die Promotorregion des Telomerase-Reverse-Transkriptase-Gens betreffen, wurden inzwischen in verschiedenen Tumorentitäten gefunden, mit am häufigsten in Glioblastomen. Die hochspezialisierte Reverse-Transkriptase, für die das TERT-Gen codiert, hat die Aufgabe, die Telomere am Ende der chromosomalen Arme zu verlängern. Da Telomere sonst bei jeder Zellteilung verkürzt werden, ist so die Fähigkeit zur unbegrenzten Zellteilung vorhanden. (Labussière et al., 2014) Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass TERT-Mutationen ein prognostisch ungünstiges Zeichen für den Verlauf darstellen. Oftmals zu finden sind TERT-Mutationen in Oligodendrogliomen und IDH-Wildtyp Glioblastomen. (Yuan et al., 2016)

Die Mutation bzw. der Verlust der Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked – Expression (ATRX) ist ein Kennzeichen vor allem astrozytärer Tumore und tritt zumeist gemeinsam mit einer IDH-Mutation auf. Er ist als prognostischer Biomarker mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert. (Wiestler et al., 2013)

3.1.5 Klinische Symptomatik

Gefürchtet ist das Glioblastom auch wegen der damit einhergehenden rasch auftretenden physischen und psychischen Symptome. Mit welcher Art der Symptome sich der Patient primär vorstellt und wie sich diese im Verlauf der Erkrankung entwickeln, hängt stark von der Lokalisation und dortigen Ausdehnung des Tumors ab. In den meisten Fällen ist nur eine kurze Anamnese von Wochen oder wenigen Monaten zu finden. Die Mehrheit der eher unspezifischen Symptome lässt sich durch eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks oder durch lokale Hirnfunktionsstörungen erklären. Das Glioblastom präsentiert sich oft in Form von Cephalgien, epileptischen Anfällen, mentalen Veränderungen, Papillenödemem, Hemiparesen, Emission, Aphasie, Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen, Hemihypästhesie sowie Hirnnervenparesen. Zudem führt es häufig zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität, verändert die Persönlichkeit der Patienten und setzt deren kognitive Leistungsfähigkeit herab. (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 103; Simon, 2017, p. 304)

3.1.6 Prognose

Trotz intensiver Bemühungen, bemerkenswerter Fortschritte in der Forschung und Einführung neuer Therapien ist das Glioblastom bisher nicht kurativ behandelbar. Auch die außerordentlich schlechte Prognose konnte in den letzten drei Jahrzehnten um lediglich wenige Monate verbessert werden (Johnson & O'Neill, 2012; Stupp et al., 2017).

Momentan sind bei Erstdiagnose je nach Fall und individuellen Markern 14-16 Monate verbleibende Lebenszeit zu erwarten (Molinaro et al., 2020; Press et al., 2020; Sanai et al., 2011). Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei immerhin 40.8%, die Rate für 2 Jahre jedoch nur noch bei 18,5 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 6,8%. (Q. T. Ostrom et al., 2019) Langzeitüberlebende gibt es selten. Sie sind grundsätzlich jung, körperlich gesund und hatten die Möglichkeit einer ausgedehnten Resektion mit nachfolgender Radiochemotherapie (RChT) (DeAngelis, 2001). Die Überlebensrate ist zusammen mit denen des Pankreaskarzinoms und des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom eine der schlechtesten unter allen humanen Krebserkrankungen (Simon, 2017, p. 300). Die Zahlen zur Prognose variieren je nach Studie, Alter der eingeschlossenen Patienten und Charakteristika der Tumoren, sowie abhängig von der Therapie. Bei älteren Patienten beträgt die mediane Überlebenszeit mit BSC („best supportive care“) sogar unter 4 Monaten (Keime-Guibert et al., 2007). Genauere Prognosen dieser Gruppe finden sich im Kapitel 3.4. Des Weiteren nehmen auch die durchgeführten Therapieprotokolle einen großen Einfluss auf die Überlebenszeit, worauf im Unterkapitel 3.3 näher eingegangen wird.

Um Aussagen über die Prognose eines Patienten treffen zu können, sind Prognosefaktoren hilfreich. Dazu gehören beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren wie jüngeres Alter, guter Allgemeinzustand bzw. hoher Karnofsky-Index (KPS), komplette Tumoresektion, ein methylierter MGMT-Promotorstatus und eine IDH-Mutation, welche sich günstig auswirken. Diese Prognosefaktoren gelten sowohl für jüngere als auch ältere Patienten. (Iwamoto et al., 2009; J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 106; Labussière et al., 2014; Tanaka et al., 2013; A. Wick et al., 2020) und werden auch in den dazugehörigen Unterkapiteln des Kapitels 7.2 diskutiert. Eine Studie erbringt aktuell erste Hinweise darauf, dass auch eine Störung des Geruchssinns ein prognostischer Faktor sein könnte, dies bedarf allerdings weiterer Untersuchungen (Kebir et al., 2020).

Potenziell mögliche prognostische Marker könnten des Weiteren die Tumorgröße- und die Lokalisation sein (Diener et al., 2003). Zudem kommen neurologische Defizite wie Parese, Aphasie und epileptische Anfälle und radiologische Merkmale wie das Ausmaß des Ödems oder der Nekrose oder Multifokalität in Frage (Pope et al., 2005).

Auf Grundlage von Erkenntnissen zum Gesamtüberleben und Informationen über Einflussfaktoren und deren Signifikanz können Prognose-Scores gebildet werden. Basierend auf den hier genutzten Daten entstand der Prognose-Score von Straube et al. Darin werden Patienten nach der Diagnose bzw. der primären Operation aufgrund ihrer relevanten Charakteristika in die im Score enthaltenen Gruppen aufgeteilt. So kann eine Aussage über das zu erwartende Überleben getroffen werden. (Straube et al., 2020)

3.2 Diagnostik

Die primäre Diagnostik ist naturgemäß abhängig von der Symptomatik, mit der der Patient vorstellig wird. Grundsätzlich sollten neben der Anamneseerhebung eine ausführliche körperliche und neurologische Untersuchung sowie eine Kontrolle der Laborparameter erfolgen. Einen besonderen Stellenwert hat unterdessen die neuroradiologische Diagnostik inne.

3.2.1 Craniale Computertomographie

Die craniale Computertomographie (CT) ist das älteste bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Hirntumoren. Sie eignet sich neben der Darstellung der Raumforderung selbst zur Detektion eines perifokalen Ödems sowie einer zusätzlich vorhandener Einblutung, Verkalkung oder Liquorzirkulationsstörung (Onken, 2019). Inzwischen wurde sie in diesem Gebiet größtenteils von der Magnetresonanztomographie (MRT) und ihren erweiterten Möglichkeiten abgelöst (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, pp. 17-18). Dennoch kommt es nicht selten vor, dass ein tumorverdächtiger Prozess in erster Instanz auf einem CT-Bild zu sehen ist, da diese Technik aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und der raschen Geschwindigkeit der Aufnahme in vielen Kliniken und vor allem Notaufnahmen primär eingesetzt wird. Des Weiteren spielt die Computertomographie bei Kontraindikationen gegen eine MRT-Aufnahme weiterhin eine wichtige Rolle, in diesen Fällen kann dann außerhalb der Akutdiagnostik auch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel und die CT-Perfusion zur besseren Darstellung eingesetzt werden. Zudem besteht die Möglichkeit einer CT-gesteuerten stereotaktischen Probenentnahme, welche in

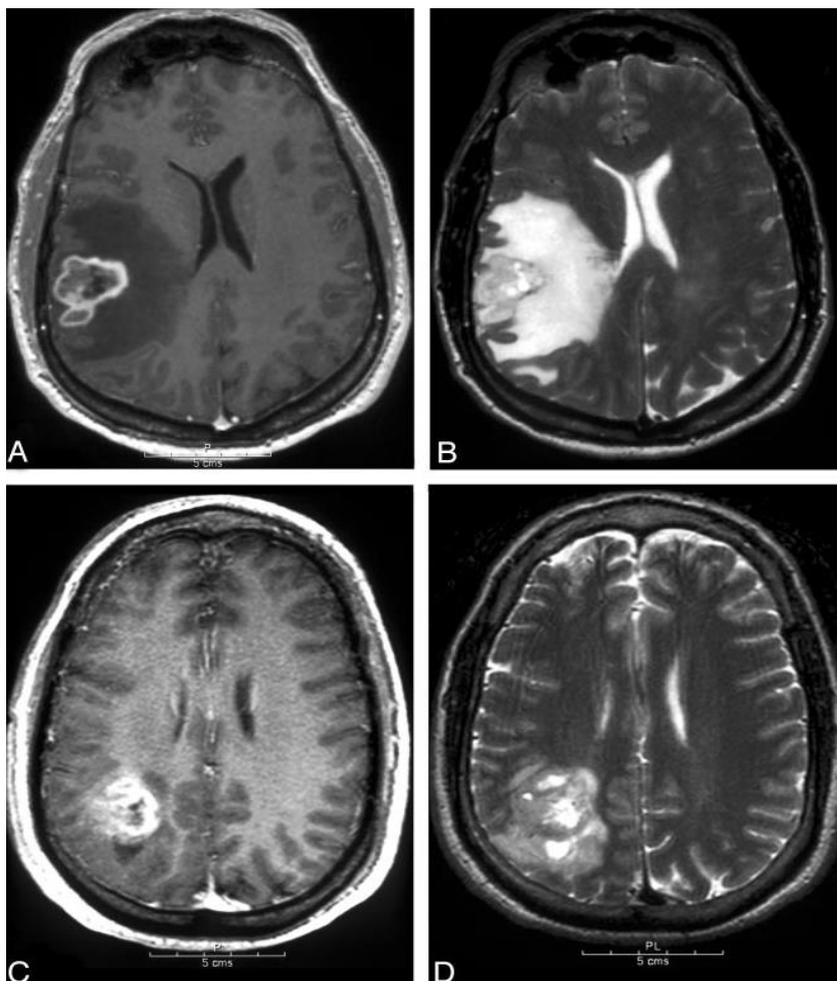
erster Linie bei multifokalen Läsionen durchgeführt wird und durch ihre minimale Invasivität und hohe diagnostische Sicherheit besticht (Owen & Linskey, 2009).

3.2.2 Magnetresonanztomographie

Heute ist die Magnetresonanztomographie aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts, der Möglichkeit verschiedene Sequenzen zu nutzen und der Fähigkeit zur 3D-Darstellung des Gehirns der Goldstandard bezüglich der Bildgebung von Hirntumoren und damit in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Glioblastoms von essenzieller Bedeutung (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, pp. 17-18). Zusätzlich besteht die Möglichkeit des Einsatzes von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel. Im Falle einer Anreicherung im Gehirn kann auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke geschlossen werden. Es sollten T1-gewichtete Sequenzen nativ und nach Gabe von Kontrastmittel, sowie T2-gewichtete und fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Bilder in koronarer, axialer und sagittaler Bildebene angefertigt werden (Ellingson et al., 2017). Mithilfe der FLAIR lässt sich beispielsweise die Infiltrationstiefe des Tumors und das Ausmaß des perifokalen Ödems abschätzen, während in der T1-Wichtung mit Kontrastmittelgabe Tumoranteile mit gestörter Blut-Hirn-Schranke sichtbar werden (Onken, 2019). Maligne Gliome stellen sich in T1-gewichteten Aufnahmen hypointens und in T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens dar (Diener et al., 2003). Ein Merkmal, das sich als charakteristisch für die Tumordinfiltration erwiesen hat, zeigt sich dadurch, dass Tumorzellen anatomische Grenzen nicht anerkennen. Sie infiltrieren so auch häufig in die graue Hirnsubstanz. Dadurch wirkt die Mark-Rindengrenze oft verstrichen. Das Glioblastom präsentiert sich als unregelmäßig begrenzte Läsion mit einer ringförmigen, auch oft als girlandenförmig bezeichneten, Anreicherung von Kontrastmittel und einer hypointensen nekrotischen Zone. (Pope et al., 2005; Simon, 2017, p. 32) Nach der Resektion sollte zur Beurteilung des Operationserfolges innerhalb von 24-48 Stunden eine MRT angefertigt werden. Das ist sinnvoll, um die postoperative Kontrastverstärkung vom Resttumor differenzieren zu können und perioperative Ischämien zu identifizieren. (Bette et al., 2016)

Darüber hinaus können die hochauflösenden Bilder den Neurochirurgen bei Planung und Durchführung der Operation hilfreich sein, zum einen zur exakten Lokalisation des Tumors, aber auch zur Funktionsdiagnostik. So werden im MRT mithilfe des „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI) Faserbahnen dargestellt und können dadurch intraoperativ geschont werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) identifiziert aktivierte Gehirnareale durch deren

erhöhten Sauerstoffverbrauch (BOLD-Effekt) und kann damit zum Beispiel die an Sprache und Sprechen beteiligten Regionen erkennen. (Toronov et al., 2003) Auch intraoperativ (je nach Verfügbarkeit) und postoperativ werden MRT Bilder zur Beurteilung des Operationserfolges hinsichtlich makroskopisch sichtbarer Resektion und möglicher Folgen angefertigt. Bei der Radiotherapie (RT) und Chemotherapie (ChT) kann das Ansprechen des Tumors auf die Therapie durch MRT-Aufnahmen überwacht werden, Progression und Rezidive sind bei regelmäßig angefertigter Bildgebung frühzeitig zu erkennen.



In Abbildung 1 erkennt man verschiedene axiale MRT-Aufnahmen von Patienten mit Glioblastom. Bildausschnitt A und C zeigen dabei T1-gewichtete Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe und Bildausschnitt B und D T2-gewichtete Aufnahmen.

Die Ausschnitte A und B sind ebenso wie die Ausschnitte C und D Aufnahmen des jeweils gleichen Patienten.

Abbildung 1: MRT-Aufnahmen von Patienten mit Glioblastom
Quelle: (Pope et al., 2005)

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRS) kann nicht-invasiv die Konzentration von unterschiedlichen Metaboliten in-vivo gemessen werden, um durch die daraus entstehenden Spektren bei unklaren cerebralen Läsionen Aussagen über das untersuchte Gebiet zu treffen. Hinweisgebend auf einen Tumor sind eine erhöhte Konzentration von Cholin als Marker für proliferative Prozesse, ein Laktatanstieg, dessen Höhe mit der Tumormalignität korreliert,

sowie die Erniedrigung von N-Acetyl-Aspartat als Zeichen für den neuronalen Untergang. Letzteres ist beim Glioblastom aufgrund der starken Schädigung der Myelinscheiden und des Neuronenverlusts sehr deutlich und kombiniert mit einem Lipid- und Laktatpeak. Im Gegensatz zu anderen hochmalignen Tumoren ist beim Glioblastom durch die ausgeprägten Nekrosen teils eine Reduktion des Cholins vorzufinden. (Prost, 2008)

3.2.3 Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

Die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden sind ein in der neuroradiologischen Bildgebung junges Verfahren und werden zurzeit eher bei speziellen Fragestellungen und im Rahmen von Studien genutzt. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Methionin- oder Fluorethyl-L-Tyrosin ist es möglich, bei Tumoren ohne Kontrastmittelaufnahme stoffwechselaktive und damit höhergradige Anteile sichtbar zu machen. Sinnvollen Nutzen erfährt dieses metabolische Bildgebungsverfahren beispielsweise zur Zielpunktdefinition bei stereotaktischen Biopsien, bei der Bestimmung des Resektionsvolumens und zur Konturierung des Bestrahlungsfeldes. (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, pp. 31-32; Onken, 2019) Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ist ebenso wie die PET eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, mit der die Stoffwechselaktivität im Gehirn durch die Applikation von radioaktiv markierten Tracern beurteilt werden kann. Die PET wird aufgrund ihrer höheren räumlichen Auflösung und der Möglichkeit interessantere Tracer zu verwenden jedoch bevorzugt. (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 32)

3.2.4 Neuropathologie

Eine histopathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ist zur Sicherung der Diagnose des Glioblastoms und zur differentialdiagnostischen Beurteilung unabdingbar. Während in der Schnellschnittdiagnostik eher eine orientierende Beurteilung erfolgt und Informationen zum Erfolg des Ausmaßes der Resektion zu erhalten sind, folgen spezielle Verfahren wie die Immunhistochemie und Untersuchungen auf molekularer Ebene in der weiterführenden Diagnostik. Schlussendlich kann demnach mit diesen Verfahren die Diagnose gesichert und die Malignität eingeschätzt werden, zudem sind prognostische und prädiktive Aussagen möglich. Außerdem kann in der Pathologie weitere spezielle Gendiagnostik durchgeführt werden. (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, pp. 1-5)

3.3 Therapie

In der Vergangenheit entschieden sich die behandelnden Ärzte bei einem neu diagnostizierten Glioblastom in der Frage nach der bestmöglichen Therapie meist für eine Operation (OP), auf die eine alleinige Strahlentherapie folgte. Nach Abschluss dieser kam eventuell die Chemotherapie zum Einsatz. Im Jahr 2005 gelang der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem National Cancer Institute of Canada (NCIC) mit dem Stupp-Protokoll ein Durchbruch in der Forschung zu geeigneten Glioblastomtherapien. (Stupp et al., 2005) Nach vielen Jahren Stillstand konnte so zum ersten Mal wieder eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten erreicht werden (Johnson & O'Neill, 2012). Der Standard beim neu diagnostizierten Glioblastom ist heute die maximal mögliche Resektion des Tumors unter der Prämisse der Schonung aller wichtigen Areale. Beim Therapieregime nach Stupp (Stupp et al., 2005) beginnt die Bestrahlung nach der Resektion und erfolgt in einer Gesamtdosis von 60 Gray (Gy), welche in Dosen von 2 Gy an 5 Tagen die Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen fraktioniert werden. Simultan dazu erhält der Patient jeden Tag 75 mg Temozolomid (TMZ) pro Quadratmeter Körperoberfläche ($75\text{mg}/\text{m}^2$ KOF). Die ca. 4 Wochen später beginnende adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid erfolgt in 6 Zyklen von je 28 Tagen, wobei anfangs 150mg und ab dem zweiten Zyklus $200\text{mg}/\text{m}^2$ KOF an jeweils 5 Behandlungstagen verabreicht werden (5/28 Zyklus). 5 Tage der Einnahme von TMZ wechseln sich demnach mit 23 medikationsfreien Tagen ab. Stupp und seine Kollegen konnten zeigen, dass mit diesem Therapiekonzept das mediane Überleben von 12,1 auf 14,6 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate von 10,9% auf 27,2% und die 5-Jahresüberlebensrate 1,9% auf 9,8% anstieg im Vergleich zu Patienten, die mit Radiotherapie allein behandelt wurden. (Stupp et al., 2009; Stupp et al., 2005) Ist die Tumorthherapie abgeschlossen, wird den Betroffenen empfohlen, sich nachfolgend im 3-Monats-Intervall erneut vorzustellen und eine MRT-Bildgebung anfertigen zu lassen (Simon, 2017, p. 310). Diese Maßnahme ist essenzieller Bestandteil der Erfolgs- und Verlaufskontrolle und wichtig zur Früherkennung von Tumorprogress/-rezidiv. Im Anschluss oder im Verlauf kann eine Rehabilitation sinnvoll sein, welche je nach individuellen Einschränkungen und Möglichkeiten, Allgemeinzustand und Patientenwunsch im stationären oder ambulanten Umfeld stattfindet.

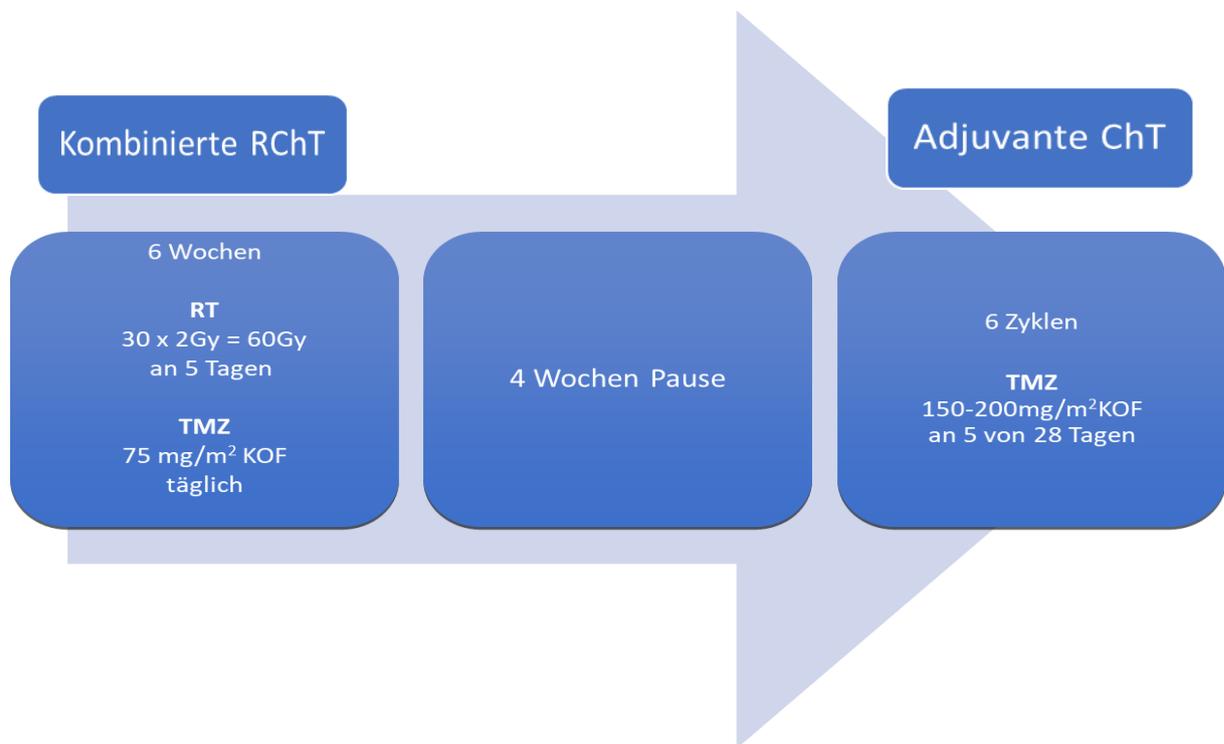


Abbildung 2: Stupp-Schema

Quelle: Eigene Abbildung nach (Stupp et al., 2005)

3.3.1 Die Bedeutung der Neurochirurgie

Zum Beginn der Behandlung des Glioblastoms steht in der Mehrzahl der Fälle ein operativer Eingriff. Dieser ist in zweierlei Hinsicht sinnvoll, therapeutisch und diagnostisch. Neben der Resektion des Tumors kann während des Eingriffs durch die Entnahme einer Gewebeprobe eine histologische Untersuchung und somit Sicherung der Diagnose erfolgen. Als komplette Resektion (gross total resection, GTR) wird dabei die Entfernung des Tumorgewebes in toto bezeichnet, während bei einer inkompletten Resektion (subtotal resection, STR) die Entfernung in Teilen erfolgt.

Hilfreich ist dabei eine ausreichende prä- und intraoperative Bildgebung und die damit im Zusammenhang stehende Neuronavigation. Sie ermöglicht die Korrelation jedes intraoperativen Punktes mit der präoperativen Bildgebung und ist als Mittel der intraoperativen räumlichen Orientierung inzwischen zum Standard geworden.

Ein weiterer wichtiger Baustein, um postoperative Einschränkungen wie Paresen oder Sprachstörungen zu vermeiden, ist das intraoperative Neuromonitoring. Dieses setzt sich aus

Monitoring und Mapping zusammen und ist außerordentlich hilfreich, um sensibles Funktionsgewebe vor iatrogenen Verletzungen zu schützen. (Schucht et al., 2015)

Stummer et al. konnten 2006 in einer prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) die Rate erfolgreicher Komplettresektionen von kontrastmittelaufnehmendem Tumorgewebe signifikant erhöht und so auch das progressionsfreie Intervall verlängert. Als Prodrug führt 5-ALA zur intrazellulären Akkumulation von Porphyrinen in malignen Gliomen. Diese Porphyrine fluoreszieren und ermöglichen so die Detektion von Tumorparenchym, das auf diese Weise vom Gehirngewebe zu unterscheiden ist. (Stummer et al., 2006)

Die Frage, ob eine chirurgische Zytoreduktion das Überleben der Patienten tatsächlich verlängert, wird seit langem kontrovers diskutiert und war unter anderem auch aufgrund der in früheren Zeiten noch nicht standardmäßig durchgeführten postoperativen Bildgebung und der fehlenden volumetrischen Analyse nicht leicht zu beantworten. Viele Studien der letzten Jahre belegen, dass eine radikale Reduktion der Tumormaße im Vergleich zur subtotalen Resektion (Brown et al., 2016) und die komplette Entfernung des Tumors sowohl bei neu diagnostizierten als auch bei rezidierten Glioblastomen einen Überlebensvorteil bietet (Bloch et al., 2012; Molinaro et al., 2020; Stupp et al., 2014). Die inkomplette Entfernung sollte angestrebt werden, wenn eine GTR nicht möglich ist (Stefanie Bette et al., 2018). Auch der nichtlineare, kontinuierliche Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und dem medianen Überleben, den Marko et al. 2014 feststellten, unterstützt das Konzept der maximalen Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumors (Marko et al., 2014).

Bei inoperablen Tumoren, älteren Patienten oder Personen mit reduziertem Allgemeinzustand wird häufig eine stereotaktische Biopsie durchgeführt. Bei älteren Menschen, die in vielen Fällen unter Komorbiditäten leiden, stellt die Durchführung eines solchen Eingriffs, speziell einer ausgedehnten Resektion, oft eine Herausforderung dar. (Roa et al., 2004). Es ist daher offensichtlich, dass eine ausführliche Einschätzung und Risikobewertung vor einem chirurgischen Eingriff unabdingbar sind. Eine große Meta-Analyse zeigte 2015, dass die GTR der STR und diese der Biopsie hinsichtlich der medianen Überlebenszeit auch bei älteren Patienten überlegen ist (Almenawer et al., 2015). Es herrscht breiter Konsens darüber, dass die Resektion von Glioblastomen angestrebt werden soll, wenn diese risikoarm durchführbar ist (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 103) Trotz aller Fortschritte, die das Feld der Neurochirurgie betreffen, bremst die pathognomonische Eigenschaft der Glioblastome, Grenzen zu ignorieren und

darüber hinaus diffus in das umgebende Hirngewebe zu infiltrieren, die Möglichkeiten der Resektion jedoch erheblich aus (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 62).

3.3.2 Die Bedeutung der Radiotherapie

Die Strahlentherapie belegt einen festen Platz in der Behandlung von Glioblastomen und schließt sich der Resektion in einem Abstand von 3-5 Wochen an (Press et al., 2020). Das gross tumor volume (GTV) setzt sich zusammen aus dem Resektionsbereich und dem residualen Tumor, welche man in T1- und T2 gewichteten Sequenzen, sowie in der FLAIR identifizieren kann. Um das clinical target volume (CTV) zu berechnen und damit auch den Bereich der mikroskopischen Tumordinfiltration einzuschließen, wird ein Saum von 1,0 bis 2,0 cm addiert. Schlussendlich kommt zudem ein Sicherheitsabstand von 0,3 bis 0,5 cm hinzu, um letzte Unsicherheiten zum Beispiel bei der Lagerung einzuberechnen. Damit steht das planning target volume (PTV), das Zielvolumen, welches bestrahlt wird, fest. (Weller et al., 2020)

Die Standarddosis beträgt 60 Gray und wird in 30-33 Einzelfractionen von 1,8 bis 2 Gy verabreicht (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 63; Stupp et al., 2005). Mögliche unerwünschte Wirkungen sind sowohl akute Strahlenreaktionen wie Übelkeit, Müdigkeit, Cephalgie, verminderte Belastbarkeit und Alopezie an der bestrahlten Stelle, sowie langfristige Strahlenreaktionen wie Leukenzephalopathie, Strahlennekrose, Katarakt und Myelopathie (Leibel et al., 1991). Trotzdem ist die Bestrahlung als sichere Therapiemethode bekannt, die kaum die Lebensqualität vermindert und kaum zu einer Verschlechterung des KPS führt (Keime-Guibert et al., 2007).

Die Radiotherapie ist auch in der Gruppe der älteren Patienten eine erprobte und häufig angewandte Therapie. In Studien wie der von Keime-Guibert und Kollegen aus dem Jahr 2007 wurden Patienten ab 70 Jahre mit einem KPS von mindestens 70 mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder anaplastischem Astrozytom beobachtet, und es konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit Radiotherapie und Best Supportive Care behandelt wurden, signifikant länger überlebten als jene, die lediglich Best Supportive Care erhielten (Keime-Guibert et al., 2007).

Allerdings wird immer wieder beobachtet, dass die älteren Patienten eine verminderte Toleranz gegenüber der üblichen 6-wöchigen Bestrahlung aufweisen (Stupp et al., 2005), weswegen in verschiedenen Studien versucht wurde, die Zeit der Radiotherapie zu modifizieren und herauszufinden, ob bei einer kürzeren Dauer möglicherweise gleiche Effekte mit weniger Nebenwirkungen erzielt werden können. So starteten Roa und Kollegen einen Versuch, bei dem

eine Gruppe von über 60-Jährigen die Standard-Therapie von 60 Gy in 30 Fraktionen über 6 Wochen erhielt, während sich die andere Gruppe einer verkürzten hypofraktionierten Therapie mit 40 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen unterzog. Tatsächlich ließ das mediane Überleben keinen signifikanten Unterschied der beiden Kohorten erkennen (Roa et al., 2004). Im sogenannten „Nordic Trial“ kam man sogar zu dem Ergebnis, dass das standardmäßige 6-Wochen-Regime im Vergleich mit einer hypofraktionierten Therapie bei älteren Patienten schlechter abschneidet (Malmstrom et al., 2012). Im Vergleich einer Bestrahlung von 40 Gy in 15 Fraktionen ohne bzw. mit zusätzlicher Verabreichung von Temozolomid zeigte sich bei älteren Glioblastom-Patienten die kombinierte Therapie überlegen (Perry et al., 2017). Auch eine hypofraktionierte Therapie von 25 Gy in 5 Fraktionen ist bei älteren Patienten, speziell mit einem schlechten Allgemeinzustand oder Kontraindikationen zur Chemotherapie eine Möglichkeit (Guedes de Castro et al., 2017). Immer wieder wurden zudem Dosisescalationen, beispielsweise mit dem GammaKnife, untersucht, erzielten bislang jedoch negative Ergebnisse (Souhami et al., 2004). Zurzeit überprüft die INTRAGO-Studie die intraoperative Radiotherapie als mögliche Option (US National Library of Medicine, INTRAGO II).

3.3.3 Die Bedeutung der Chemotherapie

Wie bei vielen Tumorentitäten sind Zytostatika auch beim Glioblastom ein essenzieller Bestandteil der Therapie. Lange Zeit fehlte Neuroonkologen die Evidenz, um eine systemische Therapie anzubieten, bis Temozolomid 1999 zuerst für die Behandlung rezidivierender maligner Gliome und später als Erstlinientherapie bei neu diagnostiziertem GBM eingeführt wurde. Temozolomid gehört zur Gruppe der Alkylanzien und wird nach Aufnahme in seinen aktiven Metaboliten 3-Methyl-(triazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) umgewandelt. Dieser erreicht seine Zytotoxizität durch den Einbau von Alkylgruppen in die DNA, wodurch die Zellteilung phasenunspezifisch gehemmt wird. (MSD: Fachinformation Temodal, 2020) Ein großer Vorteil von TMZ besteht vermutlich darin, dass es die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden kann (Ostermann et al., 2004). Wie auch bei anderen Zytostatika kann die Einnahme von TMZ jedoch auch mit zahlreichen, aber nur teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Sehr häufig leiden die Patienten unter Nausea und Emesis, weswegen Metoclopramid oder Ondansetron prophylaktisch gegeben werden kann. Des Weiteren tritt in einigen Fällen Müdigkeit auf. Eine mögliche Myelosuppression kann sich therapielimitierend auswirken, weswegen in regelmäßigen Abständen Laborkontrollen stattfinden müssen. Sinkt während

der Radiochemotherapie die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter $1,5 \times 10^9 /l$ oder die Zahl der Thrombozyten unter $100 \times 10^9 /l$, ist die Gabe von TMZ bis zum Wiederanstieg zu pausieren. Während der Monotherapie ist bei Thrombozytopenie $< 50 \times 10^9 /l$ oder Neutropenie $< 1,0 \times 10^9 /l$ die Dosis im nächsten Zyklus entsprechend anzupassen. Bei zu stark ausgeprägter Myelosuppression, schlechter Verträglichkeit der Therapie oder massiven Nebenwirkungen muss die Therapie unterbrochen werden und kann je nach Verlauf zu einem späteren Zeitpunkt fortgeführt werden. (MSD: Fachinformation Temodal, 2020) TMZ findet regelmäßige Anwendung im oben beschriebenen Stupp-Schema. Es zeigt vor allem bei Patienten mit hypermethyliertem MGMT-Promotor eine deutliche Wirkung und ist auch als Monotherapie der alleinigen RT bei älteren Patienten mit methyliertem MGMT-Status nicht unterlegen (Hegi et al., 2005; W. Wick et al., 2012). Eine Dosisintensivierung bei der adjuvanten Chemotherapie mit TMZ erzielte keine besseren Ergebnisse als die etablierte Therapie (Gilbert et al., 2013), ebenso wenig wie die Erweiterung auf bis zu 12 statt der üblichen 6 Zyklen (Balana et al., 2020).

Ferner kommen neben Temozolomid weitere Zytostatika wie Alkylanzien der Nitrosoharnstoffe, vor allem Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU) in Betracht. Dieses führt häufiger und später zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Lomustin wurde oft mit Vincristin und Procarbazin kombiniert und als PCV-Schema bei 1p19q-Kodeletion und generell niedrigmalignen Gliomen eingesetzt. (Weller et al., 2020) Aktuell wird Lomustin als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt.

Die von der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der deutschen Krebsgesellschaft (NOA) initiierte Studie NOA-09 („CeTeG“) zeigte, dass bei neu diagnostiziertem GBM mit methyliertem MGMT-Promotorstatus eine Kombination von Lomustin zusätzlich zu Temozolomid in Erwägung gezogen werden sollte. Das mediane Überleben konnte dadurch im Vergleich zur Standardtherapie nach Stupp von 31,4 auf 48,1 Monate verlängert werden, ohne eine Verschlechterung der Kognition oder Lebensqualität in Kauf nehmen zu müssen. In die Studie wurden Patienten bis 70 Jahre eingeschlossen. Das Therapieschema weicht von dem des Stupp-Schemas ab und besteht aus bis zu 6 Zyklen mit Lomustin $100\text{mg}/\text{m}^2$ KOF an Tag 1, gefolgt von TMZ $100\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF an Tag 2-6. (Herrlinger et al., 2019)

Das Implantieren von BCNU Wafers in die postoperative Resektionshöhle zeigte einen geringen Überlebensvorteil bei Patienten mit high-grade Gliomen und rezidierten Glioblastomen

im Vergleich zur Radiotherapie (Westphal et al., 2003). Allerdings kam es zu einem Anstieg von Wundheilungsstörungen und Infektionen. Zudem konnte in einem Vergleich mit dem Stupp Protokoll kein verlängertes Überleben erreicht werden, sodass man von diesem Verfahren gänzlich abgekommen ist (Noël et al., 2012) .

3.3.4 Weitere Therapieoptionen

Neben den bereits erläuterten Therapien existieren noch zahlreiche weitere Möglichkeiten, von denen einige in diesem Kapitel kurz erläutert werden.

Bevacizumab (Avastin) ist ein Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und gehört zur Gruppe der Angiogenese-Hemmer. Mit einer Kombination aus Radiochemotherapie mit TMZ und gleichzeitiger Verabreichung von Bevacizumab konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden. Das Gesamtüberleben änderte sich jedoch nicht. (Chinot et al., 2014; Gilbert et al., 2014) Ebenso verhielt es sich auch mit der zusätzlichen Verabreichung von Bevacizumab zu Lomustin in der Rezidivtherapie (W. Wick et al., 2017). Der VEGF-Antikörper wurde aus diesen Gründen in Deutschland weder für die Primär- noch für die Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen (European Medicines Agency, 2014).

Tumortherapiefelder, auch TTF, TTFields oder Optune genannt, sind elektrische Wechselfelder niedriger Intensität. Diese werden mit Frequenzen von 200 kHz über Elektroden abgegeben, welche mindestens 18 Stunden pro Tag auf der rasierten Kopfhaut der Patienten zu befestigen sind. Ziel ist es, durch die Abgabe der Wechselfelder die Ausbildung des Spindelapparates während der Metaphase der Mitose zu stören und dadurch die Zellteilung zu hemmen und die Apoptose der Tumorzellen zu bewirken. (Kirson et al., 2007; Wolfgang Wick, 2016) Stupp und Kollegen zeigten 2017 ein verlängertes Gesamtüberleben bei Hinzunahme der TTFields zur Erhaltungstherapie mit TMZ (Stupp et al., 2017). Inzwischen ist TTF in Deutschland bei der Erst-diagnose eines Glioblastoms zugelassen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Ein neuer und vielversprechender Ansatz in der Gliombehandlung stellen Immuntherapien dar. Hierzu zählen Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel Nivolumab, welches sich mit TMZ (US National Library of Medicine, CheckMate498) bzw. dem Placebo (US National Library of Medicine, CheckMate548) zwar nicht überlegen zeigen konnte, aber Hoffnung auf

erfolgreichere weitere Studien macht. Vielsprechend sind außerdem Vakzinierungen wie die aktuell getestete IDH-Vakzinierung (Platten et al., 2021), sowie Chimeric Antigen Receptor- T-Zellen, onkolytisch oder immunmodulierend wirkende Viren, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und neue Molekülinhibitoren. (Wirsching et al., 2018)

Eine stets vorhandene und nicht zu vernachlässigende Form der Therapie ist die Supportivtherapie. Sie ist integraler Bestandteil einer jeden onkologischen Therapie, kann aber auch im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) Strategie als alleinige Therapie bzw. nach Ausschöpfung aller Tumor-spezifischen Therapiemöglichkeiten durchgeführt werden. Sie dient nicht der Kuration, sondern zielt darauf ab, die Symptomatik und therapieassoziierte Nebenwirkungen zu lindern oder Komplikationen prophylaktisch entgegenzutreten. Hierzu zählt zum Beispiel die antikonvulsive Therapie, die jeder Patient mit epileptischen Anfällen vor oder während der Therapie erhalten sollte. Bevorzugt werden dabei Levetiracetam sowie auch Lamotrigin und Pregabalin (Stupp et al., 2014). Des Weiteren sind eine antiemetische Therapie neben der Chemotherapie, die Schmerztherapie und psychoonkologische Betreuung für Patienten und Angehörige wirkungsvolle Instrumente. Kortison in Form von Dexamethason oder Prednisolon entfaltet kurzfristig eine gute Wirkung bezüglich der Ödemreduktion und bei erhöhtem intrakraniellm Druck und wird daher in vielen Fällen verabreicht (Jordan, 2017).

Berücksichtigt werden muss, dass jede Therapie mögliche Nebenwirkungen hat, welche durchaus zu einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität in den letzten verbleibenden Lebensmonaten der Patienten beitragen können. Neben Therapie-assoziierten Nebenwirkungen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die mit Behandlungen einhergehenden Krankenhausaufenthalte und diagnostischen Maßnahmen das subjektive Wohlbefinden und die Autonomie der Betroffenen in nicht zu unterschätzendem Maß einschränken.

3.3.5 Rezidivtherapie

In der Beurteilung der Bildgebung nach adjuvanter Therapie besteht die Gefahr, einen Pseudoprogess als tatsächliche Volumenzunahme des Tumors zu verkennen, wenn sich eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung zeigt. Eine Wiederholung der Bildgebung innerhalb eines verkürzten Intervalls von 4-8 Wochen ist aufgrund dessen sinnvoll. (Wen et al., 2010) Das Phänomen des Pseudoprogesses ist bei bis zu 30% der mit kombinierter Therapie behandelten

Patienten zu beobachten und tritt vor allem in den ersten 12 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung auf. Daher kann laut den Kriterien der „Response-Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) ein Progress in dieser Zeit nur durch eindeutigen Nachweis in der histopathologischen Untersuchung diagnostiziert werden, oder wenn der Großteil der neuen KM-Anreicherung außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt. (Wen et al., 2010) Auch Perfusions-MRT und Aminosäure-PET können zur Differenzierung zwischen Progress und Pseudoprogess herangezogen werden (Zikou et al., 2018). Um einen Progress nach den ersten 12 Wochen sicher diagnostizieren zu können, ist gemäß der RANO Kriterien entweder eine neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfelds, eine Volumenzunahme des Tumors um mindestens 25% oder eine klinische Verschlechterung notwendig (Wen et al., 2010).

Die Auswahl einer geeigneten Rezidivtherapie ist abhängig von der erfolgten Primärtherapie, dem Allgemeinzustand des Patienten, Lokalisation und Größe des Tumorrezidivs und den histopathologischen und molekulargenetischen Eigenschaften der jeweiligen Entität und muss daher risikoadjustiert und personalisiert getroffen werden (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 106). In Abhängigkeit von diesen individuellen Faktoren kann die Indikation für eine Salvage-Therapie in Form einer erneuten Resektion, Strahlentherapie oder Chemotherapie gestellt werden. Ein diesbezüglich etablierter Standard existiert bisher nicht. (Weller et al., 2015)

Eine zweite Resektion sollte nur erfolgen, wenn eine makroskopische Entfernung ohne das Verursachen von neurologischen Defiziten möglich ist (Weller et al., 2014), jedoch frühestens 6 Monate nach der ersten neurochirurgischen Intervention. Andernfalls besteht die Gefahr, dass es sich in Wirklichkeit um einen Pseudoprogess handelt. Hilfreich kann hier gegebenenfalls auch eine Biopsie zur Differenzierung sein. Darüber hinaus ist es eher unwahrscheinlich, dass ein großer Benefit aus einer erneuten Operation gezogen werden kann, wenn eine so kurz zuvor stattgefunden Resektion und Radiotherapie das Tumorwachstum nicht länger als wenige Monate kontrollieren konnte. Wurde hingegen bei der Primärresektion nur wenig Volumen reduziert oder lediglich eine Biopsie vorgenommen, kann eine zweite Operation durchaus sinnvoll sein. (Weller et al., 2020) Bei einem für die Bestrahlung zugänglichen Progress ist eine Re-Bestrahlung zur verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Erhaltung des neurologischen Status und der Lebensqualität des Patienten zu empfehlen. Sie kann in Form einer konventionellen Strahlentherapie oder Radiochirurgie durchgeführt werden (Ryu et al., 2014). Die Addition einer Strahlentherapie zu Bevacizumab im Vergleich zur Bevacizumab-Monotherapie

brachte einen Benefit im progressionsfreien Überleben (Progression-free Survival, PFS), allerdings nicht im Gesamtüberleben (Tsien et al., 2019).

Bei der systemischen Therapie im Rezidivfall ist die Wahl des Zytostatikums zu treffen. So kann die Chemotherapie erneut mit TMZ, gegebenenfalls in veränderter Dosierung, oder mit Nitrosoharnstoffen wie Lomustin und Carmustin durchgeführt werden. Temozolomid ist auch im Rezidivfall wesentlich effektiver bei methyliertem MGMT-Promotor. (Weller et al., 2015) Lomustin wird beim Rezidiv als eines der Standardmedikamente betrachtet und in Dosen von 90–110 mg/m² verabreicht. Die Kombination mit Bevacizumab brachte im Vergleich zur Monotherapie lediglich eine geringe Verlängerung des PFS und keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (W. Wick et al., 2017). Auch die Kombination von Lomustin mit Procarbazin und Vincristin (PCV-Schema), wie sie bei vielen anderen Gliomen genutzt wird, stellt eine Möglichkeit dar, ist jedoch mit etwas vermehrter Toxizität assoziiert (Schmidt et al., 2006).

3.4 Die Gruppe der älteren Patienten

Der Terminus „ältere Patienten“ ist nicht einheitlich und klar definiert, sodass in der Literatur das Alter, ab dem diese Bezeichnung verwendet wird, zwischen 50 und 70 Jahren variiert (Piribauer et al., 2003). In dieser Studie werden die beobachteten Patienten ab 65 Jahre als ältere Patienten bezeichnet und somit dem jüngeren Patientengut unter 65 Jahren gegenübergestellt.

Während die Inzidenz des Glioblastoms mit dem Alter ansteigt und den Höhepunkt zwischen 75 und 84 Jahren erreicht, hat gerade diese Patientengruppe mit einer noch schlechteren Prognose als ihre jüngere Vergleichsgruppe zu kämpfen. (Johnson & O'Neill, 2012) So liegt die 1-Jahres-Überlebensrate für 65-74-Jährige bei 31,2 % und für alle, die bereits 75 Jahre oder älter sind bei 13,4 %. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den 65-74 Jahre alten Patienten lediglich 12,1%, bei den über 75-Jährigen sind es nur 4,8%. Für das 5-Jahres-Überleben findet man Werte um 3,9% und 1,9% bei gleicher Altersstruktur. Unterdessen überleben immerhin 58,6 % bzw. 27,1% der 45-54-jährigen und sogar 71,8 % bzw. 43,6% der eher kleinen Gruppe der 20-44 -jährigen mehr als 1 bzw. 2 Jahre. Nach 5 Jahren liegt das Überleben dieser Altersgruppen bei 9,3% und 21,9%. (Q. T. Ostrom et al., 2019)

Ältere Menschen leiden bekanntermaßen öfter an Komorbiditäten wie Diabetes, arterieller Hypertension, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Koronarer Herzkrankheit und ihnen wird häufig ein verringerter Performance Status attestiert. Zudem besteht ein

höheres Risiko einer Therapie-assoziierten Toxizität. (Iwamoto et al., 2009; Morgan et al., 2017) Deshalb erhalten ältere Patienten eher BSC statt adjuvanter Therapie, eher eine Biopsie anstelle einer ausgedehnten Resektion und eher eine sanfte statt einer aggressiven Therapie (Iwamoto et al., 2009; Laperriere et al., 2013). Hinzu kommt, dass ältere Patienten in vielen Studiendesigns unterrepräsentiert sind (Tsang et al., 2015). So schloss beispielsweise die Studie des EORTC-NCIC nur Patienten unter 70 Jahren ein. Analysen der Subgruppen ergaben später, dass der Benefit des damit erstellten Stupp-Protokolls auch für die Kohorte der 61- bis 69-Jährigen gilt, mit steigendem Alter der positive Effekt aber abnehmend war (Stupp et al., 2009). In der Vergangenheit wurde älteren Patienten eher eine schonende Therapie (Ampil et al., 1992; Brandes & Fiorentino, 1998) wie BSC angeboten. Später erhielten sie häufig eine alleinige Radiotherapie (Keime-Guibert et al., 2007), inzwischen wird aufgrund des Überwiegens der Vorteile (verlängertes Überleben, relativ gute Verträglichkeit) auch die aktive und durchaus „aggressive“ Therapie (kombinierte Radiochemotherapie) oftmals angewendet und als sinnvoll erachtet (Morgan et al., 2017).

Auf Grundlage der Ergebnisse der Nordic Trials und NOA-08 (Malmstrom et al., 2012; W. Wick et al., 2012) konnten im Jahr 2012 neue Therapiestandards für die ältere Patientengruppe definiert werden. Die Bestimmung des MGMT-Promotorstatus wurde bereits zu dieser Zeit als äußerst wichtig erachtet (Weller et al., 2012) und schließlich vier Jahre später auch in die Kriterien der WHO Klassifikation aufgenommen (David N. Louis et al., 2016). Diese Tatsache ist besonders für die Gruppe der älteren Betroffenen von Bedeutung, da deren Therapieentscheidungen maßgeblich aufgrund dieses Ergebnisses getroffen werden. So sollen Patienten mit fehlender Methylierung, ebenso wie jene mit unbekanntem MGMT-Status, eine alleinige hypofraktionierte Bestrahlung erhalten (A. Wick et al., 2020). Mehrere Studien zur hypofraktionierten Radiotherapie belegen, dass diese nicht weniger Wirkung als eine Bestrahlung mit 60 Gray in 30 Sitzungen zeigt (Malmstrom et al., 2012; Roa et al., 2004). Unterdessen soll in Fällen mit methyliertem MGMT-Promotor eine alleinige Chemotherapie mit Temozolomid an 5 von 28 Tagen oder eine Bestrahlung mit konkomitanter und adjuvanter Temozolomid-Behandlung zur Wahl stehen (A. Wick et al., 2020). Perry et al. untersuchten, ob sich die Gabe von TMZ zusätzlich zur hypofraktionierten Strahlentherapie bei älteren Patienten positiv auf die Überlebenszeit auswirkt. Durch eine Verlängerung des Overall Survival (OS) von 7,7 auf 13,5 Monate bei den MGMT-methylierten und von 7,9 auf 10 Monate bei Patienten mit nicht-

methyliertem MGMT-Promotor konnten die Autoren die Überlegenheit der kombinierten Therapie zeigen. Letztere Subgruppe verfehlte zwar die Signifikanz knapp, dennoch zeigt sich die Chemotherapie auch hier sinnvoll. Dass überdies die Lebensqualität bei beiden Gruppen ähnlich war, betont die Bedeutung des Therapieschemas. (Perry et al., 2017)

4 Problemstellung und Ziele der Arbeit

Das Glioblastoma multiforme - Generationen von Wissenschaftlern, Forschern und Onkologen haben sich bereits mit diesem häufigsten und zugleich bösartigsten aller Hirntumore befasst und dennoch, trotz aller Bemühungen und Versuche, bleibt diese Tumorentität bis heute unheilbar. Die Erkrankung ist für die betroffenen Patienten nicht nur unausweichlich letal und mindert die Lebensqualität enorm, sondern geht auch mit einer außerordentlich schlechten Prognose einher. Die durchschnittliche Zeit, die Patienten ab dem Tag der Diagnosestellung überleben, beträgt lediglich 14-16 Monate (Molinaro et al., 2020; Press et al., 2020; Sanai et al., 2011). Trotz verschiedener innovativer Therapieoptionen konnten diese Zahlen in den vergangenen Jahren nicht zufriedenstellend verbessert werden (Dolecek et al., 2012; Q. T. Ostrom et al., 2019; Quinn T. Ostrom et al., 2016). Aus diesem Grund ist es wichtig, unterschiedliche Therapieregime zu analysieren und einander vergleichend gegenüberzustellen. Es müssen mögliche prognostische und prädiktive Faktoren ermittelt und das Ausmaß ihres Einflusses auf das Überleben der Patienten untersucht werden.

Betrachtet man die verschiedenen Therapiekonzepte, so steht für die unter 65-Jährigen inzwischen die Kombination aus maximal möglicher Resektion und Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie als Standard fest (Stupp et al., 2005), wohingegen bei den älteren Patienten bis zum heutigen Tag kein einheitliches Therapieschema etabliert werden konnte. Das birgt die Gefahr einer Therapieauswahl begründet auf in der Person des Patienten oder des Arztes liegenden Bias. In der Vergangenheit wurde diese Patientengruppe vorwiegend schonend und eher sanft behandelt. Inzwischen wurde jedoch deutlich, dass auch ältere Menschen, soweit es ihr Allgemeinzustand zulässt, eine aggressivere Therapie durchaus verkraften, und ein Überlebensvorteil dadurch erwirkt werden kann. Obwohl steigendes Alter bei GBM-Patienten mit einer sinkenden Lebenserwartung korreliert (Johnson & O'Neill, 2012), und diese Patientengruppe auch aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung in höherem Alter von Bedeutung sein sollte, gibt es zurzeit noch immer zu wenige Informationen darüber, auf welche Art und Weise den älteren Glioblastompatienten am sichersten und effektivsten geholfen werden kann. Das liegt unter anderem in der Tatsache begründet, dass ältere Patienten oft aus praktischen Gründen aus Studien ausgeschlossen werden und sich der Fokus primär auf ein jüngeres Kollektiv richtet. Weiterhin ist zu bedenken, dass sich die Zahl der älteren

Patienten mit Glioblastom vom Jahr 2000 bis ins Jahr 2030 durch die alternde Bevölkerung in der westlichen Welt verdoppeln wird (Laperriere et al., 2013; Morgan et al., 2017). Daher beschäftigt sich diese Studie nun mit einem Patientenkollektiv, in welchem zum Zeitpunkt der Diagnose jeder Teilnehmer mindestens 65 Jahre alt war. Ziel ist es, die Datenlage bei dieser Patientengruppe zu verbessern und zu analysieren, welche Therapieprotokolle erfolgreicher waren und somit zu längerem Überleben führten.

Trotz der stetig verbesserten Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie kommt es bei der großen Mehrheit der Patienten zu einem Rezidiv. Dies ist unter anderem im infiltrativen Wachstum des Glioblastoms begründet, welches eine „komplette Resektion“ erschwert und immer wieder zu lokalen und auch entfernten Rezidiven führt. Interessant ist darum auch die Ermittlung des progressionsfreien Überlebens (PFS).

Die vorliegende Arbeit analysiert in einer retrospektiven Datenauswertung eine Kohorte von 181 Patienten, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2016 am Klinikum rechts der Isar in München aufgrund eines Glioblastoms operiert wurden. Es findet ein Vergleich der Ergebnisse mit der wissenschaftlichen Literatur statt. Verschiedene Therapieprotokolle werden ausgewertet und einander gegenübergestellt, und es wird deskriptiv und retrograd der Verlauf eines jeden Patienten mit GBM untersucht. Im Rahmen der Studie soll der Einfluss möglicher prognostischer Parameter auf das Gesamtüberleben, sowie das progressionsfreie Überleben ermittelt werden. Als primäre Endpunkte wurden somit die mediane Überlebenszeit und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit definiert.

Die Überlebenszeit ist festgelegt als die Zeitspanne zwischen dem ersten operativen Eingriff und der damit einhergehenden Histologie und Diagnose des Glioblastoms und dem Zeitpunkt des Todes. Gleichbedeutend mit dem Begriff Überlebenszeit sind auch „Overall Survival“ (OS), „Überleben“ und „Gesamtüberleben“. Diese Zeitspanne ist zentraler Gegenstand und primärer Endpunkt der Studie. Der Einfluss aller prognostischer Parameter wird an ihr gemessen. Die progressionsfreie Überlebenszeit (progressionsfreies Überleben) ist festgelegt als der Zeitraum zwischen der Diagnose des Glioblastoms, welche durch Operation und histologische Untersuchung ermöglicht wird, und der Feststellung eines Tumorprogresses.

5 Patienten und Methoden

5.1 Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektiv durchgeführte unizentrische Studie. Das ursprüngliche Datenmaterial stammt aus dem Archiv des Klinikums rechts der Isar in München (MRI) und umfasst die dort im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 unter der Diagnose „Bösartige Neubildung des Gehirns, ICD10: C71“ behandelten Patienten. Von dieser Gruppe waren initial Name, Geburtsdatum, Datum der Aufnahme und der Entlassung, sowie teilweise Informationen zu Modalitäten oder Gründen der Vorstellung wie „Ambulanter Besuch“, „Notfall“ oder „Fachrichtungswechsel“ vorhanden. Zunächst wurden die Patienten identifiziert, die zum Zeitpunkt der Vorstellung mindestens 65 Jahre alt waren. Nach dieser Selektion verblieben 372 Personen. Anschließend erfolgte der Ausschluss der Patienten mit anderen Gliomen, Metastasen oder Lymphomen sowie nachfolgend derjenigen, deren primäre Operation nicht am Klinikum rechts der Isar stattfand. Wenn es sich um die Resektion eines Rezidivs handelte und die erste Operation an einem anderen Klinikum erfolgte, wurden die Fälle somit nicht berücksichtigt. Ebenso konnten Patienten, die sich lediglich zur Einholung einer Zweitmeinung vorstellten, nicht eingeschlossen werden. Patienten, deren erster neurochirurgischer Eingriff am MRI stattfand und lediglich nachfolgende Operationen und Therapien an anderen Kliniken, konnten dagegen eingeschlossen werden. Auf diese Weise wurden 191 Patienten ausgeschlossen, es verblieben 181 Fälle. Das Patientenkollektiv wurde in Microsoft Office Academic Excel 2012 als Tabelle mit verschiedenen Variablen organisiert. Die Informationen zur Komplettierung dieser Tabelle wurden unter Sichtung der elektronischen Klinikdatenbanken (PACS/PKIS/SAP) und Archiven des MRI, insbesondere der Abteilungen für Neurologie, Strahlentherapie und Neurochirurgie in den Jahren 2017 und 2018 gesammelt. Da viele Patienten nach ihrer Behandlung am Universitätsklinikum MRI in München die weiterführenderen Therapien heimatnah durchführten, sich in anderen Kliniken, Rehabilitationseinrichtungen oder von niedergelassenen Onkologen weiterbehandeln ließen oder auch alternative Angebote in Anspruch nahmen, mussten zur Datenerhebung auch Informationen von extern herangezogen werden. Dazu wurden weiterbehandelnde Therapeuten und Ärzte ermittelt und zumeist telefonisch kontaktiert. Zur Ermittlung der Todesdaten, welche nicht aus den Akten ersichtlich waren, wurden ebenfalls Aussagen von niedergelassenen Ärzten, Kliniken, in erster Linie

jedoch auch Informationen der zuständigen Landesämter herangezogen. Hierzu wurden die entsprechenden Landesämter postalisch kontaktiert.

Zum Follow-up am MRI, bestehend aus klinischer Beurteilung und einer cranialen MRT-Aufnahme, wurden alle Patienten regelmäßig und im Abstand von maximal 3 Monaten eingeladen. Bei Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes, einer Anschlussheilbehandlung oder dem Wechsel in eine Klinik am Heimatort, nicht am Klinikum rechts der Isar gesehen werden konnten, wurden Informationen zum Follow-up durch Kontakt zu den weiter betreuenden Kollegen eingeholt.

Die Studie wurde in Einklang mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 durchgeführt. Es lag des Weiteren ein Ethikvotum der Ethikkommission der Technischen Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar, vor (TUM vote 5625-12).

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

5.2 Patientenkollektiv

Bei jedem Patienten wurden zahlreiche Variablen erhoben, um diese anschließend im Sinne der Fragestellung auszuwerten. Von Bedeutung war zunächst, neben dem Geburtsdatum und dem Geschlecht, das Alter am Tag der ersten Operation und damit am Tag der Diagnosestellung.

Alle Patienten mussten zum Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 65 Jahre alt sein. Zur Gegenüberstellung verschiedener Altersklassen wurden die Patienten in 4 Gruppen unterteilt: In der ersten Gruppe befinden sich alle Betroffenen im Alter von 65-69 Jahren, in Gruppe 2 von 70-74 Jahren, in Gruppe 3 von 75-79 Jahren und in der vierten Gruppe wurde der 80. Geburtstag bereits von jedem erlebt. Um die Ergebnisse besser mit der bekannten Literatur vergleichen zu können, wurde die Studienpopulation zudem in eine Gruppe der 65-74-Jährigen und eine der mindestens 75 Jahre alten Patienten unterteilt. Es wurden nur Patienten mit eindeutig diagnostiziertem Glioblastom eingeschlossen. Hierzu wurde die bei der Primäroperation gewonnenen Gewebeprobe am Institut für Neuropathologie der Technischen Universität München am MRI gemäß den Kriterien der WHO (David N. Louis et al., 2016) histologisch untersucht.

Des Weiteren wurden histologische Marker, im Speziellen der MGMT-Status und eine mögliche IDH-Mutation, siehe Kapitel 3.1.4 Molekulargenetische Veränderungen, dokumentiert. Letztere lässt sich unterteilen in „Wildtyp“, „mutiert“ und „unbekannt“, während der MGMT-Status „methyliert“, „nicht methyliert“ oder „unbekannt“ sein kann.

Bezüglich der durchgeführten Operationen wurde das Ausmaß der Resektion erfasst und definiert als „Biopsie“, „subtotal resection (STR)“ oder „gross total resection (GTR)“. Ein erneuter neurochirurgischer Eingriff zur Resektion des Tumorstests wurde nicht als eigenständige Operation gewertet, wenn dieser zeitnah im Abstand von weniger als 6 Wochen erfolgte.

Zur Ermittlung des Allgemeinzustands der Patienten wurde postoperativ der Karnofsky-Index erhoben. Hierbei handelt es sich um ein über viele Jahrzehnte erprobtes und validiertes Instrument zur Bewertung der Aktivität und Möglichkeit zur Selbstversorgung sowie Beurteilung der Lebensqualität der Patienten (Schag et al., 1984). Die Skala reicht von 100%, bei Fehlen von Einschränkungen, über eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes in Schritten von 10% bis hin zu 0%, entsprechend dem Tod. Um die Patienten gemäß ihres KPS in Kategorien zu unterteilen, wurden diejenigen mit einer Bewertung von maximal 40% als immobile Patienten in Gruppe 1 eingeordnet, Gruppe 2 enthält die mobilen, aber auf Hilfe angewiesenen Patienten mit einem Wert von 50% oder 60%, Gruppe 3 diejenigen mit 70% und 80% und Gruppe 4 schließlich Betroffene ohne oder mit nur minimalen Symptomen und somit einem Index von 90% oder 100%.

Die Tumorlokalisation wurde anhand der primären MRT-Bildgebung bestimmt und unterteilt sich in temporal, okzipital, frontal, zentral sowie im Balken befindlich und multilokulär.

Ein weiterer wichtiger Punkt betrifft die adjuvante Therapie. Bezüglich dieser Therapieentscheidung fällt dem Tumorboard am Klinikum rechts der Isar eine tragende Rolle zu. Mitglieder sind in der Neuroonkologie meist, wie auch am Klinikum rechts der Isar, Strahlentherapeuten, Neurochirurgen, Radioonkologen, Neuroradiologen, Neuroonkologen, Neurologen, Hämatonkologen und Neuropathologen. Tumorboards ermöglichen gemeinsame Entscheidungsfindung, Koordination von Behandlungen, Anleitung und Austausch über komplizierte Fälle und stellen ein Forum für Kommunikation dar (Snyder et al., 2017). Neben der Radiotherapie und Chemotherapie kommt auch eine Kombination dieser beiden Behandlungen in Form einer Radiochemotherapie zum Einsatz. Jede Therapie wurde hinsichtlich ihres Beginns, dem Ende und der Dauer, sowie verwendeter Dosen und Medikamente dokumentiert. Ebenso wurden aufgetretene Nebenwirkungen, Änderungen der angestrebten Therapie und deren

Gründe erfasst. Fiel die Entscheidung für keine dieser aktiven adjuvanten Therapien, sollte der Patient Best Supportive Care erhalten.

Ob die Patienten unter einer Aphasie litten und vor, während oder nach welchem Therapieschritt diese auftrat, wurde in der entsprechenden Variable dokumentiert. In einer dichotomen Variable wurde des Weiteren die Existenz einer Parese unabhängig vom Kraftgrad dem Fehlen derselbigen gegenübergestellt. Abstufungen hinsichtlich Mono- oder Hemiparesen erfolgten nicht.

Im Rahmen der Datenerhebung fand auch das Auftreten von Progressen Berücksichtigung. Definiert sind diese gemäß den RANO-Kriterien (Wen et al., 2010) als eine neue Läsion mit Anreicherung von Kontrastmittel oder die Größenzunahme von mehr als 25% einer bereits bekannten Läsion. Zu jedem Progress wurde die Lokalisation „lokal“, „distant“ oder „gemischt“ erfasst.

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Tag der Diagnose des Glioblastoms und dem Tag des ersten Progresses. Trat kein Progress ein, wurde stattdessen das Todesdatum zur Berechnung herangezogen. Angesichts der Problematik, dass bei einigen Patienten in den letzten Lebensmonaten kein MRT mehr angefertigt wurde und somit ein möglicherweise vorliegender Progress nicht hätte festgestellt werden können, sind all jene Patienten, die nicht mindestens in den letzten 3 Monaten vor ihrem Tod ein MRT ohne Zeichen eines Progresses oder eine Bildgebung im Rahmen einer Operation erhielten, von dieser Berechnung ausgeschlossen. Andernfalls bestünde die Gefahr, das progressionsfreie Überleben fälschlicherweise zu erhöhen, da möglicherweise aufgetretene Progresse vor dem Tod nicht erfasst und in die Statistik mit einbezogen werden konnten. Es wurde daher zur Berechnung des PFS eine Subgruppe aus dem Gesamtkollektiv gebildet. Diese besteht zum einen aus Patienten mit einem Progress und zum anderen aus Patienten ohne Progress, aber mit einer Bildgebung ohne Progressionshinweis in den letzten 3 Monaten vor ihrem Tod. Patienten, die „Lost to follow up“ waren oder weder Progress noch Todesdatum bekannt war, konnten nicht in diese Subgruppe eingeschlossen werden.

Auch die Salvage-Therapien (Therapie beim Rezidiv) wurden dokumentiert. Hierbei wurden nur jene Therapien als Salvage bezeichnet, die auf eine bereits abgeschlossene First-Line Therapie folgten. Wurde ein Patient beispielsweise schon direkt nach der Resektion und noch vor der Bestrahlung progredient, so wurde die darauffolgende Radiotherapie nicht als Salvage gewertet, da aufgrund des Progresses keine Therapieänderung oder ein Wechsel auf eine

Second-Line Therapie erfolgte, sondern der Progress innerhalb des Therapieblocks der First-Line Therapie auftrat und das geplante Therapieschema unverändert fortgesetzt wurde.

Der Beobachtungszeitraum dieser Studie endet am 28.02.2018. Bei Patienten, die zu diesem Stichtag noch lebten, wurde der Zeitpunkt des letzten Kontakts festgehalten, ansonsten endete der Beobachtungszeitraum mit dem Tod, dessen Datum dokumentiert wurde.

Die Nachbeobachtungszeit (das Follow-up) reicht vom letzten Therapietag entweder bis zum Tod des Patienten, seinem letzten Nachsorgetermin bzw. der letzten verlässlichen Information oder dem Ende des Beobachtungszeitraumes der Studie am 28.02.2018.

5.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form unter Anwendung der SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 27 (2020) des Softwareunternehmens IBM (International Business Machines Corporation) mit freundlicher Unterstützung von Frau Dr. Magdalene Ortmann. Zu Beginn der Auswertung bestand die Datenbank aus 181 Patienten mit jeweils 70 erfassten Variablen. Schlussendlich konzentrierte sich die daraufhin stattfindende statistische Auswertung jedoch auf einige wenige Variablen, die nach intensiver Recherche der Literatur und Aufbereitung der Daten als besonders relevant erachtet wurden. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde in allen durchgeführten Tests als signifikant angesehen.

5.3.1 Deskriptive Statistik

Am Anfang der statistischen Analyse steht die deskriptive Statistik, in deren Rahmen ein Überblick über das Patientenkollektiv und dessen Charakteristika gegeben und der Datensatz mit Hilfe statistischer Kennwerte beschrieben wurde.

Für den Vergleich von Aphasie und Parese jeweils prä- und postoperativ wurde eine Kreuztabelle erstellt und ein möglicher statistischer Zusammenhang mittels McNemar Test untersucht. Um zu überprüfen, ob das Alter und/oder der KPS der Patienten einen Einfluss auf die Entscheidung für BSC oder eine aktive adjuvante Therapie haben, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

5.3.2 Überlebenszeitanalyse

Die Analyse der Überlebenszeiten ist elementarer Bestandteil dieser Arbeit und wurde sowohl unter Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens als auch des Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Durch Einsatz des Kaplan-Meier-Verfahrens können Überlebenskurven unterschiedlicher Untergruppen erstellt und miteinander verglichen werden, während mit Hilfe des Regressionsmodells nach Cox der Effekt mehrerer zeitgleich einflussnehmender Variablen auf die Überlebenszeit der Patienten untersucht werden kann. Beide Verfahren berücksichtigen dabei den zeitlichen Verlauf. Im Unterschied zum Kaplan-Meier-Verfahren kann die Cox-Regression jedoch auch ein relatives Risiko zwischen den Stufen eines Merkmals untersuchen. (George et al., 2014; Ziegler et al., 2007b)

5.3.2.1 Kaplan-Meier-Verfahren

Zu Beginn der Analyse der Ereigniszeiten muss ein Startzeitpunkt und ein Ereigniszeitpunkt festgelegt werden. Die beobachtete Zeit, in diesem Fall die Überlebenszeit, entspricht der Zeitspanne zwischen diesen beiden Punkten. Das Datum der Diagnosestellung des Glioblastoms ist der Startzeitpunkt (Anfangsdatum). Dieses Datum entspricht dem der ersten Operation, da eine Diagnose nur durch Biopsie und histopathologische Untersuchung akzeptiert wurde. Der Zeitpunkt des Ereignisses wurde als Todesdatum definiert (Enddatum). Zum Ende unseres Beobachtungszeitraums am 28.02.2018 war noch nicht bei allen Patienten das erwartete Ereignis eingetreten, weshalb wir von dieser Gruppe nicht mehr Wissen besitzen als jenes, dass die Mitglieder dieser Gruppe bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt noch lebten und damit kein Ereignis eingetreten war; es handelt sich demnach um rechts zensierte Beobachtungen. Zudem konnten nicht alle Patienten bis zu ihrem Tod bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraums verfolgt werden, weshalb diese Patienten als „Lost to follow up“ definiert und zensiert wurden. Zusätzlich zu den Informationen der Patienten mit bekannter Lebenszeit wurden in dieser Studie auch die Daten dieser zensierten Patienten mit einbezogen.

Im Rahmen des Kaplan-Meier-Verfahrens wurden die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs und die Zeit des progressionsfreien Überlebens in der Subgruppe (siehe Kapitel 5.2 Patientenkollektiv) ermittelt und grafisch dargestellt. Es wurden zudem verschiedene Gruppenvergleiche durchgeführt, um die Überlebenszeiten in Abhängigkeit unterschiedlicher Faktoren zu untersuchen. Angegeben wurde stets das mediane Überleben mit Standardfehler und das 95%-Konfidenzintervall (KI). Mit Hilfe des Standardverfahrens in der Überlebenszeitanalyse für

Vergleiche zwischen Gruppen, dem Logrank-Test, wurde statistisch überprüft, ob sich das Mortalitätsrisiko zwischen den gebildeten Gruppen voneinander unterschied und ein entsprechender p-Wert angegeben (Ziegler et al., 2007a).

5.3.2.2 Cox-Regressionsanalyse

Die Vorhersagekraft der erhobenen Variablen bezogen auf das Gesamtüberleben der Patienten ab der Diagnosestellung des Glioblastoms wurde mit dem Cox-Regressionsmodell untersucht (Cox, 1992). Die Besonderheit dieses Modells liegt darin, dass auch zensierte Beobachtungen in die Analyse mit aufgenommen werden können. Zur Durchführung der Cox-Regressionsanalyse in SPSS muss zu Beginn ein Beobachtungszeitraum und ein interessierendes Ereignis festgelegt werden. Letzteres war der Status des Patienten, welcher entweder den Zustand „tot“ oder „lebt“ annimmt, während als beobachteter Zeitraum das Overall Survival, definiert als Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Tod des Patienten, ausgewählt wurde. Zunächst wurde eine univariate Analyse durchgeführt, welche überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem patientenbezogenen Faktor und dem Überleben besteht.

Um ein valides statistisches Ergebnis zu erhalten, ist es maßgebend, dass jeder Parameter für jeden Patienten vorhanden ist. Fehlte eine Information, so wurde dieser Fall in der entsprechenden Fragestellung nicht mit in die Berechnung mit einbezogen. Eine Übersicht der getesteten Parameter findet sich in Tabelle I. Die getesteten Variablen sind hier jeweils die einzige Einflussvariable im Modell. So kann der Einfluss dieser Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit getestet werden. Die angegebenen p-Werte erlauben eine Aussage darüber, ob die Unterschiede im Überleben der Patienten zufällig oder statistisch signifikant sind. Zusätzlich wurde das Hazard Ratio (HR) angegeben.

Parameter	Ausprägung
Geschlecht	männlich / weiblich
Alter bei Diagnose	In 4 Gruppen 65-69 / 70-74 / 75-79 / ≥ 80
KPS	In 4 Gruppen $\leq 40\%$ / 50-60% / 70-80% / 90-100%
Resektionsausmaß	Biopsie / STR /GTR
MGMT	Unmethyliert / methyliert/ unbekannt
Epileptische Anfälle	Keine/ fokal/ generalisiert/ Status/ Fehlend
Parese vor OP	Ja / nein
Parese nach OP	Ja / nein
Aphasie vor OP	Ja / nein
Aphasie nach OP	Ja / nein
R(Ch)Tx als erste adjuvante Therapie	durchgeführt / nicht durchgeführt

Tabelle 1: In die univariate Analyse eingeschlossene potenziell prognostische Parameter

Die darauffolgende multivariate Analyse beschreibt das Ausmaß des Einflusses mehrerer zeitlich gleichzeitig wirkender Variablen auf die Überlebenszeit, also den Einfluss einer Variablen auf das Überleben, während gleichzeitig auch die anderen Variablen ihren Einfluss ausüben. Dieses Verfahren berücksichtigt demnach auch die Wechselwirkungen der Faktoren untereinander. Hierfür wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter in das multifaktorielle Modell eingeschlossen.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Statistik

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasst 181 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2016 am Klinikum rechts der Isar in München aufgrund eines Glioblastoms erstmals operiert wurden. Die Studienpopulation setzte sich aus 97 Männern (53,6%) und 84 Frauen (46,4%) zusammen. Das mittlere Alter lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 74,76 ($\pm 6,28$) Jahren und unterschied sich zwischen den männlichen ($74,45 \pm 6,34$) und weiblichen ($75,12 \pm 6,23$) Patienten kaum. Die jüngste Person war 65,00 Jahre alt, die Älteste 90,84 Jahre. Die Gruppe der 65-69 Jahre alten Patienten machte 28,2% (51) der Gesamtpopulation aus, zwischen 70-74 Jahren lagen 43 Patienten (23,8%) und zwischen 75-79 Jahren 49 Personen (27,1%). 38 (21,0%) Patienten waren bereits 80 Jahre oder älter. Damit beinhalteten die ersten beiden Gruppen 94 (51,9%) und die letzten beiden 87 (48,1%) Patienten.

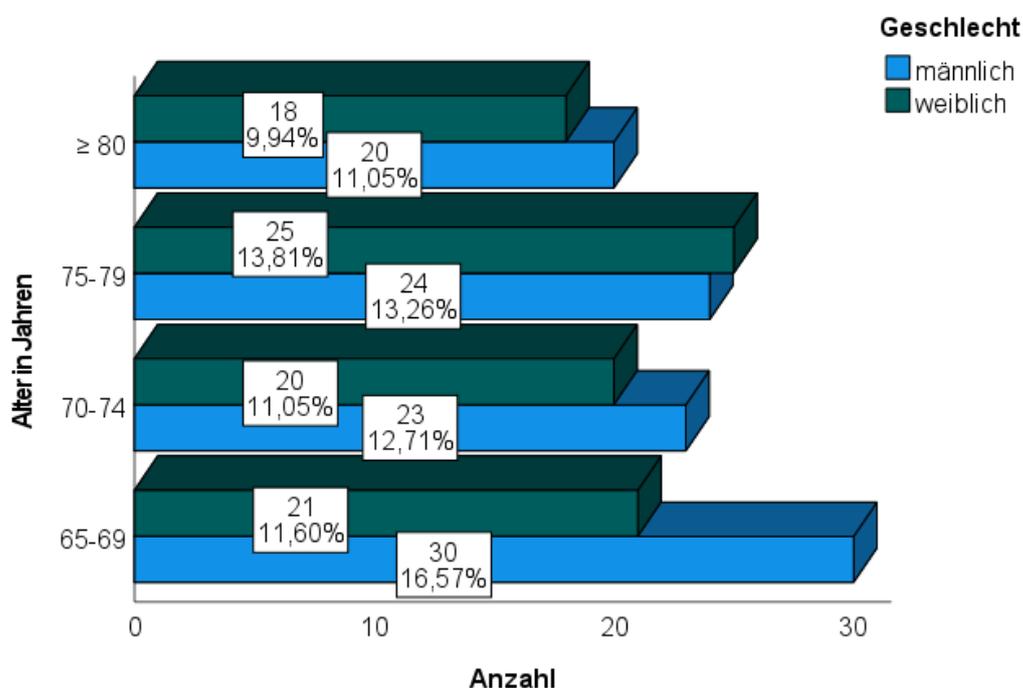


Abbildung 3: Altersstruktur der Geschlechter männlich und weiblich im Vergleich

Ebenso gleichmäßig verteilt waren die Werte für den postoperativ bestimmten Karnofsky-Index zwischen beiden Geschlechtern mit einem Durchschnitt von 73,71 ($\pm 16,60$) und 73,21 (\pm

16,95), woraus sich zusammengefasst ein Mittelwert von 73,48 ($\pm 16,72$) ergibt. Knapp ein Drittel ($n=59$, 28,7%) der Patienten präsentierte sich bei dieser ersten Untersuchung mit keinen oder nur geringen Symptomen (KPS im Bereich 100% und 90%), während 76 (42,0%) bereits unter ihrer Erkrankung litten und im Alltag eingeschränkt waren (KPS im Bereich 80% und 70%). 43 (23,8%) der beurteilten Patienten waren zu diesem Zeitpunkt zudem auf fremde Hilfe und Unterstützung angewiesen (KPS im Bereich 60% und 50%) und 10 (5,5%) Patienten mit einem KPS von $\leq 40\%$ waren bereits behindert bis schwerkrank.

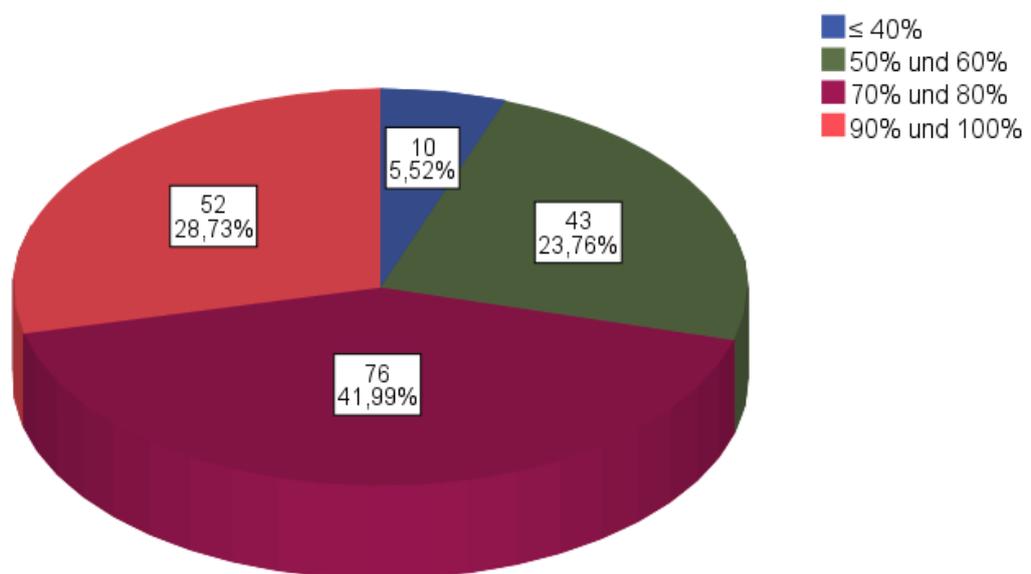


Abbildung 4: Karnofsky-Performance-Index des Gesamtkollektivs

Jeder Patient erhielt einen chirurgischen Eingriff mit histologischer Untersuchung des Gewebes zur Diagnosesicherung. Bei 33 (18,2%) der Primäroperationen handelte es sich um Biopsien, knapp die Hälfte (49,2%, $n=89$) waren inkomplette Resektionen und 59 (32,6%) komplette Resektionen. Operationen zur Resektion eines Tumorrests wurden nicht als eigenständige Therapie gewertet, wenn diese zeitnah im Abstand von weniger als 6 Wochen erfolgten. Meist fanden diese im Abstand weniger Tage statt, oft zunächst als Biopsie, um dann zu einer Resektion erweitert zu werden.

In 34 Fällen (18,8%) präsentierte sich das Glioblastom frontal, in 16 Fällen (8,8%) okzipital und in 14 Fällen (7,7%) zentral. Bei 93 Patienten und damit mehr als der Hälfte (51,4%) zeigte sich

der Tumor temporal. Des Weiteren fanden sich 6 Glioblastome (3,3%) im Balken lokalisiert und 18 (9,9%) mit einer multilokulären Verteilung.

Die molekulargenetische Analyse ergab in 111 Fällen (61,3%) einen IDH-Wildtyp, bei 70 Patienten (38,7%) blieb der IDH-Status unbekannt. Im Fall des MGMT-Promotors blieben dagegen sogar 80 Fälle (44,2%) unbekannt, 38 (21%) waren methyliert, 63 (34,8%) nicht methyliert. Vor Beginn der adjuvanten Therapie hatten 145 (80,1%) der untersuchten Patienten keinen epileptischen Anfall erlitten. Bei 12 (6,6%) wurde ein fokaler, bei 22 (12,2%) ein generalisierter Anfall beobachtet und eine Person entwickelte einen Status epilepticus. In einem Fall fehlte zu dieser Variablen eine eindeutige Angabe.

Eine Parese wurde präoperativ bei 76 (42,0%) Patienten diagnostiziert, 105 (58,0%) zeigten kein motorisches Defizit. Nach der Operation fehlte diesbezüglich in 47 Fällen eine verlässliche Information, bei 47 (35,1%) Patienten konnte eine Parese festgestellt werden, bei 87 (64,9%) hingegen nicht. Werden nur die 134 Fälle betrachtet, in denen sowohl für prä- als auch für postoperativ Informationen vorhanden sind, so wurde präoperativ bei 54 Patienten eine Parese diagnostiziert. Bei 39 davon bestand diese auch postoperativ, bei 15 konnte sie postoperativ nicht mehr festgestellt werden. Unterdessen entwickelte sich bei 8 Patienten eine vorher nicht existente Parese. Somit konnte insgesamt keine signifikante Veränderung in der Häufigkeit des Auftretens von Paresen im Vergleich von prä- zu postoperativ festgestellt werden ($p=0,21$).

Vor der Operation litten 52 (28,7%) Patienten unter einer Aphasie, 129 (71,3%) dagegen nicht. Postoperativ fehlte die entsprechende Information bei 47 Personen, in 29 (21,6%) Fällen bestand die Diagnose, in 105 (78,4%) nicht. Nur die 134 Fälle einschließlich, die sowohl für den prä- als auch den postoperativen Zustand dokumentiert sind, bestand eine Aphasie präoperativ in 38 Fällen, wovon 26 bestehen blieben und sich 12 nicht mehr nachweisen ließen. Bei 3 Patienten trat die Aphasie nach der Primäroperation erstmals auf. Somit kam es nach der Operation insgesamt zu einer signifikanten Verbesserung des aphasischen Symptombildes ($p=0,035$).

Die Patientencharakteristika der Gesamtuntersuchungsgruppe inklusive Alter, Geschlecht, postoperativer Karnofsky-Index, Resektionsausmaß, Lokalisation, MGMT- und IDH-Status, Ausprägung der epileptischen Anfälle sowie Parese und Aphasie vor und nach der Operation werden in Tabelle II aufgezeigt.

Charakteristika	Anzahl (n)	Gültige Prozenzte
Geschlecht		
Männer	97	53,6
Frauen	84	46,4
Alter 74,76 ± 6,28		
65-69	51	28,2
70-74	43	23,8
75-79	49	27,1
≥ 80	38	21,0
KPS 73,48 ± 16,2		
90-100	52	28,7
70-80	76	42,0
50-60	43	23,8
≤ 40	10	5,5
Resektionsausmaß		
Biopsie	33	18,2
STR	89	49,2
GTR	59	32,6
Lokalisation		
Frontal	34	18,8
Okzipital	16	8,8
Temporal	93	51,4
Zentral	14	7,7
Balken	6	3,3
Multilokulär	18	9,9
IDH		
Wildtyp	111	61,3
Unbekannt	70	38,7
MGMT		
Unmethyliert	63	34,8
Methyliert	38	21,0
Unbekannt	80	44,2

Charakteristika	Anzahl (n)	Gültige Prozente
Epileptische Anfälle		
Keine	145	80,6
Fokal	12	6,7
Generalisiert	22	12,2
Status	1	0,6
Fehlend	1	
Parese vor Operation		
Nein	105	58,0
Ja	76	42,0
Parese nach Operation		
Nein	87	64,9
Ja	47	35,1
Fehlend	47	
Aphasie vor Operation		
Nein	129	71,3
Ja	52	28,7
Aphasie nach Operation		
Nein	105	78,4
Ja	29	21,6
Fehlend	47	

Table II: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs (n=181)

Nach der Primäroperation teilt sich die Kohorte in Patienten, die BSC erhielten und diejenigen, die sich einer Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie unterzogen. Bei 47 Patienten (26,0%) fiel die Entscheidung für BSC. Diese Subgruppe wies im Vergleich zu den Patienten, die eine aktive Weiterbehandlung erhielten, durchschnittlich einen geringeren KPS (64,68 vs. 76,57, $t_{(179)} = 4,403$, $p < 0,001$) und ein höheres Alter (76,86 vs. 74,02, $t_{(179)} = 2,71$, $p = 0,007$) auf.

Wie in Abbildung 5 zu sehen erhielten 72 Patienten (39,8%) eine Radiotherapie, 7 (3,9%) eine Chemotherapie und 55 (30,4%) eine kombinierte Therapie.

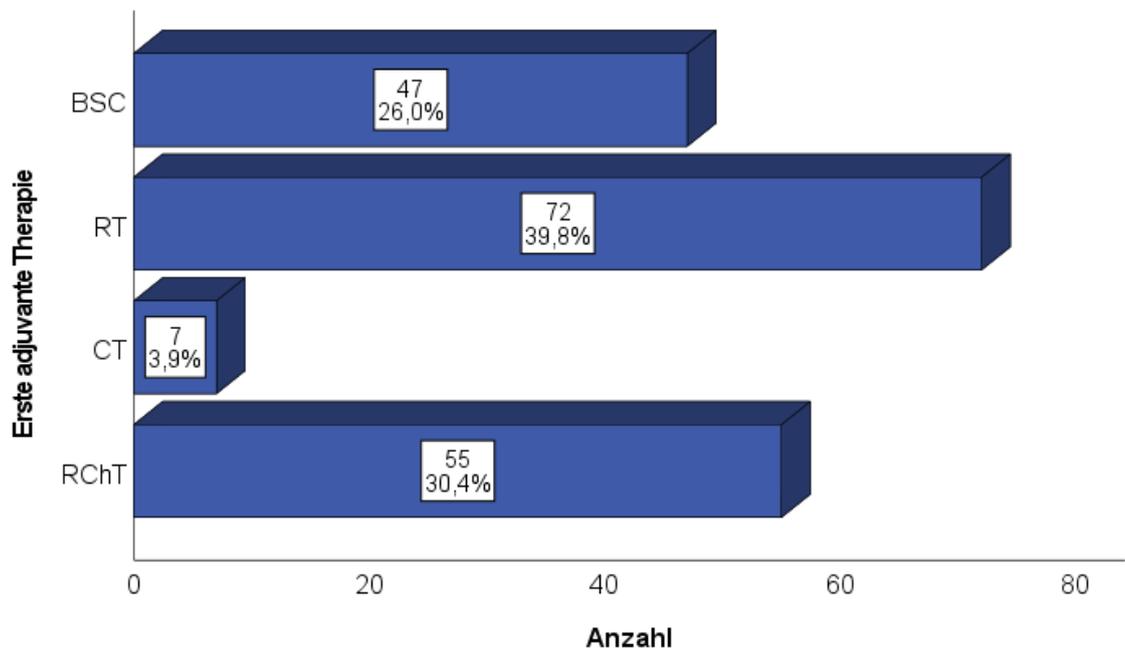


Abbildung 5: Erste adjuvante Therapie nach der Operation

Die Radiotherapie konnte auf zwei verschiedene Arten erfolgen: zum einen in Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy, die sich zu einer Gesamtdosis von 54-60 Gy aufsummierten. Hierbei kam es aufgrund von einem sich verschlechternden Allgemeinzustand, neu aufgetretenen beeinträchtigenden neurologischen Defiziten oder aufgrund des Patientenwunsches in einigen Fällen zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie bei bisher erreichten Gesamtdosen zwischen 8 Gy und 48 Gy. Zum anderen bestand die Möglichkeit einer hypofraktionierten Therapie mit Einzeldosen zwischen 2,5 und 3 Gy und einer Gesamtdosis von 35-45 Gy. Auch hier kam es in seltenen Fällen zu Abbrüchen aus den bereits genannten Gründen. Informationen zur erhaltenen Einzeldosis fehlten in 28 Fällen, zur Gesamtdosis in 5 Fällen. Davon überschritten sich 4 Fälle, in denen zu beiden Dosen keine Daten zu erhalten waren.

Die Chemotherapie als erste adjuvante Therapie wurde bei jedem der 7 beobachteten Fälle mit TMZ in jeweils 4-6 Zyklen durchgeführt. Abgebrochen wurde in einem Fall wegen eines aufgetretenen Progresses.

Wurde die kombinierte Radiochemotherapie als erste adjuvante Therapieform gewählt, so erfolgte sie ähnlich der Mono-RT in 1,8-2 Gy und 54-60 Gy oder 2,5-5 Gy und 35-45 Gy Schemata, wobei hier letztere nur in zwei Fällen gewählt wurde. In 18 Fällen fehlte die Information zur Einzeldosis, in 10 zur Gesamtdosis. 8-mal überschritten sich diese fehlenden Daten und es ist somit keine der Dosen bekannt und die Fraktionierung der Bestrahlung nicht abzulesen. Die konkomitant verabreichte Chemotherapie erfolgte mit TMZ 75mg/m² KOF in zumeist 6 Zyklen. Teilweise musste die Therapie nach 2, 4 oder 5 Zyklen aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, kritischen Laborwerten oder auf Wunsch des Patienten vorzeitig abgebrochen werden. Im Anschluss an die Radiochemotherapie erfolgte in 18 Fällen keine weitere aktive Therapie, in 5 Fällen eine Operation, in einem Fall eine Bestrahlung, in einem Fall eine weitere Radiochemotherapie und in 30 Fällen die adjuvante Chemotherapie. Gründe, weswegen sich die adjuvante Chemotherapie nicht, wie nach dem Stupp-Schema geplant, an die konkomitante Chemotherapie anschloss, waren zwischenzeitlich aufgetretene Progresse, auf die eine Salvage-Therapie folgte, Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapie oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten, woraufhin sich für BSC entschieden wurde. Im Falle der planmäßigen Durchführung wurde die Verabreichung von TMZ in einer Dosis von 150mg/m² KOF begonnen und, falls nach Laborkontrolle und Verträglichkeit möglich, auf 200mg/m² KOF gesteigert und nach dem 5/28 Tage-Schema verabreicht. Auch hier konnten, ähnlich der Mono-ChT und der konkomitanten ChT, nicht immer die geplanten 6 Zyklen beendet werden. In einem Fall wurde die Therapie auf 9 Zyklen nach gleichem Schema erweitert.

Bei 74 (40,9%) Patienten wurde ein Progress nach den RANO-Kriterien, siehe Kapitel 3.3.5 Rezidivtherapie, diagnostiziert. 43 (58,1%) erhielten eine Salvage-Therapie. Hierbei wurde, wie im Kapitel 5.3.1 Deskriptive Statistik beschrieben, eine Therapie allerdings nur als Salvage gewertet, wenn zuvor eine First-Line Therapie abgeschlossen wurde. In der Mehrzahl der behandelten Progresse wurde entweder zu einer alleinigen Resektion (n=10, 13,5%) oder zu einer Resektion gefolgt von einer Chemotherapie (n=12, 16,2%) gegriffen. Zudem erhielten je 2 Betroffene (je 2,7%) eine OP mit anschließender RT oder RChT, sowie 5 Personen (6,8%) eine Mono-Radiotherapie und 8 Patienten (10,8%) eine Mono-Chemotherapie. Der kombinierten RChT unterzogen sich 4 Patienten (5,4%). In 24 Fällen und damit 13,3% des Gesamtkollektivs und 32,4 % der Patienten mit erstem Progress kam es zu einem zweiten Progress. Hier

entschieden sich die Hälfte der Patienten (n=12, 50%) für eine Therapie, jeweils 2 (jeweils 8,3%) für eine OP, eine OP mit adjuvanter ChT oder eine RT. Die anderen 6 Behandelten (25%) erhielten eine systemische Chemotherapie. Ein dritter Progress wurde bei 8 Patienten (4,4% des Gesamtkollektivs bzw. 33,3% der Patienten mit zweitem Progress) dokumentiert und bei 5 (62,5%) davon behandelt. Bei 3 Patienten (37,5%) erfolgte die Behandlung mit einer Bestrahlung und bei je einem (je 12,5%) mit Resektion oder Chemotherapie. Zwar erlitten 3 Patienten auch einen vierten Progress, doch wurde dieser in keinem der Fälle therapiert. Eine Übersicht dieser Zahlen findet sich in Tabelle III.

Therapie	1. Progress	2. Progress	3. Progress	4. Progress
	n / %	n / %	n / %	n / %
Keine	31 / 41,9	12 / 50	3 / 37,5	3 / 100
OP	10 / 13,5	2 / 8,3	1 / 12,5	
OP + ChT	12 / 16,2	2 / 8,3		
OP + RT	2 / 2,7			
OP + RChT	2 / 2,7			
RT	5 / 6,8	2 / 8,3	3 / 37,5	
ChT	8 / 10,8	6 / 25,0	1 / 12,5	
RT + ChT	4 / 5,4			
Summe	74	24	8	3

Tabelle III: Darstellung und Anzahl des ersten, zweiten, dritten und vierten Progresses mit Salvage-Therapie

Abbildung 6 zeigt die Lokalisation des ersten Progresses. Der Progress präsentierte sich am häufigsten (n=43, 60,6%) lokal, also im Bereich des Resttumors oder der Resektionshöhle. In 4 Fällen (5,6%) wurde der Progress distant diagnostiziert, bei 24 Patienten (33,8%) zeigte sich ein gemischtes Bild. In 3 Fällen fehlten entsprechende Informationen.

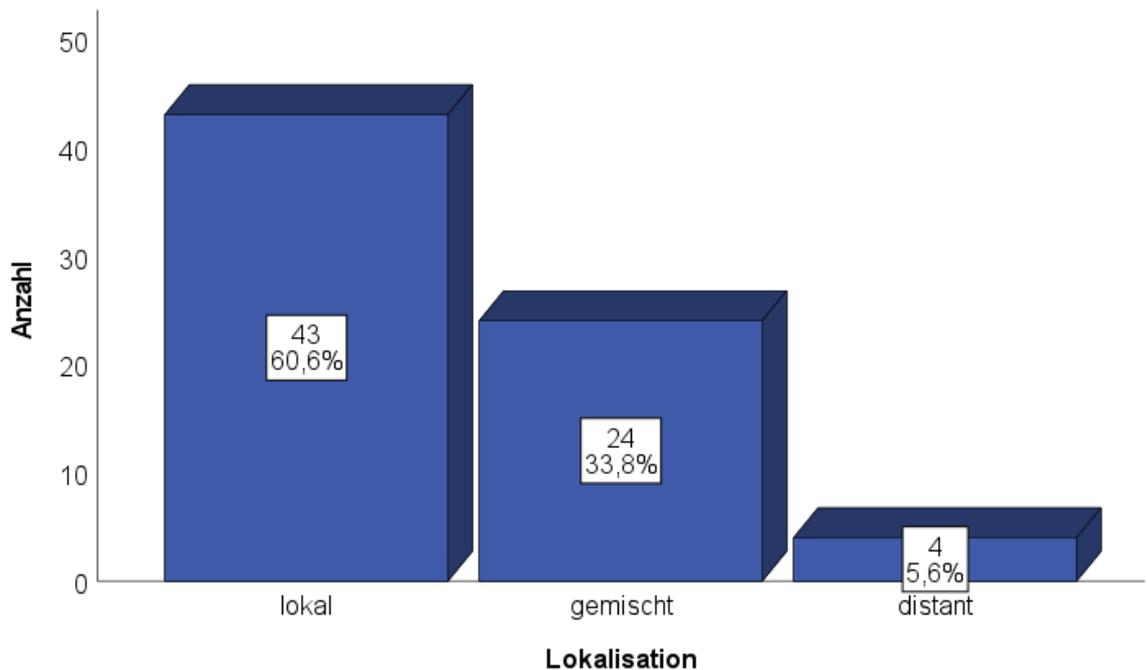


Abbildung 6: Lokalisation des ersten Progresses

6.2 Überlebenszeitanalyse

6.2.1 Gesamtüberleben

Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 161 (89,0%) der 181 beobachteten Patienten verstorben und 13 (7,2%) noch am Leben. Das Follow-up betrug im Mittel 4,99 Monate. 7 (3,9%) Patienten waren Lost to follow-up, da drei Personen ins Ausland und zwei nach unbekannt verzogen waren und bei zwei Patienten eine Auskunftssperre bei den zuständigen Standesämtern bestand. Demnach wurden 20 Patienten (11,0%) zensiert in die Analyse mit einbezogen.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs betrug $6,34 \pm 0,36$ Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von [5,64; 7,05]. Nach 6 Monaten lebten noch $51,8 \pm 3,8$ % [44,4; 59,6] der Patienten. Die Ein- und Zwei- Jahres-Überlebensrate lag bei $26,9 \pm 3,4$ % [20,2; 33,6] und $8,3 \pm 2,3$ % [3,8; 12,8]. Die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 7 dargestellt.

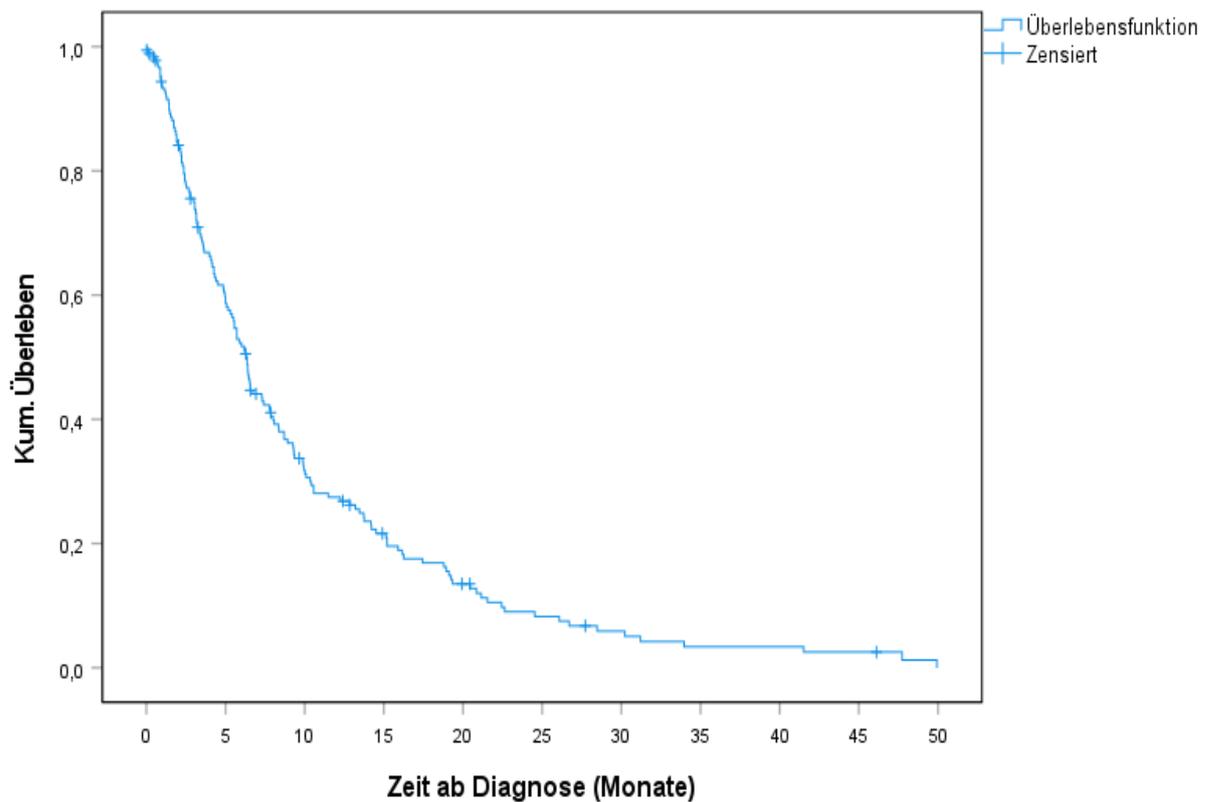


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs

6.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben für die entsprechende Subgruppe von 126 Patienten (siehe Kapitel 5.2 Patientenkollektiv) betrug $2,99 \pm 0,17$ Monate [2,65; 3,33]. Im Median erlitt die untersuchte Patientengruppe demnach nach knapp 3 Monaten das erste Rezidiv. Nach 6 Monaten hatten $25,4 \pm 3,9$ % [17,8; 33,0] der Patienten noch nicht die Diagnose eines Progresses erhalten. Die Ein- Jahresrate für progressionsfreies Überleben lag bei $7,9 \pm 2,4$ % [3,2; 12,6]. Veranschaulicht sind diese Daten in Abbildung 8.

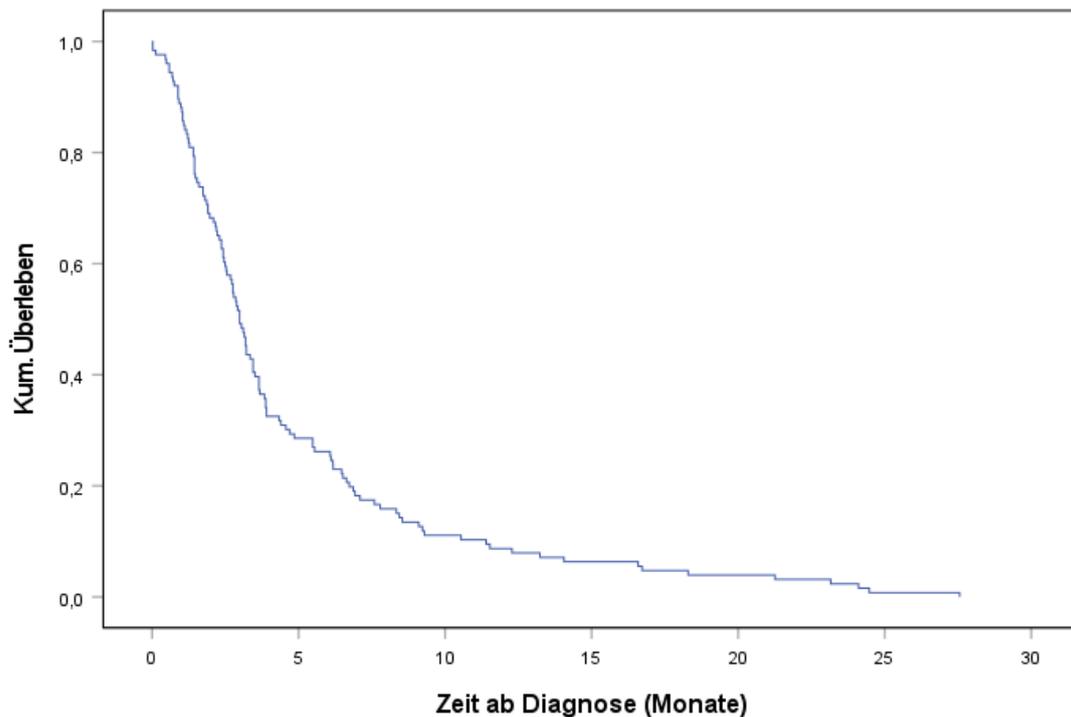


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben der Subgruppe

6.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Um das Überleben in Abhängigkeit vom Alter zu untersuchen, wurden die vier gebildeten Altersgruppen betrachtet und deren Überlebenszeiten miteinander verglichen. Bei den 65-69-Jährigen betrug die mediane Überlebenszeit $10,09 \pm 3,44$ Monate [3,34; 16,83], in der Gruppe der 70-74 Jahre alten Patienten $10,35 \pm 2,00$ Monate [6,36; 14,33] und die 75-79-Jährigen überlebten im Median $5,72 \pm 0,77$ Monate [4,20; 7,23]. In der letzten Gruppe, der über 80-Jährigen, lag das mediane Überleben bei $3,06 \pm 0,53$ Monaten [2,02; 4,09]. Diese Daten sind in Abbildung 9 veranschaulicht. Hervorzuheben ist ein hoch signifikanter Unterschied, der sich über die vier Altersgruppen hinweg ergibt ($p < 0,001$).

Vergleicht man nur die unter 75-Jährigen mit den mindestens 75 Jahre alten, so ergibt sich ein medianes Überleben von $10,35 \pm 2,40$ Monaten [5,64; 15,06] vs. $4,34 \pm 0,63$ Monaten [3,12; 5,57] und der Unterschied zeigt sich im Logrank-Test als hochsignifikant ($p < 0,001$). Zu sehen ist der dazugehörige Graph in Abbildung 10.

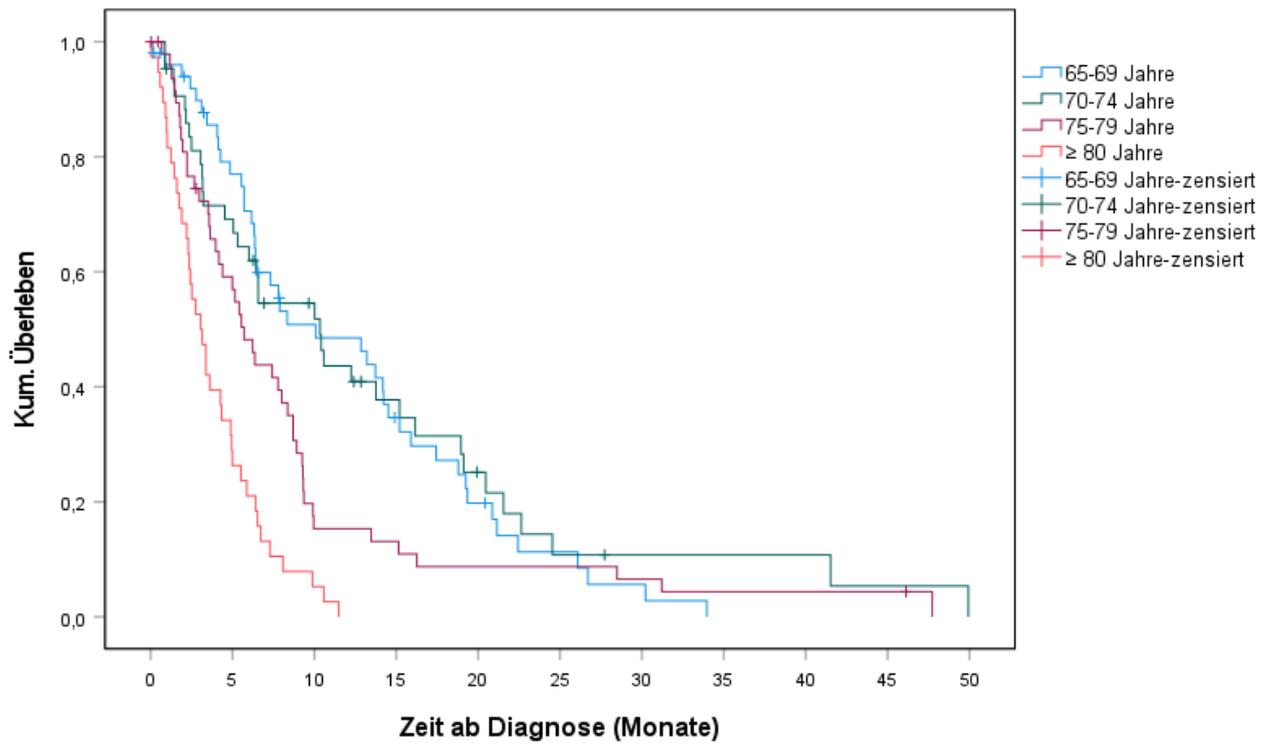


Abbildung 9: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter, unterteilt in 4 Gruppen

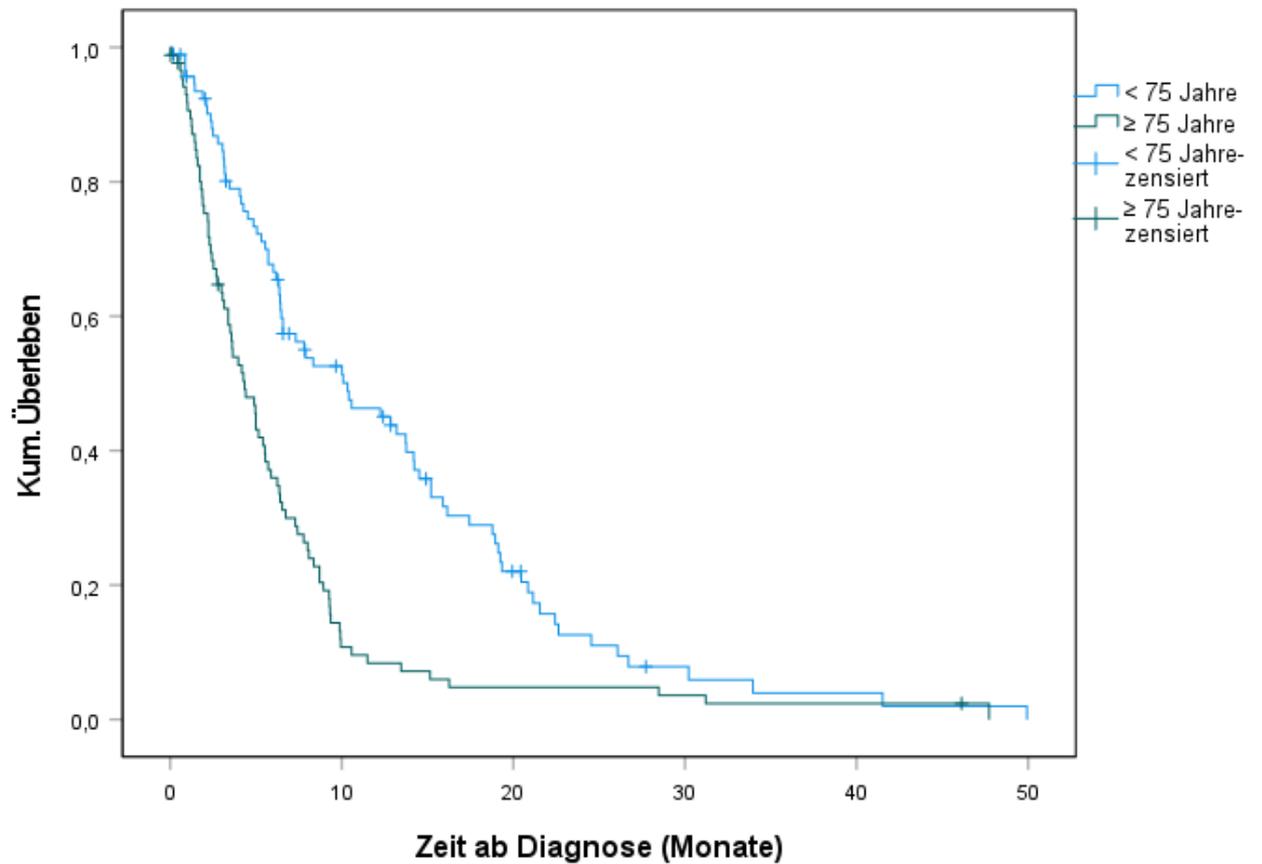


Abbildung 10: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter, unterteilt in 2 Gruppen

In der univariaten Analyse der Cox-Regression erwies sich die Variable Alter als hochsignifikanter Prädiktor ($HR \geq 0,920$ und $p \leq 0,001$) für das Überleben der Glioblastompatienten. Mit steigendem Lebensalter verschlechterte sich die überlebensbasierte Prognose. Im Einzelnen zeigte sich das Risiko zu versterben von der jüngsten Altersgruppe (65-69 Jahre) zur Subgruppe der 70-74-Jährigen um 8% verringert, der Effekt war jedoch nicht signifikant ($p=0,72$). Einen Trend zur Signifikanz zeichnete sich mit $p=0,055$ im Vergleich der jüngsten Patienten zur Gruppe der 75-79 Jahre alten Patienten ab. Letztere hatten ein 1,52-fach höheres Risiko zu versterben. Bei der ältesten Gruppe (≥ 80 Jahre) ließ sich sogar ein 3,68-fach höheres Sterberisiko bei einer eindeutigen Signifikanz von $p < 0,001$ feststellen.

Auch in der Betrachtung des Alters als dichotomisierte Variable zeigte sich ein hochsignifikanter Effekt ($p < 0,001$) bei einer Erhöhung des Sterberisikos um das 2,11-fache bei Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten die 75 Jahre oder älter sind im Vergleich zu den unter 75-Jährigen.

6.2.4 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Unterteilt nach Männern und Frauen ergaben sich, wie in Abbildung 11 zu sehen, für die männliche Gruppe mediane Überlebenszeiten von $5,88 \pm 0,69$ Monate [4,52; 7,24] und für die weiblichen Teilnehmer $6,53 \pm 1,14$ Monate [4,31; 8,77]. Der Unterschied der beiden Gruppen war dabei nicht signifikant ($p=0,599$).

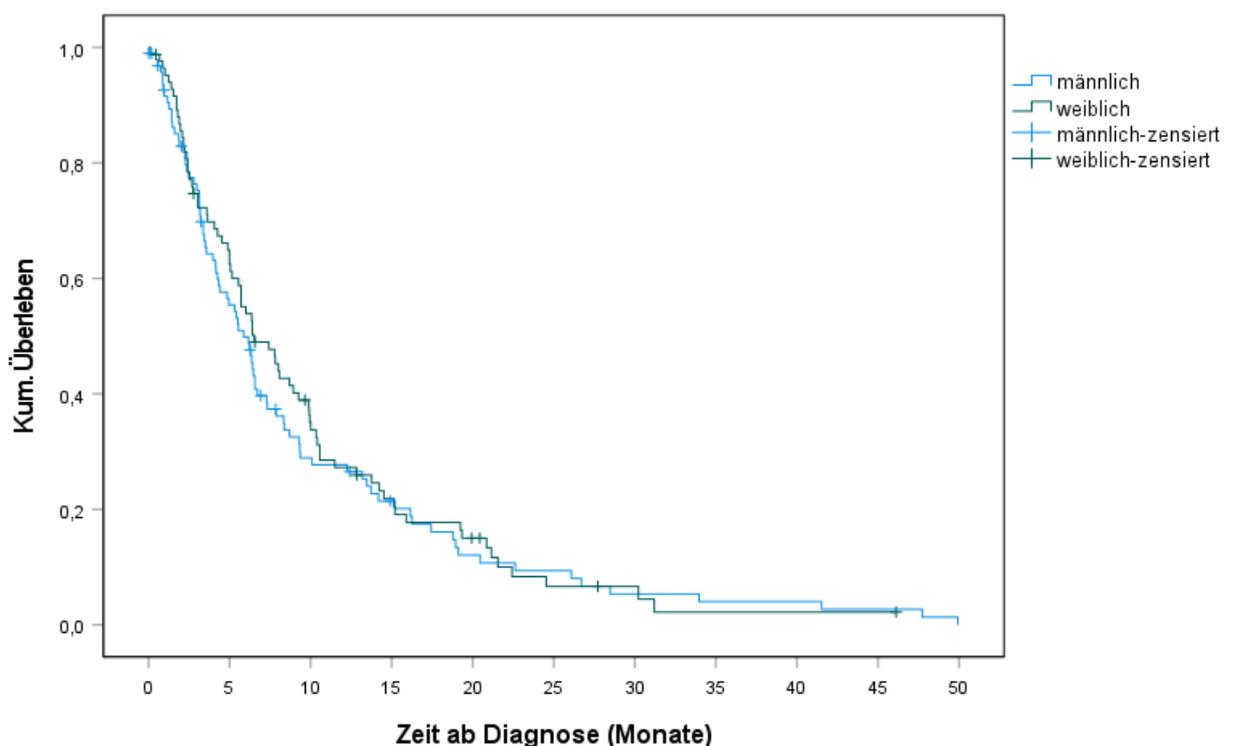


Abbildung 11: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei univariater Betrachtung innerhalb der Cox-Regression zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (HR=0,920 und p=0,600).

6.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Bei der Überlebenszeitanalyse bezogen auf den Allgemeinzustand ergab sich folgende Aufteilung: Die Gruppe mit KPS $\leq 40\%$ überlebte im Median $2,37 \pm 0,81$ Monate [0,77; 3,96], die Patienten, denen ein KPS von 50-60% attestiert wurde, $3,52 \pm 0,46$ Monate [2,55; 4,49] und ein medianes Überleben von $6,76 \pm 0,76$ Monate [5,24; 8,24] errechnete sich bei den KPS-Werten 70% und 80%. Am längsten überlebten Patienten mit einem KPS von 90% und 100% mit $8,38 \pm 1,60$ Monaten [5,25; 11,51]. Graphisch dargestellt sind die Werte in Abbildung 12. Im Logrank-Test erwiesen sich die Unterschiede gruppenübergreifend als signifikant (p=0,005).

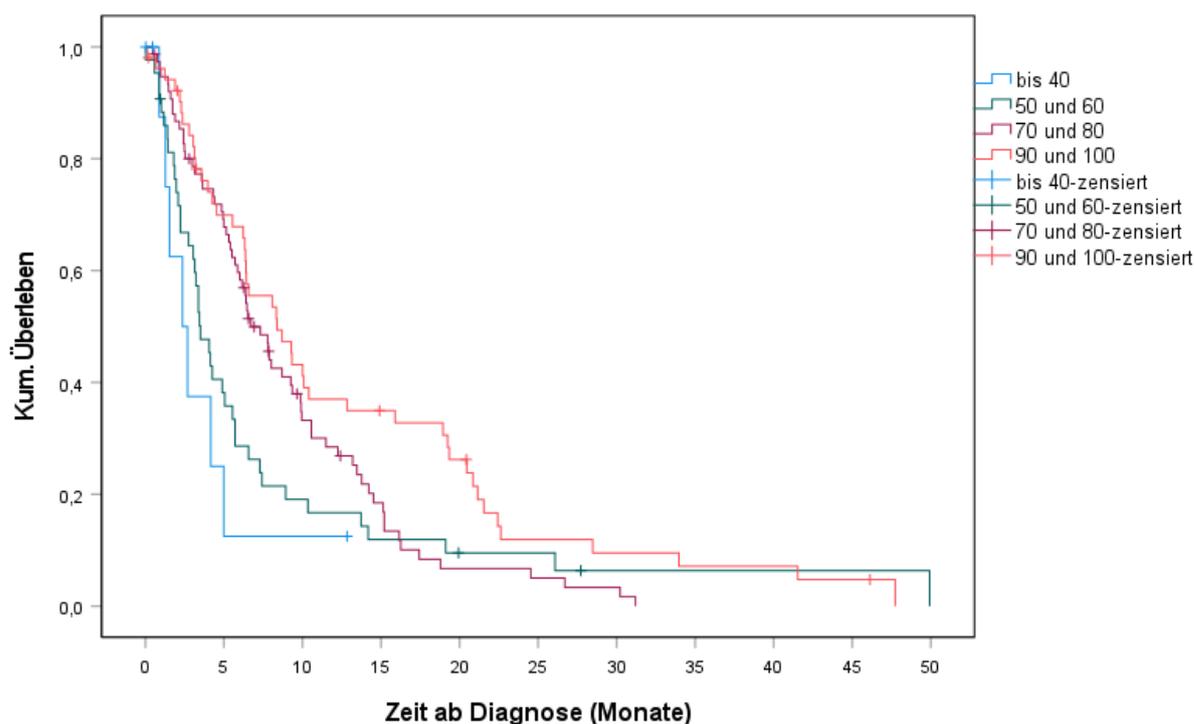


Abbildung 12: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom KPS

Der KPS hatte einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Stieg der KPS von $\leq 40\%$ auf 50% oder 60%, so verringerte sich das Risiko zu versterben auf das 0,57-fache. Dieser Effekt war allerdings nicht signifikant (p=0,174). Stieg der KPS hingegen auf 70% oder 80%, so ließ sich eine signifikante (p=0,038) Risikoverringerung auf das 0,44-fache feststellen. Bei den KPS-Werten

90% und 100% sogar auf das 0,31-fache ($p=0,05$). Insgesamt ist der KPS demnach ein positiver Prädiktor, denn je höher der KPS, desto höher auch die Überlebenschancen.

6.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

In Abbildung 13 ist die Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der bei der Primäroperation durchgeführten Resektion zu sehen. Die Patienten, die eine Biopsie erhielten, überlebten mit $3,38 \pm 0,30$ Monaten [2,79; 3,98] im Median am kürzesten und diejenigen mit GTR im Median am längsten: $6,74 \pm 1,46$ Monate [3,87; 9,60]. Dazwischen befinden sich die STR-Patienten mit $6,41 \pm 1,02$ Monaten [4,41; 8,40]. Diese gruppenübergreifenden Unterschiede waren mit einem p-Wert von 0,001 hochsignifikant.

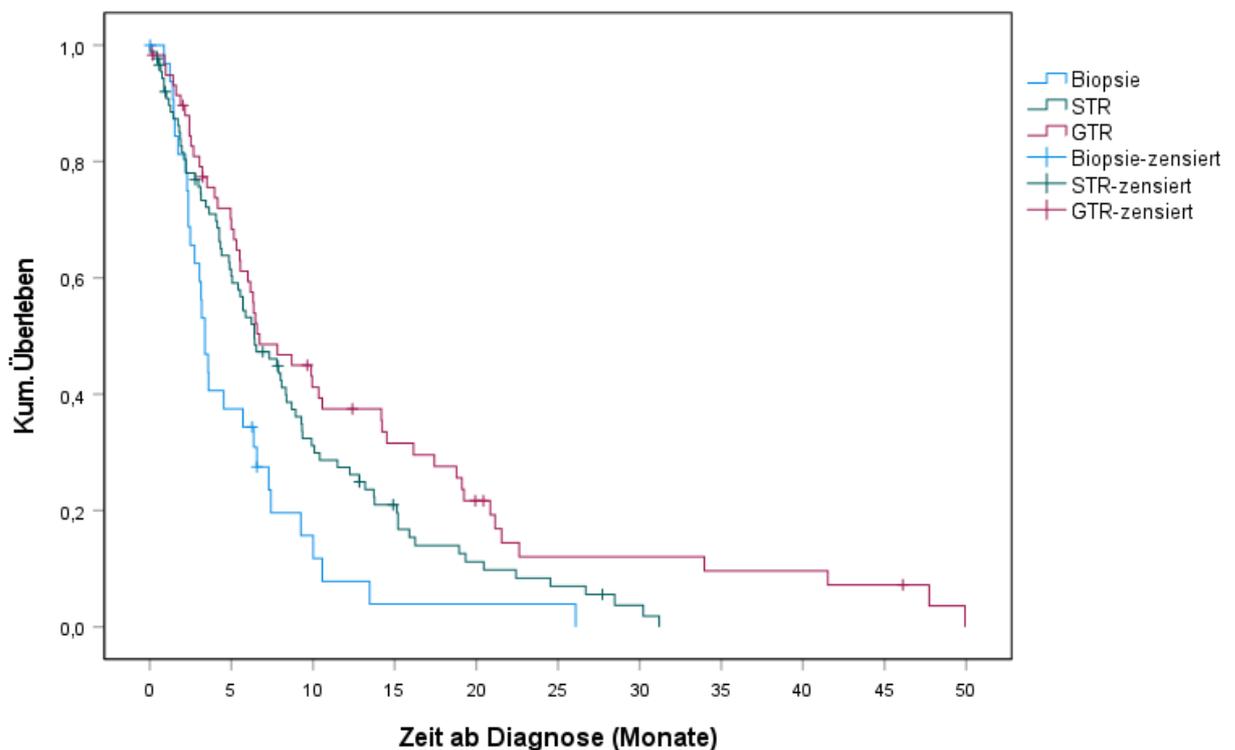


Abbildung 13: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Der Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben erwies sich als signifikant. Mit steigendem Anteil entfernter Tumormasse verringerte sich das Risiko zu versterben. Wurde statt einer Biopsie eine STR vorgenommen, so sank das Sterberisiko auf das 0,6-fache ($HR=0,600$, $p=0,019$), bei einer GTR auf das 0,42-fache ($HR=0,419$, $p<0,001$).

6.2.7 Überleben in Abhängigkeit vom MGMT-Promotorstatus

Zur Evaluation der Abhängigkeit des Überlebens vom MGMT-Promotorstatus wurde die Überlebenskurve der Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor mit der der Patienten ohne Methylierung verglichen (siehe Abbildung 14). Erstere hatten ein medianes Überleben von $9,92 \pm 1,40$ Monaten [7,18; 12,67], Letztere von $5,72 \pm 1,08$ Monaten [3,60; 7,84]. Die berichtete Differenz zeigte ein Signifikanzniveau von $p = 0,016$.

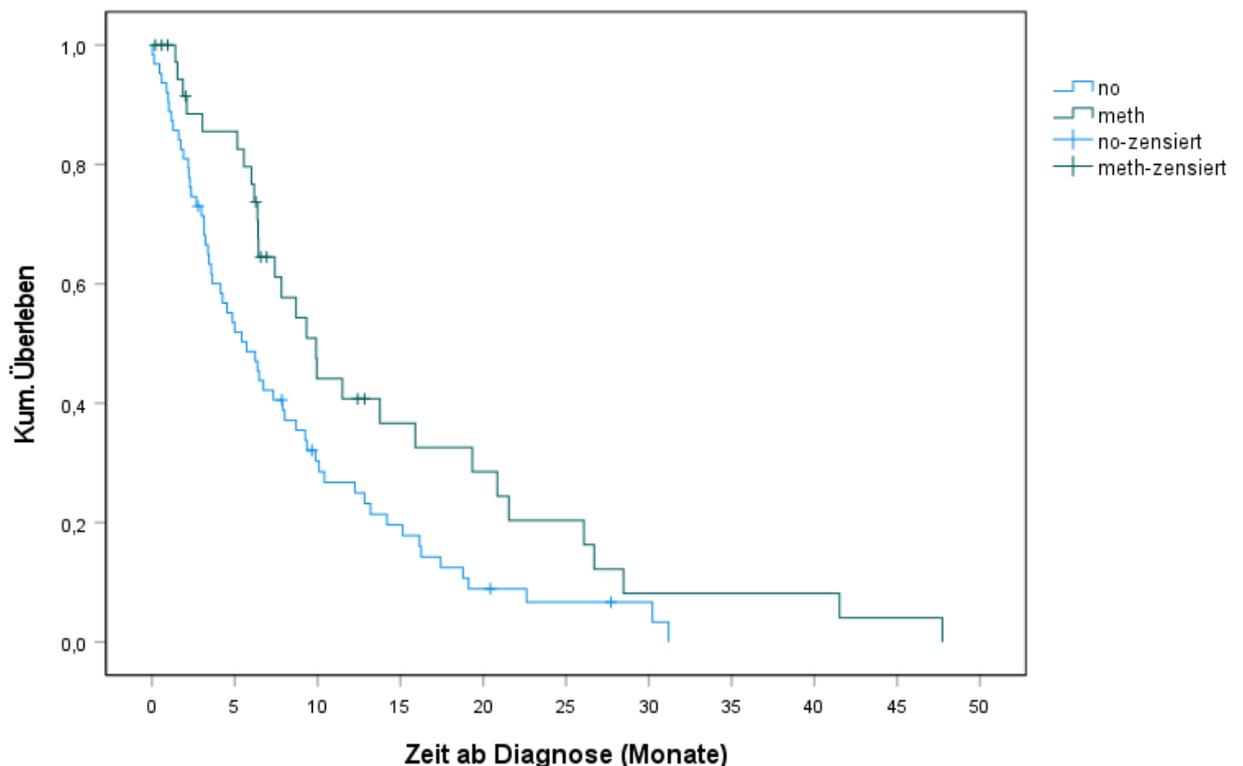


Abbildung 14: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom MGMT-Promotorstatus

Dies bestätigte sich in der Cox-Regression, in der sich der MGMT-Promotorstatus als hochsignifikanter Prädiktor erwies. Im Vergleich zu den Patienten ohne Methylierung verringerte sich das Risiko zu versterben bei methyliertem MGMT-Promotor um 43% (HR = 0,572, $p = 0,017$).

6.2.8 Überleben in Abhängigkeit von epileptischen Anfällen

Der Einfluss von vor der adjuvanten Therapie aufgetretenen epileptischen Anfällen auf das Überleben kann wie folgt beschrieben werden: Die 145 Patienten ohne epileptische Anfälle überlebten im Median $5,88 \pm 0,42$ Monate [5,06; 6,71]. Bei den Patienten, bei denen bereits vor der Operation ein fokaler Anfall beobachtet wurde, ergab sich ein medianes Überleben von $13,47 \pm 5,95$ Monate [1,81; 25,13]. Diese Gruppe bestand aus 12 Personen. Bei einem präoperativ stattgefundenen generalisierten Anfall überlebten die 22 Betroffenen im Median $6,47 \pm 1,57$ Monate [3,39; 9,55]. Da bei nur einer Person ein Status epilepticus aufgetreten ist, sind diesbezüglich bis auf das OS von 4,90 Monaten keine weiteren Angaben möglich. Die Unterschiede erwiesen sich im Logrank-Test mit einem p-Wert von 0,340 als nicht signifikant. Die folgende Abbildung (Abbildung 15) stellt die Überlebensprofile der Subgruppen dar.

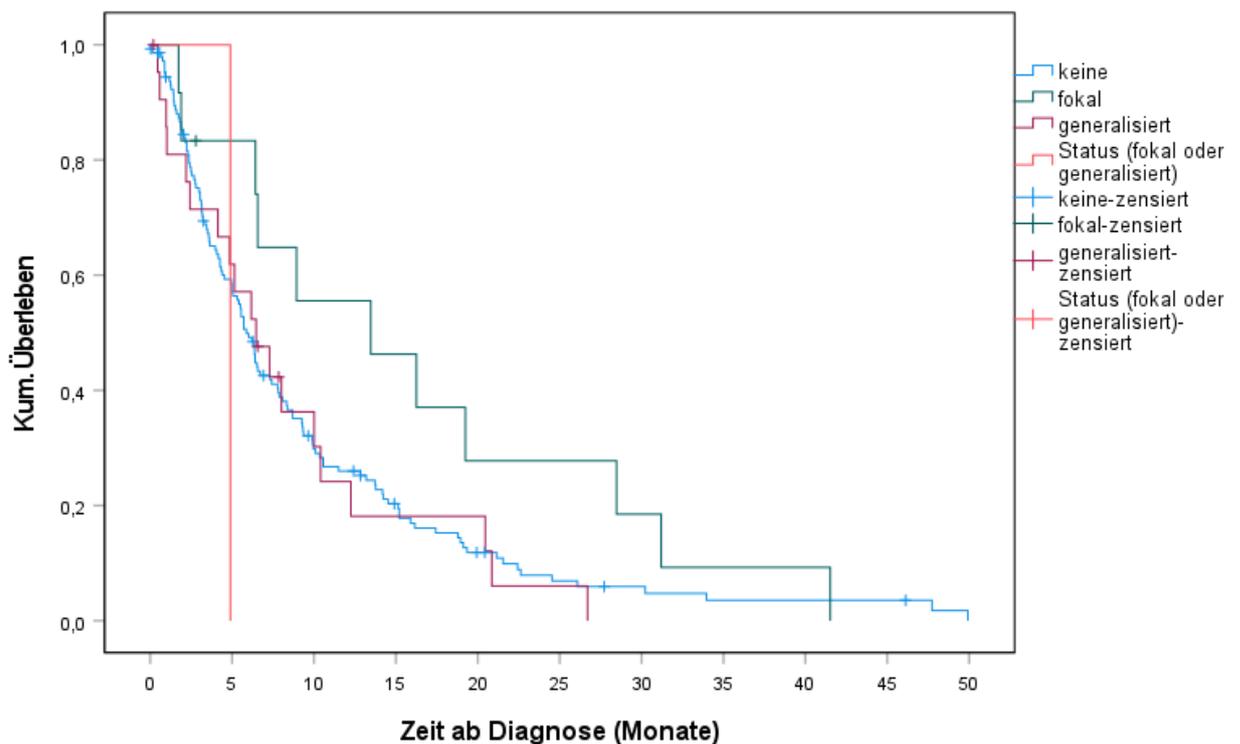


Abbildung 15: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von epileptischen Anfällen

Das Vorhandensein bzw. Fehlen eines epileptischen Anfalls ist kein Prädiktor für das Überleben der Patienten. Weder der fokale Anfall ($HR=0,599$, $p=0,106$), noch der generalisierte ($HR=1,065$, $p=0,799$) oder der Status epilepticus ($HR=1,992$, $p=0,494$) waren signifikant.

6.2.9 Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Parese

Es wurde der Einfluss des Vorliegens einer präoperativen Parese auf das Überleben untersucht. Das mediane Überleben der Patienten ohne dieses Symptom betrug $6,74 \pm 0,75$ Monate [5,27; 8,20], bei der Gruppe der Patienten mit Parese $5,32 \pm 0,54$ Monate [4,26; 6,39]. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,108$ konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der dazugehörige Graph findet sich in Abbildung 16.

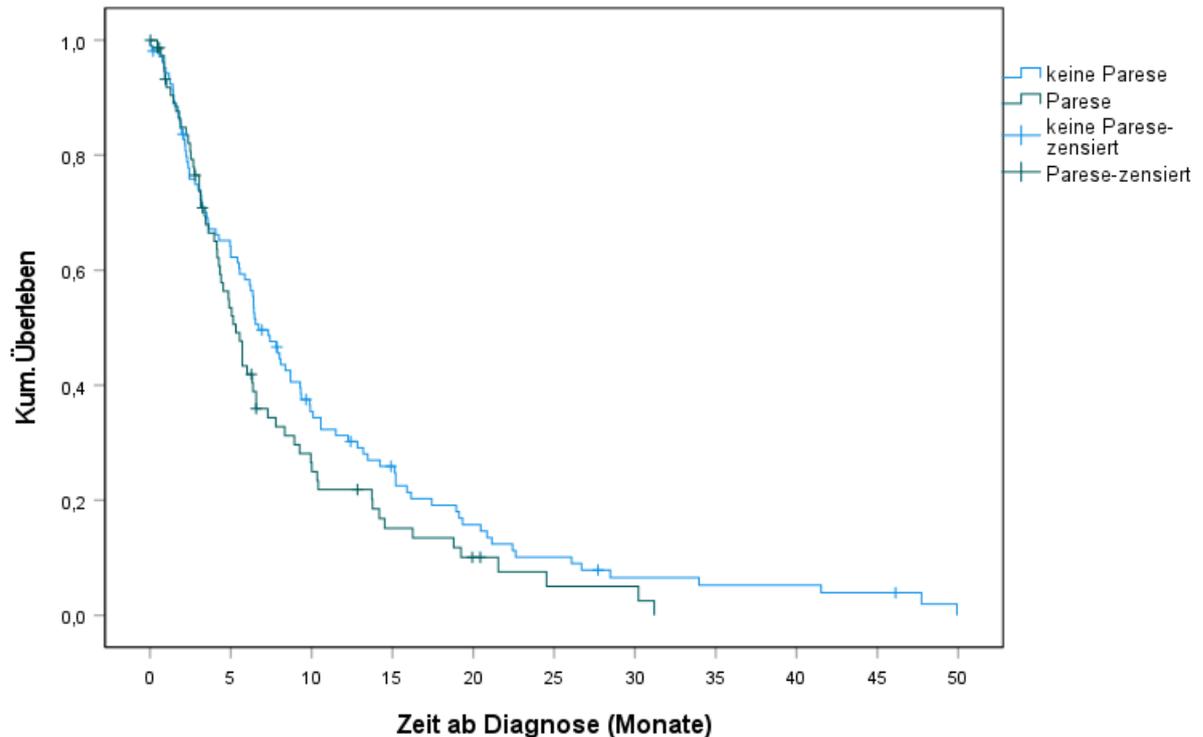


Abbildung 16: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Parese

Ob bereits vor der Operation eine Parese auftrat oder nicht, nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Glioblastompatienten ($HR=1,299$, $p=0,110$).

6.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Parese

In dieser Analyse wurde das Überleben der Patienten ohne postoperative Parese, welches im Median $8,71 \pm 1,20$ Monate [6,35; 11,06] betrug, mit dem der Patienten mit vorhandener Parese nach der Operation verglichen. Dieses lag im Median bei $6,34 \pm 0,88$ Monaten [4,60; 8,08]. Hierbei konnte im Logrank-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,078$). Die entsprechende Überlebensfunktion ist in Abbildung 17 zu sehen.

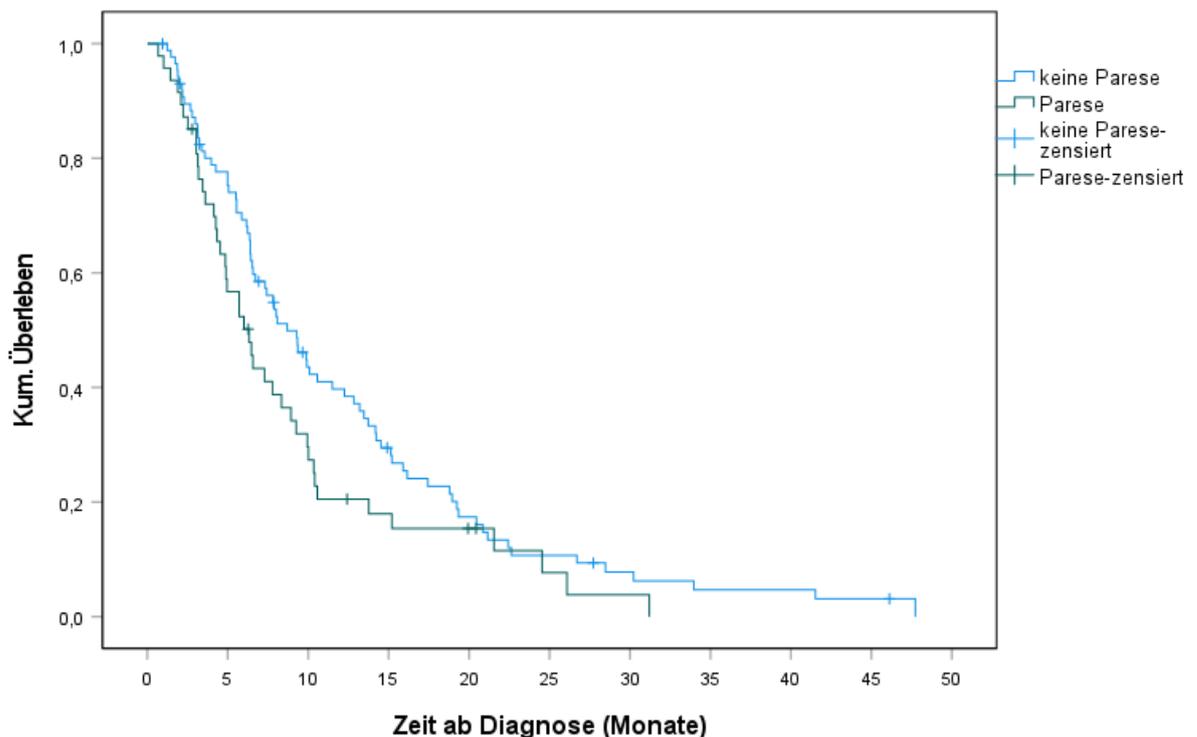


Abbildung 17: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Parese

Auch die eventuell vorhandene postoperative Parese konnte in diesem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nehmen ($HR=1,405$, $p=0,080$).

6.2.11 Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Aphasie

In Abbildung 18 sind die beiden Graphen für das Vorhandensein bzw. das Fehlen einer Aphasie zum Zeitpunkt vor dem primären neurochirurgischen Eingriff dargestellt. Ohne Aphasie betrug das mediane Überleben $6,47 \pm 0,74$ Monate [5,02; 7,93]. Bei Patienten mit Aphasie $5,55 \pm 0,69$ Monate [4,21; 6,90]. Es konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,306$).

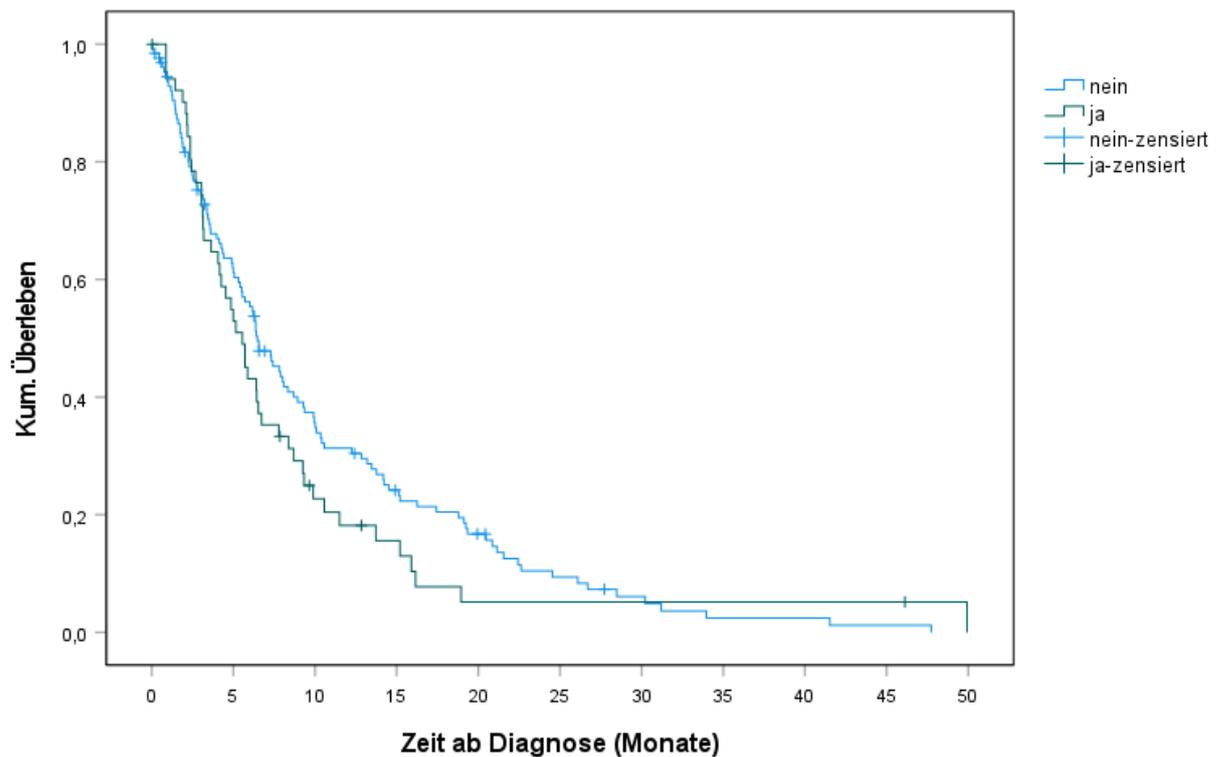


Abbildung 18: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Aphasie

Die Aphasie vor der ersten neurochirurgischen Intervention hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (HR=1,197, $p=0,308$).

6.2.12 Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Aphasie

Im Vergleich der Gruppen ohne und mit postoperativer Aphasie ergab sich für die erste Gruppe eine mediane Überlebenszeit von $8,08 \pm 0,90$ Monaten [6,31; 9,85] und für Letztere von $5,88 \pm 0,58$ Monaten [4,76; 7,01]. Bezüglich dieses Unterschiedes konnte im anschließend durchgeführten Logrank-Test keine Signifikanz festgestellt werden ($p= 0,144$).

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 19 stellt die Überlebensprofile der beiden Gruppen dar.

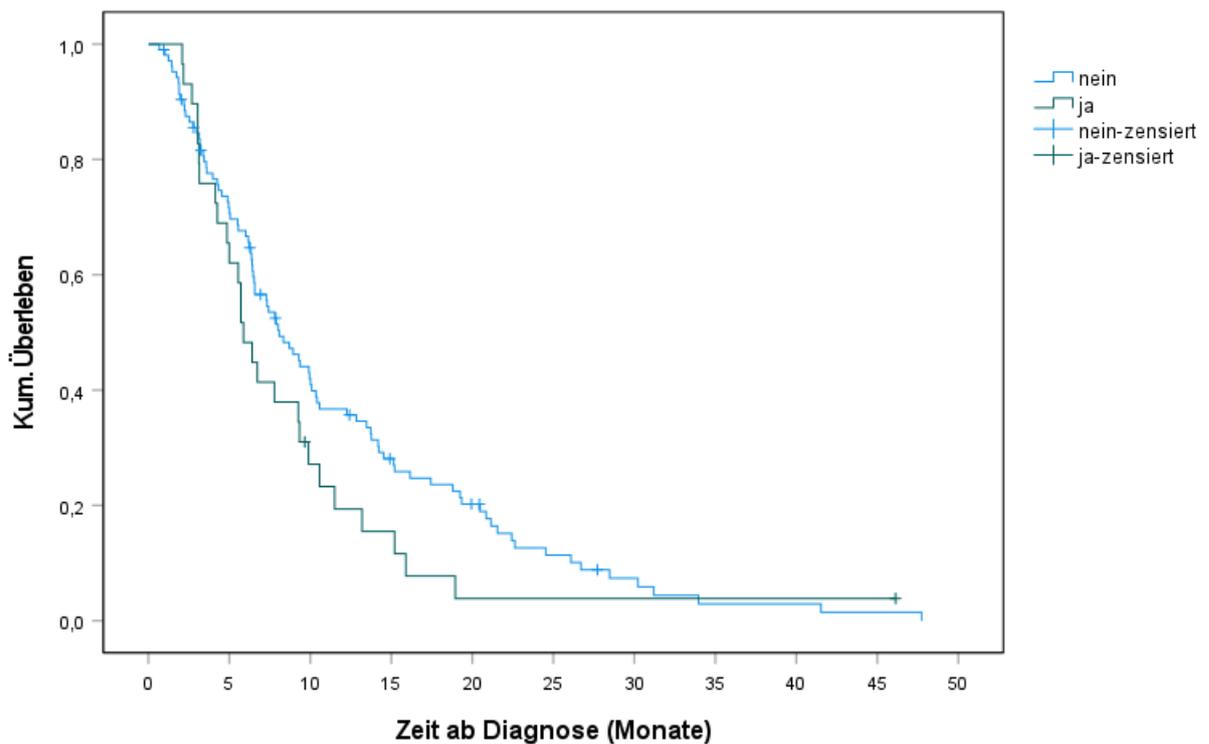


Abbildung 19: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Aphasie

Eine postoperative Aphasie bzw. deren Fehlen erwies sich nicht als Prädiktor für das Gesamtüberleben ($HR=1,379$, $p=0,146$).

6.2.13 Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime

Bei der Überlebensanalyse bezogen auf die erste adjuvante Therapie wurden unter anderem folgende Ergebnisse erhalten und in Abbildung 20 dargestellt: Die Gruppe der BSC-Patienten überlebte im Median $2,43 \pm 0,17$ Monate [2,10; 2,77], die mit Radiotherapie Behandelten im Median $5,06 \pm 0,55$ Monate [3,99; 6,13] und die Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, im Median $9,92 \pm 0,36$ Monate [9,21; 10,63]. Am längsten war das mediane Überleben mit $14,55 \pm 1,39$ Monaten [11,80; 17,24] bei den Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie. Der anschließend durchgeführte Logrank-Test ergab eine Signifikanz von $p < 0,001$.

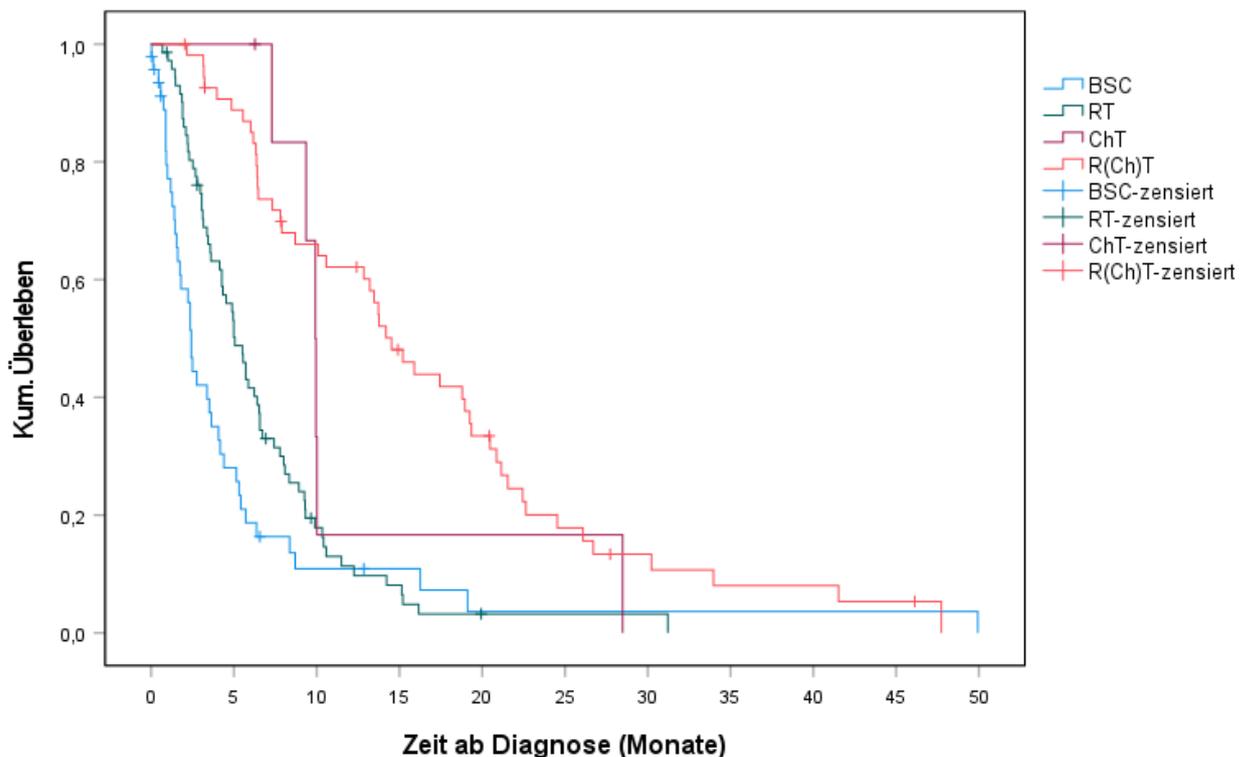


Abbildung 20: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Therapieregime in 4 Gruppen

Unterscheidet man zwischen Patienten mit einer Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie auf der einen Seite und Therapieformen ohne Radiotherapie auf der anderen Seite, so überlebten die Patienten mit R(Ch)T im Median $7,33 \pm 0,70$ Monate [5,95; 8,70], bei Anwendung einer anderen Therapieform $3,38 \pm 0,64$ Monate [2,12; 4,65]. Die Unterschiede erwiesen sich im Logrank-Test als hoch signifikant ($p < 0,001$) und die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 21 stellt die Überlebensprofile der beiden Gruppen dar.

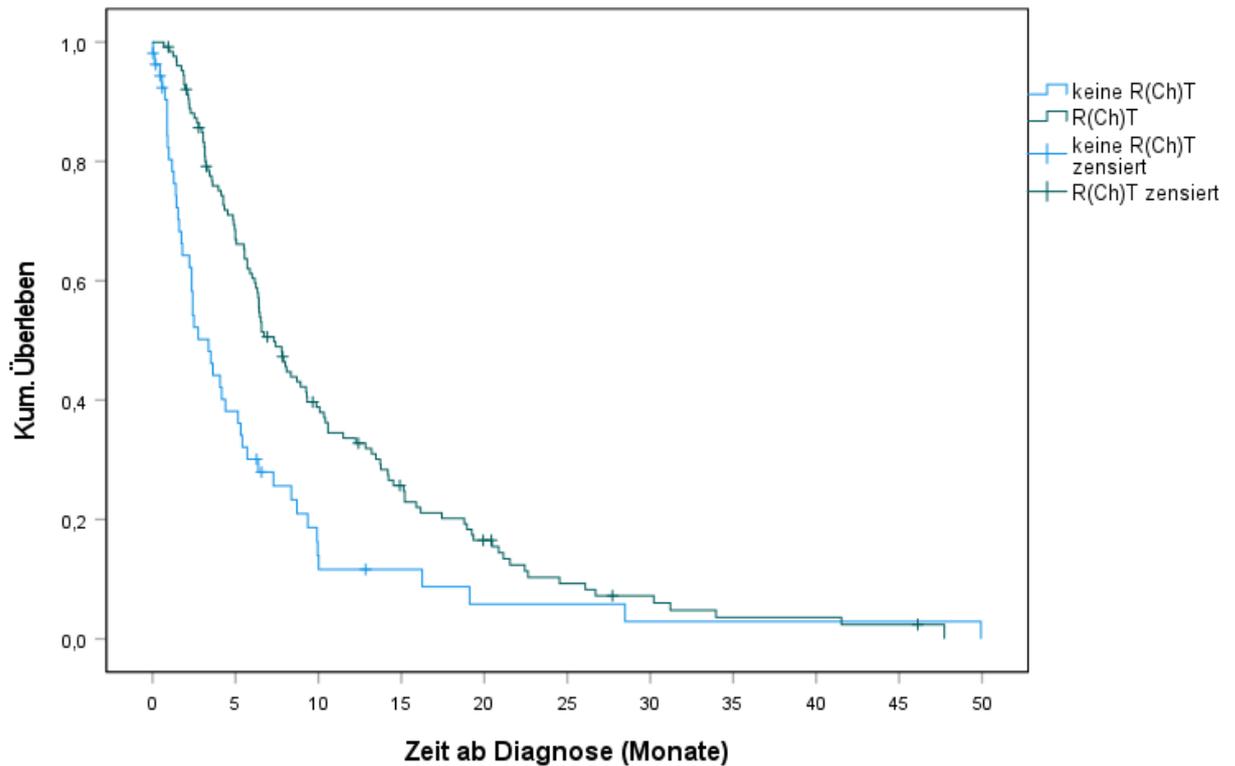


Abbildung 21: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Therapieregime in 2 Gruppen

Die Variable R(Ch)T vs. keine R(Ch)T konnte sich in der univariaten Analyse als hochsignifikanter prädiktiver Prädiktor für das Gesamtüberleben bestätigen (HR=0,540, $p < 0,001$). Das Risiko zu versterben verringerte sich bei Durchführung einer Radio-und/oder Chemotherapie als erste adjuvante Therapie auf das 0,54-fache ($p < 0,001$).

6.3 Übersicht der univariaten Analyse

Zusammenfassend erwiesen sich von den 11 getesteten Variablen in der univariaten Analyse demnach fünf als statistisch signifikant, sechs hingegen nicht. Eine Übersicht dazu findet sich in Tabelle IV. Hier sei zu erwähnen, dass eine ermittelte Signifikanz in dieser univariaten Analyse keine Signifikanz im multivariaten Modell garantiert.

Prädiktor	N	HR	95% KI	p-Wert	
Alter				< 0,001	*
65-69	51	Referenz		< 0,001	
70-74	43	0,920	0,586 - 1,445	0,717	
75-79	49	1,516	0,991 - 2,320	0,055	
≥ 80	38	3,679	2,314 - 5,849	< 0,001	
Geschlecht				0,600	*
Männlich	97	Referenz			
Weiblich	84	0,920	0,673- 1,257	0,600	
KPS				0,005	*
≤ 40%	10	Referenz		0,007	
50-60%	43	0,570	0,253 – 1,283	0,174	
70-80%	76	0,436	0,199 – 0,956	0,038	
90-100%	52	0,314	0,139 – 0,705	0,005	
Resektionsausmaß				0,001	*
Biopsie	33	Referenz		0,001	
STR	89	0,600	0,392 – 0,919	0,019	
GTR	59	0,419	0,262 – 0,671	< 0,001	
MGMT				0,016	*
nicht-methyliert	63	Referenz			
methyliert	38	0,572	0,361 – 0,907	0,017	
Epileptischer Anfall				0,341	*
Keine	145	Referenz		0,353	
fokal	12	0,599	0,322 - 1,116	0,106	
generalisiert	22	1,065	0,657 - 1,727	0,799	
Status epilepticus	1	1,992	0,276 - 14,372	0,494	
Präoperative Parese				0,109	*
Nein	105	Referenz			
Ja	76	1,299	0,943 – 1,788	0,110	
Postoperative Parese				0,078	*
Nein	87	Referenz			
Ja	47	1,405	0,960 - 2,055	0,080	
Präoperative Aphasie				0,307	*

Prädiktor	N	HR	95% KI	p-Wert
Nein	129	Referenz		
Ja	52	1,197	0,847 – 1,693	0,308
Postoperative Aphasie				0,145 *
Nein	105	Referenz		
Ja	29	1,379	0,894 - 2,128	0,146
R(Ch)T vs. keine R(Ch)T				< 0,001 *
Keine R(Ch)T	54	Referenz		
R(Ch)T	127	0,540	0,382 - 0,764	< 0,001

Tabelle IV: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse

* Ergebnis aus dem Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

6.4 Multivariate Analyse

Für die in Tabelle V dargestellten Faktoren konnte in der vorangegangenen Analyse ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit der beobachteten Patienten errechnet werden, weshalb diese anschließend in die multivariaten Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen wurden. Dieses Modell dient zur Untersuchung des zeitgleichen Einflusses mehrerer Faktoren auf das Gesamtüberleben.

Parameter	Ausprägung
Alter bei Diagnose	In 4 Gruppen 65-69 / 70-74 / 75-79 / ≥ 80
KPS	In 4 Gruppen $\leq 40\%$ / 50-60% / 70-80/ 90-100%/
Resektionsausmaß	Biopsie / STR /GTR
MGMT	Unmethyliert / methyliert/ unbekannt
R(Ch)T als erste adjuvante Therapie	durchgeführt / nicht durchgeführt

Tabelle V: In der multivariaten Analyse getestete Einflussfaktoren

In der multivariaten Analyse erwies sich das Alter als hochsignifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Das Sterberisiko war bei der jüngsten Gruppe um 37% geringer als in der Gruppe der 70-74 Jahre alten Patienten, der Effekt war jedoch mit einem p-Wert von 0,188

nicht signifikant. Im nächsten Schritt, dem Vergleich mit den 75-79-Jährigen, stieg das Sterberisiko ohne bewiesene Signifikanz ($p=0,834$) um das 1,07-fache. Als hochsignifikant erwies sich ($p<0,001$) ein 4,62-fach erhöhtes Sterberisiko bei den über 80-Jährigen.

Der Einfluss des KPS auf das Überleben lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Bei einem Score von 50% oder 60% verringerte sich das Risiko zu versterben im Vergleich zur Gruppe der mit $\leq 40\%$ KPS bewerteten Patienten um 55% ($p=0,144$), bei einem Score von 70% oder 80% um 75% ($p=0,008$) und bei einem Score von 90% oder 100% um 67% ($p=0,038$).

In Bezug auf den MGMT-Promotorstatus ergab sich bei Methylierung ein um mehr als die Hälfte verringertes Risiko zu versterben ($HR=0,455$). Der p-Wert betrug 0,003. Es handelt sich damit um einen starken Prädiktor für das Gesamtüberleben.

Mit $p=0,297$ ($HR 0,68$) und $p=0,111$ ($HR 0,55$) für den Vergleich des Einflusses auf das Gesamtüberleben zwischen STR und Biopsie bzw. GTR und Biopsie konnte sich das Resektionsausmaß in der multivariaten Analyse nicht als Prädiktor beweisen.

Patienten, die nach der Primäroperation eine Bestrahlung mit oder ohne konkomitanter Chemotherapie erhielten, wiesen ein um 56% verringertes Sterberisiko auf ($p=0,006$).

In der durchgeführten multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnten zusammenfassend demnach das Alter ($p<0,001$), der KPS ($p=0,042$), der MGMT-Promotorstatus ($p=0,003$) und die Durchführung einer Radio(chemo)therapie als erste adjuvante Therapie ($p=0,006$) als unabhängige und zugleich statistisch signifikante Prognoseparameter für ein gesteigertes Gesamtüberleben identifiziert werden. Keine statistische Signifikanz zeigte das Resektionsausmaß. Die Ergebnisse sind in Tabelle VI dargestellt.

Prädiktor	N	HR	95% KI	p-Wert
Alter				
65-69	51	Referenz		< 0,001
70-74	43	0,627	0,312 - 1,257	0,188
75-79	49	1,070	0,568 - 2,017	0,834
≥ 80	38	4,624	2,230 - 9,589	< 0,001
KPS				
≤ 40%	10	Referenz		0,042
50-60%	43	0,446	0,151 - 1,319	0,144
70-80%	76	0,250	0,089 - 0,702	0,008
90-100%	52	0,333	0,118 - 0,939	0,038
Resektionsausmaß				
Biopsie	33	Referenz		0,274
STR	89	0,681	0,330 - 1,403	0,297
GTR	59	0,551	0,264 - 1,147	0,111
MGMT				
nicht-methyliert	63	Referenz		
methyliert	38	0,455	0,270 - 0,767	0,003
R(Ch)T vs. keine R(Ch)T				
Keine R(Ch)T	54	Referenz		
R(Ch)T	127	0,439	0,245 - 0,789	0,006

Tabelle VI: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse

7 Diskussion

In dieser retrospektiven Arbeit zum Überleben und den Prognosefaktoren eines Patientenkollektivs von 181 über 65-jährigen Glioblastompatienten ergab sich ein Gesamtüberleben von 6,34 Monaten und das Alter, der KPS, der MGMT-Promotorstatus und das Therapieregime erwiesen sich als statistisch signifikante Prädiktoren.

7.1 Diskussion der Methoden

Eine Limitation der Arbeit ist ihr retrospektiver Charakter. Es liegt in der Natur dieses Studiendesigns, dass es durch die Betrachtung der Daten im Rückblick zu teils lückenhaften Erhebungen kommen kann. Erschwerend kommt bei einer Arbeit zum Thema Glioblastom mit mehrjähriger Beobachtungszeit hinzu, dass die deutliche Mehrheit der Patienten bereits verstorben ist, während die Daten erhoben werden. Eine persönliche Befragung oder Nachfrage ist daher nicht möglich. Bedingt durch diese Tatsache erwies es sich mitunter als problematisch, die weiterbehandelnden Ärzte ausfindig zu machen. Zudem wurde von diesen teils eine Entbindung von der Schweigepflicht durch die Patienten gefordert.

In einzelnen Fällen konnten die weiterbehandelnden Ärzte und Kliniken trotz aller Bemühungen nicht ausfindig gemacht werden oder besaßen, beispielsweise vorkommend unter den kontaktierten Hausärzten, nur bruchstückhafte Informationen. Die Daten zu einzelnen Intervallen, Medikamenten, Dosierungen, Nebenwirkungen und Therapieregimen blieben lückenhaft.

Angelehnt an diesen Kritikpunkt ist auch von den Personen zu berichten, die „Lost to follow up“ waren. Zwei zogen ins Ausland bzw. in ihr Heimatland zurück und es kam zu keinem weiteren Kontakt. Ähnlich verhielt es sich mit den beiden Patienten, die laut Standesamt nach unbekannt verzogen waren und denen, für die beim Standesamt eine Auskunftssperre vorlag. Hier war keine weitere Nachverfolgung möglich.

Durch die aus verschiedenen Gründen fehlenden Daten, mussten in statistischen Berechnungen und Analysen Patienten ausgeschlossen werden. Durch die verkleinerten Untersuchungsgruppen ist die Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse etwas eingeschränkt.

Es ist außerdem denkbar, dass durch die Anfertigung der Studie an nur einem Zentrum, bei dem es sich um ein universitäres Klinikum der Maximalversorgung handelt, ein Bias entstand. An ein Universitätsklinikum werden gewöhnlich eher schwerere Fälle aus kleineren

umliegenden Krankenhäusern überwiesen und häufen sich daher dort. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass das Glioblastom grundsätzlich als schwere Erkrankung einzustufen ist und an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden sollte. Zudem führt die monozentrische Datenerhebung zu einer gesteigerten Homogenität der Probanden und einer Reduktion von Schwankungen des diagnostischen Verfahrens und der Behandlung, insofern sie vollständig dort durchgeführt wurde. (Santis & Steininger, 2014) Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Aussagekraft und Repräsentativität multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei unizentrischen Studien (Metzler & Krause, 1997).

Die Inzidenz des Glioblastoma multiforme ist zwar unter den Gehirntumoren hoch, im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen und bezogen auf die gesamte Bevölkerung allerdings eher niedrig. Dieser Sachverhalt führt zu geringen Fallzahlen in Glioblastomstudien. Das wurde in dieser Studie jedoch durch die lange Rekrutierungszeit von 2010-2016 versucht auszugleichen. Bedingt durch die Größe des Zeitraums umfasste dieser einige neue Erkenntnisse und folglich Veränderungen in der Diagnostik maligner Hirntumore. Das hatte zur Folge, dass unter anderem der MGMT-Status vor allem bei den in den ersten Jahren der Studie behandelten Patienten seltener untersucht wurde. Zwar war von vielen Autoren bereits um das Jahr 2012 die Relevanz der MGMT-Methylierung betont worden, doch brauchen Veränderungen Zeit, um sich durchzusetzen. (David N. Louis et al., 2016; Weller et al., 2012) Gleiches gilt neben der Diagnostik auch für die Therapie. Neuere Erkenntnisse wie die zur Effektivität einer hypofraktionierten Strahlentherapie im Vergleich zur Standardtherapie (Malmstrom et al., 2012), der Überlegenheit der Addition von Temozolomid zur hypofraktionierten Strahlentherapie bei älteren Patienten (Perry et al., 2017) oder der Kombination von Lomustin zu TMZ (Herrlinger et al., 2019) konnten nicht ausreichend untersucht werden.

Da in der Studie ältere Patienten untersucht werden sollten, war ein Einschlusskriterium ein Alter von mindestens 65 Jahren. Diese Grenze benutzen die Autoren zahlreicher weiterer Publikationen ebenfalls (Guedes de Castro et al., 2017; Perry et al., 2017; W. Wick et al., 2012). Dennoch liegt dieser Abgrenzung eine gewisse Willkür zugrunde, da die Grenze ebenso in etwas niedrigerem (Malmstrom et al., 2012; Roa et al., 2004) oder höherem (Keime-Guibert et al., 2007) Alter gesetzt werden könnte. Des Weiteren kann das physiologische Alter und die Fitness je nach Individuum stark variieren. (Morgan et al., 2017; Piribauer et al., 2003).

Ein Einschlusskriterium war die am MRI durchgeführte Primäroperation. Als Operation galt auch eine Biopsie, sodass Patienten teils mit einer Tumorreduktion, teils nur mit Biopsie in die Studie aufgenommen wurden. 30 der 181 Patienten erhielten lediglich eine Biopsie ohne Reduktion der Tumormasse. In den darauffolgenden Schritten konnte durch diese Vorgehensweise jedoch der Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben untersucht werden.

Nur Patienten mit der Diagnose Glioblastom erfüllten das Einschlusskriterium zur Aufnahme in die Studie. An dieser Stelle ist zu diskutieren, ob auch der Einschluss von Gliosarkomen sinnvoll gewesen wäre. Gliosarkome sind ebenfalls WHO Grad IV Gliome und als eine mit sarkomatösem Anteil ausgestattete Variante des IDH-Wildtyp Glioblastoms anzusehen, wobei einige Autoren die Gliosarkome nicht als eigenständige Entität betrachten und direkt zu den Glioblastomen rechnen. Bezüglich ihrer klinischen Erscheinung sind sie nicht voneinander zu differenzieren, und auch die Diagnoseschritte und Therapieprinzipien sind identisch. (David N. Louis et al., 2016; Lutterbach et al., 2001) Es handelte sich um 4 Patienten mit dieser Diagnose. Die anderen Varianten des Glioblastoms, das Riesenzellglioblastom und das epitheloide Glioblastom, kamen im unselektierten Patientenkollektiv nicht vor, wären aber ebenfalls nicht eingeschlossen worden. In dieser Studie wurde sich ausschließlich auf histopathologisch verifizierte Glioblastome ohne deren Varianten konzentriert, um eine mögliche Unschärfe von vornherein zu vermeiden.

Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Faktoren, die in dieser Studie nicht erfasst wurden, relevant für das Gesamtüberleben waren. Als Beispiel wäre hier die Lebenssituation der Patienten zu nennen. Dazu gehören etwa Familienstand oder die Art des Wohnens und Unterstützung im sozialen Umfeld. Bisherige Erkenntnisse geben Hinweise darauf, dass das Leben in einer Ehe, vor allem für ältere Patienten im Speziellen männlichen Geschlechts, einen positiven Einfluss auf das Überleben haben könnte (Xie et al., 2018). Marker wie die IDH-Mutation und eine mögliche 1p/19q-Kodeletion kommen beim Glioblastom nur selten vor oder waren, wie die TERT-Mutation und der ATRX-Verlust, im betrachteten Patientenkollektiv nicht in ausreichender Anzahl untersucht worden.

Ein interessanter Aspekt wären Maßnahmen zur Erhebung der Lebensqualität der Patienten gewesen, wobei sich hierfür eine prospektive Studie besser eignet. Grundsätzlich sollte das Ziel einer Behandlung bei einer Erkrankung wie dem Glioblastom neben der Verlängerung der Lebenszeit auch eine Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität darstellen. Bei älteren Patienten nimmt dieses Thema zusätzlich einen größeren Raum ein, da diese ein höheres Risiko für therapieassoziierte Toxizität und Nebenwirkungen haben und zudem etwas weniger Lebenszeit durch adjuvante Therapien gewinnen können als ihre jüngere Vergleichsgruppe. Diese Nachteile sollten gegen mögliche Gewinne in Bezug auf die Lebensqualität abgewogen werden. (Iwamoto et al., 2009; Morgan et al., 2017)

Auch andere mögliche einflussnehmende Faktoren wie radiologische Merkmale und die exakte Tumorgroße konnten aufgrund des begrenzten Umfangs der Studie nicht ausreichend untersucht werden.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

7.2.1 Patientenkollektiv

Seit dem letzten großen Durchbruch in der Behandlung des Glioblastoms wird ein großer Teil der Patienten nach dem Stupp-Schema behandelt (Stupp et al., 2005). In der vorliegenden Studie zeigt sich jedoch ein Überwiegen der Bestrahlung (n=72, 39,8%) gegenüber der kombinierten Therapie (n=55, 30,4%) als erste nach der Primäroperation durchgeführte Therapie. In einigen Fällen (n=7, 3,9%) wurde auch eine alleinige Chemotherapie dem Stupp-Protokoll vorgezogen oder keine aktive Therapie durchgeführt. Ähnliche Effekte zeigten sich auch in einer Studie von Scott et al., die auf den Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Daten über 70-Jähriger Personen beruht (Scott et al., 2011). Gründe dafür könnten das hohe Alter der Patientenpopulation, einhergehend mit einem schlechteren Allgemeinzustand, Komorbidität und die, vor allem in den weiter zurückliegenden beobachteten Jahren, daraus folgende Entscheidung der Therapeuten für eine schonendere Therapie sein. In der Vergangenheit war es gängige Praxis, älteren und weniger fitten Patienten eine alleinige Radiotherapie anzubieten (Keime-Guibert et al., 2007). Ein Teil der Entscheidungen gegen eine zeitgleich stattfindende Chemotherapie mit TMZ ist mit Sicherheit aufgrund eines nicht-methylierten MGMT-Promotorstatus getroffen worden (A. Wick et al., 2020). Zudem lehnten einige Patienten die

Chemotherapie ab oder es lagen Kontraindikationen vor, wobei nicht ersichtlich ist, wieso dies in der vorliegenden Population öfter vorgekommen sein sollte als in anderen Studien.

7.2.2 Gesamtüberleben

Das Overall Survival der 181 Patienten der Studienpopulation lag im Median bei 6,34 Monaten. Die Überlebenszeit stimmt damit mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien mit ähnlicher Altersstruktur wie dem OS von 6,5 Monaten bei Tsang et al. (Tsang et al., 2015), 5,5 Monaten bei Tanaka et al. (Tanaka et al., 2013) und 6 Monaten in der Analyse auf Grundlage der Daten des SEER (Burton et al., 2015) überein. In der 5-Jahres-Analyse des Trials von Stupp et al. fand sich ein medianes Überleben der über 60 Jahre alten Patienten von 10.9 Monaten (Stupp et al., 2009). Es ist allerdings zu beachten, dass auch die Patienten in dieser älteren Subgruppe jünger und in besserem Allgemeinzustand waren als in der hier vorliegenden Studie. Daher muss diese Zahl eher mit dem medianen Überleben der 65-69-Jährigen dieser Studie verglichen werden, welches 10.1 Monate betrug (siehe Kapitel 6.2.3). Somit steht das Resultat in Übereinstimmung mit der Literatur. Die Ein- und Zwei- Jahres-Überlebensraten lagen bei 26,9% und 8,3% und finden ebenfalls Bestätigung in der genannten Literatur. Weitere relevante Überlegungen bezüglich des Gesamtüberlebens finden sich in Kapitel 7.2.4.

Es ist davon auszugehen, dass das Overall Survival in dieser Studie weitestgehend dem Disease-specific Survival entspricht, da das mediane Gesamtüberleben lediglich 6,34 Monate betrug und die Wahrscheinlichkeit, in dieser Zeit an einer anderen Erkrankung zu versterben eher gering ist. Aufgrund des Alters und teilweise vorhandener Komorbiditäten ist diese Möglichkeit aber nicht mit Sicherheit auszuschließen.

7.2.3 Progress

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,99 Monate. Eine Herausforderung ist darin zu sehen, dass ein Progress nur festgestellt werden kann, wenn der Patient sich klinisch merklich verschlechtert und aus diesem Grund vorstellig wird oder regelmäßig Kontroll-Bildgebungen durchgeführt werden. Je geringer die Abstände der Bildgebung und je eher Patienten physisch und mental in der Lage sind die regelmäßigen Termine wahrzunehmen, desto eher können Prognose erkannt werden. Umgekehrt kann der Aufenthalt von Patienten in Anschlussheilbehandlungen, Rehabilitationseinrichtungen und anderen Kliniken, sowie ein stark verminderter Allgemeinzustand oder die Ablehnung jeglicher weiteren medizinischen

Interventionen dazu führen, dass Progresse nicht diagnostiziert werden können. Die hier genannten Punkte bilden zusammen mit dem retrospektiven Charakter dieser Studie (siehe Kapitel 7.1 Diskussion der Methoden) einen Erklärungsansatz für die Frage, weshalb in dieser Studie lediglich 74 von 181 Patienten (40,88%) die Diagnose eines Progresses oder Rezidivs erhielten. Vergleichbar mit den Daten anderer klinischer Studien (Steffens et al., 2016) ist die Zahl von 43 (58,11%) Patienten, die eine tumor-spezifische Salvage-Therapie erhielten.

Diese Umstände könnten sich zudem stark auf die Berechnung des progressionsfreien Überlebens auswirken, da beim Fehlen eines Progressdatums als Endzeitpunkt der Tod herangezogen wird. Das progressionsfreie Überleben könnte sich dadurch fälschlicherweise stark verlängern. Um diesen Fehler zu vermeiden oder zumindest stark zu verringern, wurde für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens eine Subgruppe gebildet. In dieser befinden sich neben denjenigen, bei denen sicher ein Progress diagnostiziert wurde, nur Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor ihrem Tod eine Bildgebung ohne Hinweise auf Progress erhalten hatten.

Im Gegensatz dazu könnte eine Pseudoprogession, die als solche nicht sicher erkennbar war, als Progress gewertet worden sein und dadurch das progressionsfreie Überleben fälschlicherweise verkürzt haben. Ursachen für solch eine therapieassoziierte Kontrastmittelanreicherung sind meist eine Bestrahlung und möglicherweise auch eine Chemotherapie mit TMZ (Chamberlain et al., 2007) .

7.2.4 Alter

Eine Besonderheit des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs stellt die Altersstruktur dar. Mit einer Altersverteilung zwischen 65 und knapp 91 Jahren konnte ein breites Spektrum der älteren Patienten abgebildet werden. Das mittlere Alter lag bei 74,76 Jahren und jüngere sowie ältere Teilnehmer waren zwischen den Geschlechtern gleichmäßig verteilt. Das mittlere Alter betrug bei Männern 74,45 und bei Frauen 75,12 Jahre. Wie in Kapitel 3.4 und 4. beschrieben, werden ältere Patienten häufig nicht in Studien eingeschlossen, und es ist schwieriger, verlässliche Daten zu erhalten, obwohl sich der Inzidenzpeak der Glioblastome in diesem Alter findet (Johnson & O'Neill, 2012; Q. T. Ostrom et al., 2019).

Im Einzelnen überlebte die Gruppe der 65-69-Jährigen im Median 10,1 Monate und die Gruppe der 70-74-Jährigen im Median 10,4 Monate. Zu erwarten wäre eine verkürzte

Überlebenszeit in der älteren Gruppe, stattdessen zeigt sich eine geringe Verlängerung. Dieser Unterschied ist jedoch zum einen marginal und zum anderen erwies sich der Effekt auf das Sterberisiko als nicht statistisch signifikant ($p=0,188$). Fasst man die beiden zu einer Gruppe ab 65 Jahre bis 74 Jahre zusammen, ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 10,4 Monaten. Fusioniert man außerdem die 75-79-Jährigen mit einem medianen Überleben von 5,7 Monaten mit den über 80-Jährigen und deren 3,1-monatiger medianer Überlebenszeit, so ergibt sich eine mediane Überlebenszeit für mindestens 75-Jährige von 4,3 Monaten. Dieser Unterschied zwischen den Patienten unter 75 Jahren und mit mindestens 75 Jahren erwies sich im Logrank-Test als hochsignifikant ($p<0,001$).

Um die Zahlen dieser Studienpopulation den Ergebnissen des Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) gegenüberzustellen, ist die Betrachtung der Überlebensraten sinnvoll. Die Ein-Jahres-Überlebensrate der unter 75-Jährigen betrug hier 45,1 % vs. 31,2 % im CBTRUS-Report, die der mindestens 75 Jahre alten Personen 7,2 % vs. 13,4 %. Vergleicht man nun die Zwei-Jahres-Überlebensrate, so ergibt sich bei den Jüngeren 11,0 % vs. 12,1 % und bei den Älteren 3,6 % vs. 4,8 %. (Q. T. Ostrom et al., 2019) Die Ergebnisse sind in Tabelle VII veranschaulicht.

	Vorliegende Studie	CBTRUS 2019
Zeitraum	2010 - 2016 Rekrutierung 2010 - 2018 Beobachtung	2012 - 2016
1-Jahres-Überlebensrate		
< 75 Jahre	45,1%	31,2 %
≥ 75 Jahre	7,2%	13,4 %
2-Jahres-Überlebensrate		
< 75 Jahre	11,0%	12,1 %
≥ 75 Jahre	3,6%	4,8 %

Tabelle VII: Vergleich der Überlebensraten dieser Studie und der des CBTRUS Reports 2019
Quelle: (Q. T. Ostrom et al., 2019)

Während sich die 2 Jahres-Überlebensraten kaum unterscheiden, ist bei den 1 Jahres-Überlebensraten zum einen zu sehen, dass in dieser Studie die jüngeren Patienten in größerer Zahl nach einem Jahr noch lebten, zum anderen die älteren aber eine höhere Rate an Verstorbenen zeigen. Der Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten ist in der vorliegenden Studie demnach etwas größer.

Das Alter erwies sich in der Cox-Regressionsanalyse als der stärkste Prädiktor für das Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Wie schon in vielen anderen Veröffentlichungen (J. C. Tonn & C. Belka, 2016, p. 106; Morgan et al., 2017) gezeigt, geht ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose mit einer schlechteren Prognose einher. Diese Tatsache ist zwar von enormem Interesse bezüglich der Prognose, jedoch handelt es sich um ein Merkmal, das nicht aktiv verändert werden kann. Daher ist nun zu explorieren, wie mit einem Patienten in fortgeschrittenem Alter umzugehen ist, um der ungünstigen Ausgangssituation entgegenzutreten. Hierfür ist es interessant, die erhobene Variable Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie im Vergleich zu einer anderen oder keiner adjuvanten Therapie zu betrachten. Die Wirksamkeit der Radio(chemo)therapie bestätigt sich in der multivariaten Analyse mit einer Senkung der Mortalität um 56% ($p = 0,006$) als signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Das betont die Stellung der Radio(chemo)therapie, und es wird deutlich, dass auch bei älteren Patienten nicht vor einer aggressiven aktiven Therapie zurückgeschreckt werden muss. Diese Erkenntnis weicht von einigen Meinungen in der älteren Literatur ab, findet aber Bestätigung in zahlreichen neueren Studien (Burton et al., 2015; Perry et al., 2017; Scott et al., 2011; Tanaka et al., 2013).

Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass es auch schon Studien wie etwa NOA-08 gab, in denen das Alter sich nicht als Prädiktor für das Überleben der Patienten herausstellte (W. Wick et al., 2012), woraufhin die Überlegung entstand, ob das Alter eventuell bei den ohnehin schon älteren Patienten einen weniger starken Einfluss hat. Umso interessanter ist es zu sehen, dass das Alter in dieser Studie auch dann noch von erheblicher Bedeutung ist, wenn alle Patienten schon ein höheres Alter erreicht haben und damit auch die Spanne der unterschiedlichen Jahrgänge nicht mehr so groß ist wie beispielsweise in einer Studie, die Patienten von 18 Jahren bis über 90 Jahre einschließt.

7.2.5 Geschlecht

Mit 97 Männern (53,6%) und 84 Frauen (46,4%) finden beide Geschlechter recht gleichmäßig Berücksichtigung im untersuchten Kollektiv. Das ist insofern auffällig, als dass das Glioblastom 1,58-mal häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (Q. T. Ostrom et al., 2019). Dabei ist allerdings zu bedenken, dass sich diese Zahl auf Betroffene jeden Alters bezieht. Ein Grund könnte darin liegen, dass Frauen in Industrienationen und darüber hinaus länger leben als Männer (Barford et al., 2006) und sich der Inzidenzunterschied daher in höherem Alter angleicht, sodass sich im Endeffekt ungefähr gleich viele Männer und Frauen dieser Altersstufe mit Glioblastom an einer Klinik vorstellen. Das Geschlecht stellt wie erwartet (Iwamoto et al., 2009) keinen Prädiktor für das Überleben dar.

7.2.6 Karnofsky-Index

Im Rahmen der Auswertung des postoperativen KPS ergab sich ein Median von 73,48%. Nur 5,52% (n=10) der Patienten waren bereits zu diesem Zeitpunkt mit einem KPS $\leq 40\%$ schwer krank, immerhin 23,76% (n=43) jedoch schon deutlich eingeschränkt und nicht mehr selbstversorgend. Mit 41,99% (n=76) und 28,73% (n=52) waren die meisten Patienten entweder nur leicht bis mäßig eingeschränkt oder zeigten sogar keinerlei Symptome. Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass ein großer Teil des untersuchten Patientenkollektivs kurz nach dem operativen Eingriff noch in einem recht guten Allgemeinzustand war. Das ist vor allem in Hinblick auf das fortgeschrittene Alter und die damit in manchen Fällen einhergehende Entscheidung zu einer weniger aggressiven Therapie von Bedeutung.

Bezüglich des KPS zeigten sich die Unterschiede der Überlebenskurven in der univariaten Analyse gruppenübergreifend als signifikant ($p=0,005$), auch in der multivariaten Analyse konnte sich der Index als Prädiktor beweisen ($p=0,0042$). Im Einzelnen erwies sich der Unterschied im Sterberisiko zwischen einem Score von $\leq 40\%$ und 50% bzw. 60% als nicht signifikant (HR 0,45, $p=0,144$), während sich das Risiko zu versterben zwischen der ersten Gruppe und der Gruppe der Patienten mit einem Score von 70% bzw. 80% um 75% verringerte ($p=0,008$). Hier zeigte sich demnach der größte Unterschied im Sterberisiko, denn im Vergleich der Gruppe mit dem schlechtesten und der mit dem besten (90% und 100%) KPS sank das Risiko zu versterben um 67% ($p=0,038$). Dieser Wert beweist noch immer eine enorme Reduktion des Risikos, ist aber etwas geringer als bei den Patienten mit einem Score von 70% bzw. 80%.

7.2.7 Resektionsausmaß

Mit 49,2% (n=89) konnte bei fast der Hälfte der Patienten eine inkomplette Resektion durchgeführt werden. Bei 32,6% (n=59) gelang eine Kompletresektion und 18,2% (n=33) erhielten eine Biopsie ohne Verringerung der Tumormasse. Der Vergleich der Überlebenskurven erwies sich als hochsignifikant ($p=0,001$). Je mehr reseziert wurde, desto länger überlebten die Patienten im Median (Biopsie 3,38 Monate vs. STR 6,41 Monate vs. GTR 6,74 Monate). Der Unterschied zwischen der inkompletten und kompletten Resektion, jeweils im Vergleich zur Biopsie, ist hier jedoch nur marginal. Diese Zahl legt nahe, dass eine STR durchgeführt werden sollte, wenn keine GTR möglich ist, da auch die Entfernung von Teilen des Tumors einen Überlebensvorteil bietet (S. Bette et al., 2018). Andere Studien belegten jedoch auch zwischen einer radikalen und einer subtotalen Resektion größere Unterschiede (Brown et al., 2016) oder einen kontinuierlichen, nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und dem medianen Überleben (Marko et al., 2014).

Unterschiede zwischen Biopsie und Resektion, unabhängig vom Ausmaß dieser, fanden zum Beispiel Morgan et al. bei älteren Patienten (Morgan et al., 2017) und Wick et al. im Rahmen des Vergleichs GTR vs. STR/Biopsie und STR vs. Biopsie (W. Wick et al., 2012). Andere Autoren diskutieren einen wesentlich geringeren Effekt des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben. Kritisch muss betrachtet werden, dass eher ältere Patienten und solche mit schlechterem Allgemeinzustand und einer höheren Zahl an Komorbiditäten eine Biopsie erhalten als jüngere und fittere. Zwar ist das Resektionsausmaß ein anerkannter Prognosefaktor, doch wurden die meisten dieser Erkenntnis zu Grunde liegenden Studien mit überwiegend jüngeren Patienten durchgeführt (Brown et al., 2016).

Signifikant sank das Sterberisiko in der univariaten Analyse bei einer STR um 40% ($p=0,0019$), bei einer GTR sogar um 58% ($p<0,001$). Nicht nur die komplette, sondern auch die inkomplette Resektion hat demnach einen Einfluss auf das Überleben. Dieser konnte in der multivariaten Analyse allerdings nicht bestätigt werden, hier zeigte weder die STR ($p=0,297$), noch die GTR ($p=0,111$) einen signifikanten Einfluss. Das Resektionsausmaß war damit in dieser Studie der einzige Faktor, der in der uni- jedoch nicht in der multivariaten Analyse zu signifikanten Ergebnissen führte. Das ist vor allem deswegen interessant, weil die Signifikanz in der univariaten Analyse mit $p=0,0019$ und $p<0,001$ hoch war. Dieses Ergebnis ist im Rahmen der Tatsache zu interpretieren, dass andere signifikante Variablen mit dem Resektionsausmaß korrelieren, da

sowohl ältere Menschen als auch Patienten in schlechterem Allgemeinzustand eher eine weniger ausgedehnte Resektion oder sogar nur eine Biopsie erhalten.

Möglicherweise wären durch eine volumetrische Analyse genauere Ergebnisse zu erhalten gewesen, als durch die Einteilung in Biopsie, STR und GTR (Stefanie Bette et al., 2018), dies war im begrenzten Rahmen der Studie jedoch nicht möglich und zudem nicht der Fokus der Untersuchungen.

7.2.8 MGMT-Promotorstatus

Der MGMT-Promotorstatus ist seit Langem für seine prognostische und prädiktive Aussagekraft bekannt (Hegi et al., 2005). Im Einklang zur Literatur (Malmstrom et al., 2012; Stupp et al., 2009; W. Wick et al., 2012) zeigte sich auch in dieser Studie ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenskurve mit einem Median von 9,92 Monaten bei Methylierung und 5,72 Monaten ohne Methylierung ($p=0,0016$). Des Weiteren verringerte sich das Risiko zu versterben den Ergebnissen der multivariaten Analyse zufolge bei methyliertem MGMT-Promotor um 55% ($p=0,003$), wodurch sich der Promotorstatus als Prädiktor für das Gesamtüberleben beweisen konnte.

Da der MGMT-Status bei vielen Patienten nicht bestimmt wurde, konnten diese Fälle nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen werden. Die untersuchte Stichprobe verkleinerte sich dadurch. Von allen anderen in die multivariate Analyse eingeschlossenen Variablen waren die Werte bei jedem Patienten vollständig bekannt. Eine Möglichkeit wäre gewesen, einen unbekanntem MGMT-Status mit einem nicht-methylierten Status gleichzusetzen. Diese beiden können gerade bei älteren Patienten und einer alleinigen Radiotherapie als äquivalent betrachtet werden, da die Überlebenskurven sich kaum unterschieden. Durch diese Vorgehensweise wäre jedoch eine gewisse Unschärfe in Kauf genommen worden.

7.2.9 Epileptischer Anfall

In der Überlebenszeitanalyse ergab sich, dass die Patienten mit einem fokalen epileptischen Anfall vor der adjuvanten Therapie länger überlebten ($13,47 \pm 5,95$ Monate [1,81; 25,13]) als diejenigen, die bis zu diesem Zeitpunkt keinen epileptischen Anfall erlitten hatten ($5,88 \pm 0,42$ Monate [5,06; 6,71]). Diese Ergebnisse sind durch die kleine Zahl der ersten Gruppe ($n=12$) und die im Vergleich große Zahl der zweiten Gruppe ($n=175$) erklärbar. Ferner ist der große Standardfehler in Kombination mit dem breiten Konfidenzintervall bei den Werten der

Patienten mit fokalem Anfall ein weiteres Anzeichen für eine zufällige Verteilung. Insgesamt ist zu sagen, dass aufgetretene epileptische Anfälle unabhängig von ihrer Art und Ausprägung keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten haben und keinen signifikanten Prädiktor darstellen ($p=0,274$).

7.2.10 Parese

Weder das Vorhandensein einer prä- noch einer postoperativen Parese führte zu einem signifikanten Unterschied der Überlebenskurven ($p=0,108$ und $p=0,078$). Ebenso konnte keiner der beiden als Prädiktor identifiziert werden ($p=0,110$ und $p=0,080$). Auch die Veränderungen der Häufigkeit von Paresen vor und nach der Primäroperation waren nicht signifikant ($p=0,21$, siehe Kapitel 6.1 Deskriptive Statistik). Aussagen zum kompletten Patientenkollektiv sind aufgrund des Studiendesigns nicht möglich, da Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob eine Parese vorlag oder nicht, in diesen Teil der Analyse nicht einbezogen wurden. Dadurch verkleinerte sich die in dieser Fragestellung untersuchte Patientenpopulation um 47 auf 134 Patienten. In einem alternativen Vorgehen wäre es denkbar gewesen, anhand der Tumorlokalisierung und des erhobenen KPS abzuleiten, ob eine klinisch relevante Parese vorgelegen haben könnte oder nicht. Durch Inkaufnahme dieses Unsicherheitsfaktors hätten alle Patienten in die Analyse aufgenommen werden können.

7.2.11 Aphasie

In der Überlebenszeitanalyse konnte kein signifikanter Einfluss einer prä- oder postoperativ vorliegenden Aphasie auf das Überleben festgestellt werden ($p=0,308$ und $p=0,146$). Auch stellt die Existenz bzw. die Abwesenheit einer Aphasie vor und nach dem neurochirurgischen Eingriff keinen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar. Signifikant war mit einem p-Wert von 0,035 jedoch die Verringerung der vorhandenen Aphasien nach der Operation im Vergleich zum präoperativen Zustand (siehe Kapitel 6.1 Deskriptive Statistik). In der Analyse der Aphasie mussten 47 Patienten ausgeschlossen werden, da bei ihnen die Existenz einer Aphasie postoperativ aus den verfügbaren Daten nicht sicher angenommen werden konnte.

7.2.12 Therapieregime

Hinsichtlich des Beginns des Therapieregimes gab es in dieser Studie vier Möglichkeiten, deren Überlebenskurven sich signifikant ($p<0,001$) voneinander unterscheiden. Das mediane

Überleben lag mit BSC bei 2,43 Monaten, mit RT bei 5,06 Monaten, mit ChT bei 9,92 Monaten und mit RChT bei 14,55 Monaten. In der Gruppe der Chemotherapie befanden sich jedoch nur 7 (3,9%) Patienten, was die Aussagekraft dieses Werts etwas schwächt. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die kombinierte Therapie in Bezug auf das Overall Survival die besten Resultate hervorbringt, und stehen in Übereinstimmung mit der Literatur (Burton et al., 2015; Tanaka et al., 2013; Tsang et al., 2015).

Die Radiotherapie allein bzw. in Kombination mit einer systemischen Therapie war bei 39,8% (n=72) bzw. 30,4% (n=55) der Patienten der Beginn der adjuvanten Therapie. In dieser Gruppe sind zusammen demnach 127 (70,2%) Personen. Die Überlebenskurve dieser Patienten unterschied sich signifikant von der der anderen Patienten, die mit einer Mono-Chemotherapie (n=7, 3,9%) oder BSC (n=47, 26,0%) therapiert wurden ($p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,33 Monate im Vergleich zu 3,38 Monate.

Wie zu erwarten, hatte die BSC-Gruppe im Vergleich zu den aktiv Behandelten einen geringeren KPS (64,68 vs. 76,57, $t_{(179)} = 4,403$, $p < 0,001$) und ein höheres Alter (76,86 vs. 74,02, $t_{(179)} = 2,71$, $p = 0,007$), woraus geschlossen werden kann, dass zumindest unter anderem aufgrund dieser Faktoren die Entscheidung für BSC getroffen wurde. Bei älteren und weniger fitten Patienten wird eine aktive tumor-spezifische Therapie als weniger geeignet erachtet, da von einem geringeren Nutzen und höherer Toxizität ausgegangen wird.

Wie schon in Kapitel 7.2.4 in Bezug auf das Alter diskutiert, erwies sich das Durchführen einer Radio(chemo)therapie sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse als starker Prädiktor ($p = 0,006$) und bestätigt die Relevanz einer aktiven Therapie bei älteren Patienten. Übereinstimmend mit der Literatur wird hier deutlich, dass die Radiochemotherapie bzw. die aktive Therapie generell auch bei der Gruppe der über 65-jährigen effektiv und sinnvoll ist (Iwamoto et al., 2009; Perry et al., 2017; Scott et al., 2011; Tanaka et al., 2013). Das Alter allein sollte nicht für eine effektive, aktive und aggressive Therapie disqualifizieren.

7.3 Ausblick

Angesichts der noch immer geringen Überlebensraten bei Glioblastompatienten besteht großer Bedarf an einer verbesserten Datenlage, Informationen über prognostische und prädiktive Faktoren und neuen Therapien. Diese Arbeit betont die Bedeutung der Prädiktoren Alter,

Karnofsky-Index, MGMT-Promotorstatus und Resektionsausmaß in der Entscheidungsfindung für eine angemessene und effektive Therapie. Zudem wird die vor allem im Rahmen des fortgeschrittenen Alters der untersuchten Patienten wichtige Erkenntnis manifestiert, dass Alter und reduzierter Allgemeinzustand nicht für eine aktive und aggressive Therapie disqualifizieren sollten. Das Stupp-Protokoll führt auch bei diesen Patienten zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben. Nun sind weitere Risikofaktoren sowie Prädiktoren zu identifizieren, Ursachen zu erforschen und die Behandlung zu optimieren.

Im Hinblick auf Therapiestrategien ist die Entwicklung in den vergangenen Jahren dynamisch. Trotz vielversprechender Ansätze wie TTF, Immuntherapien und individualisierter Tumorthherapie steht ein Durchbruch noch aus. Zudem zeigen nicht alle Neuerungen eine direkte Relevanz für den individuellen Fall, die Optimierung auf die Patientencharakteristika und die Eigenschaften der speziellen Tumorentität ist unerlässlich. Die Erforschung und Etablierung einer individualisierten Therapie, die Targeted Therapy, ist ein Ziel mit wachsender Bedeutung in der Zukunft. Mittelfristig wird sich voraussichtlich bei älteren Patienten die hypofraktionierte Radiotherapie in Kombination mit einer Temozolomid-Chemotherapie (Perry et al., 2017) durchsetzen, auch wenn noch keine Klarheit über den Einsatz bei Patienten mit neurologischen Defiziten und verschiedenen Komorbiditäten besteht. Bisher existiert keine randomisierte kontrollierte Studie, die in der Kohorte der älteren Patienten eine hypofraktionierte 2-3 Wochen andauernde Radiotherapie mit Temozolomid mit einer normofraktionierten Radiotherapie mit Temozolomid vergleicht. Es gibt jedoch zahlreiche Untersuchungen, wie die Meta-Analyse von Lu et al. aus dem Jahr 2019, die darauf hindeuten, dass die hypofraktionierte Kombination für bestimmte Patientengruppen sinnvoll ist (Lu et al., 2019). Durch die guten Ergebnisse in Hinblick auf Überlebenszeit, Kognition und Lebensqualität der randomisierten Phase 3-Studie CeTeG/Noa-09 ist die Kombination von Lomustin mit TMZ in den Fokus gerückt (Herrlinger et al., 2019). Untersuchungen dieses Regimes bei älteren Patienten können mit Spannung erwartet werden.

Für die Therapie des Glioblastoms bedarf es einer multidisziplinären Zusammenarbeit. Zur Optimierung des gesamten Ablaufs von der primären Vorstellung der Patienten bis zu ihrem Tod sind spezialisierte Zentren von großer Bedeutung. Die adäquate Betreuung der physisch und vor allem auch psychisch schwer belasteten Patienten ist außerordentlich wichtig und sollte

kontinuierlich an neue Erkenntnisse angepasst werden. Mögliche Verluste in der Lebensqualität der Patienten sind gegen eine Verlängerung des Überlebens abzuwägen. Insgesamt stellt sich die Behandlung komplex dar, und es werden in allen Bereichen noch zahlreiche weitere Untersuchungen, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien, notwendig sein.

Das Glioblastoma multiforme ist ein äußerst schwer zu behandelnder Tumor, der mit seinen biologischen Eigenschaften wie der Fähigkeit zu rapidem und zugleich diffusem und invasivem Wachstum, dem unaufhaltsamen Auftreten eines Rezidivs und der kurzen prognostizierten Lebenserwartung für Generationen von Wissenschaftlern und Ärzten eine komplexe Aufgabe darstellt. Der Weg bis zur Kuration ist noch weit und das Glioblastom wird für die internationale Forschungsgemeinschaft noch lange Zeit eine Herausforderung bleiben.

8 Verzeichnisse

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT-Aufnahmen von Patienten mit Glioblastom Quelle: (Pope et al., 2005)	17
Abbildung 2: Stupp-Schema Quelle: Eigene Abbildung nach (Stupp et al., 2005)	20
Abbildung 3: Altersstruktur der Geschlechter männlich und weiblich im Vergleich	41
Abbildung 4: Karnofsky-Performance-Index des Gesamtkollektivs	42
Abbildung 5: Erste adjuvante Therapie nach der Operation	46
Abbildung 6: Lokalisation des ersten Progresses	49
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs	50
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben der Subgruppe	51
Abbildung 9: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter, unterteilt in 4 Gruppen	52
Abbildung 10: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter, unterteilt in 2 Gruppen	52
Abbildung 11: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht	53
Abbildung 12: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom KPS	54
Abbildung 13: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß	55
Abbildung 14: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom MGMT-Promotorstatus	56
Abbildung 15: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von epileptischen Anfällen	57
Abbildung 16: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Parese	58
Abbildung 17: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Parese ..	59
Abbildung 18: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer präoperativen Aphasie ..	60
Abbildung 19: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer postoperativen Aphasie ..	61
Abbildung 20: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Therapieregime in 4 Gruppen	62
Abbildung 21: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Therapieregime in 2 Gruppen	63

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle I: In die univariate Analyse eingeschlossene potenziell prognostische Parameter	40
Tabelle II: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs (n=181)	45
Tabelle III: Darstellung und Anzahl des ersten, zweiten, dritten und vierten Progresses mit Salvage-Therapie	48
Tabelle IV: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse * Ergebnis aus dem Omnibus-Test der Modellkoeffizienten	65
Tabelle V: In der multivariaten Analyse getestete Einflussfaktoren	65
Tabelle VI: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse	67
Tabelle VII: Vergleich der Überlebensraten dieser Studie und der des CBTRUS Reports 2019 Quelle: (Q. T. Ostrom et al., 2019)	74

8.3 Literaturverzeichnis

Agency, E. M. (2014). Versagen einer Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Avastin (Bevacizumab). Retrieved from

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-avastin-bevacizumab_de.pdf

- Almenawer, S. A., Badhiwala, J. H., Alhazzani, W., Greenspoon, J., Farrokhyar, F., Yarascavitch, B., Algird, A., Kachur, E., Cenic, A., Shariieff, W., Klurfan, P., Gunnarsson, T., Ajani, O., Reddy, K., Singh, S. K., & Murty, N. K. (2015). Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*, *17*(6), 868-881. doi:10.1093/neuonc/nou349
- Ampil, F., Fowler, M., & Kim, K. (1992). Intracranial astrocytoma in elderly patients. *Journal of neuro-oncology*, *12*(2), 125-130. doi:10.1007/BF00172661
- Bailey, P., & Cushing, H. W. (1926). *A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histo-genetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis... With 108 Illustrations*: JB Lippincott Company.
- Balana, C., Vaz, M. A., Manuel Sepúlveda, J., Mesia, C., Del Barco, S., Pineda, E., Muñoz-Langa, J., Estival, A., de Las Peñas, R., Fuster, J., Gironés, R., Navarro, L. M., Gil-Gil, M., Alonso, M., Herrero, A., Peralta, S., Olier, C., Perez-Segura, P., Covela, M., Martinez-García, M., Berrocal, A., Gallego, O., Luque, R., Perez-Martín, F. J., Esteve, A., Munne, N., Domenech, M., Villa, S., Sanz, C., & Carrato, C. (2020). A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol*, *22*(12), 1851-1861. doi:10.1093/neuonc/noaa107
- Barford, A., Dorling, D., Smith, G. D., & Shaw, M. (2006). Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ*, *332*(7545), 808. doi:10.1136/bmj.332.7545.808
- Bette, S., Barz, M., Huber, T., Straube, C., Schmidt-Graf, F., Combs, S. E., Delbridge, C., Gerhardt, J., Zimmer, C., Meyer, B., Kirschke, J. S., Boeckh-Behrens, T., Wiestler, B., & Gempt, J. (2018). Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume. *Sci Rep*, *8*(1), 4561. doi:10.1038/s41598-018-22697-9
- Bette, S., Barz, M., Wiestler, B., Huber, T., Gerhardt, J., Buchmann, N., E. Combs, S., Schmidt-Graf, F., Delbridge, C., Zimmer, C., S. Kirschke, J., Meyer, B., Ryang, Y.-M., Ringel, F., & Gempt, J. (2018). Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Annals of Surgical Oncology*, *25*(2), 558-564. doi:10.1245/s10434-017-6253-0
- Bette, S., Gempt, J., Huber, T., Boeckh-Behrens, T., Ringel, F., Meyer, B., Zimmer, C., & Kirschke, J. S. (2016). Patterns and Time Dependence of Unspecific Enhancement in Postoperative Magnetic Resonance Imaging After Glioblastoma Resection. *World Neurosurg*, *90*, 440-447. doi:10.1016/j.wneu.2016.03.031
- Bloch, O., Han, S. J., Cha, S., Sun, M. Z., Aghi, M. K., McDermott, M. W., Berger, M. S., & Parsa, A. T. (2012). Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *Journal of Neurosurgery*, *117*(6), 1032-1038.
- Brandes, A., & Fiorentino, M. V. (1998). Treatment of High-Grade Gliomas in the Elderly. *Oncology*, *55*(1), 1-6. doi:10.1159/000011827
- Brat, D. J., Aldape, K., Colman, H., Figarella-Branger, D., Fuller, G. N., Giannini, C., Holland, E. C., Jenkins, R. B., Kleinschmidt-DeMasters, B., Komori, T., Kros, J. M., Louis, D. N., McLean, C., Perry, A., Reifenberger, G., Sarkar, C., Stupp, R., van den Bent, M. J., von Deimling, A., & Weller, M. (2020). cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol*, *139*(3), 603-608. doi:10.1007/s00401-020-02127-9
- Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., Patel, A. S., Rizk, E. B., Suki, D., Sawaya, R., & Glantz, M. (2016). Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, *2*(11), 1460-1469. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1373
- Bundesausschuss, G. (2020). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL):Tumortheraiefelder beim

- Glioblastom. Retrieved from https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4216/2020-03-20_MVV-RL_TTF-Glioblastom_BAnz.pdf
- Burton, E., Ugiliweneza, B., Woo, S., Skirboll, S., & Boaky, M. (2015). A Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare data analysis of elderly patients with glioblastoma multiforme: Treatment patterns, outcomes and cost. *Mol Clin Oncol*, 3(5), 971-978. doi:10.3892/mco.2015.590
- Cairncross, G., Wang, M., Shaw, E., Jenkins, R., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Curran, W., & Mehta, M. (2013). Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*, 31(3), 337-343. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674
- Chamberlain, M. C., Glantz, M. J., Chalmers, L., Van Horn, A., & Sloan, A. E. (2007). Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*, 82(1), 81-83. doi:10.1007/s11060-006-9241-y
- CheckMate498, U. N. L. o. M. A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab vs Temozolomide Each in Combination with Radiation Therapy in Newly Diagnosed Adult Subjects with Unmethylated MGMT (tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase) Glioblastoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02617589. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617589>
- CheckMate548, U. N. L. o. M. A Randomized Phase 3 Single Blind Study of Temozolomide Plus Radiation Therapy Combined With Nivolumab or Placebo in Newly Diagnosed Adult Subjects With MGMT-Methylated (Tumor O6-methylguanine DNA Methyltransferase) Glioblastoma, NCT02667587. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667587>
- Chinot, O. L., Wick, W., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Nishikawa, R., Carpentier, A. F., Hoang-Xuan, K., Kavan, P., Cernea, D., Brandes, A. A., Hilton, M., Abrey, L., & Cloughesy, T. (2014). Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 370(8), 709-722. doi:10.1056/NEJMoa1308345
- Cox, D. R. (1992). Regression models and life-tables. In *Breakthroughs in statistics* (pp. 527-541): Springer.
- DeAngelis, L. M. (2001). Brain Tumors. *New England Journal of Medicine*, 344(2), 114-123. doi:10.1056/nejm200101113440207
- Diener, H.-C., Deuschl, G., Hopf, H. C., Reichmann, H., Bode, U., Broich, K., Engenhart-Cabillic, R., Fleischhack, G., Hütter, B. O., Jacobs, A., Kristof, R. A., Penkert, G., Reifenberger, G., Schackert, G., Schlegel, U., Schramm, J., Sepelhorn, A., Solymosi, L., Sturm, V., Tonn, J. C., Urbach, H., Voges, J., Voltz, R., Weller, M., Westphal, M., Wiestler, O. D., Winking, M., & Winkler, D. (2003). *Neuroonkologie*. In U. Schlegel, M. Weller, & M. Westphal (Eds.), (2., erweiterte Auflage ed.). doi:10.1055/b-002-10338
- Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, 14 Suppl 5(Suppl 5), v1-49. doi:10.1093/neuonc/nos218
- Ellingson, B. M., Wen, P. Y., & Cloughesy, T. F. (2017). Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*, 14(2), 307-320. doi:10.1007/s13311-016-0507-6
- Fabbro-Peray, P., Zouaoui, S., Darlix, A., Fabbro, M., Pallud, J., Rigau, V., Mathieu-Daude, H., Bessaoud, F., Bauchet, F., & Riondel, A. (2019). Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *Journal of neuro-oncology*, 142(1), 91-101.
- Fisher, J. L., Schwartzbaum, J. A., Wrensch, M., & Wiemels, J. L. (2007). Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*, 25(4), 867-890, vii. doi:10.1016/j.ncl.2007.07.002
- George, B., Seals, S., & Aban, I. (2014). Survival analysis and regression models. *Journal of Nuclear Cardiology*, 21(4), 686-694. doi:10.1007/s12350-014-9908-2

- Gilbert, M. R., Dignam, J. J., Armstrong, T. S., Wefel, J. S., Blumenthal, D. T., Vogelbaum, M. A., Colman, H., Chakravarti, A., Pugh, S., Won, M., Jeraj, R., Brown, P. D., Jaeckle, K. A., Schiff, D., Stieber, V. W., Brachman, D. G., Werner-Wasik, M., Tremont-Lukats, I. W., Sulman, E. P., Aldape, K. D., Curran, W. J., Jr., & Mehta, M. P. (2014). A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, *370*(8), 699-708. doi:10.1056/NEJMoa1308573
- Gilbert, M. R., Wang, M., Aldape, K. D., Stupp, R., Hegi, M. E., Jaeckle, K. A., Armstrong, T. S., Wefel, J. S., Won, M., Blumenthal, D. T., Mahajan, A., Schultz, C. J., Erridge, S., Baumert, B., Hopkins, K. I., Tzuk-Shina, T., Brown, P. D., Chakravarti, A., Curran, W. J., Jr., & Mehta, M. P. (2013). Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, *31*(32), 4085-4091. doi:10.1200/JCO.2013.49.6968
- Guedes de Castro, D., Matiello, J., Roa, W., Ghosh, S., Kepka, L., Kumar, N., Sinaika, V., Lomidze, D., Hentati, D., Rosenblatt, E., & Fidarova, E. (2017). Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *98*(4), 931-938. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.037
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C., & Stupp, R. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, *352*(10), 997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
- Herrlinger, U., Tzaridis, T., Mack, F., Steinbach, J. P., Schlegel, U., Sabel, M., Hau, P., Kortmann, R. D., Krex, D., Grauer, O., Goldbrunner, R., Schnell, O., Bahr, O., Uhl, M., Seidel, C., Tabatabai, G., Kowalski, T., Ringel, F., Schmidt-Graf, F., Suchorska, B., Brehmer, S., Weyerbrock, A., Renovanz, M., Bullinger, L., Galldiks, N., Vajkoczy, P., Misch, M., Vatter, H., Stuplich, M., Schafer, N., Kebir, S., Weller, J., Schaub, C., Stummer, W., Tonn, J. C., Simon, M., Keil, V. C., Nelles, M., Urbach, H., Coenen, M., Wick, W., Weller, M., Fimmers, R., Schmid, M., Hattingen, E., Pietsch, T., Coch, C., Glas, M., & Neurooncology Working Group of the German Cancer, S. (2019). Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, *393*(10172), 678-688. doi:10.1016/S0140-6736(18)31791-4
- INTRAGO II, U. N. L. o. M. A Multicenter Randomized Phase III Trial on INTRaoperative RAdiotherapy in Newly Diagnosed GliOblastoma Multiforme (INTRAGO II), NCT02685605. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02685605#contacts>
- Iwamoto, F. M., Cooper, A. R., Reiner, A. S., Nayak, L., & Abrey, L. E. (2009). Glioblastoma in the elderly: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007). *Cancer*, *115*(16), 3758-3766. doi:10.1002/cncr.24413
- J. C. Tonn, F. W. K., O. Schnell, B. Meyer,, & C. Belka, S. E. C., C. Lumenta. (2016). *Hirntumoren und spinale Tumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Vol. 4. Auflage, München).
- Johnson, D. R., & O'Neill, B. P. (2012). Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*, *107*(2), 359-364. doi:10.1007/s11060-011-0749-4
- Jordan, K. F., Petra; Höller, Ulrike; Link, Hartmut; Wörmann, Bernhard; Jahn, Franziska. (2017). Supportive Therapie bei onkologischen Patienten. *Deutsches Ärzteblatt*, *2017*; *114*: 481-7. doi:10.3238/arztebl.2017.0481
- Kebir, S., Hattingen, E., Niessen, M., Rauschenbach, L., Fimmers, R., Hummel, T., Schäfer, N., Lazaridis, L., Kleinschnitz, C., Herrlinger, U., Scheffler, B., & Glas, M. (2020). Olfactory function as an independent prognostic factor in glioblastoma. *Neurology*, *94*(5), e529-e537. doi:10.1212/wnl.0000000000008744
- Keime-Guibert, F., Chinot, O., Taillandier, L., Cartalat-Carel, S., Frenay, M., Kantor, G., Guillamo, J. S., Jadaud, E., Colin, P., Bondiau, P. Y., Menei, P., Loiseau, H., Bernier, V., Honnorat, J., Barrie, M., Mokhtari, K., Mazeron, J. J., Bissery, A., & Delattre, J. Y. (2007). Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, *356*(15), 1527-1535. doi:10.1056/NEJMoa065901

- Kirson, E. D., Dbalý, V., Tovaryš, F., Vymazal, J., Soustiel, J. F., Itzhaki, A., Mordechovich, D., Steinberg-Shapira, S., Gurvich, Z., & Schneiderman, R. (2007). Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(24), 10152-10157.
- Labussière, M., Boisselier, B., Mokhtari, K., Di Stefano, A.-L., Rahimian, A., Rossetto, M., Ciccarino, P., Saulnier, O., Paterra, R., & Marie, Y. (2014). Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology*, *83*(13), 1200-1206.
- Laperriere, N., Weller, M., Stupp, R., Perry, J. R., Brandes, A. A., Wick, W., & van den Bent, M. J. (2013). Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev*, *39*(4), 350-357. doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.008
- Leibel, S. A., Scott, C. B., Mohiuddin, M., Marcial, V. A., Coia, L. R., Davis, L. W., & Fuks, Z. (1991). The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG head and neck database. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *21*(3), 549-556.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, *114*(2), 97-109.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, *131*(6), 803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Lu, V. M., Kerezoudis, P., Brown, D. A., Burns, T. C., Quinones-Hinojosa, A., & Chaichana, K. L. (2019). Hypofractionated versus standard radiation therapy in combination with temozolomide for glioblastoma in the elderly: a meta-analysis. *J Neurooncol*, *143*(2), 177-185. doi:10.1007/s11060-019-03155-6
- Lun, M., Lok, E., Gautam, S., Wu, E., & Wong, E. T. (2011). The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*, *105*(2), 261-273.
- Lutterbach, J., Guttenberger, R., & Pagenstecher, A. (2001). Gliosarcoma: a clinical study. *Radiotherapy and Oncology*, *61*(1), 57-64. doi:[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00415-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00415-7)
- Malmstrom, A., Gronberg, B. H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., Abacioglu, U., Tavelin, B., Lhermitte, B., Hegi, M. E., Rosell, J., & Henriksson, R. (2012). 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*, *13*(9), 916-926. doi:10.1016/s1470-2045(12)70265-6
- Marko, N. F., Weil, R. J., Schroeder, J. L., Lang, F. F., Suki, D., & Sawaya, R. E. (2014). Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol*, *32*(8), 774-782. doi:10.1200/jco.2013.51.8886
- Metzler, P., & Krause, B. (1997). Methodischer Standard bei Studien zur Therapieevaluation. *Methods of psychological Research*, *2*(1), 55-67.
- Molinaro, A. M., Hervey-Jumper, S., Morshed, R. A., Young, J., Han, S. J., Chunduru, P., Zhang, Y., Phillips, J. J., Shai, A., Lafontaine, M., Crane, J., Chandra, A., Flanigan, P., Jahangiri, A., Cioffi, G., Ostrom, Q., Anderson, J. E., Badve, C., Barnholtz-Sloan, J., Sloan, A. E., Erickson, B. J., Decker, P. A., Kosel, M. L., LaChance, D., Eckel-Passow, J., Jenkins, R., Villanueva-Meyer, J., Rice, T., Wrensch, M., Wiencke, J. K., Oberheim Bush, N. A., Taylor, J., Butowski, N., Prados, M., Clarke, J., Chang, S., Chang, E., Aghi, M., Theodosopoulos, P., McDermott, M., & Berger, M. S. (2020). 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*, *6*(4), 495-503. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6143

- Morgan, E. R., Norman, A., Laing, K., & Seal, M. D. (2017). Treatment and outcomes for glioblastoma in elderly compared with non-elderly patients: a population-based study. *Curr Oncol*, *24*(2), e92-e98. doi:10.3747/co.24.3424
- Noël, G., Schott, R., Froelich, S., Gaub, M. P., Boyer, P., Fischer-Lokou, D., Dufour, P., Kehrl, P., & Maitrot, D. (2012). Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *82*(2), 749-755. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.073
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, *19*(4), 764-772. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-12-3002
- Onken, J., Misch, Martin, Wick, Wolfgang, Vajkoczy, Peter. (2019). Aktueller Stand und Zukunftsvision in der Behandlung des Glioblastoms. *MGO Fachverlage, Onkologie heute*, *4/2019*.
- Ostermann, S., Csajka, C., Buclin, T., Leyvraz, S., Lejeune, F., Decosterd, L. A., & Stupp, R. (2004). Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, *10*(11), 3728-3736. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-03-0807
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, *21*(Suppl 5), v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Xu, J., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2016). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol*, *18*(suppl_5), v1-v75. doi:10.1093/neuonc/nov207
- Owen, C. M., & Linskey, M. E. (2009). Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive-and negative predictive values of blood through the needle. *Journal of neuro-oncology*, *93*(1), 139.
- Perry, J. R., Laperriere, N., O'Callaghan, C. J., Brandes, A. A., Menten, J., Phillips, C., Fay, M., Nishikawa, R., Cairncross, J. G., & Roa, W. (2017). Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, *376*(11), 1027-1037.
- Piribauer, M., Fazeny-Dörner, B., Rössler, K., Ungersböck, K., Czech, T., Killer, M., Dieckmann, K., Birner, P., Prayer, D., & Hainfellner, J. (2003). Feasibility and toxicity of CCNU therapy in elderly patients with glioblastoma multiforme. *Anti-cancer drugs*, *14*(2), 137-143.
- Platten, M., Bunse, L., Wick, A., Bunse, T., Le Cornet, L., Harting, I., Sahm, F., Sanghvi, K., Tan, C. L., Poschke, I., Green, E., Justesen, S., Behrens, G. A., Breckwoldt, M. O., Freitag, A., Rother, L.-M., Schmitt, A., Schnell, O., Hense, J., Misch, M., Krex, D., Stevanovic, S., Tabatabai, G., Steinbach, J. P., Bendszus, M., von Deimling, A., Schmitt, M., & Wick, W. (2021). A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*. doi:10.1038/s41586-021-03363-z
- Pope, W. B., Sayre, J., Perlina, A., Villablanca, J. P., Mischel, P. S., & Cloughesy, T. F. (2005). MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *American Journal of Neuroradiology*, *26*(10), 2466-2474.
- Press, R. H., Shafer, S. L., Jiang, R., Buchwald, Z. S., Abugideiri, M., Tian, S., Morgan, T. M., Behera, M., Sengupta, S., Voloschin, A. D., Olson, J. J., Hasan, S., Blumenthal, D. T., Curran, W. J., Eaton, B. R., Shu, H. G., & Zhong, J. (2020). Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification. *Cancer*, *126*(14), 3255-3264. doi:10.1002/cncr.32797
- Prost, R. W. (2008). Magnetic resonance spectroscopy. *Medical Physics*, *35*(10), 4530-4544. doi:10.1118/1.2975225
- Roa, W., Brasher, P. M., Bauman, G., Anthes, M., Bruera, E., Chan, A., Fisher, B., Fulton, D., Gulavita, S., Hao, C., Husain, S., Murtha, A., Petruk, K., Stewart, D., Tai, P., Urtasun, R., Cairncross, J. G., & Forsyth, P. (2004). Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, *22*(9), 1583-1588. doi:10.1200/jco.2004.06.082

- Rushing, E. J. (2021). WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. doi:10.1007/s12254-021-00680-x
- Ryu, S., Buatti, J. M., Morris, A., Kalkanis, S. N., Ryken, T. C., & Olson, J. J. (2014). The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, *118*(3), 489-499. doi:10.1007/s11060-013-1337-6
- Sanai, N., Polley, M.-Y., McDermott, M. W., Parsa, A. T., & Berger, M. S. (2011). An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of Neurosurgery*, *115*(1), 3-8.
- Santis, M. D., & Steininger, T. (2014). Monozentrische Studie. In C. Lenk, G. Duttge, & H. Fangerau (Eds.), *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schag, C. C., Heinrich, R. L., & Ganz, P. A. (1984). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, *2*(3), 187-193.
- Schlegel, U., Weller, M., & Westphal, M. (2009). *Neuroonkologische Therapie*: W. Kohlhammer Verlag.
- Schmidt, F., Fischer, J., Herrlinger, U., Dietz, K., Dichgans, J., & Weller, M. (2006). PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*, *66*(4), 587-589. doi:10.1212/01.wnl.0000197792.73656.c2
- Schucht, P., Beck, J., Seidel, K., & Raabe, A. (2015). Extending resection and preserving function: modern concepts of glioma surgery. *Swiss Med Wkly*, *145*, w14082. doi:10.4414/smw.2015.14082
- Scott, J., Tsai, Y. Y., Chinnaiyan, P., & Yu, H. H. (2011). Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *81*(1), 206-210. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.033
- Simon, M. (2017). *Gliomchirurgie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Snyder, J., Schultz, L., & Walbert, T. (2017). The role of tumor board conferences in neuro-oncology: a nationwide provider survey. *Journal of neuro-oncology*, *133*(1), 1-7. doi:10.1007/s11060-017-2416-x
- Souhami, L., Seiferheld, W., Brachman, D., Podgorsak, E. B., Werner-Wasik, M., Lustig, R., Schultz, C. J., Sause, W., Okunieff, P., Buckner, J., Zamorano, L., Mehta, M. P., & Curran, W. J., Jr. (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *60*(3), 853-860. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.011
- Steffens, R., Semrau, S., Lahmer, G., Putz, F., Lettmaier, S., Eyupoglu, I., Buchfelder, M., & Fietkau, R. (2016). Recurrent glioblastoma: who receives tumor specific treatment and how often? *J Neurooncol*, *128*(1), 85-92. doi:10.1007/s11060-016-2079-z
- Straube, C., Kessel, K. A., Antoni, S., Gempt, J., Meyer, B., Schlegel, J., Schmidt-Graf, F., & Combs, S. E. (2020). A balanced score to predict survival of elderly patients newly diagnosed with glioblastoma. *Radiat Oncol*, *15*(1), 97. doi:10.1186/s13014-020-01549-9
- Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., Reulen, H.-J., & Group, A.-G. S. (2006). Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The lancet oncology*, *7*(5), 392-401.
- Stupp, R., Brada, M., van den Bent, M. J., Tonn, J. C., & Pentheroudakis, G. (2014). High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*, *25*, iii93-iii101. doi:10.1093/annonc/mdu050
- Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain,

- T., Radiation Oncology, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2009). 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*, *10*(5), 459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., & Mirimanoff, R. O. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, *352*(10), 987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Read, W., Steinberg, D., Lhermitte, B., Toms, S., Idbaih, A., Ahluwalia, M. S., Fink, K., Di Meo, F., Lieberman, F., Zhu, J. J., Stragliotto, G., Tran, D., Brem, S., Hottinger, A., Kirson, E. D., Lavy-Shahaf, G., Weinberg, U., Kim, C. Y., Paek, S. H., Nicholas, G., Bruna, J., Hirte, H., Weller, M., Palti, Y., Hegi, M. E., & Ram, Z. (2017). Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *318*(23), 2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
- Tanaka, S., Meyer, F. B., Buckner, J. C., Uhm, J. H., Yan, E. S., & Parney, I. F. (2013). Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *J Neurosurg*, *118*(4), 786-798. doi:10.3171/2012.10.Jns112268
- Temodal, M. F. (2020). Fachinformation Temodal: Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel. (Januar 2021). Retrieved from https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/temodal_hartkapseln.pdf
- Toronov, V., Walker, S., Gupta, R., Choi, J. H., Gratton, E., Hueber, D., & Webb, A. (2003). The roles of changes in deoxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood volume in the fMRI BOLD signal. *Neuroimage*, *19*(4), 1521-1531.
- Tsang, D. S., Khan, L., Perry, J. R., Soliman, H., Sahgal, A., Keith, J. L., Mainprize, T. G., Das, S., Zhang, L., & Tsao, M. N. (2015). Survival outcomes in elderly patients with glioblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, *27*(3), 176-183. doi:10.1016/j.clon.2014.11.026
- Tsien, C., Pugh, S., Dicker, a., Raizer, J., Matuszak, M., Lallana, E., Huang, J., algan, o., Taylor, N., Portelance, L., Villano, J., T Hamm, J., S Oh, K., N Ali, A., Kim, M., Lindhorst, S., & Mehta, M. (2019). ACTR-32. NRG ONCOLOGY RTOG 1205: RANDOMIZED PHASE II TRIAL OF CONCURRENT BEVACIZUMAB AND RE-IRRADIATION VS. BEVACIZUMAB ALONE AS TREATMENT FOR RECURRENT GLIOBLASTOMA. *Neuro Oncol*, *21*(Supplement_6), vi20-vi20. doi:10.1093/neuonc/noz175.075
- Weller, M., Pfister, S. M., Wick, W., Hegi, M. E., Reifenberger, G., & Stupp, R. (2013). Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *The lancet oncology*, *14*(9), e370-e379.
- Weller, M., Stupp, R., Hegi, M. E., Van Den Bent, M., Tonn, J. C., Sanson, M., Wick, W., & Reifenberger, G. (2012). Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol*, *14*(suppl_4), iv100-iv108.
- Weller, M., Tabatabai, G., Kästner, B., Felsberg, J., Steinbach, J. P., Wick, A., Schnell, O., Hau, P., Herrlinger, U., Sabel, M. C., Wirsching, H. G., Ketter, R., Bähr, O., Platten, M., Tonn, J. C., Schlegel, U., Marosi, C., Goldbrunner, R., Stupp, R., Homicsko, K., Pichler, J., Nikkhah, G., Meixensberger, J., Vajkoczy, P., Kollias, S., Hüsing, J., Reifenberger, G., & Wick, W. (2015). MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*, *21*(9), 2057-2064. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-14-2737
- Weller, M., van den Bent, M., Hopkins, K., Tonn, J. C., Stupp, R., Falini, A., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Frappaz, D., Henriksson, R., Balana, C., Chinot, O., Ram, Z., Reifenberger, G., Soffietti, R., & Wick, W. (2014). EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*, *15*(9), e395-403. doi:10.1016/s1470-2045(14)70011-7

- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., Bendszus, M., Balana, C., Chinot, O., Dirven, L., French, P., Hegi, M. E., Jakola, A. S., Platten, M., Roth, P., Rudà, R., Short, S., Smits, M., Taphoorn, M. J. B., von Deimling, A., Westphal, M., Soffiatti, R., Reifenberger, G., & Wick, W. (2020). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
- Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., Degroot, J., Wick, W., Gilbert, M. R., Lassman, A. B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E. T., Chamberlain, M. C., Stupp, R., Lamborn, K. R., Vogelbaum, M. A., van den Bent, M. J., & Chang, S. M. (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, 28(11), 1963-1972. doi:10.1200/jco.2009.26.3541
- Westphal, M., Hilt, D. C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P. C., Whittle, I. R., Jääskeläinen, J., & Ram, Z. (2003). A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, 5(2), 79-88. doi:10.1093/neuonc/5.2.79
- Wick, A., Kessler, T., Platten, M., Meisner, C., Bamberg, M., Herrlinger, U., Felsberg, J., Weyerbrock, A., Papsdorf, K., Steinbach, J. P., Sabel, M., Vesper, J., Debus, J., Meixensberger, J., Ketter, R., Hertler, C., Mayer-Steinacker, R., Weisang, S., Bölting, H., Reuss, D., Reifenberger, G., Sahm, F., von Deimling, A., Weller, M., Wick, W., & Society, f. t. N.-S. G. o. t. N. W. G. o. t. G. C. (2020). Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol*, 22(8), 1162-1172. doi:10.1093/neuonc/noaa033
- Wick, W. (2016). TTFields: where does all the skepticism come from? *Neuro Oncol*, 18(3), 303-305. doi:10.1093/neuonc/now012
- Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., Taphoorn, M., Sahm, F., Harting, I., Brandes, A. A., Taal, W., Domont, J., Idbaih, A., Campone, M., Clement, P. M., Stupp, R., Fabbro, M., Le Rhun, E., Dubois, F., Weller, M., von Deimling, A., Golfinoopoulos, V., Bromberg, J. C., Platten, M., Klein, M., & van den Bent, M. J. (2017). Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*, 377(20), 1954-1963. doi:10.1056/NEJMoa1707358
- Wick, W., Platten, M., Meisner, C., Felsberg, J., Tabatabai, G., Simon, M., Nikkhah, G., Papsdorf, K., Steinbach, J. P., Sabel, M., Combs, S. E., Vesper, J., Braun, C., Meixensberger, J., Ketter, R., Mayer-Steinacker, R., Reifenberger, G., & Weller, M. (2012). Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(7), 707-715. doi:10.1016/s1470-2045(12)70164-x
- Wiestler, B., Capper, D., Holland-Letz, T., Korshunov, A., von Deimling, A., Pfister, S. M., Platten, M., Weller, M., & Wick, W. (2013). ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol*, 126(3), 443-451. doi:10.1007/s00401-013-1156-z
- Wirsching, H. G., Weiss, T., Roth, P., & Weller, M. (2018). Grundlagen zur Diagnose und Therapie von Gliomen. *Der Nervenarzt*, 89(6), 692-698. doi:10.1007/s00115-018-0519-z
- Xie, J. C., Yang, S., Liu, X. Y., & Zhao, Y. X. (2018). Effect of marital status on survival in glioblastoma multiforme by demographics, education, economic factors, and insurance status. *Cancer medicine*, 7(8), 3722-3742.
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G. L., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W. S., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765-773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
- Yuan, Y., Qi, C., Maling, G., Xiang, W., Yanhui, L., Ruofei, L., Yunhe, M., Jiewen, L., & Qing, M. (2016). TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk. *J Clin Neurosci*, 26, 57-62. doi:10.1016/j.jocn.2015.05.066

- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007a). Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. [Survival analysis: Log rank test]. *Dtsch med Wochenschr*, 132(S 01), e39-e41. doi:10.1055/s-2007-959040
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007b). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch med Wochenschr*, 132(S 01), e42-e44. doi:10.1055/s-2007-959039
- Zikou, A., Sioka, C., Alexiou, G., Fotopoulos, A., Voulgaris, S., & Argyropoulou, M. (2018). Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018, 1-6. doi:10.1155/2018/6828396

9 Liste der Vorveröffentlichungen

Straube, C., Antoni, S., Gempt, J., Zimmer, C., Meyer, B., Schlegel, J., Schmidt-Graf, F., & Combs, S. E. (2019). Re-irradiation in elderly patients with glioblastoma: a single institution experience. *Journal of neuro-oncology*, 142(2), 327–335. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03101-6>

Straube, C., Kessel, K. A., Antoni, S., Gempt, J., Meyer, B., Schlegel, J., Schmidt-Graf, F., & Combs, S. E. (2020). A balanced score to predict survival of elderly patients newly diagnosed with glioblastoma. *Radiation oncology (London, England)*, 15(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01549-9>

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen danken, die mir das Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Friederike Schmidt-Graf für die professionelle, engagierte und zugleich warmherzige Betreuung meiner Arbeit. Die zahlreichen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren mir stets eine Motivation und werden mir noch lange in Erinnerung bleiben.

Meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Christoph Straube danke ich für die Hilfe bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit sowie wertvolle Anregungen und die kritische Auseinandersetzung mit meinem Themenkomplex.

Ich danke außerdem ganz herzlich meinen besten Freunden Haike Zhang und Philipp Kösters für die gemeinsamen Jahre des Studiums und ihre Unterstützung in absolut jeglicher Hinsicht, meiner Freundin und nun auch Kollegin Johanna Kempter für unsere Verbindung weit über die Medizin hinaus und unseren Austausch zu allen Themen rund um die Promotion, sowie Lea Nohr und Christin Rothmann für ihren emotionalen Beistand und ihre Freundschaft seit mehr als 20 Jahren.

Ganz großer Dank geht an meinen Bruder Florian Antoni für die konstruktiven Ideen, den vielseitigen Support und den großen Beistand, den er jederzeit zu geben bereit ist.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Mutter, die mir von Beginn des Studiums an bis zum heutigen Tag stets die größte Unterstützung, Inspiration und Motivation war und der ich diese Arbeit widmen möchte.