Aus der Abteilung für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Piek

Einfluss volumetrischer MRT-Daten von Patienten mit Glioblastom auf deren klinischen Verlauf

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Marie Cristin Hiepel, geb. am 10. April 1991 in Berlin

aus Rostock

Rostock, März 2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002686

Dekan:	Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger
1. Gutachter:	Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Piek, Leiter der Abteilung für Neurochirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Sönke Langner, Leiter Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter:	Prof. Dr. med. Michael Sabel, Leitender Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik und Leiter des Zentrums für Neuroonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Eröffnung des Promotionsverfahrens:	29.04.2019
Tag der mündlichen Prüfung:	04.03.2020

Für meine Familie.

Einfluss volumetrischer MRT-Daten von Patienten mit Glioblastom auf deren klinischen Verlauf

Abkürzungsverzeichnis

2-HG	2-Hydroxyglutarat
AUC	Area under the Curve
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Carmustin
BMI	Body-Mass-Index
CDKN2A	Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A
CIMP	CpG-island methylator phenotype
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomografie
Cxn43	Connexin 43
EGFR	Epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
EOR	Extent-of-Resection, Resektionsgrad
ETR	Ödem-Nekrose-Ratio/Verhältnis (edema-necrosis-ratio)
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	Glioblastoma multiforme
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
G-CSFR	G-CSF Rezeptor
GTR	Gross-total Resection
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
HR	Hazard Ratio
IDH	Isocitratdehydrogenase
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky-Performance-Score
MDM2	Murine double minute
MGMT	O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MPR	Multiplanar Reformation
MRT	Magnetresonanztomografie
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NGS	Next-Generation Sequencing

NOS	not otherwise specified
NTR	Nekrose-Tumor-Ratio/Verhältnis
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben, „overall survival“
P53	Tumorsuppressorgen 53
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PTE	Peritumorales Ödem (peritumoural edema)
PTEN	Phosphatase und Tensin Homologon
RAS	Rat sarcoma
RB	Retinoblastom-Protein
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPA	Recursive partitioning analysis
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
RTV	Resttumorvolumen, residuelles Tumorvolumen
SMGs	Significantly mutated genes
STR	Subtotal Resection
TCGA	Cancer Genome Atlas Group
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases
TME	Tumormikroumgebung (tumor microenvironment)
TNF	Tumornekrosefaktor
TTFields	Tumor Treating Fields
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 1

1.1 Glioblastoma multiforme 1
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese 3
1.1.2 Klinische Symptomatik und Krankheitsverlauf 14

1.2 Diagnostik 15
1.2.1 Radiologische Verfahren 15
1.2.2 Histologie und Humangenetik 18

1.3 Therapie 19
1.3.1 Operative Therapie 20
1.3.2 Kombinierte Radiochemotherapie 24
1.3.3 Tumor Treating Fields (TTFields) 25

1.4 Prognostische Faktoren 26

2. HYPOTHESEN 28

3. METHODEN 30

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung 30

3.2 Volumetrische Datenerfassung 32

3.3 Statistische Untersuchungen 36

3.4 Literaturrecherche 37

4. ERGEBNISSE 38

4.1 Patientenkollektiv 38

4.2 Therapie und Outcome 41

4.3 Volumetrische Messungen 45

4.4 Statistische Auswertung 46
4.4.1 Kaplan-Meier-Analyse und univariate Cox-Regression 46
4.4.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse 48
4.4.3 ROC-Analyse 49
4.4.4 Residuelles Tumorvolumen – 2% vs. 2cm³ 51

5. LITERATURVERGLEICH UND DISKUSSION 53

5.1 Literaturvergleich 53

5.2 Diskussion 60

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick 72

5.4 Limitationen 74

6. ZUSAMMENFASSUNG 75

7. THESEN 77

8. LITERATURVERZEICHNIS 78

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 83

10. TABELLENVERZEICHNIS 86

11. CURRICULUM VITAE 87

12. DANKSAGUNG 88

13. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 89

1. Einleitung

1.1 Glioblastoma multiforme

Das Glioblastom ist ein hochmaligner, intrakranieller, hirneigener Tumor der WHO-Klassifikation Grad IV [2], dessen Behandlungsoptionen, trotz jahrzehntelanger Forschung, noch immer limitiert sind und dessen Prognose infaust ist. Die mediane Lebenserwartung nach der Diagnose beträgt 14-16 Monate und die 5-Jahre-Überlebensrate liegt bei 9,8% [3].

Der Begriff „Glioblastoma multiforme“ (GBM) wurde 1926 erstmals im Zuge der Arbeit zur Klassifizierung von Tumoren des Nervensystems von den Neurochirurgen Percival Bailey (1892-1973) und Harvey Cushing (1869-1939) verwendet. Die erste Operation eines solchen Tumors fand jedoch bereits im Jahre 1904 in Wien statt [4, 5].

Hans-Joachim Scherer (1906-1945) war ein deutscher Neuropathologe, der von 1934 - 1941 als politischer Flüchtling in Antwerpen, Belgien, gearbeitet hatte, bevor er 1942 in Breslau am nationalsozialistischen Euthanasieprogramm beteiligt war und 1945 bei einem Bombenangriff starb. Er war der Erste, der im Zuge seiner Forschung zur Morphologie und Biologie maligner Gliome eine genaue Unterscheidung des Glioblastoms anhand seiner Entstehung in primär und sekundär vornahm: „*From a biological and clinical point of view, the secondary glioblastomas developing in astrocytomas must be distinguished from ‚primary‘ glioblastoma; they are probably responsible for most of the glioblastomas of long clinical duration*.“ – Hans-Joachim Scherer, 1940 [6, 7]. Diese Einteilung wurde bis 2016 beibehalten [2, 8]. Scherer beschrieb ebenfalls die Migration von Gliomzellen anhand seiner Beobachtungen (siehe 2.1.1 – Lokalisation und Migration) [6, 7].

Das GBM hat seinen Ursprung in den Gliazellen des Zentralen Nervensystems und gehört somit zu der Gruppe der Gliome. Innerhalb dieser Gruppe zählt es zu den astrozytären Tumoren (wie u. a. auch das Astrozytom und anaplastische Astrozytom) [9].

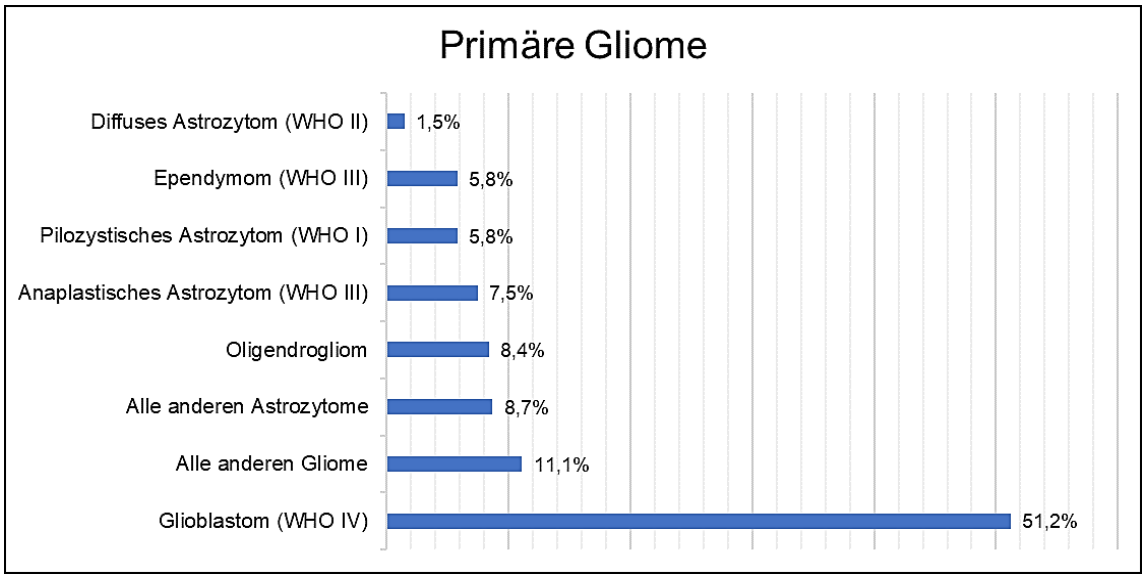

Abbildung 1: **Übersicht primärer Gliome** – *Die Hälfte aller Gliome sind Glioblastome [10]*

Die bisherige Bezeichnung „Glioblastoma *multiforme*“ wurde 2016 durch die WHO überarbeitet. Es entfällt der Zusatz „*multiforme*“ sowie die Einteilung nach primärem und sekundärem Glioblastom. Stattdessen wird es durch die Beschreibung des Zustandes der Isocitratdehydrogenase (IDH) unterschieden [2, 11], jedoch ist der Begriff „Glioblastoma multiforme“ weiterhin geläufig [11].

Nach der aktuellen Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems der WHO (2016) unterscheidet man folgende Arten des GBM: ***IDH-Wildtyp*** (ca. 90% der Fälle, entspricht dem „primären“, de novo GBM), ***IDH-Mutant*** (ca. 10%, entspricht dem „sekundären“ GBM) und ***NOS*** („not otherwise specified“ – GBM, bei denen keine vollständige IDH-Evaluation erfolgen konnte) [2]. Bei Patienten mit einem IDH-Mutant GBM wurde eine signifikant höhere Überlebenszeit beobachtet als bei Patienten mit einem IDH-Wildtyp GBM [12].

Eine genauere Beschreibung der Zusammenhänge folgt bei dem Kapitel „1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese - Genetische und molekulare Pathogenese“ (siehe S. 3).

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Epidemiologie

Das GBM ist der häufigste primäre, neoplastische Hirntumor. 15-20% aller intrakraniellen Tumore und 60-70% der astrozytären Tumore sind Glioblastome [11]. Das GBM kann in jedem Alter auftreten, zeigt jedoch einen deutlichen Inzidenzgipfel in der 6. Lebensdekade [13]. Eine Zunahme der Anzahl von Neuerkrankungen in Industrieländern ist zu beobachten (zum Beispiel scheint die Inzidenz bei Menschen erhöht zu sein, die in der Kautschuk- und petrochemischen Industrie (chemische Herstellung von Produkten aus Erdgas und Erdöl) arbeiten) [14].

Epidemiologische Daten zeigen eine jährliche Inzidenz des GBM in Europa und Nordamerika von 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Erwachsenen sowie 1,1-3,6 pro 100.000 Kindern. Bezüglich der Geschlechtsverteilung erkranken Männer etwas häufiger an einem GBM als Frauen (1,26 : 1) und Jungen häufiger als Mädchen (3,3 : 1) [14]. Es sind keine morphologischen Unterschiede zwischen den Tumoren der Erwachsenen und den Tumoren der Kinder bekannt, mit Ausnahme der Differenz bezüglich der Proliferationsaktivität der Gliazellen: Der Proliferationsindex (Ki-67 Index) ist bei Kindern höher [14].

Ätiologie

Die Ätiologie des Glioblastoms ist trotz eingehender Forschung bis heute nicht vollständig geklärt. Zugrunde liegende karzinogene Ursachen konnten nicht identifiziert werden [9]. Der Tumor scheint spontan zu entstehen, obwohl auch familiäre Häufungen bereits beschrieben wurden (1% der Fälle) – diese GBM haben jedoch bezüglich der Entstehung einen anderen genetischen Hintergrund [14].

Der einzige bestätigte Risikofaktor für die Entstehung eines GBM ist eine stark erhöhte Strahlenexposition, zum Beispiel im Zuge einer Strahlentherapie. Seit 1960 wurde in mehr als 116 Fällen eine zuvor erfolgte Strahlenexposition als Risikofaktor identifiziert, und es wird angenommen, dass das Risiko, nach einer solchen Therapie an einem Glioblastom zu erkranken, 2,5% beträgt [9]. Zwischen routinemäßiger Exposition diagnostischer Strahlen (z. B. Röntgen, CT) und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines GBM wurde bisher kein Zusammenhang gefunden, weder bei Erwachsenen noch bei Kindern [9]. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird ferner

angenommen, dass die Strahlung, die von Mobiltelefonen ausgeht, nicht zu einer Risikoerhöhung führt, wobei Langzeitergebnisse noch ausstehen [14].

In manchen Fällen kann ein GBM im Verlauf genetischer Krankheiten entstehen. Bei dem Bourneville-Pringle-Syndrom (tuberöse Hirnsklerose), dem Turcot-Syndrom, der multiplen endokrinen Neoplasie Typ IIa und der Neurofibromatose Typ I können Zusammenhänge zwischen der Erkrankung und dem Auftreten eines Glioblastoms bestehen [14].

Eine erhöhte Inzidenz des GBM soll ebenfalls in Zusammenhang mit hohen BMI-Werten (Body-Mass-Index) und Körpergrößen stehen [14].

Des Weiteren wird angenommen, dass Viren, wie zum Beispiel das Cytomegalievirus (CMV), zu den ätiologischen Faktoren gehören, die die Entwicklung eines Glioblastoms begünstigen. CMV induziert die Entstehung einer kongenitalen Enzephalitis sowie Veränderungen multipler Organe bei immungeschwächten Erwachsenen. Das Cytomegalievirus weist einen Tropismus für Gliazellen auf – es hat die Fähigkeit, diese Zellen zu infiltrieren und sich dort zu vermehren. Das Erbmaterial dieses Virus enthält Codierungen für Proteine (z. B. IE1, US28, GB), die intrazelluläre Signalwege aktivieren, die eine Rolle innerhalb der Mitose, Mutation und Apoptose spielen sowie bei Entzündungen und der Angiogenese. Diese Proteine verursachen eine Dysregulation zentraler Signalwege (u. a. PDGFR, Akt, STAT3) und führen außerdem zu Zellfunktionsstörungen von Monozyten und Gliazellen [14].

Der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) steht ebenfalls unter Verdacht bei der Entwicklung des Glioblastoms eine Rolle zu spielen – in Glioblastomen mit verschieden starker Malignitätsausprägung wurde eine hohe Expression dieses Glycoproteins und seines Rezeptors (G-CSFR) nachgewiesen. Der G-CSF stimuliert die Proliferation und Migration von Glioblastomzellen. Eine Hemmung des Zellwachstums sowie der Zellbewegung durch die Blockierung des G-CSFR mittels Antikörper wurde *in vitro* nachgewiesen [14].

Neben den vielen möglichen Faktoren, die das Risiko an einem GBM zu erkranken erhöhen, gibt es auch einen Faktor, der dieses Risiko reduziert: Allergien. Menschen, die unter Asthma, an Heuschnupfen, Ekzemen oder Lebensmittelallergien leiden, haben ein geringeres Risiko ein Gliom (somit auch ein Glioblastom) zu entwickeln. Allerdings ist die genaue Studienlage widersprüchlich, inwiefern und mit welcher Allergiekombination die Risikoreduktion am größten sei [15].

Pathogenese

Lokalisation und Migration

Das GBM wächst bevorzugt supratentoriell (frontal, temporal, parietal und okzipital) in der subkortikal gelegenen weißen Substanz. Es kann sich bis in den Kortex und die Basalganglien ausdehnen. Selten ist es im Kleinhirn und noch seltener im Rückenmark zu finden [16]. Oftmals ist mehr als ein Hirnlappen betroffen (7,5% der GBM sind multizentrisch). Häufig ist das GBM an der Konvexität der Großhirnhemisphären lokalisiert, jedoch zum Teil auch in tieferen Mittelhirnstrukturen. Eine Ausbreitung kann entlang des Balkens zur kontralateralen Hemisphäre erfolgen, wodurch es zu dem sogenannten Schmetterlingsgliom kommt [1, 13].

Trotz der genetischen Unterschiede und möglicherweise verschiedenen zellulären Ursprünge haben alle malignen Gliome eine Gemeinsamkeit: ihre aggressive Invasivität. Anders als andere hochgradige solide Tumore verlassen sich maligne Gliome nicht auf die Metastasierung über intravaskuläre oder lymphatische Wege. Stattdessen wandern Gliomzellen aktiv durch den gewundenen Extrazellularraum des Gehirns, entlang der Blutgefäße und Myelinbahnen – es entstehen entfernte Satellitentumore [17]. Der Tumor neigt zu einem diffusen infiltrativen Wachstum und zu einer schnellen Ausbreitung [1].

Bereits Hans-Joachim Scherer beschrieb 1940 die Migration von Gliomzellen und postulierte, dass diese Zellen sich entlang bereits existierender Gehirnstrukturen ausbreiten. Er nannte diese Strukturen „*Scherer's structures*“. Dazu zählen das Gehirnparenchym (*brain parenchyma*), bereits bestehende Blutgefäße (pre-existing *blood vessels*), Myelinbahnen (in der weißen Substanz, *white matter tracts*) sowie der Subarachnoidalraum (*subarachnoid space*) [6, 17].

Im Zuge des invasiven Wachstums und der Metastasierung des Glioblastoms gewinnt die Fähigkeit der Kommunikation zwischen den Tumorzellen und der Peripherie zunehmend an Bedeutung. Extrakranielle Metastasen des GBM sind äußerst selten. Die Ausbreitung erfolgt mittels Invasion und Migration der Tumorzellen [3]. Es wurden drei Hauptwege festgestellt:

A. **Kollektive Invasion** – Die Tumorzellen dringen von dem primären Tumor aus, ohne sich direkt abzulösen, durch bereits vorhandene Zwischenräume der extrazellulären Matrix in angrenzendes Gewebe ein. Hierbei spielt Connexin 43 (cxn43) eine Rolle. Dieses Protein ist Bestandteil der Tight Junctions zwischen

Zellen. Glioblastomzellen können das cxn43 herunterregulieren („down regulation“) und vermindern somit die Adhärenz und Kommunikation zwischen den Zellen. Eine Invasion in angrenzendes Gewebe wird dadurch erleichtert [3].

B. **Epithelial-mesenchymale Transition (EMT)** – Die heterogene Glioblastomzelle kann epitheliale Merkmale besitzen und eine epithelial-mesenchymale Transition wurde beim GBM beobachtet. E-Cadherin ist Bestandteil der Verbindungen benachbarter Epithelzellen. Wenn es zu einer EMT kommt, ist ein häufiger Grund dafür ein Mangel an E-Cadherin. Dies führt zu einer Störung des normalen Zell-Zell-Kontaktes und der Zellpolarität, wodurch die Beweglichkeit der Zelle erhöht wird und sie nicht mehr mit den benachbarten Zellen fest verankert ist. Der Verlust von E-Cadherin ermöglicht somit den Tumorzellen die Loslösung von ihrem Zellverband und die Möglichkeit in benachbartes Gewebe zu wandern [3].

C. **Invasion durch inflammatorische Zellen** – Tumorbegünstigende Immunzellen produzieren abbauende Enzyme in der Peripherie, um den Weg für die Krebszellen zu ebnen. Des Weiteren sorgen sie für ein Ungleichgewicht zwischen dem Gewebeinhibitor der Metalloproteinasen (TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases) und den Metalloproteinasen. Eine Erhöhung proinflammatorischer Proteine und Krebsstammzellen wird auch durch Hypoxie verursacht. Die proinflammatorischen Proteine ermöglichen den Krebsstammzellen die Differenzierung zu Glioblastomzellen [3].

Glioblastomzellen können trotz widriger Bedingungen überleben, zum Beispiel trotz Hypoxie, Azidität und begrenzter Verfügbarkeit an Nährstoffen mit zunehmender Tumorgröße. Um mit dem schnellen Wachstum mithalten zu können, müssen sich die Glioblastomzellen den widrigen biochemischen Veränderungen der Mikroumgebung anpassen. Tumorzellen ändern ihren typischen Metabolismus (oxidative Phosphorylierung und anaerobe Glykolyse) zu einem Stoffwechsel, mit dem die Zelle nicht auf Sauerstoff als Energiequelle in hypoxischem Gewebe angewiesen ist (hohe Aufnahme von Glukose sowie hohe Laktatproduktion) [18]. Die Erkenntnis der Bedeutung der Tumormikroumgebung (TME, tumor micro-environment) als Einflussfaktor auf die Migration der Glioblastomzellen nimmt stetig zu, auch wenn bisher nur wenige *in vitro* Modelle entwickelt wurden, um diese Effekte zu studieren [19].

Makroskopie und Histologie

Das Glioblastom erscheint im OP-Gebiet als einzelne, relativ große, unregelmäßige Läsion, meist innerhalb der weißen Substanz. Makroskopisch sieht der Tumor heterogen aus mit nekrotischen, zystischen und gallertartigen Bereichen. Das GBM ist bekannt dafür, in seinem Erscheinungsbild je nach Region innerhalb des Tumors, große optische Unterschiede aufzuweisen – manche Bereiche sehen weich und gelblich aus als Folge der Gewebsnekrose, während andere fest und weiß erscheinen und wiederum andere Bereiche Zeichen der zystischen Degeneration aufweisen, ebenso wie hämorrhagische Vorgänge [9].

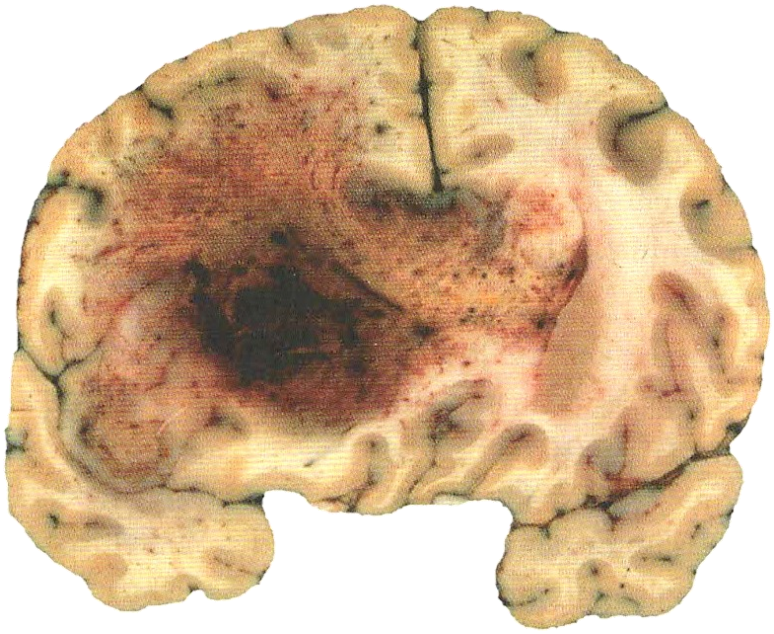

Abbildung 2: **Hirnschnitt eines Glioblastoms, linker Frontallappen** – *Übergreifen des Tumors auf den Balken und die rechte Großhirnhemisphäre. Auf der Schnittfläche sieht man gelbliche Nekrosen und eine größere Einblutung. © [1]*

Eine sichere Diagnosestellung des GBM ist nur durch die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe möglich. Das histologische Bild eines GBM weist folgende Merkmale auf: pleomorphes Zellbild, Kernatypien, Gefäßproliferationen und/oder Nekrosen (strichförmige oder flächige) [13]. Diese histologischen Merkmale können unterschiedlich stark ausgeprägt sein – von kleinen kaum differenzierten Tumorzellen bis hin zu großen multinukleären Zellen mit Nekrosen mit perinekrotischer Zelldichtesteigerung („Pseudopalisaden“) und hoher mitotischer Aktivität [9]. Die Glioblastomzellen sind polygonal bis spindelförmig mit azidophilem Zytoplasma, verschwommenen Zellgrenzen und ovalen bis länglichen Zellkernen. Die Zellkerne

wiederum weisen hyperchromatisches Chromatin mit multiplen, zentral oder perizentral gelegenen Nucleoli auf. Die Kernplasmarelation ist deutlich erhöht [14].

Die im Zuge der Vaskularisierung neugebildeten Gefäße ähneln morphologisch den glomerulären Gefäßen der Niere. Die neuentstandenen Endothelzellen unterscheiden sich jedoch phänotypisch von normalen Endothelzellen des menschlichen Körpers. Weibel-Palade-Körperchen, die normalerweise nicht in den Endothelzellen des Gehirns zu finden sind, kommen in den neugebildeten Gefäßen in deutlicher Anzahl vor. Beim Glioblastom führen vaskuläre Thromben zu endothelialer Zellschädigung und Proliferation – durch diese Gefäßschädigung kommt es zur Extravasation von Erythrozyten [14].

Das charakteristische Merkmal des GBM ist die Nekrose. Histologisch lassen sich zwei verschiedene Arten unterscheiden, abhängig von der Lokalisation und Größe der Nekrose: Die Erste ist die zentrale Nekrose, die durch eine unzureichende Blutversorgung des Gewebes entsteht und bei allen „primären“ GBM (IDH-Wildtyp) zu finden ist. Die Zweite ist durch viele kleine und unregelmäßige Nekroseherde gekennzeichnet, die von Pseudopalisaden (durch radiär angeordnete Gliazellen) umgrenzt sind und sowohl bei dem IDH-Wildtyp als auch bei dem IDH-Mutant („sekundäres“) Glioblastom vorkommen [14].

Pseudopalisaden sind pathognomisch für das Glioblastom und häufig im Randbereich der Nekrosen zu finden. Sie können in ihrer Breite von 30 bis 1500 µm und in der Länge von 50 bis 3500 µm variieren. Schmalere Pseudopalisaden (< 100 µm) haben hyperzelluläre Zonen, die die inneren Fasern umgeben, jedoch keine zentrale Nekrose. Mittlere Pseudopalisaden (200 – 400 µm) zeichnen sich durch eine zentrale Nekrose und Vakuolisierung sowie einzelne untergehende Zellen aus. Die größten Pseudopalisaden (>500 µm) besitzen beträchtliche nekrotische Zonen und beinah zentrale Gefäße. Die pseudopalisadische Zellpopulation könnte verschiedene Zellgruppen repräsentieren: Zum einen könnte sie proliferative nekrotische Zellen repräsentieren, deren Blutversorgung nicht mehr ausreichend war und es dadurch zur zentralen Nekrose kam oder zum anderen eine Zellpopulation, die apoptoseresistent ist und sich aufgrund ihrer erhöhten Überlebensrate akkumuliert hat. Ebenso könnte sie auch eine Zellpopulation bestehend aus Tumor- und inflammatorischen Zellen darstellen, die an die Nekrose angrenzt oder zuletzt eine Zellpopulation, die mittels Migration sich zu einem zentralen Fokus hin oder weg bewegt. Die Zelldichte von Pseudopalisaden ist fast doppelt so hoch, ihre Proliferationsaktivität ist jedoch mit Werten von 5% bis 50% geringer als in anderen Tumorbereichen [14].

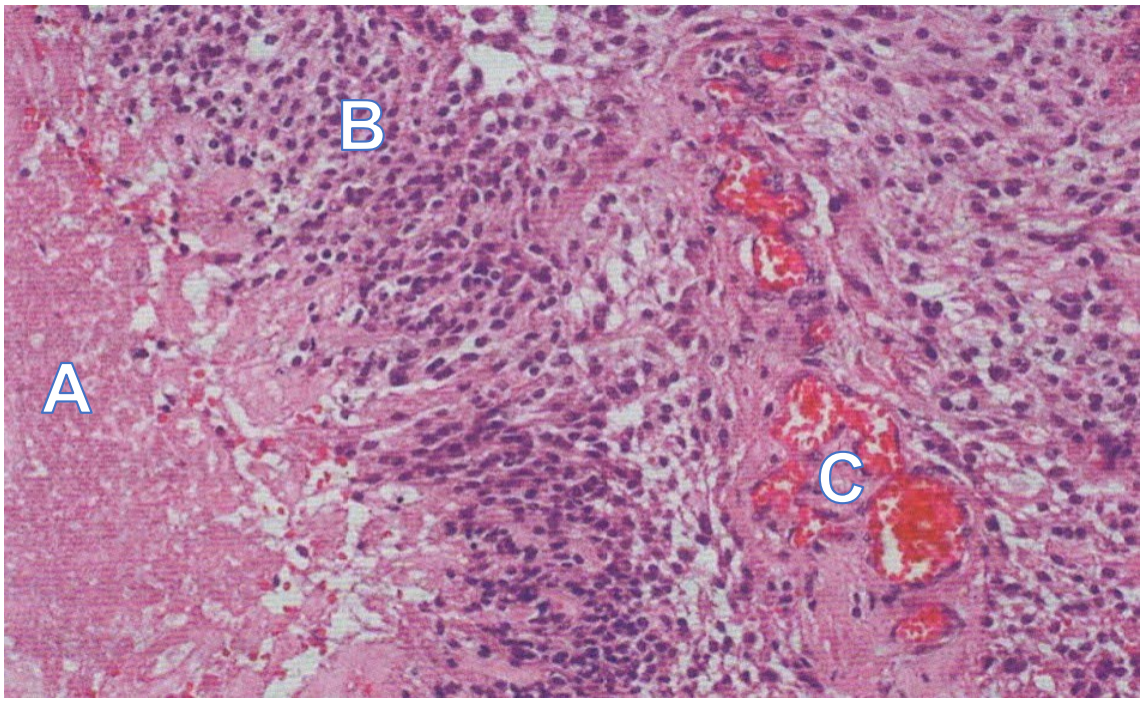

Abbildung 3: **Histologischer Schnitt eines Glioblastoms** – *Der Tumor ist zellreich und undifferenziert. Links sind ausgedehnte Nekrosen (A) erkennbar, um die sich Tumorzellen (B) palisadenartig anordnen. Rechts sieht man die typische ausgeprägte Kapillarproliferation (C). HE-Färbung, 200-fach vergrößert. © [1]*

Genetische und molekulare Pathogenese

Die Entwicklung auf zellulärer Ebene steht in Zusammenhang mit einer Deregulation des G1/S Kontrollpunktes im Zellzyklus sowie dem Auftreten weiterer genetischer Störungen in den Gliazellen (z. B. Mutationen, Gen-Amplifikationen oder -Verluste) [14, 15].

Normales Zellwachstum wird durch verschiedene Wachstumssignale reguliert und mittels parakriner Signale in einer gesunden und normalen Homöostase gehalten. Die Proliferation der Zellen wird demnach genau reguliert, damit es nicht zu einem unkontrollierten Wachstum kommt. Bei krebsartig veränderten Zellen haben sich Mechanismen entwickelt, die diese proliferativen Signale verlängern oder dauerhaft aufrecht halten [3].

Bei vorausgegangenen Studien der Cancer Genome Atlas Group (TCGA) im Jahre 2008 wurden bei Glioblastomzellen signifikante Veränderungen in drei Hauptsignalwegen gefunden: *RTK/RAS/PI3K* (Rezeptor-Tyrosin-Kinase/ Rat sarcoma/

Phosphoinositid-3-Kinase, 88%), *p53* (ein Tumorsuppressorgen, 78%) und *RB* (Retinoblastom-Protein, 87%) [20].

2013 fand eine erneute Analyse der gleichen Daten und Proben mithilfe einer neuen Sequenzierung (NGS, next-generation sequencing) statt. Es wurden 71 signifikant mutierte Gene (SMGs, significantly mutated genes) gefunden, wobei viele mit den vorherigen Funden korrelierten [3].

RTK/RAS/PI3K-Weg

Die signifikanteste Veränderung innerhalb des RTK/RAS/PI3K-Weges trat bei dem Epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) auf (45% der GBMs). Veränderungen am **EGFR** können durch verschiedene Wege entstehen, da Mutationen im EGFR-Gen zu einer Überexpression des Rezeptors führen. Dies ist bei dem GBM häufig zu beobachten. Insgesamt fanden sich in 70% der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen des GBM *aktivierende Veränderungen*.

Die signifikanteste *inaktivierende Veränderung* wurde bei dem **PTEN** (Phosphatase und Tensin Homologon) gefunden (20-40% der GBMs). Das PTEN-Gen ist auf dem Chromosom 10 lokalisiert [16]. PTEN ist eine Phosphatase, die als Tumorsuppressor agiert und in verschiedenen Geweben die Zellproliferation hemmt. Durch die Mutation kommt es zu einem Verlust des negativen Feedbacks auf die PI3K und somit zur erhöhten Proliferation sowie verminderter Apoptose der Tumorzellen.

Eine RAS-Mutation wurde zwar nur bei 2% der GBMs nachgewiesen, jedoch ist sie aufgrund ihrer besonderen Rolle als aktivierendes Schlüsselenzym sowie ihres Einflusses auf die Downregulation verschiedener Proteine als wichtig zu betrachten [3].

p53

Signifikante Veränderungen sind bei dem **CDKN2A** (Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A, in 49% der GBMs) und bei dem **p53** (35% der GBMs) nachzuweisen. Das CDKN2A ist ein Gen, das auf dem Chromosom 9 liegt und für zwei Tumor-suppressorgene codiert, die einen Einfluss auf die Regulation des Zellzyklus haben. Das p53 ist ein Tumorsuppressorgen, das in seiner normalen Funktion die Zelle im Mitosezyklus überprüft und bei DNA-Schäden diesen stoppt und die Apoptose einleitet. Durch eine Mutation des p53-Gen entfällt dieser Kontrollmechanismus [3]. In ca. 10% der GBM-Fälle liegt eine Amplifikation des MDM2 („murine double minute“) vor. Das MDM2 ist einer der wichtigsten negativen Regulatoren des p53 und führt zu dessen Inaktivierung. Liegt eine Amplifikation dieses Proteins vor kommt es zu einer verstärkten Inaktivierung des Tumorsuppressorgens und somit zu einem Ausfall des Kontrollmechanismus [1].

RB

Bei dem RB betreffenden Pfad waren in 52% der Fälle das **CDKN2A**-Gen und zu 47% das **CDKN2B**-Gen inaktiviert. Eine Deletion des RB-Gens war bei 11% der GBMs zu beobachten [3].

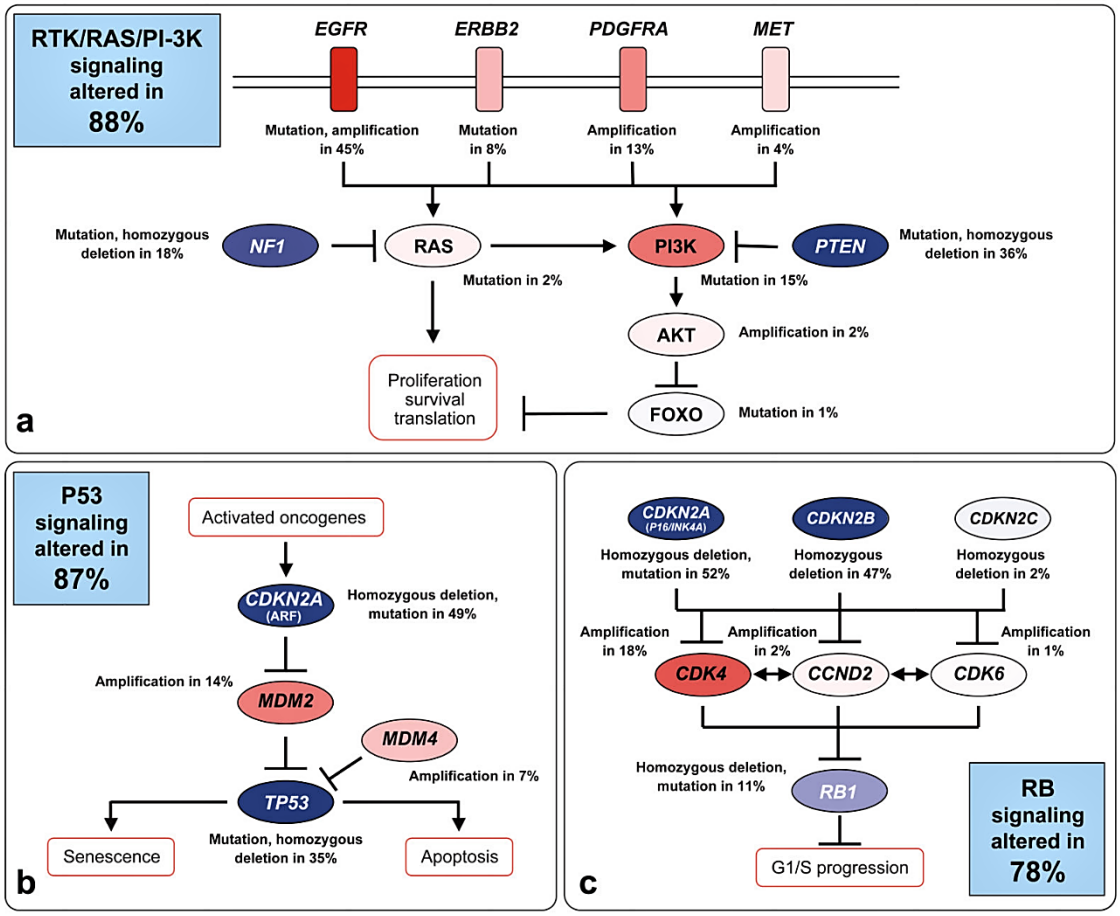

***Abbildung 4*:** **Häufige genetische Veränderungen der drei wichtigen Signalwegen** - *(a) RTK/RAS/PI3K, (b) p53 und (c) RB: Genetische Veränderungen, die einen aktivierenden Effekt haben, sind ROT markiert (je intensiver die Farbe, desto häufiger die Veränderung). Im Gegensatz dazu sind Veränderungen, die inaktivierend wirken, BLAU markiert (je dunkler die Farbe, desto höher ist der prozentuale Anteil der Veränderungen). Die blauen Boxen zeigen die Häufigkeit des Vorkommens dieser Veränderungen in allen Glioblastomen. © [2]*

IDH1/2 (Isocitratdehydrogenase)

Im Vergleich zum Glioblastom sind somatische Mutationen des IDH1-Gens und/oder des IDH2-Gens insgesamt häufiger bei Astrozytomen und Oligendrogliomen zu finden (70%) [16].

Bis 2016 wurde das GBM in primär und sekundär (je nach Genese) unterteilt (2007 WHO, [8]). IDH1/2-Mutationen wurden oft bei dem sekundären GBM (80%) nachgewiesen und selten bei dem primären GBM (5%). Seit der neuen WHO-Klassifikation (2016 WHO, [2]) unterteilt man das Glioblastom nach dem Vorhandensein der IDH-Mutation - IDH-Wildtyp (ohne Mutation), IDH-Mutant (nachgewiesene IDH1/2-Mutation) und IDH-NOS (bei dem GBM ist kein Nachweis möglich bzw. konnte nicht genauer eingeteilt werden – „not otherwise specified“) [2].

IDH-Mutationen treten vermehrt bei jüngeren Patienten auf (20-60 Jahre) [16]. Häufig handelt es sich um eine Punktmutation [21], die zu einer Reduktion der enzymatischen Aktivität des codierten Proteins führt [12]. Patienten mit einem IDH-Mutant GBM haben eine etwas bessere Prognose als jene mit einem IDH-Wildtyp GBM [16].

Fünf metabolische IDH-Gene wurden bestimmt, die für drei IDH-Enzyme codieren. Diese Enzyme sind verantwortlich für die oxidative Carboxylierung von Isocitrat zu α-Ketoglutarat innerhalb des Produktionsvorgangs von NADPH (Nicotinamidadenin-dinukleotidphosphat). IDH1 befindet sich im Zytosol und in Peroxisomen, um Energie für die peroxisomalen Enzyme zu produzieren. Dabei übt es Einfluss auf verschiedene Stoffwechselwege aus. IDH2 und IDH3 sind in den Mitochondrien lokalisiert und unterstützen das Zellwachstum durch ihre Funktion im Zitratzyklus. Nur IDH1 und IDH2 wurden bei dem Glioblastom in der mutierten Form entdeckt. IDH-Mutationen verringern die Aktivität der normalen IDH um ca. 50%, wodurch es zu einer verminderten Bildung von α-Ketoglutarat und somit auch zu einer geringeren NADPH-Produktion kommt. Stattdessen wird ein normalerweise nicht vorkommender Metabolit (2-Hydroxyglutarat, 2-HG) vermehrt hergestellt. Dies geschieht unter Verbrauch von NADPH, wodurch dessen Konzentration noch weiter sinkt. Dieser „Onko-Metabolit“ inhibiert die α-Ketoglutarat-abhängige Dioxygenase, die in der epigenetischen Genregulation involviert ist. Dies führt zu einem „CpG-island methylator phenotype“ (CIMP), der tumorrelevant ist [3, 22] und bei 10% aller Glioblastome vorkommt [16]. IDH1/2-Mutationen und der damit assoziierte CIMP sind typisch für IDH-Mutant („sekundäre“) GBM und anaplastische Astrozytome [22].

Durch die beeinträchtigte Funktion der Mitochondrien ist die Produktion von Energie, in Form von NADPH, und anderer Stoffwechselzwischenprodukte verringert – das

Wachstum der IDH-mutant-Zellen ist im Vergleich zu Glioblastomzellen des IDH-Wildtyps vermindert [3]. Patienten mit einem IDH-Mutant Glioblastom haben somit eine etwas bessere Prognose als jene mit einem IDH-Wildtyp [22].

Gen-Verlust an Chromosomen

Chromosom 10

Bei 80-90% der Glioblastome kommt es zu einem Verlust genetischer Informationen des Chromosoms 10 – es kann entweder ein kompletter Verlust des Chromosoms vorliegen oder auch nur der lange (*q*) oder kurze (*p*) Arm fehlen. Auf diesem Chromosom ist unter anderem das PTEN-Gen lokalisiert (für weitere Informationen siehe S. 10 – „*RTK/RAS/PI3K-Weg*“). Die prognostische Rolle des Genverlustes vom Chromosom 10 ist bisher widersprüchlich [16].

1.1.2 Klinische Symptomatik und Krankheitsverlauf

Das klinische Erscheinungsbild variiert je nach Lokalisation des Tumors, steigendem intrakraniellen Druck, Fortschreiten der Erkrankung und individuellen Faktoren [14]. Mehr als die Hälfte der Patienten weisen mit 3 – 6 Monaten eine relativ kurze symptomatische Phase bis zur Diagnosestellung auf. Wenn sich das Glioblastom jedoch aus einem niedergradigen Astrozytom entwickelt, kann der Zeitraum auch mehrere Jahre betragen. Patienten mit einem GBM zeigen sehr verschiedene Symptome, zum Teil auch unspezifische, die durch verschiedene Mechanismen entstehen können:

A. **Direkte Effekte infolge der Zerstörung von Hirngewebe durch Nekrosen** – Es kommt vermehrt zu folgenden Symptomen: fokal-neurologische Defizite (40-60%) und kognitive Beeinträchtigungen [9].

B. **Indirekte Effekte durch den steigenden Hirndruck** – Dieser ist eine direkte Folge der Größenzunahme des Tumors und des peritumoralen Ödems. Dadurch werden die Gehirnareale komprimiert bzw. verschoben und es entstehen Kopfschmerzen, die als ein charakteristisches Symptom bei 30-50% der Glioblastompatienten bekannt sind – unilateral gelegen, zunehmend in ihrer Intensität und ohne einheitliches Schmerzmuster [9].

Weitere Symptome sind: Schwindel, Übelkeit, Wesensveränderungen, Orientierungsprobleme, Krampfanfälle, Aphasie, Dysphasie, Hörverlust/-minderung, visuelle Störungen und Lähmungserscheinungen [9, 14].

Aufgrund dieser unspezifischen Symptome wird das Glioblastom anhand der Anamnese oftmals zu Beginn auch fälschlicherweise als Infektion, entzündlichen Prozess, Gefäßerkrankung oder immunologische Erkrankung gedeutet [14].

1.2 Diagnostik

Die Diagnose „Glioblastom“ erfolgt mittels Anamnese, Bildgebung und histologischer Untersuchung. Eine letztendlich sichere Diagnose liefert nur die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe, die mittels Biopsie oder im Zuge der Tumorexstirpation, nach zuvor erfolgter Bildgebung, entnommen wird.

1.2.1 Radiologische Verfahren

Das radiologische Verfahren der Wahl zur Diagnose eines Glioblastoms ist die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel (KM). Nur in seltenen Fällen wird lediglich eine Computertomografie (CT) durchgeführt. Der Tumor stellt sich in beiden Verfahren als unregelmäßig, ringförmig anreichernde Läsion mit zumeist zentraler Nekrose und fingerförmigem peritumoralen Ödem dar [23].

CT

Im CT erscheint das Glioblastom als *hypodense* Raumforderung. Das aktive Tumorareal erscheint, ebenfalls durch die Anreicherung des KM, *hyperdens*. Die perifokale Infiltrationszone stellt sich im CT jedoch als *hypodenses* Areal dar [23].

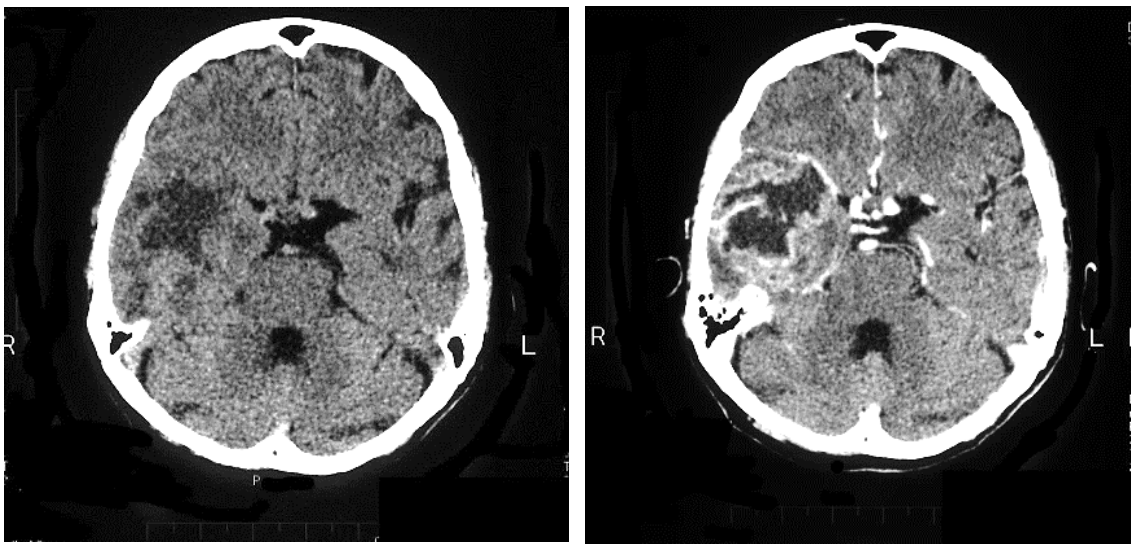

***Abbildung 5*: CT eines rechts temporalen Glioblastoms -** *links nativ, rechts nach KM-Gabe*

MRT

Es werden verschiedene MRT-Sequenzen benötigt. Die zwei wichtigsten sind die T1/MPR-Aufnahme (Multiplanar Reformation) und die T2/FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) mit Kontrastmittel [24].

Charakteristisch für das Glioblastom sind das perifokale Ödem und die ringförmige Kontrastmittelanreicherung. In der T1-Sequenz ist die zentrale Nekrose *hypodens*, während das aktive Tumorgewebe durch die girlandenartige Anreicherung von KM um die Nekrose herum *hyperdens* erscheint (siehe Abb. 6). Zu einer Anreicherung von KM kommt es aufgrund der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Das perifokale Ödem, welche eine aktive Infiltrationszone des Tumors darstellt, ist in der T2-Wichtung als *hyperdenses* Areal sehr gut sichtbar (siehe Abb. 9) [23].

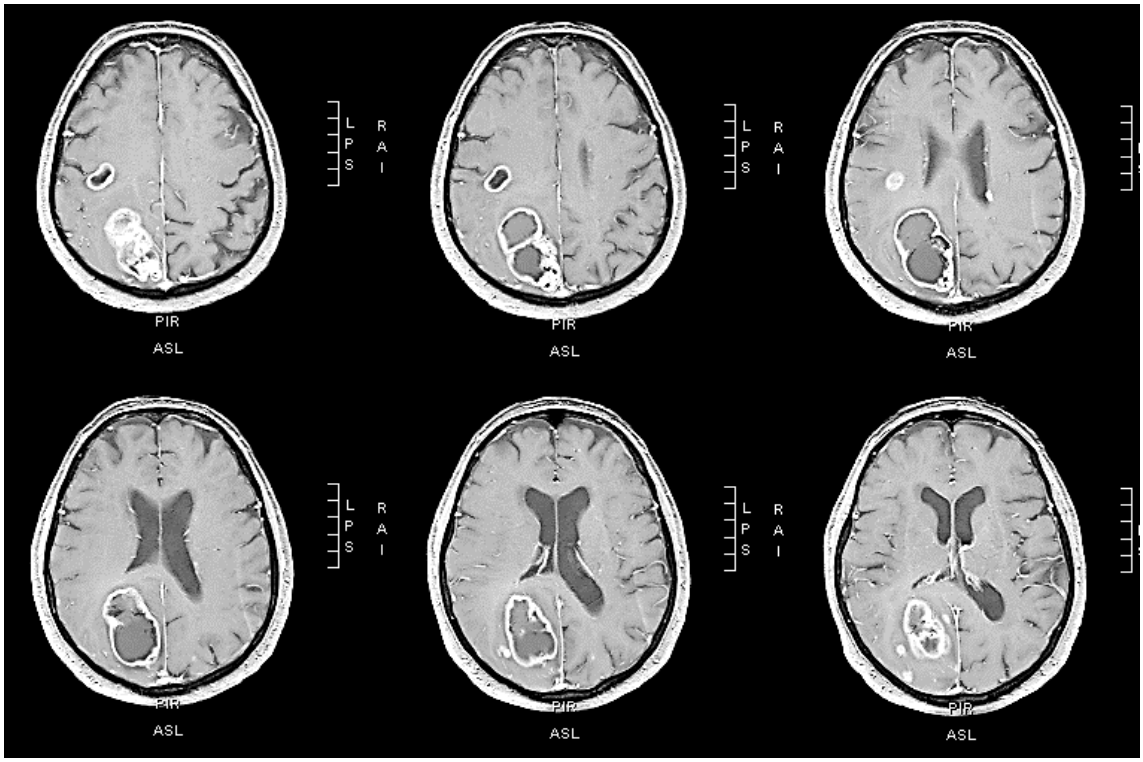

***Abbildung 6*: MRT (T1 mit KM, Transversal) eines occipitalen GBM** - *Die typische girlandenartige KM-Anreicherung zeigt das aktive Tumorgewebe. Innerhalb dieses aktiven Tumorgewebes befindet sich ein hypodenses Areal, das die Nekrose darstellt.*

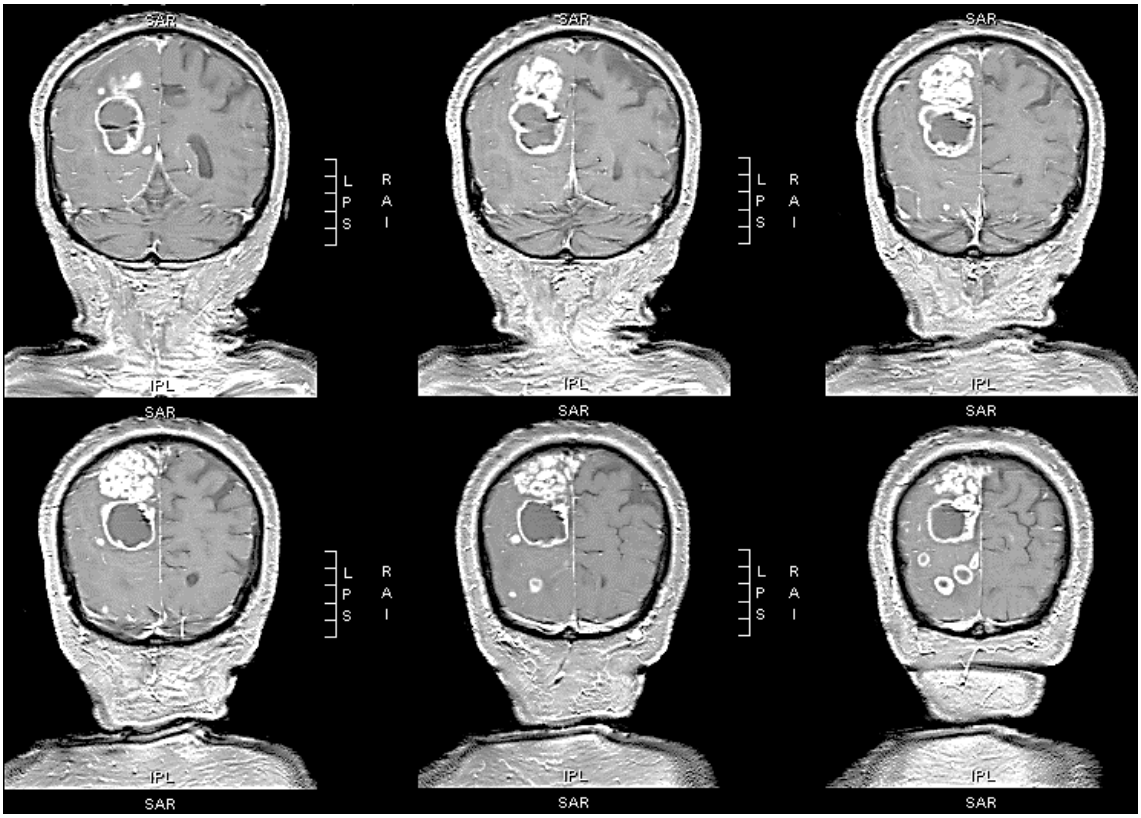

Abbildung 8: **MRT (T1 mit KM, Coronar) eines occipitalen GBM.**

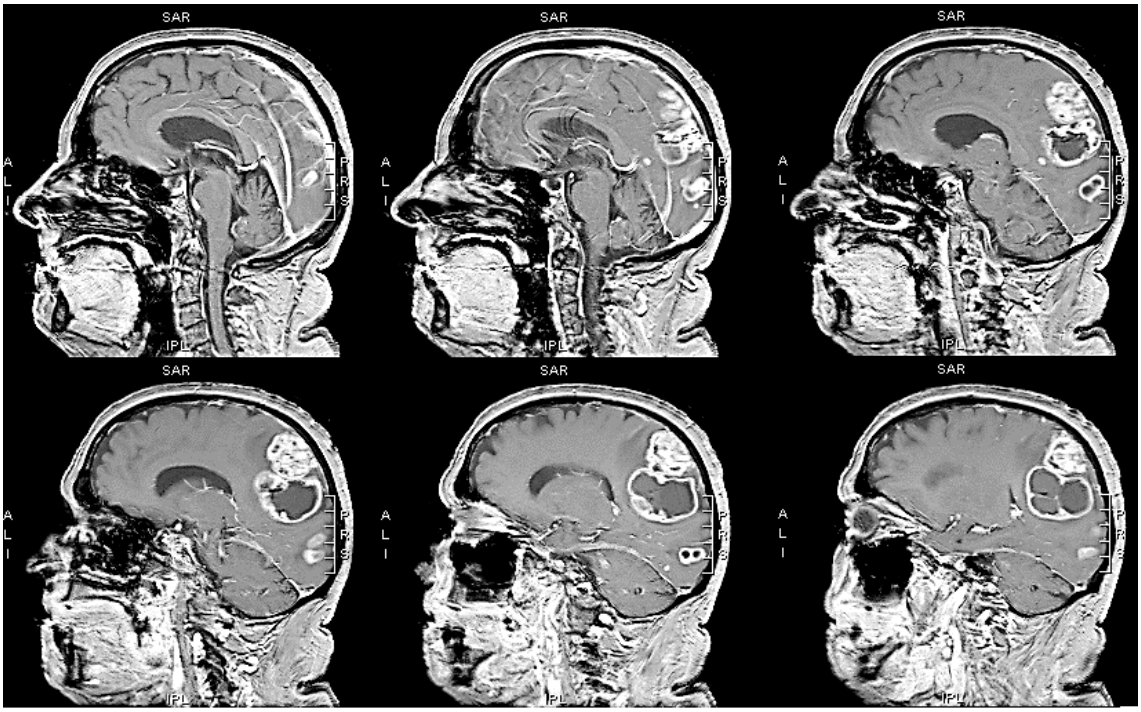

Abbildung 7: **MRT (T1 mit KM, Sagittal) eines occipitalen GBM.**

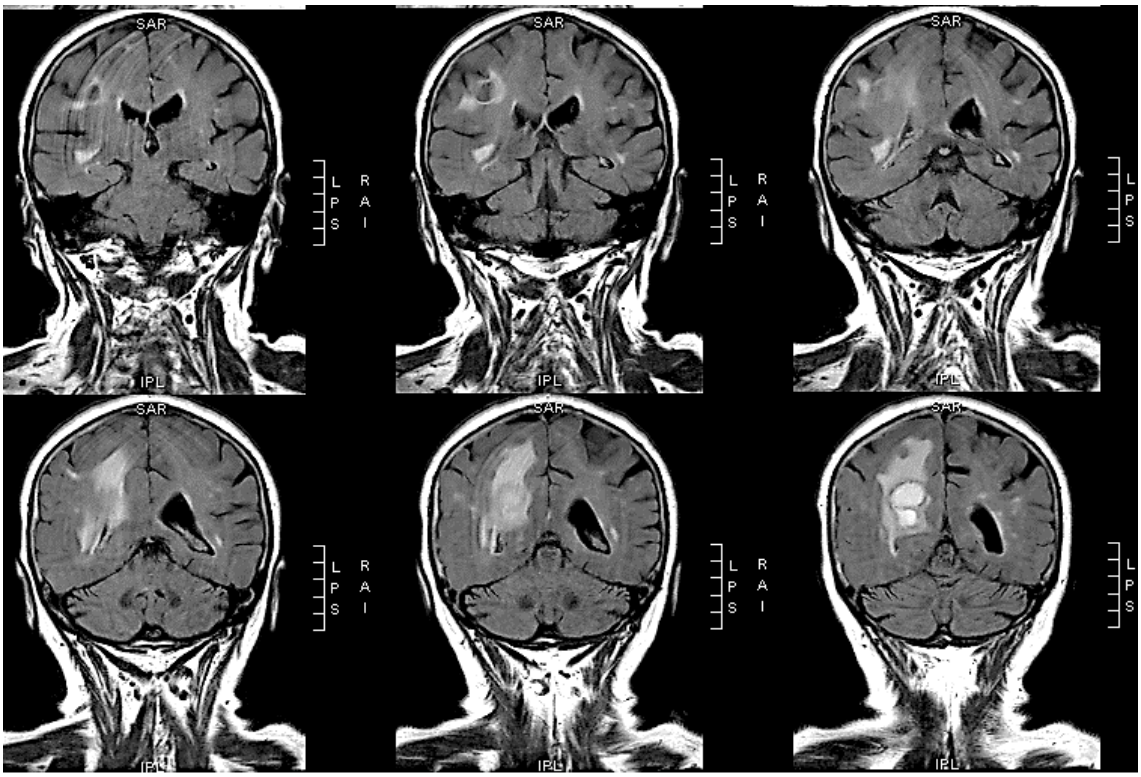

***Abbildung 9*: MRT (T2-FLAIR, Coronar) eines occipitalen GBM** – *Durch die T2-FLAIR-Wichtung lässt sich besonders das peritumorale Ödem gut abgrenzen (hyperdenses Areal um den Tumor herum).*

1.2.2 Histologie und Humangenetik

Die Diagnose „Glioblastom“ kann nur durch eine histologische Untersuchung zweifelsfrei gestellt werden.

Histologische Merkmale des Tumors sowie genetische Besonderheiten wurden in dem Kapitel „1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese“ (siehe Seite 3 ff.) bereits ausführlich besprochen.

1.3 Therapie

Da das Glioblastom umliegendes Gewebe infiltriert, ist die histologisch komplette Resektion nicht möglich. Die Blut-Hirn-Schranke erschwert die chemotherapeutische Therapie, und die Radiotherapie ist nicht immer effizient, da die Tumorzellen, die sich in hypoxischen Bereichen befinden, resistent gegen Bestrahlung sind [14].

Trotz jahrelanger Forschung und Weiterentwicklung der Therapien ist es weiterhin nicht möglich, Patienten, die an einem Glioblastom erkrankt sind, zu heilen. Man kann lediglich versuchen, die Symptome zu mindern und die Lebenserwartung zu verlängern. Seit vielen Jahrzehnten wird intensiv auf diesem Gebiet geforscht und es sind schon einige Erfolge aufzuweisen. 2005 wurde von Roger Stupp und Kollegen eine neue Standardtherapie entwickelt: Eine möglichst komplette Tumorresektion (>98%) mit adjuvanter, gleichzeitig erfolgender (konkomitanter) Radiochemotherapie mit Temozolomid [25]. Des Weiteren wird dem BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Carmustin) ein positiver Therapieeffekt zugeschrieben – es wurde eine zusätzliche Lebenszeitverlängerung von bis zu 2 Monaten in Kombination mit einer Radiotherapie beobachtet. BCNU (Carmustin) kann intraoperativ in die Tumorresektionshöhle platziert werden. Dafür wurden Gliadel®-Wafer entwickelt – kleine Implantate in sich auflösender Tablettenform, welche aus BCNU bestehen. Diese können jedoch nur implantiert werden, wenn folgende Kontraindikationen nicht vorliegen [10]:

- direkter Kontakt mit dem eloquenten Kortex (z. B. Sprachareale, Motorkortex)
- direkter Kontakt mit wichtigen neuronalen Strukturen (z.B. Hirnnerven)
- offenes Ventrikelsystem
- Beschädigung der Dura oder der Blut-Hirn-Schranke

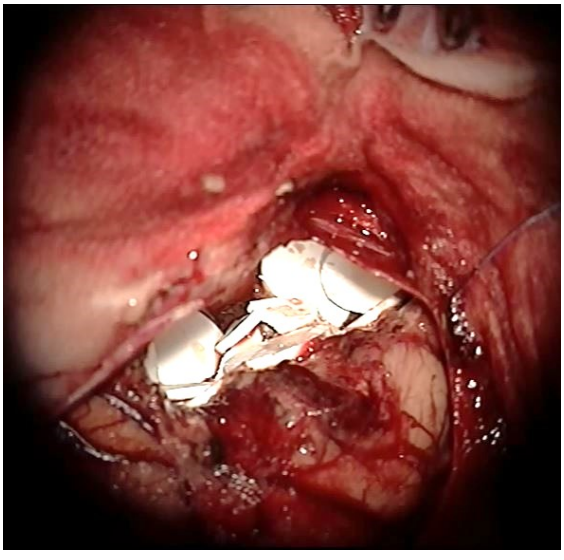

***Abbildung 10*: Carmustin-Wafer -** *Gliadel®*

1.3.1 Operative Therapie

Ziel der Behandlung ist die möglichst weitgehende Tumorentfernung unter Bewahrung der neurologischen Funktion. Da Glioblastome oft in eloquenten Hirnarealen wachsen, ist eine (möglichst weitgehende) Tumorentfernung nicht immer möglich, so dass man sich auf die histologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie beschränken muss.

Die Entscheidung, ob eine offene Tumorresektion oder lediglich eine Biopsie erfolgt, muss für jeden Patienten individuell getroffen werden. Dabei sind neben dem Wunsch des Patienten auch dessen aktuelle Konstitution sowie die Einschätzung des Arztes zu beachten.

Bei der ***Biopsie*** wird mittels einer stereotaktischen Operation über ein Bohrloch eine kleine Gewebeprobe des Tumors entnommen, um diese histologisch untersuchen zu lassen. Dieser Eingriff ist weniger invasiv als die Tumorexstirpation, entfernt jedoch auch keinen nennenswerten Anteil des Tumors. In der Regel wird dieser Eingriff bei multimorbiden Patienten gewählt, die eine große Operation nicht verkraften würden oder wenn das Glioblastom aufgrund seiner Lokalisation nicht resektabel ist [11].

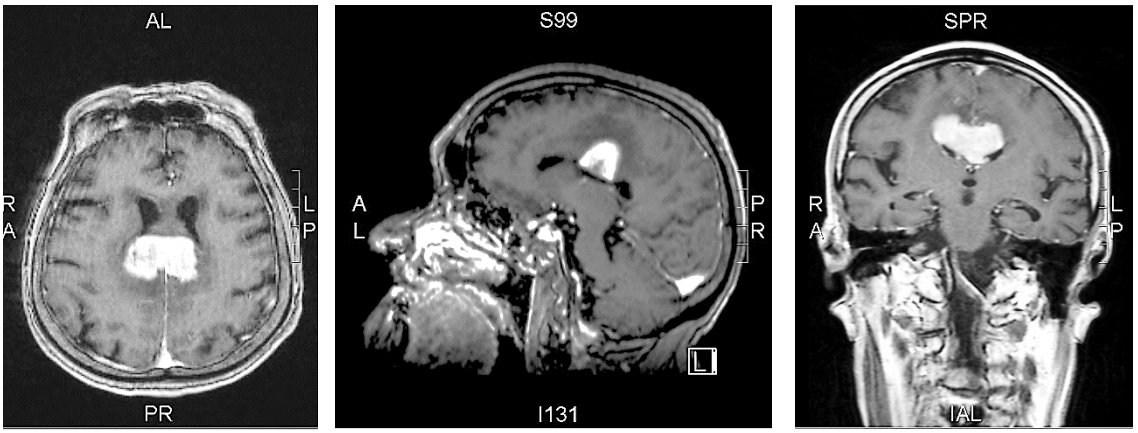

***Abbildung 11*:** **MRT-Bilder eines Balkenglioblastoms** - *Aufgrund der Lokalisation des GBM ist eine stereotaktische Biopsie indiziert.*

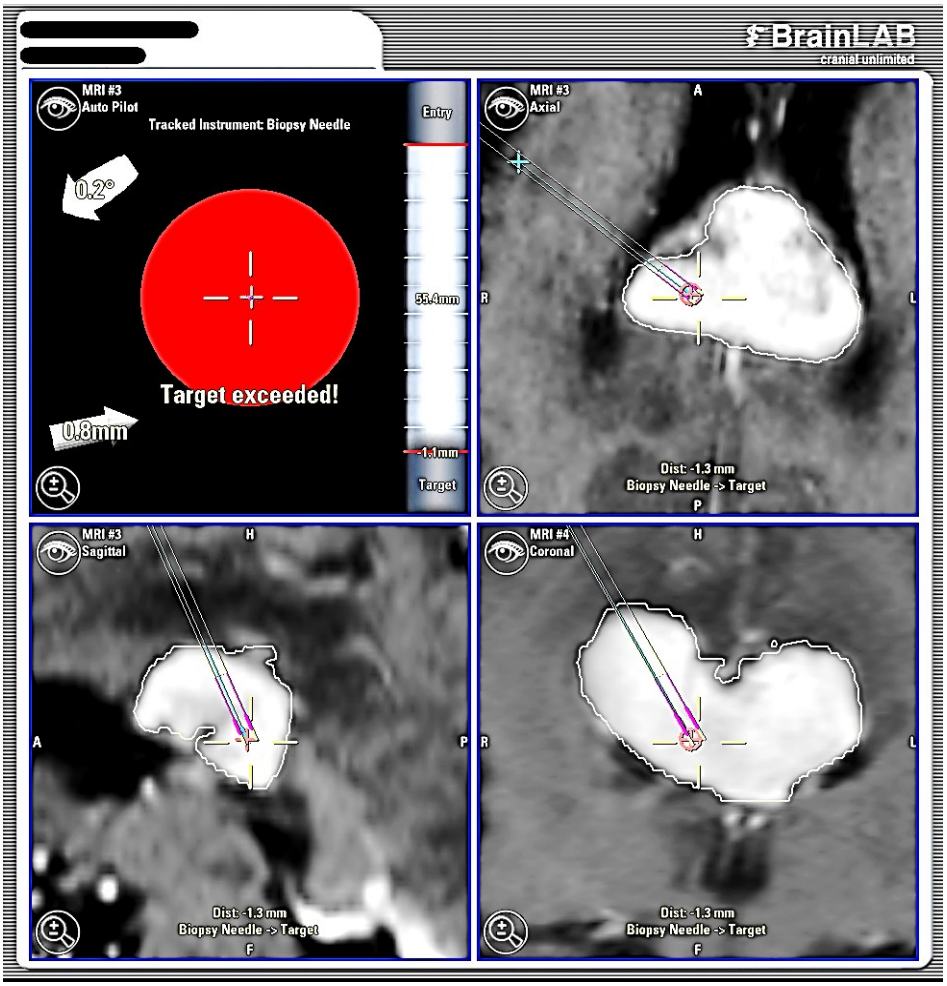

Abbildung 12: **Planung einer stereotaktischen Biopsie** – *Die genaue Planung erfolgt präoperativ mithilfe des Neuronavigations-Programms iPlan® der Firma BrainLab. Mithilfe des Programms und der MRT-Bilder wird der Zugangsweg zu einem bestimmten Punkt ganz genau geplant, um keine wichtigen Strukturen zu beschädigen.*

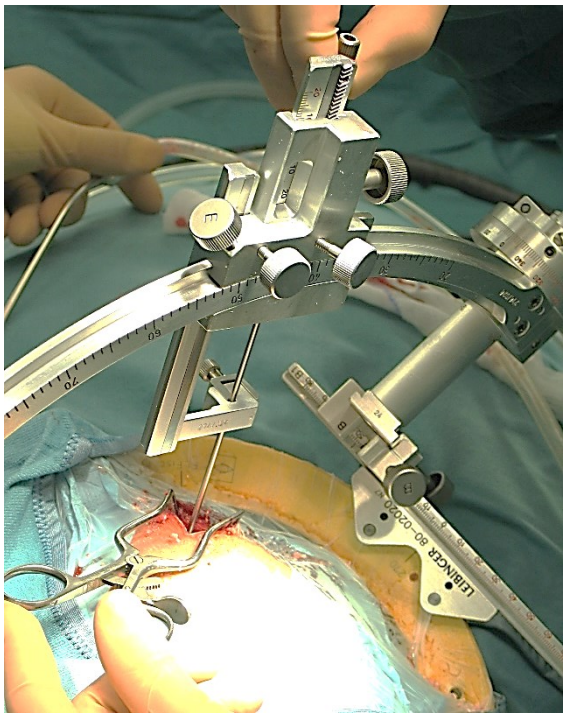

Abbildung 13: **Intraoperatives Bild der stereotaktischen Biopsie** – *Ein stereotaktischer Ring wird (hier in Vollnarkose) fest am Kopf des Patienten angebracht. Mithilfe der präoperativen Planung kann nun ein beliebiger Punkt innerhalb des Gehirns sehr genau angesteuert werden.*

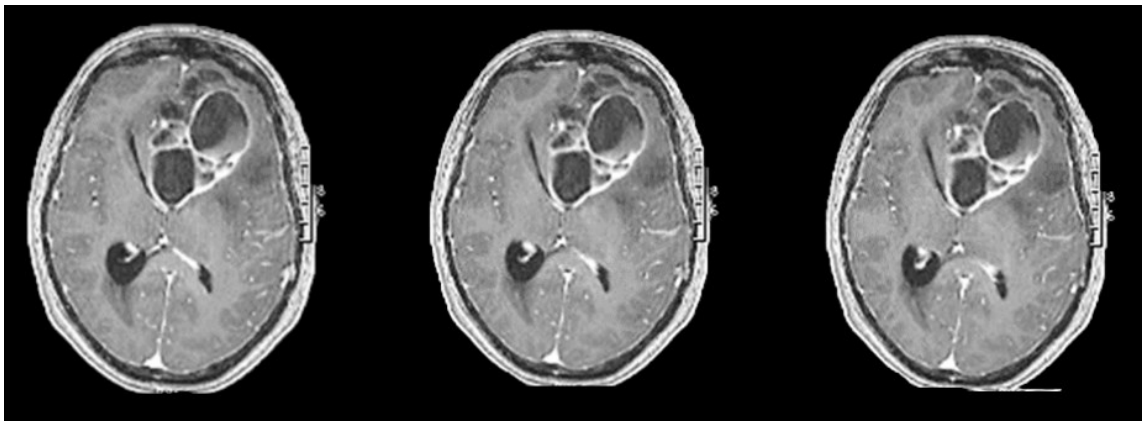

Abbildung 14: **Präoperatives MRT (T1/MPR mit KM)**

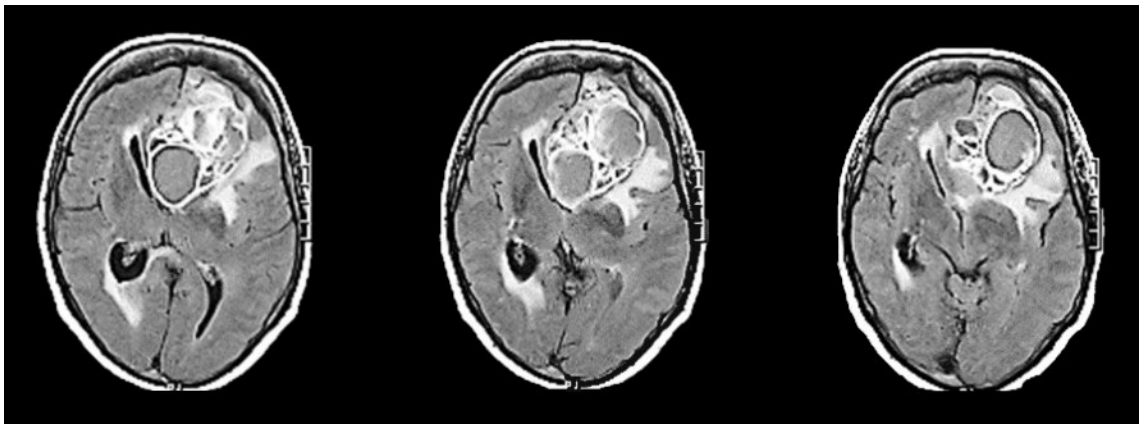

Abbildung 15: **Präoperatives MRT (T2/FLAIR)**

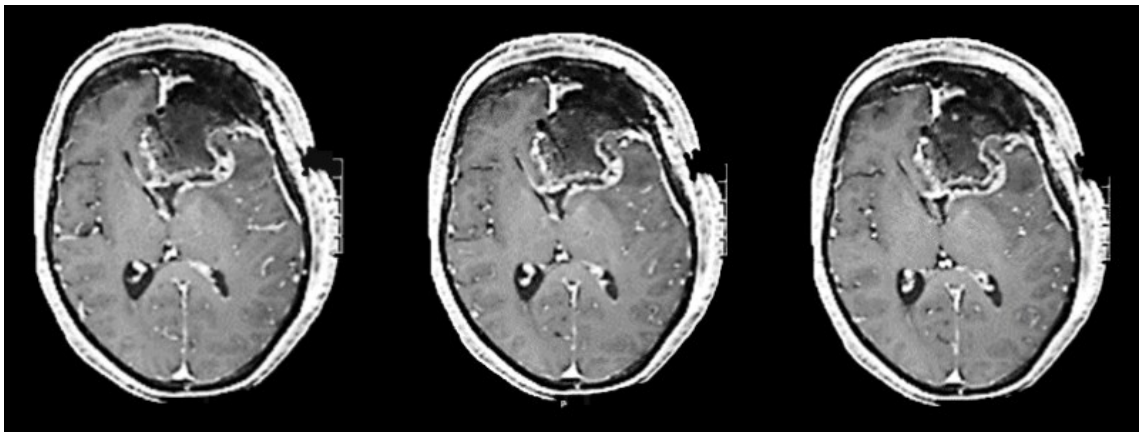

Abbildung 16: **Postoperatives MRT (T1/MPR mit KM) nach einer Gross-Total-Resektion (≥98%)** – *Die Resektionshöhle (das hypodense Areal) lässt sich im postoperativen MRT gut von dem hyperdensen Randsaum abgrenzen. Dieser Randsaum stellt das Resttumorvolumen (RTV) dar (≤ 2%).*

Die ***Resektion*** umfasst die komplette (gross-total) oder teilweise (subtotal) Tumorextirpation. Lacroix und Kollegen wiesen nach, dass nicht nur die Resektion an sich, sondern der Extent-of-Resection (EOR, Ausmaß der Resektion) für das Outcome und verlängerte Überleben entscheidend ist: Wird das Glioblastom zu mindestens 98% entfernt (optisch komplett reseziert), spricht man von einer *gross-total Resektion (GTR)*. Eine komplette (100%ige) Resektion ist aufgrund der unklaren und optisch nicht absolut sicher definierbaren Grenzen nicht möglich. Eine Teilresektion (<98%) bezeichnet man als *subtotale Resektion (STR)* [26].

Bekannt ist, dass Rezidive des Glioblastoms ihren Ursprung meistens in den verbliebenen Tumorzellen des Randsaums finden, der nicht mit entfernt werden konnte. Da sich das Tumorgewebe optisch sehr schwer von dem gesunden Gehirngewebe abgrenzen lässt und es aufgrund der Lokalisation innerhalb des Gehirns nicht möglich ist, zusätzlich gesundes Gewebe als Sicherheitsabstand mit zu entfernen, ist ein Verbleib einzelner Tumorzellen unumgänglich. Selbst mit neuester intraoperativer Technik kann eine 100%ige Entfernung aller Tumorzellen nicht gewährleistet werden. Mithilfe fluoreszierender Substanzen können Glioblastome intraoperativ bereits besser sichtbar gemacht werden. Die 5-Aminolävulinsäure ist eine natürliche biochemische Vorstufe des Hämoglobins, das die Synthese und Akkumulation des fluoreszierenden Porphyrins in verschiedenen Epithelien und Tumorgeweben induziert – auch in dem Gewebe von malignen Gliomen. Die Porphyrinfluoreszenz kann unter Zuhilfenahme eines modifizierten neurochirurgischen Mikroskops sichtbar gemacht werden, um das Glioblastom gezielt und möglichst vollständig zu resezieren [27].

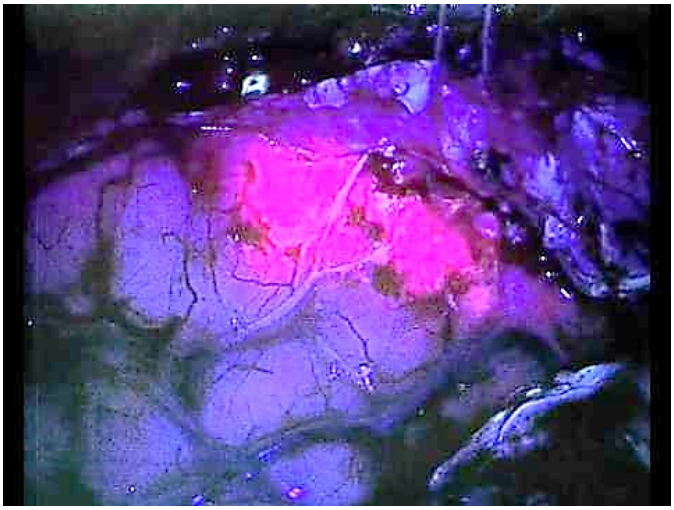

Abbildung 17: **Porphyrinfluoreszenz bei einer GBM Operation –** *Medikament Gliolan®. © [2]*

Bei der Wahl der operativen Therapie sollte die Entscheidung nicht alleine durch das Alter des Patienten beeinflusst werden. Es wurde nachgewiesen, dass es bei älteren Patienten (65+) durch eine aggressive Operation nicht zu einer erhöhten operationsbedingten Morbidität kommt und die Überlebenszeit war, im Vergleich zu der Biopsie, länger [28].

1.3.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Die adjuvante Radiochemotherapie nach dem *Stupp-Protokoll* ist zurzeit die Standardtherapie. In Phase III der EORTC-NCIC Studie wurde nachgewiesen, dass es zu einer signifikant höheren Überlebenszeit kommt, wenn die Radiotherapie gleichzeitig zusammen mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid (Temodal®) adjuvant durchgeführt wird [25].

Temozolomid und Radiotherapie hemmen das Zellwachstum (im Glioblastom Zelllinienmodell). Temozolomid induziert dort einen Arrest in der G2-Phase der Mitose. Dies ist die radiosensitivste Phase im Zellzyklus – dort können die Strahlen am besten wirken. Temozolomid hat demnach einen bestrahlungsverstärkenden Effekt. Darüber hinaus verstärkt das Chemotherapeutikum die durch die Bestrahlung induzierten DNA-Doppelstrangbrüche und den Zelltod von Glioblastomzellen (im Modell), aber nur wenn das Medikament *gleichzeitig* zur Bestrahlung gegeben wird und nicht aufeinanderfolgend [25].

Die Wirksamkeit von Temozolomid ist abhängig von der Funktion des MGMT-Gen-Promotors (regulatorische Genregion des O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gens). Die Zytotoxizität des Medikaments beruht vor allem auf der Methylierung (Übertragung von Alkylgruppen) des Guanins an der O6-Position der DNA, das indirekt zu letalen Doppelstrangbrüchen der DNA führt. Dieser Defekt wird in der Regel durch das Enzym MGMT repariert. Ist dieses Enzym jedoch aufgrund einer Methylierung an der Promotorregion des MGMT-Gens deaktiviert, kann Temozolomid besser wirken, da die Alkylierung des O6-Guanins nicht korrigiert wird und es somit zu den gewünschten DNA-Doppelstrangbrüchen kommt. Patienten, die diese genetische Anomalie in Bezug auf das MGMT-Enzym haben, profitieren daher stärker von der Temozolomid-Therapie [22, 25]. Aufgrund der fehlenden Alternativen und der guten Verträglichkeit des Temozolomids, wird diese kombinierte Radiochemotherapie auch bei Patienten angewendet, die keine methylierte MGMT-Promotorregion aufweisen [25].

Das bisher beste Ergebnis wird erzielt, wenn die Radiotherapie direkt nach der Operation mit einer Dosis von 50-60 Gy erfolgt. Dosen über 60 Gy erwiesen sich als erhöht toxisch und ohne den gewünschten positiven Effekt auf das Überleben [14].

Zusätzlich zum Stupp-Protokoll können intraoperativ Gliadel®-Wafer (Carmustin) zur lokalen Wirkung in die Tumorhöhle eingesetzt werden (siehe S. 19) [9].

1.3.3 Tumor Treating Fields (TTFields)

Tumor Treating Fields (TTFields) stellen eine neue physikalische, nicht-invasive, antimitotische Behandlungsmöglichkeit von neu diagnostizierten sowie rezidivierenden Glioblastomen dar. Im Zuge verschiedener Studien der letzten Jahre [29–32] konnte eine signifikante Lebenszeitverlängerung sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch zusätzliche Anwendung der TTFields zu der Temozolomid-behandlung nachgewiesen werden. TTFields sind alternierende elektrische Felder mit niedriger Intensität (1-2 V/cm) und intermediärer Frequenz (100-200 kHz), die durch ihre spezifischen Eigenschaften einen antimitotischen Effekt auf sich teilende Zellen haben, jedoch keinen Einfluss auf ruhende Zellen ausüben. Während der Zytokinese generieren TTFields ein uneinheitliches intra-zelluläres Feld, durch das die Bildung des Spindelapparats in der Metaphase gestört wird. Somit wird die Zellteilung gehemmt und oftmals die Apoptose eingeleitet. Das hämato-poetische System wird von diesen Feldern nicht beeinflusst, da das Knochenmark durch umliegenden Knochen und Muskeln isoliert wird. Des Weiteren werden weder Nerven noch Muskeln aufgrund der geringen Frequenzen und der niedrigen Intensität stimuliert [32]. Die TTFields werden mittels spezieller isolierter Elektroden, sogenannter Transducer-Arrays, erzeugt, die in Form von Keramik-Gelpads auf die Kopfhaut geklebt und über ein Kabel mit einer tragbaren Batterie verbunden sind. Somit ist der Patient weiterhin unabhängig und mobil, obwohl diese Therapie möglichst 24 Stunden am Tag erfolgen sollte [33].

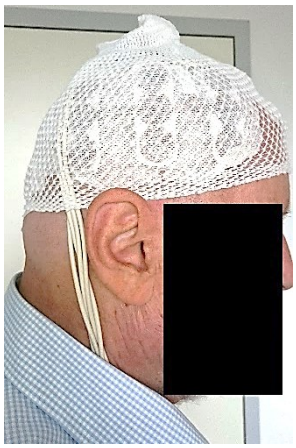

Abbildung 18: **Rucksack mit tragbarer Batterie –** *diese ist über ein Kabel mit den Elektroden verbunden.*

In der EF-14 Clinical-Phase III Studie von *Stupp et al*. wurde eine signifikante Lebenszeitverlängerung durch die zusätzliche Behandlung mit TTFields im Anschluss an die derzeitige Standardtherapie nachgewiesen. Die TTFields-Therapie erfolgt parallel zu der Temozolomideinnahme. Die Behandlung mit TTFields zeigt in der Studie keinerlei signifikante toxische Effekte verglichen mit der alleinigen Temozolomidtherapie. Einzig eine leichte bis moderate Hautirritation an den Stellen der platzierten Elektroden ist möglich [29].

Abbildung 19: **Transducer-Arrays –** *Diese Elektroden werden nach 3-4 Tagen gewechselt.*

1.4 Prognostische Faktoren

MGMT (O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase)

Die O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase wurde als unabhängiger, signifikanter prognostischer Faktor nachgewiesen [34]. Wie bereits in dem Kapitel zu der Therapie des Glioblastoms beschrieben wurde (siehe S. 19 ff.), führt eine Methylierung der Gen-Promotorregion des MGMT zu einer geringeren Bildung der Transferase. Dieses Enzym ist ein DNA-Reparaturenzym, das die von Temozolomid herbeigeführte Alkylierung des O6-Guanins an der DNA wieder rückgängig macht und somit einen DNA-Doppelstrangbruch verhindert. Patienten, die einen Mangel an MGMT haben, sprechen besser auf die Temozolomid-Therapie an und dadurch wiederum auf die gleichzeitige Bestrahlung des Glioblastoms. Es ist also in Hinsicht auf die Behandlung eines GBM von Vorteil, eine methylierte MGMT-Promotorregion zu haben [25].

EOR (Extent of Resection) – Resektionsgrad

Lacroix et al. haben 2001 in ihrer klinischen Studie fünf unabhängige prognostische Faktoren nachgewiesen. Einer davon ist der Resektionsgrad. Es kommt demnach nicht alleine darauf an, den Tumor zu entfernen, sondern ihn so komplett wie möglich zu resezieren. Um die Überlebenszeit signifikant zu verlängern, ist es erforderlich, eine Resektion von 98%, also ein Resttumorvolumen (RTV) von ≤2%, zu erreichen [26].

Intratumorale Nekrose

Ein weiterer prognostischer Faktor, den Lacroix et al. identifiziert haben, ist der Anteil der Nekrose am Tumor. Glioblastome, die einen hohen nekrotischen Anteil haben, sind im klinischen Verlauf aggressiver, und die Patienten haben meist eine kürzere Überlebenszeit [26]. Zur Zeit gibt es Studien, neben dieser hier, die sich dem Verhältnis von Nekrose zum Tumor (NTR, Nekrose-Tumor-Ratio) widmen, um noch genauere Aussagen zum Verlauf der Erkrankung treffen zu können [24].

Alter

Das Alter der Patienten bei der Diagnosestellung ist ein weiterer signifikanter Prognosefaktor, den Lacroix et al. in ihrer Studie nachgewiesen haben. Demnach ist das Outcome bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 65 Jahre sind, etwas besser [26].

KPS (Karnofsky-Performance-Score)

Der Karnofsky-Performance-Score [35] beschreibt den physischen Zustand eines Krebspatienten und dient der Einschätzung des allgemeinen Wohlbefindens. Lacroix et al. fanden auch in ihm einen signifikanten prognostischen Faktor. Patienten mit einem KPS >80 haben oftmals eine günstigere Prognose [26].

Karnofsky-Performance-Score	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Sterbend, Krankheit schreitet schnell fort
0	Verstorben

***Abbildung 20*: Karnofsky-Performance-Score** [35]

2. Hypothesen

Einfluss volumetrischer MRT-Daten von Patienten mit Glioblastom auf deren klinischen Verlauf

Ziel dieser retrospektiven Studie war, den Einfluss volumetrischer MRT-Daten, die präoperativ über bildgebende Diagnostik ermittelbar sind, auf die Gesamtlebenserwartung von Glioblastompatienten zu untersuchen. Trotz jahrelanger Forschung und Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten ist die Prognose von Patienten mit einem Glioblastom weiterhin infaust. Daher ist es von besonderer Bedeutung, präoperativ eine prognostische Aussage über die voraussichtliche Gesamtüberlebenszeit treffen zu können. Neben vielen von uns erhobenen Parametern setzten wir einen besonderen Schwerpunkt auf die Untersuchung des Einflusses der Nekrose, der periläsionalen Invasionszone („Ödem“) und des postoperativen Resttumorvolumens auf die Prognose.

Folgende **Hypothesen** wurden zu Beginn der Arbeit aufgestellt:

1. Je kleiner das Nekrose-Tumor-Verhältnis, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, unter Anwendung der derzeitigen Standardtherapie*, länger zu überleben.

2. Je größer das Ödem-Tumor-Verhältnis ist, desto geringer ist das Gesamtüberleben.

3. Wenn das angestrebte RTV in cm^3 angegeben wird, dann ist dies aussagekräftiger als die Angabe des RTV in % (bzw. EOR in %).

4. Die Tumorlokalisation, sofern operabel, hat keinen Einfluss auf die Prognose.

Dies sind die entsprechenden **Nullhypothesen**:

1. Ein kleines Nekrose-Tumor-Verhältnis erhöht die Wahrscheinlichkeit **nicht**, unter Anwendung der derzeitigen Standardtherapie*, länger zu überleben.

2. Ein großes Ödem-Tumor-Verhältnis **hat keinen** negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

3. Wenn das angestrebte RTV in cm³ angegeben wird, dann ist dies **nicht** aussagekräftiger als die Angabe des RTV in % (bzw. EOR in %).

4. Die Tumorlokalisation, sofern operabel, **hat einen** Einfluss auf die Prognose.

**GTR mit adjuvanter Radiochemotherapie mit Temozolomid*

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die prä- und postoperativen Daten sowie MRT-Bilder von 178 Patienten wurden retrospektiv erfasst und analysiert. Dieses Kollektiv bestand aus 176 Patienten, die sich zwischen Mai 2006 bis Oktober 2015 in der Abteilung der Neurochirurgie der Universitätsmedizin Rostock aufgrund eines Glioblastoms operieren ließen, sowie 2 auswärts operierten Patienten, zu denen ein vollständiger Datensatz vorlag und die in Rostock weiter betreut wurden. Der Schlusspunkt der vorliegenden Untersuchung war der 16.10.2017. Zu diesem Zeitpunkt lebten von den 178 Patienten noch 5. Als Zielvariable/Primärer Endpunkt wurde die Gesamtüberlebenszeit („overall survival“, OS) definiert. Diese beschreibt die Lebenszeit vom Tag der Operation bis hin zum Sterbedatum bzw. bis zum Studienende (5 zensierte Fälle).

Bei allen Patienten wurde mittels MRT-Bildgebung ein Glioblastom diagnostiziert und histologisch gesichert.

Für die Untersuchung verschiedener möglicher Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit wurde nach Erstellung der Datenbank eine Subgruppe definiert (mit 74 Patienten, davon 4 zensierte), welche eine Gross-Total-Resektion mit kompletter adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid erhalten haben.

Mithilfe von Patientenakten, OP-Berichten und den Daten der MRT-Bilder erfolgte die Erstellung einer umfangreichen elektronischen Datenbank, die folgende Parameter beinhaltet:

- Alter
- Geschlecht
- OP-Datum, Sterbedatum
- BMI
- Charlson Komorbiditäts-Index
- Karnofsky-Performance-Score (KPS)
- RPA-Klassifikation
- Symptome (*Kopfschmerzen, Schwindel/Übelkeit, präoperativer Krampfanfall,*

Wesensveränderung/Orientierungsstörung, fokal-neurologische Defizite, Aphasie/Dysphasie)

- Histologie (*MGMT, IDH-1*)
- Therapie (*Resektionsgrad, Strahlentherapie, Chemotherapie*)
- Volumetrie (*Tumorvolumen, Ödemvolumen, Nekrosevolumen, Nekrose-Tumor-Ratio (NTR), Ödem-Tumor-Ratio (ETR), Tumorlokalisation, zystischer Tumor, Zystenvolumen*)
- Medikamente (*Statine*)
- Zweittumorerkrankung
- Gesamtüberleben nach der Operation

Der Charlson Komorbiditäts-Index berücksichtigt relevante Begleiterkrankungen hinsichtlich der Lebenserwartung. Je nach Schwere der verschiedenen Komorbiditäten entsteht eine höhere Gesamtpunktzahl [36].

Charlson Komorbiditäts-Index	
Herzinfarkt	**1**
Herzinsuffizienz	**1**
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	**1**
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	**1**
Demenz	**1**
Chronische Lungenerkrankung	**1**
Kollagenose	**1**
Ulkuskrankheit	**1**
Leichte Lebererkrankung	**1**
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	**1**
Hemiplegie	**2**
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	**2**
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	**2**
Tumorerkrankungen	**2**
Leukämie	**2**
Lymphom	**2**
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	**3**
Metastasierter solider Tumor	**6**
AIDS	**6**
SUMME	____

Abbildung 21: **Charlson Komorbiditäts-Index** [3]

3.2 Volumetrische Datenerfassung

MRT-Bildgebung

Alle MRT-Bilder wurden innerhalb der Universitätsmedizin Rostock angefertigt (1,5- oder 3-Tesla, dünnschichtig, 0,9mm oder 5mm). Die Anfertigung der präoperativen Bilder erfolgte frühestens eine Woche vor der OP und die postoperativen innerhalb von 48 Stunden nach der OP. Folgende Sequenzen wurden für die volumetrische Analyse genutzt:

- 3D postcontrast T1/MPR (Multiplanar Reformation)
- 2D precontrast T2/FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

Anhand der präoperativen MRT-Bilder erfolgte die Bestimmung des Tumor-, Nekrose- und Ödemvolumens:

- Tumor: KM-anreicherndes Areal in der postcontrast T1/MPR-Sequenz aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke

- Nekrose: erscheint als nicht-KM-anreicherndes Areal innerhalb des Tumors in der postcontrast T1/MPR

- Ödem: = peritumorales Ödem (peritumoural edema, PTE), hyperdenser Bereich in der T2/FLAIR-Sequenz

Die postoperativen MRT-Bilder wurden genutzt, um das Resttumorvolumen (RTV) zu vermessen:

- RTV: Die Vermessung des RTV erfolgte an postoperativen 3D pre- und postcontrast T1/MPR-Sequenzen, indem die precontrast T1/MPR-Signalanreicherung innerhalb der Resektionshöhle, die durch das Blut entstanden ist, von der postcontrast T1/MPR-Anreicherung, die den residuellen Tumoranteil darstellen, subtrahiert wurde.

Der innerhalb der OP erreichte Resektionsgrad (EOR, Extent of Resection) wurde mithilfe folgender Formel berechnet:

$$\boldsymbol{EOR} = \left(\frac{(\boldsymbol{Tumorvolumen} - \boldsymbol{RTV})}{\boldsymbol{Tumorvolumen}}\right) \times \mathbf{100}\,\%$$

Des Weiteren wurden zwischen dem Tumor-, Nekrose- und Ödemvolumen Verhältnisse gebildet – das Nekrose-Tumor-Ratio (NTR) und das Ödem-Tumor-Ratio (ETR):

$$\boldsymbol{NTR} = \frac{\boldsymbol{Nekrosevolumen}}{\boldsymbol{Tumorvolumen}}$$

$$\boldsymbol{ETR} = \frac{\boldsymbol{peritumorales}\ \text{Ö}\boldsymbol{demvolumen}}{\boldsymbol{Tumorvolumen}}$$

Volumetrische Analyse

Die Ermittlung sämtlicher volumetrischer Daten erfolgte mithilfe der Software „**iPlan® Cranial 3.0**“ der Firma **Brainlab AG** (Brainlab AG, München, Deutschland). iPlan® ermöglicht die Planung komplexer Behandlungen durch vorlagenbasierte Arbeitsabläufe/Workflows. Sie wurde unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungen in den Bereichen „stereotaktische Radiochirurgie“ und „stereotaktische Strahlentherapie“ entwickelt [37].

Die Funktion „*ImageFusion*®“ (Bildfusion) beinhaltet einen Softwarealgorithmus für die vollautomatisierte und exakte Co-Registrierung von Datensätzen (MRT-Bildern). Dies ermöglicht die Einbeziehung aller MRT-Bilddaten bei der Konturierung und eine Weitergabe erstellter Objekte an alle Datensätze. Somit ist eine ganzheitliche 3-dimensionale Betrachtung und Vermessung der MRT-Bilder möglich [37].

Mit dem Softwareelement „*SmartBrush*®“ wurde das Tumor-, Nekrose- und Ödemvolumen semi-automatisiert vermessen. Das Einzeichnen des Tumors (bzw. der Nekrose oder des Ödems) erfolgte unter Zuhilfenahme der SmartBrush®-Funktion manuell für jedes Schnittbild und unter Berücksichtigung aller verfügbaren MRT-

Bilddaten sowie der verschiedenen Modalitäten. Der Algorithmus „Smart Contour Expansion“ (intelligente Konturenerweiterung) ermöglicht eine direkte, multiplanare Volumendefinition innerhalb des durch die ImageFusion® entstandenen 3D-Modells des Gehirns. Dadurch lässt sich durch einfaches Einzeichnen ein vielschichtiges Volumen berechnen [37].

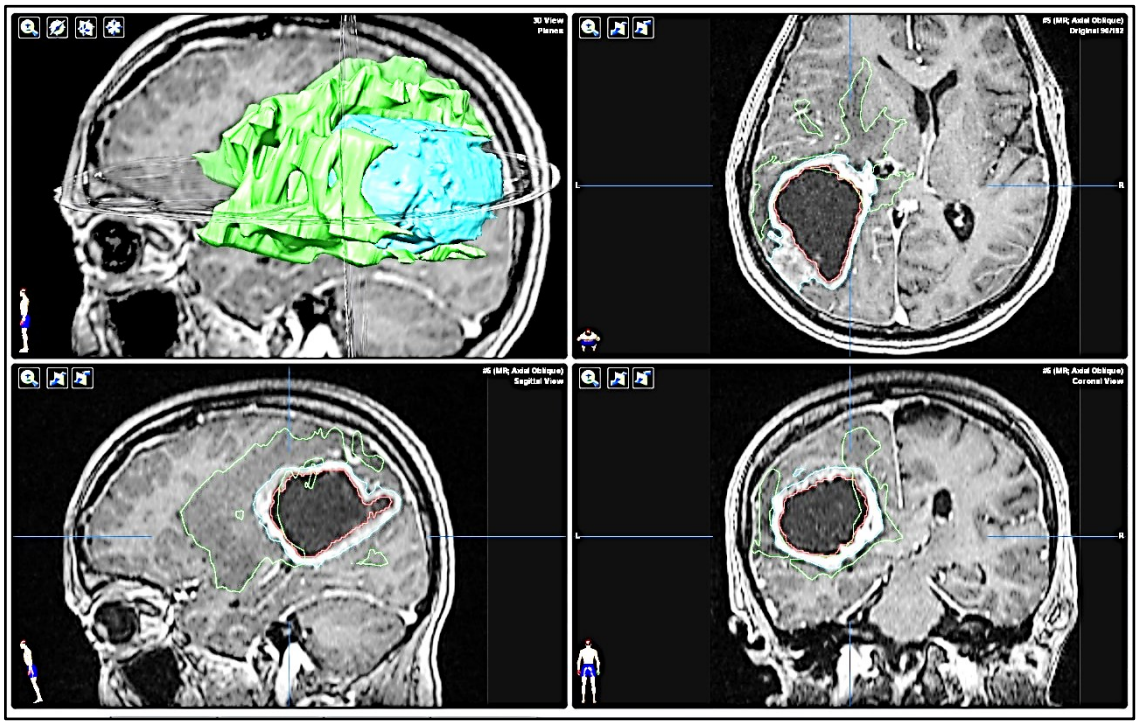

Abbildung 22: **iPlan® Cranial 3.0 – Vermessung der Volumina durch semi-automatisiertes Markieren der Bereiche mithilfe der „SmartBrush®“-Funktion.** *„Tumor“ (blau), „Nekrose“ (rot) und „Ödem“ (grün). Das peritumorale Ödem wurde auf den MRT-Bildern mit T2-Wichtung markiert. Durch die Funktion „ImageFusion“ wurden alle vorhanden MRT-Bilder fusioniert. Dies ermöglicht z.B. das Anzeigen des Ödems in der T1-Wichtung, obwohl es in den Bildern der T2-Wichtung markiert wurde. Die Nekrose ist in der schematischen Darstellung oben links nicht zu erkennen, da sie sich innerhalb des Tumors befindet.*

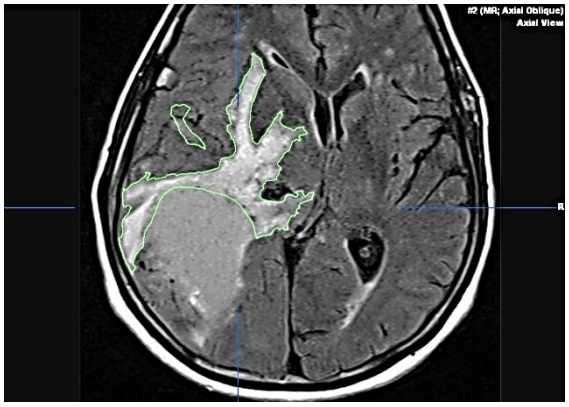

Abbildung 23: **Darstellung des peritumoralen Ödems in der T2-Wichtung**

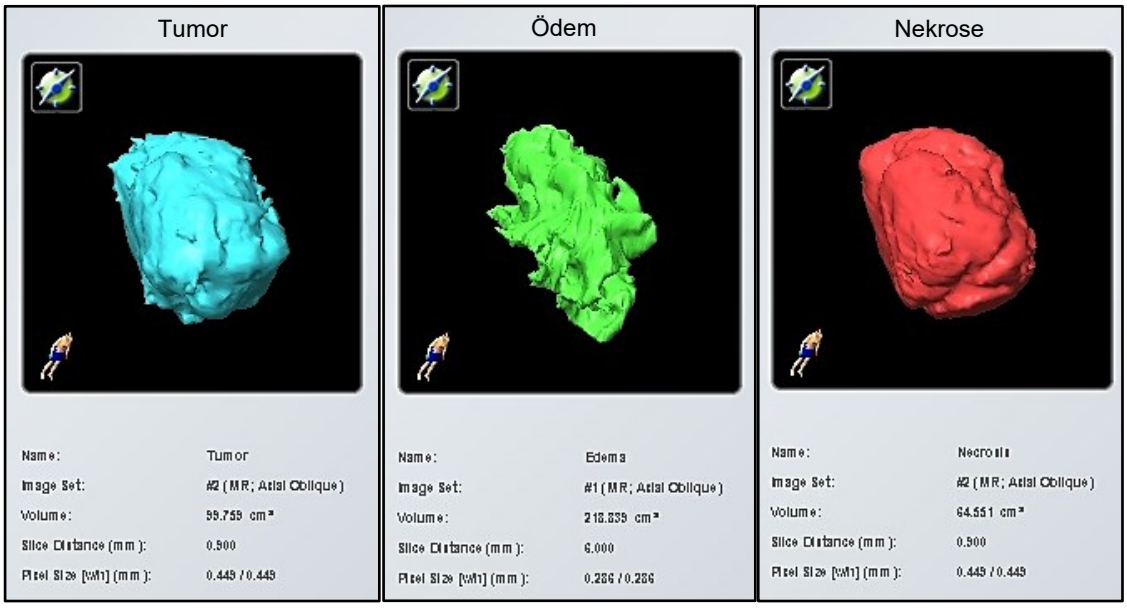

***Abbildung 24*: Ergebnisse der volumetrischen Vermessung durch das iPlan®-Programm**

3.3 Statistische Untersuchungen

Mit dem Programm **Microsoft® Access** (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) wurden die Ergebnisse der Volumetrie sowie weitere Daten aus den Patientenakten und OP-Berichten zu einer Datenbank zusammengestellt. Die statistische Auswertung (deskriptive Statistik und Überlebenszeitanalyse) der Daten erfolgte mithilfe des Programms **SPSS 22.0** (SPSS, Chicago, IL, USA). Für die Überlebenszeitanalyse wurden folgende Analyseverfahren genutzt:

- Kaplan-Meier-Verfahren
- Cox-Regressionsanalyse
- ROC-Analyse

Das **Kaplan-Meier-Verfahren** wurde für die Berechnung der medianen Überlebenszeiten und zur Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven genutzt.

Der mögliche Einfluss sowie die Unabhängigkeit kategorialer Variablen auf die Gesamtüberlebenszeit wurde mithilfe der univariaten sowie multivariaten **Cox-Regressionsanalyse** (inklusive zensierter Daten) untersucht. Aus diesen Berechnungen konnten das Hazard Ratio und der p-Wert ermittelt werden. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert ≤ 0,05 festgelegt.

Die Nutzung der **ROC-Analyse** (Receiver Operating Characteristic) diente der Optimierung des Cut-Off-Wertes.

Um den Einfluss verschiedener volumetrischer Parameter auf das Gesamtüberleben genauer untersuchen zu können, wurde aus dem gesamten Patientenkollektiv eine homogene Subgruppe gebildet mit folgenden Einschlusskriterien: Gross-Total-Resektion und adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Diese Subgruppe von 74 Patienten (4 zensiert) wurde nach den aktuellen Leitlinien [38] maximal behandelt und bildete die Grundlage der weiteren statistischen Untersuchungen.

In der Voruntersuchung für die darauffolgende multivariate Cox-Regression wurden folgende Parameter innerhalb der Subgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und der univariaten Cox-Regression genauer untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- NTR (Nekrose-Tumor-Verhältnis)

- ETR (Ödem-Tumor-Verhältnis)
- KPS
- RTV (in %)
- RTV (in cm^3)
- Tumorlokalisation

Es wurden vier weitere Parameter untersucht, diese flossen jedoch nicht in die multivariate Cox-Regression mit ein:

- Tumorvolumen
- Ödemvolumen
- Nekrosevolumen
- MGMT

Das Hazard Ratio (HR), der 95%ige Konfidenzintervall des HR (oberer und unterer), das mediane Gesamtüberleben (OS) sowie der p-Wert des gesamten Parameters und speziell der p-Wert der Untergruppen des Parameters zu der jeweiligen Referenzgruppe (mit * markiert) wurden bestimmt.

Die Werte der einzelnen Volumina überschnitten sich inhaltlich mit den Werten des NTR und ETR, da diese bereits in den gebildeten Verhältnissen enthalten waren. Daher konnten sie nicht zusätzlich in der Rechnung der multivariaten Cox-Regression berücksichtigt werden, sondern wurden anschließend einzeln betrachtet.

Die Bestimmung des MGMT-Status konnte nur bei 51 von 74 Patienten der Subgruppe erfolgen und wurde daher einzeln begutachtet und nicht in Beziehung mit den anderen Parametern gesetzt.

3.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe des Suchportals PubMed (MEDLINE Datenbank). Dieses wird von dem US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI, U.S. National Library of Medicine, Bethesda MD, USA) zur Verfügung gestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das **Patientenkollektiv** setzt sich aus 178 Patienten (5 zensiert) zusammen, bestehend aus 94 Frauen (52,8%) und 84 Männern (47,2%) in einem Verhältnis von 1,19 : 1 (♀:♂). Das Alter bei Diagnose und OP lag zwischen 18 und 93 Jahren (Median: 68 Jahre). Bei allen Patienten wurden prä- und postoperativ MRT-Bilder angefertigt sowie histologisch die Diagnose des Glioblastoms gesichert. Das Gesamtüberleben lag zwischen 0,1 Monat und 78,8 Monaten (Median: 8,1 Monate). Der IDH-1-Gen-Status wurde bei 88 Patienten (49,5%) untersucht: 82 Patienten (93,2%) hatten ein IDH-1-Wildtyp-Glioblastom und 6 Patienten (6,8%) ein IDH-1-Mutant-GBM.

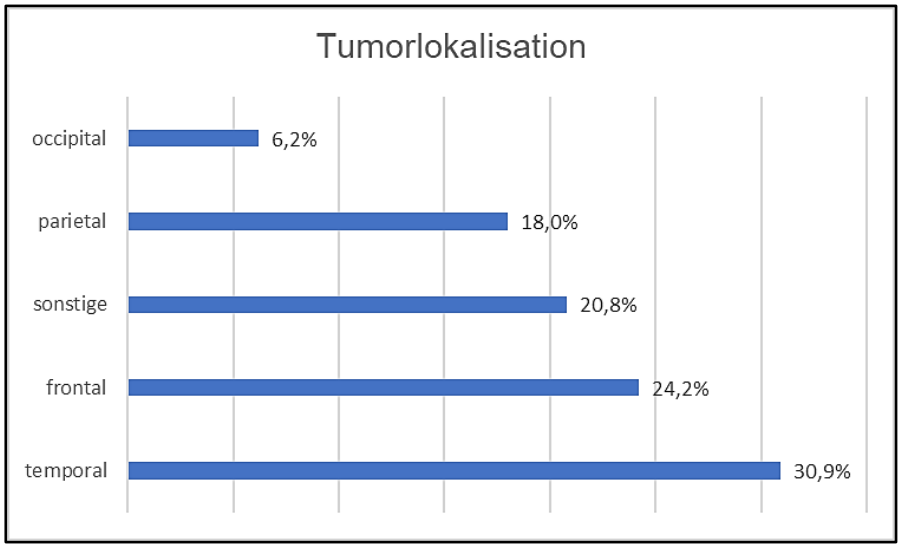

***Abbildung 25*: Tumorlokalisation** – *occpital, parietal, frontal, temporal und sonstige (Hirnstamm, Stammganglien, Balken, cerebellär, ventrikulär oder multilokulär*).

Die, für die weiteren Untersuchungen verwendete, **Subgruppe** setzt sich aus 74 Patienten (41,6% des Patientenkollektivs) zusammen (4 zensiert), wovon 46 Patienten (62,2%) männlich und 28 Patienten (37,8%) weiblich waren. Das Alter bei der Diagnose und OP lag hier zwischen 31 und 82 Jahren (Median: 63 Jahre). Das Gesamtüberleben variierte zwischen 1,9 Monaten bis 78,8 Monaten (Median: 15,4 Monate). Der IDH-1-Typ wurde bei 35 Patienten (47,3%) ermittelt: 32 Patienten (91,4%) hatten ein IDH-1-Wildtyp-GBM und 3 Patienten (8,6%) ein IDH-1-Mutant-GBM.

In den folgenden zwei Tabellen (Tabelle 1 und 2) werden alle ermittelten Basisdaten des Patientenkollektivs zusammengefasst dargestellt:

***Tabelle 1*: Basisdaten der Patienten (Teil 1/2)**

	Gesamtes Kollektiv *178 Patienten*		**Subgruppe** (GTR + Rtx + Temozolomid) *74 Patienten*	
Outcome der Patienten bei Redaktionsschluss *(16.10.2017)*				
verstorben	173	97,2%	70	94,6%
lebt	5	2,8%	4	5,4%
Overall Survival [Monate]				
≤ 3	37	20,8%	2	2,7%
> 3 ≤ 6	33	18,5%	5	6,8%
> 6 ≤ 12	42	23,6%	17	23,0%
> 12 ≤ 24	49	27,5%	37	50,0%
> 24	17	9,6%	13	17,6%
Range	0,1-78,8		1,9-78,8	
Median	8,1		15,4	
Alter				
≤ 55	28	15,7%	15	20,3%
> 55 ≤ 65	51	28,7%	34	45,9%
> 65	99	55,6%	25	33,8%
Range	18-93		31-82	
Median	68		63	
Geschlecht				
männlich	84	47,2%	46	62,2%
weiblich	94	52,8%	28	37,8%
BMI				
≤ 25	70	39,9%	30	40,5%
> 25 ≤ 30	54	30,3%	24	32,4%
> 30	47	26,4%	19	25,7%
k. A.	7	3,9%	1	1,4%
Charlson Komorbiditäts-Index				
0	17	9,6%	10	13,5%
1	25	14,0%	17	23,0%
2	39	21,9%	20	27,0%
3	38	21,3%	16	21,6%
4	26	14,6%	7	9,5%
> 5	33	18,5%	4	5,4%
RPA-Klassifikation				
3	9	5,1%	7	9,5%
4	48	27,0%	36	48,6%
5	39	21,9%	18	24,3%
6	77	43,3%	12	16,2%
k. A.			1	1,4%

***Tabelle 2*: Basisdaten der Patienten (Teil 2/2)**

	Gesamtes Kollektiv *178 Patienten*		Subgruppe (GTR + Rtx + Temozolomid) *74 Patienten*	
Karnofsky-Performance-Score				
≤ 70%	97	54,5%	26	35,1%
> 70% ≤ 90%	71	39,9%	42	56,8%
> 90%	6	3,4%	5	6,8%
k. A.	4	2,2%	1	1,4%
Cephalgien				
Ja	59	33,1%	24	32,4%
Nein	119	66,9%	50	67,6%
Schwindel/Übelkeit				
Ja	44	24,7%	8	10,8%
Nein	134	75,3%	66	89,2%
Wesensveränderung/Orientierungsstörung				
Ja	90	50,6%	30	40,5%
Nein	88	49,4%	44	59,5%
präoperativer Krampfanfall				
Ja	51	28,7%	26	35,1%
Nein	127	71,3%	48	64,9%
fokal-neurologische Defizite				
Ja	98	55,1%	33	44,6%
Nein	80	44,9%	41	55,4%
Aphasie/Dysphasie				
Ja	53	29,8%	27	36,5%
Nein	125	70,2%	47	63,5%
MGMT				
methyliert	27	15,2%	20	27,0%
unmethyliert	58	32,6%	31	41,9%
k. A.	93	52,2%	23	31,1%
IDH-1				
Wildtyp	82	46,1%	32	43,2%
Mutation	6	3,4%	3	4,1%
k. A.	90	50,5%	39	52,7%
Zweittumorerkrankung				
Ja	21	11,8%	6	8,1%
Nein	157	88,2%	68	91,9%
Statine				
Ja	31	17,4%	10	13,5%
Nein	147	82,6%	64	86,5%

4.2 Therapie und Outcome

Alle Patienten wurden nach den aktuellen Leitlinien nach dem Stupp-Protokoll [39] behandelt: „*Standardtherapie des Glioblastoms sind weitestmögliche Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und der begleitenden sowie erhaltenden (adjuvanten) Chemotherapie mit Temozolomid mit 6 Zyklen*.“ - AWMF-Leitlinien [38].

In Tabelle 3 und 4 sind die therapierelevanten Daten der elektronischen Datenbank für das gesamte Kollektiv und für die Subgruppe dargestellt:

***Tabelle 3*: Therapierelevante Daten des Patientenkollektivs (1/2)**

	Gesamtes Kollektiv 178 Patienten		**Subgruppe** (GTR + Rtx + Temozolomid) 74 Patienten	
Overall Survival [Monate]				
≤ 3	37	20,8%	2	2,7%
> 3 ≤ 6	33	18,5%	5	6,8%
> 6 ≤ 12	42	23,6%	17	23,0%
> 12 ≤ 24	49	27,5%	37	50,0%
> 24	17	9,6%	13	17,6%
Range	0,1-78,8		1,9-78,8	
Median	8,1		15,4	
Tumorlokalisation				
frontal	43	24,2%	20	27,0%
parietal	32	18,0%	14	18,9%
occipital	11	6,2%	6	8,1%
temporal	55	30,9%	33	44,6%
andere	37	20,8%	1	1,4%
Resektionsgrad				
Gross-total (≥98%)	111	62,4%	74	100,0%
Subtotal	16	9,0%	0	0,0%
Biopsie	51	28,7%	0	0,0%
Carmustin-Wafer				
Ja	51	28,7%	37	50,0%
Nein	127	71,3%	37	50,0%
Strahlentherapie				
Ja	160	89,9%	74	100,0%
Nein	18	10,1%	0	0,0%

Tabelle 4: **Therapierelevante Daten des Patientenkollektivs (2/2)**

	Gesamtes Kollektiv		**Subgruppe** (GTR + Rtx + Temozolomid)	
	178 Patienten		**74 Patienten**	
Radiochemotherapie (mit Temozolomid)				
Ja	100	56,2%	74	100,0%
Nein	78	43,8%	0	0,0%
Radiochemotherapie (mit Temozolomid) + GTR				
Ja	74	41,6%	74	100,0%
Nein	104	58,4%	0	0,0%
Radiochemotherapie (mit Temozolomid) + Biopsie				
Ja	19	10,7%		
Nein	159	89,3%		
Radiochemotherapie (mit Temozolomid) + Subtotal-Resektion				
Ja	7	3,9%		
Nein	171	96,1%		

Von den 178 Patienten konnte bei 74 Patienten der Tumor vollständig (≥98%) reseziert werden und die anschließende Behandlung mit einer adjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid durchgeführt werden (*GTR + Rtx + Temozolomid*). Diese Patienten bilden die Subgruppe, die im Weiteren genauer betrachtet wird. Die Tumore der restlichen 104 Patienten (restliches Kollektiv) wurden entweder biopsiert oder subtotal reseziert sowie anschließend mit einer Radiotherapie oder Radiochemotherapie mit Temozolomid, sofern möglich, weiterbehandelt. Die Therapieentscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab (siehe S. 19 ff. „1.3 – Therapie“).

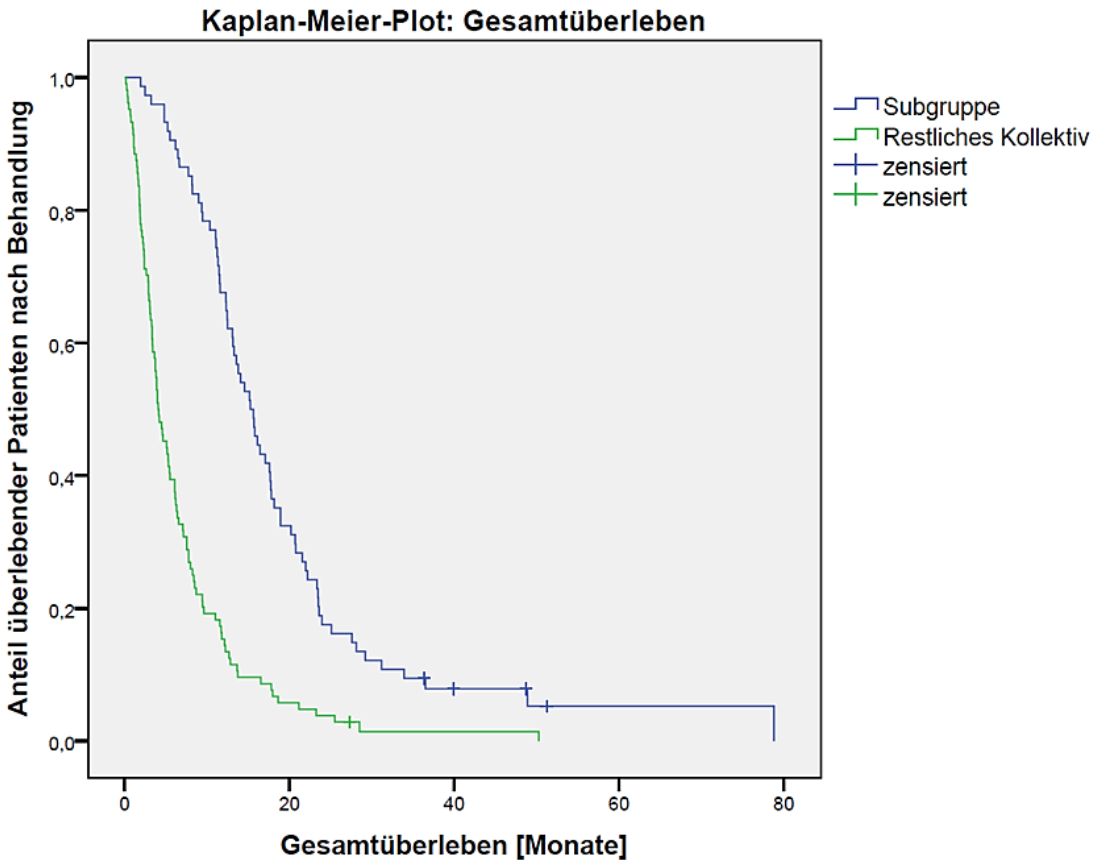

***Abbildung 26*: Kaplan-Meier-Überlebenskurve - Gesamtüberleben nach Therapie:** *Diese Abbildung zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve, welche das Gesamtüberleben der Subgruppe im Vergleich zu dem restlichen Kollektiv darstellt. Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP.*

* = *Referenzgruppe*		n [%]	zensiert	*p*-Wert zur Referenz-gruppe	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-intervall 95% (HR) *oberer*	*unterer*	Median OS [m]	*p*-Wert	*Log-rank*
Patienten		178 (100,0)								
	verstorben	173 (97,2)								
	zensiert	5 (2,8)								
Subgruppe*		74 (41,6)	4					15,2 ± 2,4	0,000	0,000
Restl. Kollektiv		104 (58,4)	1	0,000	3,1	2,25	4,26	4,0 ± 1,13		

Tabelle 5: **Ergebnisse der Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse –** *Untersuchung der Subgruppe „GTR + adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid“ vs. „restliches Kollektiv“ bestehend aus Patienten mit verschiedenen Resektionsgraden (GTR, Subtotal oder Biopsie) und Therapien.*

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 26) und der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 5) ist zu erkennen, dass die Patienten der Subgruppe (*GTR + Rtx + Temozolomid*) ein deutlich besseres Outcome aufweisen als die Patienten des restlichen Kollektivs:

- Subgruppe: OS 1,9-78,8 Monate (Median: 15,2 Monate)

- Restliches Kollektiv: OS 0,1-50,2 Monate (Median: 4,0 Monate)

Die Patienten des restlichen Kollektivs haben ein 3fach erhöhtes Risiko, früher an dem Glioblastom zu versterben als die Patienten der Subgruppe, die nach der aktuellen Standardtherapie maximal behandelt werden konnten.

4.3 Volumetrische Messungen

Die Auswertung der prä- und postoperativen MRT-Bilder erfolgte mithilfe des iPlan®-Computerprogramms (Brainlab AG). Verschiedene volumetrische Daten konnten ermittelt/vermessen werden. Die Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: **Volumetrische Daten des Patientenkollektivs**

	Gesamtes Kollektiv *178 Patienten*		**Subgruppe** (GTR + Rtx + Temozolomid) *74 Patienten*	
Tumorvolumen				
≤ 20 cm³	63	35,4%	29	39,2%
> 20 cm³ ≤ 40 cm³	48	27,0%	21	28,4%
> 40 cm³	67	37,6%	24	32,4%
Ödemvolumen				
≤ 30 cm³	40	22,5%	22	29,7%
> 30 cm³ ≤ 100 cm³	61	34,3%	22	29,7%
> 100 cm³	77	43,3%	30	40,5%
Nekrosevolumen				
≤ 10 cm³	114	64,0%	47	63,5%
> 10 cm³ ≤ 20 cm³	29	16,3%	13	17,6%
> 20 cm³	35	19,7%	14	18,9%
NTR				
≤ 0,1	22	12,4%	10	13,5%
> 0,1 ≤ 0,3	97	54,5%	44	59,5%
> 0,3	59	33,1%	20	27,0%
ETR				
≤ 1	24	13,5%	11	14,8%
> 1 ≤ 2,5	58	32,6%	25	33,8%
> 2,5	96	53,9%	38	51,4%
zystischer Tumor				
Ja	18	10,1%	13	17,6%
Nein	160	89,9%	61	82,4%
Zystenvolumen				
≤ 20 cm³	10	5,6%	8	10,8%
> 20 cm³	8	4,5%	5	6,8%
nicht zystische Tumore	160	89,9%	61	82,4%

4.4 Statistische Auswertung

4.4.1 Kaplan-Meier-Analyse und univariate Cox-Regression

In der Subgruppe kann kein signifikanter Einfluss des Geschlechts (*p* = 0,776), des KPS (p = 0,976), der Tumorlokalisation (p = 0,968) oder des Tumorvolumens (p = 0,784) auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden. Des Weiteren kann bei den restlichen Parametern, im Zuge der univariaten Cox-Regression, keine eindeutige Signifikanz dargestellt werden, jedoch sind einige Tendenzen ersichtlich: Alter (p = 0,067), NTR (p = 0,054), ETR (p = 0,289) und RTV in % (p = 0,110). Bei dem Ödemvolumen (p = 0,111) und Nekrosevolumen (p = 0,152) ist ebenfalls eine Tendenz ersichtlich. Diese wird, aufgrund der inhaltlichen Dopplung, in Form des NTR und ETR weiter untersucht.

Das mediane Gesamtüberleben variiert je nach einzelnem Parameter.

Das Einschlusskriterium für die Aufnahme eines Parameters in die multivariate Cox-Regression ist ein p-Wert ≤ 0,3. Die unterstrichenen und gelb markierten p-Werte der Parameter Alter, NTR, ETR und RTV [%] (s. Tabelle 7) entsprechen dem Einschlusskriterium (p ≤ 0,3) und werden in die multivariate Cox-Regressionsanalyse aufgenommen.

In Tabelle 7 (siehe Seite 47) sind die Ergebnisse zusammengefasst, die mittels der Kaplan-Meier-Analyse sowie der univariaten Cox-Regression ermittelt wurden.

Tabelle 7: **Ergebnisse der univariaten Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse der einzelnen Parameter der Subgruppe -** *p-Werte ≤ 0,3 wurden zur Verdeutlichung gelb markiert. Diese Parameter erfüllen das Einschlusskriterium für die Aufnahme in die multivariate Cox-Regressionsanalyse.*

* = *Referenzgruppe*		n [%]	zensiert	*p*-Wert zur Referenz-gruppe	Hazard Ratio (HR)	Konfidenzintervall 95% (HR) *oberer*	*unterer*	Median OS [m]	*p*-Wert
Alle Patienten der Subgruppe		74 (100,0)							
	verstorben	70 (94,6)							
	zensiert	4 (5,4)							
Alter [Jahre]	≤ 55*	15 (20,3)	2					18,1 ± 4,1	0,067
	> 55 ≤ 65	34 (45,9)	1	0,104	1,74	0,89	3,41	15,6 ± 3,5	
	> 65	25 (33,8)	1	0,020	2,31	1,14	4,67	12,5 ± 3,0	
Geschlecht	männlich*	46 (62,2)	2					15,7 ± 2,8	0,776
	weiblich	28 (37,8)	2	0,765	1,08	0,66	1,76	12,5 ± 4,4	
NTR	≤ 0,1*	10 (13,5)	0					22,0 ± 8,5	0,054
	> 0,1 ≤ 0,3	44 (59,5)	4	0,451	1,31	0,65	2,63	14,5 ± 3,6	
	> 0,3	20 (27,0)	0	0,033	2,34	1,07	5,12	13,5 ± 2,2	
ETR	≤ 1	11 (14,9)	0	0,117	1,73	0,87	3,41	13,1 ± 4,6	0,289
	> 1 ≤ 2,5	25 (33,8)	2	0,547	1,18	0,69	2,01	13,8 ± 5,2	
	> 2,5*	38 (51,4)	2					16,1 ± 3,9	
KPS [%]	≤ 70	26 (35,1)	1	0,860	1,10	0,38	3,18	15,7 ± 2,9	0,976
	>70 ≤ 90	42 (56,8)	2	0,827	1,12	0,40	3,15	14,5 ± 3,4	
	> 90*	5 (6,8)	1					11,5 ± 0,1	
	k. A.	*1 (1,4)*	0						
RTV [%]	≤ 2%*	40 (54,1)	4					16,4 ± 3,2	0,110
	> 2%	31 (41,9)	0	0,110	1,49	0,91	2,43	14,1 ± 2,4	
	k. A.	*3 (4,1)*	0						
RTV [cm^3]	≤ 2 cm^3*	60 (81,1)	4					15,1 ± 2,9	0,336
	> 2cm^3	11 (14,9)	0	0,336	1,38	0,72	2,67	15,8 ± 5,5	
	k. A.	*3 (4,1)*	0						
Tumorlokalisation	frontal*	20 (27,0)	1					14,5 ± 3,7	0,968
	parietal	14 (18,9)	1	0,616	1,20	0,58	2,49	13,1 ± 6,6	
	occipital	6 (8,1)	0	0,890	1,07	0,42	2,74	16,1 ± 5,9	
	temporal	33 (44,6)	2	0,821	1,07	0,59	1,94	15,6 ± 4,9	
	k. A.	*1 (1,4)*	0						
MGMT	*Methyliert**	*20 (27,0)*	*2*					*17,7 ± 1,6*	*0,273*
	Unmethyliert	*31 (41,9)*	*2*	*0,273*	*0,71*	*0,39*	*1,31*	*17,6 ± 3,4*	
	k. A.	*23 (31,1)*	*0*						
Tumorvolumen	*≤ 20**	*29 (39,2)*	*1*					*20,2 ± 6,8*	*0,784*
[cm^3]	*> 20 ≤ 40*	*21 (28,4)*	*2*	*0,761*	*0,91*	*0,51*	*1,65*	*18,1 ± 4,6*	
	> 40	*24 (32,4)*	*1*	*0,665*	*1,13*	*0,65*	*1,98*	*16,6 ± 4,1*	
Ödemvolumen	*≤ 30**	*22 (29,7)*	*1*					*22,9 ± 8,1*	*0,111*
[cm^3]	*> 30 ≤ 100*	*22 (29,7)*	*1*	*0,055*	*1,84*	*0,99*	*3,43*	*13,6 ± 3,6*	
	> 100	*30 (40,6)*	*2*	*0,726*	*1,11*	*0,62*	*1,98*	*19,1 ± 4,0*	
Nekrosevolumen	*≤ 10**	*47 (63,5)*	*3*					*21,2 ± 5,1*	*0,152*
[cm^3]	*> 10 ≤ 20*	*13 (17,6)*	*1*	*0,630*	*1,17*	*0,62*	*2,23*	*17,3 ± 6,9*	
	> 20	*14 (18,9)*	*0*	*0,052*	*1,84*	*0,99*	*3,41*	*13,2 ± 3,4*	

4.4.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression sind in Tabelle 8 aufgelistet:

Tabelle 8: **Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse –** *Blau hervorgehoben ist der p-Wert eines gesamten Parameters sofern er kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 ist; Gelb markiert sind sowohl der signifikante p-Wert zur Referenzgruppe als auch das entsprechende HR der signifikanten Untergruppe.*

* = Referenzgruppe		n [%]	zensiert	p-Wert zur Referenzgruppe	Hazard Ratio (HR)	Konfidenzintervall 95% (HR)		p-Wert
						oberer	unterer	
Patienten der Subgruppe		74 (100,0)						
	verstorben	70 (94,6)						
	zensiert	4 (5,4)						
Alter [Jahre]	≤ 55*	15 (20,0)	2					0,136
	> 55 ≤ 65	34 (45,9)	1	0,047	2,01	1,01	3,99	
	> 65	22 (29,7)	1	0,147	1,82	0,81	4,11	
NTR	≤ 0,1*	9 (12,1)	0					0,007
	> 0,1 ≤ 0,3	43 (58,1)	4	0,218	1,69	0,74	3,87	
	> 0,3	19 (25,7)	0	0,005	3,83	1,51	9,75	
ETR	≤ 1	11 (14,9)	0	0,027	2,42	1,10	5,32	
	> 1 ≤ 2,5	25 (33,8)	2	0,219	1,43	0,81	2,50	
	> 2,5*	35 (47,3)	2					0,068
RTV [%]	≤ 2%*	40 (54,1)	4					0,205
	> 2%	31 (41,9)	0	0,205	1,43	0,82	2,47	

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erweist sich das **NTR** mit einem p-Wert von **0,007** als signifikant in Bezug auf die Prognose. Patienten mit einem NTR >0,3 haben ein Hazard Ratio von 3,83 bei einem p-Wert von 0,005 bezogen auf die Referenzgruppe (NTR ≤0,1). Demnach ist das Risiko, früher an dem Glioblastom zu versterben, fast vierfach erhöht bei Patienten mit einem präoperativen Nekrose-Tumor-Verhältnis von >0,3 als bei Patienten mit einem NTR ≤0,1.

Das Alter (p = 0,136), das ETR (p = 0,068) und das RTV in % (p = 0,205) sind in dieser Subgruppe weiterhin nicht signifikant.

4.4.3 ROC-Analyse

Das Ziel dieser ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) ist es, einen optimalen Grenzwert für das NTR mit einer bestmöglichen Balance zwischen Sensitivität und Spezifität zu finden (Abbildung 27). Als Zeitraum wird ein Gesamtüberleben von bis zu 12 Monaten gewählt. Das bedeutet, dass das Ereignis „Patient verstorben“ innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn eintrat. Für die Analyse werden die einzelnen NTR-Werte verwendet (nicht gruppiert). Als Zustandsvariable wird die Zeit (t) definiert und als stete Variable (Testvariable) das NTR.

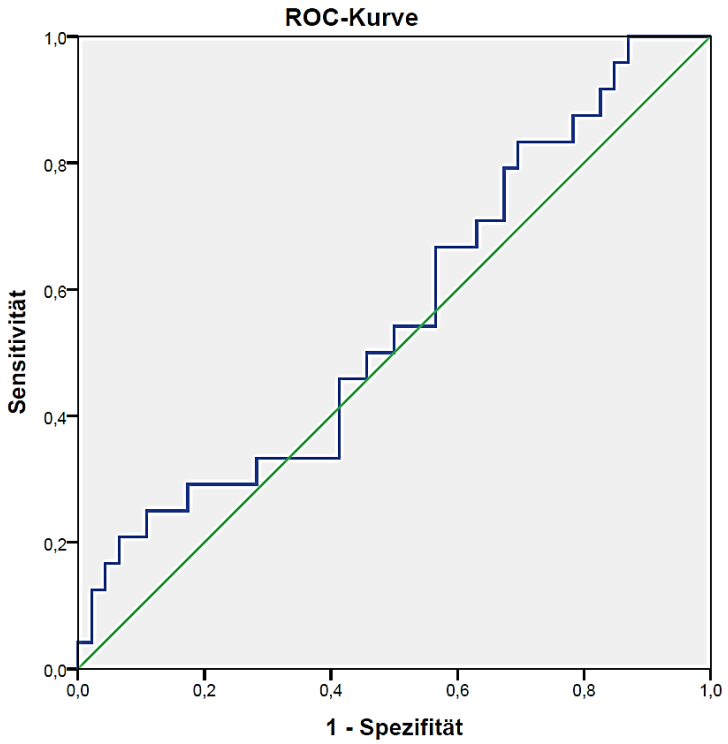

Abbildung 27: **ROC-Analyse des NTR** – *AUC (Area under the Curve) = 0,558.*

Die ROC-Kurve steigt zunächst kurz steil an und nähert sich dann der diagonalen Linie wieder an. Die Fläche unter der Kurve (AUC, Area under the Curve) beträgt AUC = 0,558 (p = 0,393). Sie unterscheidet sich statistisch nicht von der AUC unter der Diagonalen mit 0,5. Das bedeutet, dass für diese Datenlage kein besserer Grenzwert als der bisherige (NTR > 0,3) zu erwarten ist.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde eine neue Unterteilung des NTR vorgenommen. Anstelle der bisherigen drei Gruppen bildeten wir nur noch zwei Gruppen: NTR ≤0,3 und NTR >0,3. Es wurde eine weitere multivariate Cox-Regressionsanalyse mit den

gleichen Parametern wie zuvor, jedoch mit der neuen NTR-Unterteilung durchgeführt (siehe Tabelle 9). Der Parameter NTR >0,3 hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p = 0,003; HR=2,5 CI=1,37-4,55) im Vergleich zu einem NTR ≤0,3.

Tabelle 9: **Ergebnisse der zweiten multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit neuer NTR-Unterteilung -** *Blau hervorgehoben ist der p-Wert eines gesamten Parameters sofern er kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 ist; Gelb markiert sind sowohl der signifikante p-Wert zur Referenzgruppe als auch das entsprechende HR der signifikanten Untergruppe.*

* = *Referenzgruppe*		**n [%]**	**zensiert**	***p*-Wert zur Referenzgruppe**	**Hazard Ratio (HR)**	**Konfidenzintervall 95% (HR)**		***p*-Wert**
						oberer	*unterer*	
Patienten der Subgruppe		74 (100,0)						
	verstorben	70 (94,6)						
	zensiert	4 (5,4)						
Alter [Jahre]	≤ 55*	15 (20,0)	2					0,115
	> 55 ≤ 65	34 (45,9)	1	0,048	2,00	1,01	3,98	
	> 65	22 (29,7)	1	0,066	2,07	0,95	4,51	
NTR	≤ 0,3*	52 (70,3)	4					0,003
	> 0,3	19 (25,7)	0	0,003	2,50	1,37	4,55	
ETR	≤ 1	11 (14,9)	0	0,051	2,07	1,00	4,30	
	> 1 ≤ 2,5	25 (33,8)	2	0,139	1,52	0,87	2,67	
	> 2,5*	35 (47,3)	2					0,099
RTV [%]	≤ 2%*	40 (54,1)	4					0,287
	> 2%	31 (41,9)	0	0,287	1,34	0,78	2,29	

4.4.4 Residuelles Tumorvolumen – 2% vs. 2cm³

Das residuelle Tumorvolumen wurde in Form von ≤2%/>2% (RTV [%]) und ≤2cm³/>2cm³ (RTV [cm³]) untersucht, um herauszufinden, welche Art der Angabe für das Resttumorvolumen prognostisch aussagekräftiger ist. Ein RTV von ≤2% entspricht demnach einem EOR von ≥98%.

Das Patientenkollektiv für diese Analyse besteht aus 77 Patienten, die entweder gross-total oder subtotal reseziert wurden sowie mit der adjuvanten Radiochemotherapie mit Temozolomid nach dem Stupp Protokoll behandelt wurden. Es gilt zu beachten, dass sich der Datenpool zum Teil überschneidet: Einige RTVs sind zum Beispiel sowohl ≤2% als auch ≤2cm³, sowie ≤2%, aber >2cm³. Eine multivariate Cox-Regression ist daher aus statistischer Sicht nicht möglich, jedoch konnte jeweils eine univariate Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in den folgenden Grafiken zusammengefasst (Tabelle 10 und Abbildungen 28-29).

Tabelle 10: **Ergebnisse der univariaten Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse der RTV in % und cm³**

* = *Referenzgruppe*		n [%]	zensiert	*p*-Wert zur Referenz-gruppe	Hazard Ratio (HR)	Konfidenzintervall 95% (HR) *oberer*	*unterer*	Median OS [m]	*p*-Wert	Log-rank
Patienten		77 (100,0)								
	verstorben	73 (94,8)								
	zensiert	4 (5,2)								
RTV [%]	≤ 2%*	40 (51,9)	4					16,4 ± 3,2	0,206	0,031
	> 2%	37 (48,1)	0	0,206	1,43	0,82	2,49	13,1 ± 1,6		
RTV [cm³]	≤ 2 cm³*	60 (77,9)	4					15,1 ± 2,9	0,246	0,026
	> 2cm³	17 (22,1)	0	0,246	1,48	0,77	2,84	12,2 ± 4,1		

Das RTV [%] hat einen p-Wert von 0,206 und das RTV [cm³] von 0,246. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt beim RTV ≤2% bei 16,4 Monaten und beim RTV >2% bei 13,1 Monaten. Währenddessen liegt das mediane OS bei der Angabe des RTV in cm³ bei ≤2cm³ bei 15,1 Monaten und bei RTV >2cm³ bei 12,2 Monaten. Alle Werte sind bezogen auf vorhergegangene Therapie mit Gross-Total-Resektion oder Subtotal-Resektion sowie adjuvanter Radiochemotherapie mit Temozolomid.

Anhand der Abbildungen 28 und 29 erfolgte ein optischer Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven der residuellen Tumorvolumina. In Abbildung 28, dem RTV [%], sind die Überlebenskurven für RTV ≤2% und >2% differenzierter und genauer voneinander abzugrenzen als bei Abbildung 29 (RTV [cm³]).

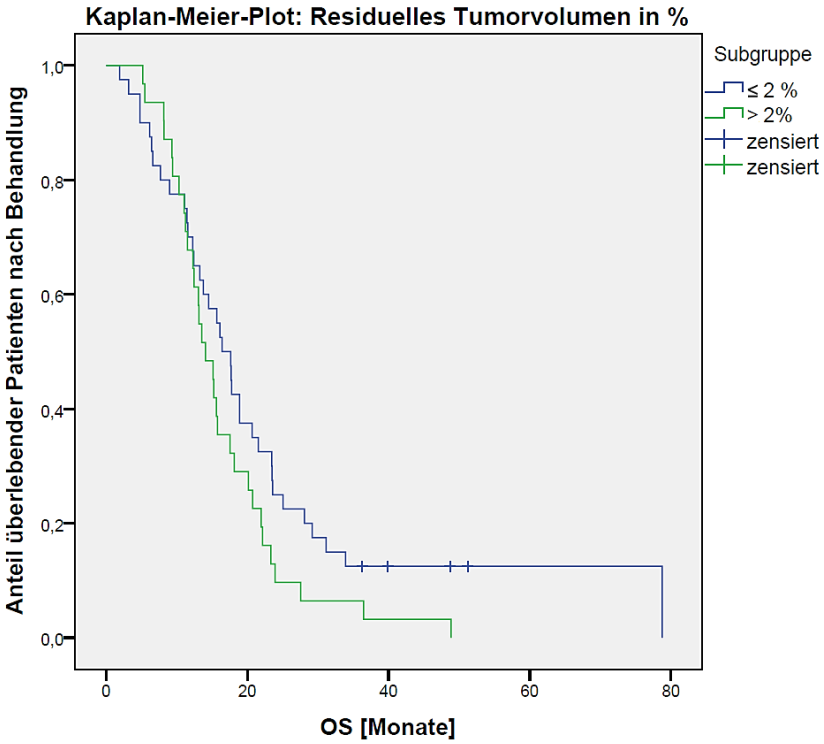

***Abbildung 28*: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Subgruppe nach dem Faktor „RTV [%]“:** *Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP.*

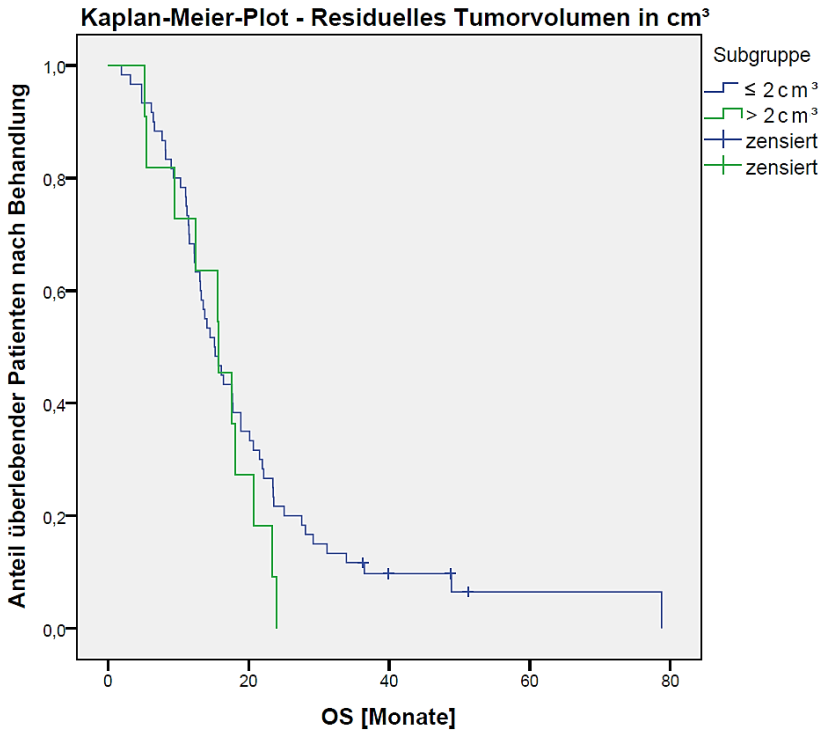

***Abbildung 29*: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Subgruppe nach dem Faktor RTV [cm³]:** *Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP.*

5. Literaturvergleich und Diskussion

5.1 Literaturvergleich

Im Zuge der Literaturrecherche wurden folgende Arbeiten für einen detaillierteren Vergleich mit unseren Ergebnissen ausgewählt:

- Hammoud et al. („*Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme“,* 1996) [40]
- Lacroix et al. („*A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection an survival“,* 2001) [26]
- Lamborn et al. („*Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis“,* 2004) [41]
- Grabowski et al. („*Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma“*, 2014) [42]
- Chaichana et al. („*Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma“,* 2013) [43]
- Chaichana et al. („*When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved?“*) [44]
- Wu et al. („*Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma“,* 2015) [45]
- Henker, Kriesen et al. („*Volumetric quantification of glioblastoma: Experiences with different measurement techniques and impact on survival*“, 2017) [24]

Hammoud et al. („*Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme*“, [40]) untersuchten im Jahre 1996 48 Patienten mit einem diagnostizierten Glioblastom, die mit einer Gross-total-Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie behandelt wurden. Um welches Chemotherapeutikum es sich handelte, ist nicht ersichtlich. Hammoud et al. haben für die Volumetrie damals das Augenmaß für Schätzungen genutzt, keine computerunterstützte volumetrische Vermessung [40].
Sie unterteilten den Anteil der Nekrose in vier Gruppen:

- Grad 0: keine sichtbare Nekrose auf dem MRT-Bild; medianes OS 42 Monate
- Grad I: Nekroseanteil < 25% des Tumorvolumens; medianes OS 24 Monate
- Grad II: Nekroseanteil ≥ 25% ≤ 50% des Tumorvolumens; medianes OS 15 Monate
- Grad III: Nekroseanteil > 50% des Tumorvolumens; medianes OS 12 Monate

Des Weiteren widmeten *Hammoud et al.* sich in ihrer Arbeit dem peritumoralen Ödem (PTE) und schätzten die Größe des Ödems anhand der MRT-Bilder mittels Augenmaß ab [40]:

- Grad I: peritumorales Ödemvolumen < Tumorvolumen
- Grad II: peritumorales Ödemvolumen entspricht in etwa der Menge des Tumorvolumens
- Grad III: peritumorales Ödemvolumen > Tumorvolumen

Die statistische Auswertung von Hammoud et al. ergab einen signifikanten Einfluss des PTE auf das Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,001. Sie postulierten, dass das Vorhandensein eines PTE einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, unabhängig vom Ausmaß des Ödems [40]. Folgende weitere Faktoren erwiesen sich als signifikant: der Nekroseanteil und die Intensität der KM-Anreicherung des Tumors [40].
Ergebnisse:

- signifikant: Größe des PTE, Nekroseanteil, Intensität der KM-Anreicherung des Tumors
- nicht signifikant: Tumorlokalisation, Tumorvolumen

Lacroix et al. („*A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival",* [26]) analysierten in ihrer 2001 veröffentlichten Studie die Daten von 416 Patienten mit einem Glioblastom. Ihr Patientenkollektiv setzte sich aus 183 bereits behandelten Patienten und 233 zu Beginn der Studie noch nicht behandelten Patienten zusammen. Der Resektionsgrad des Kollektivs beinhaltete Biopsien, Subtotal- und Gross-Total-Resektionen (medianer EOR 89%). Die postoperative Therapie bestand entweder aus einer Strahlentherapie oder einer Radiochemotherapie. Für die Volumetrie wurde von Lacroix et al. die MedVision1.41 Computersoftware (Evergreen Technologies, Inc., Castine, ME) genutzt. Diese berechnet das Volumen anhand von Markierungen auf einigen ausgewählten MRT-Bildern und schätzt dann das Tumorvolumen anhand der bekannten Dicke des Gewebes. Eine Angabe zu der Anzahl und Schnittdicke der MRT-Bilder erfolgte nicht [26].
Lacroix et al. [26] unterteilten in ihrer Arbeit die Lokalisation des Tumors in drei Gruppen anhand der Lage zu eloquenten Hirnarealen nach der Vorlage von *Sawaya et al.* [46]:

- Grad I – nichteloquente Hirnareale: frontaler oder temporaler Pol des Großhirns, parietooccipitaler Lappen
- Grad II – nahe eloquenter Hirnareale: nahe des motorischen oder sensorischen Kortex, nahe des Sulcus calcarinus, nahe dem Sprachzentrum, Corpus callosum, nahe des Nucleus dentatus, nahe des Hirnstamms
- Grad III – eloquente Hirnareale: Motorischer oder sensorischer Cortex, visueller Cortex, Sprachzentrum, Capsula interna, Basalganglien, Hypothalamus oder Thalamus, Hirnstamm, Nucleus dentatus

Ergebnisse:

- signifikant: Alter, KPS, EOR, Nekroseanteil, Intensität der KM-Anreicherung, PTE
- nicht signifikant: Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorvolumen, Behandlungsstatus (neu diagnostiziert vs. Rezidiv)

Lamborn et al. („*Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis*“, [41]) untersuchten in ihrer 2004 veröffentlichten Arbeit retrospektiv die Daten von 832 Patienten, wovon 437 die finalen Einschlusskriterien erfüllten: Resektion mit adjuvanter Chemotherapie. Das Patientenkollektiv wurde anhand eines erstellten Risikoprofils in vier Untergruppen unterteilt wurden. Dieses Profil enthielt die Parameter Alter, KPS und Tumorlokalisation [41].
Ergebnisse:

- signifikant: Chemotherapie, KPS, Alter, frontaler Tumor, Brachytherapie
- nicht signifikant: EOR

Chaichana et al. veröffentlichen 2013 und 2014 insgesamt zwei Studien, die sich insbesondere dem Thema des Resektionsgrades bei der Glioblastom-Operation widmeten (2013: „*Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma“,* [43]*,* und 2014: *„When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved?“,* [44]).
In der Arbeit von 2013 erfüllten von 508 Patienten 259 die Einschlusskriterien (Subtotal- oder Gross-Total-Resektion, keine Biopsien) für die Studie. Der Tumor wurde so weit wie möglich reseziert, jedoch wurde nicht bei allen Patienten eine GTR durchgeführt. Es gab viele Patienten, die nur subtotal reseziert wurden (mittlerer Resektionsgrad 81,0%). Anschließend erfolgte die Durchführung einer Radiotherapie oder einer Radiochemotherapie. Für die Volumetrie wurde das Computerprogramm OsiriX (OsiriX, Los Angeles, California, USA) verwendet, das anhand von dünnschichtigen MRT-Bildern eine semiautomatisierte Kalkulation durchführt [43].
Ergebnisse:

- signifikant: EOR >70%, RTV <5cm^3
- nicht signifikant: Alter, KPS, Carmustin-Wafer

Für die nachfolgende Arbeit von Chaichana et al. (2014) wurde das gleiche Patientenkollektiv genutzt [44]. Von den 508 Patienten erfüllten 84 die finalen Einschlusskriterien (u. a. die Möglichkeit auf eine GTR nach präoperativer MRT-Bildanalyse). Der mediane Resektionsgrad betrug 91,7% (Range 43% - 100%). Postoperativ erhielten die Patienten entweder eine Radiotherapie und/oder Chemotherapie [44].
Ergebnisse:

- signifikant: RTV <2cm^3, EOR >95%, Alter
- nicht signifikant: Carmustin-Wafer

Grabowski et al. („*Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma“*, [42]) untersuchten im Jahre 2014 128 an einem Glioblastom erkrankte Patienten in ihrer Studie. Die Einschlusskriterien umfassten die operative Resektion des Tumors mit adjuvanter Radiochemotherapie. Der mittlere Resektionsgrad betrug 95,5% (Range 56,9% - 100%). Für die Volumetrie wurde ein Prototyp des semi-automatisierten Programms iPlan® von Brainlab® genutzt [42].
Ergebnisse:

- signifikant: EOR ≥98%, RTV <2cm^3, Alter, KPS

Wu et al. untersuchten 2015 in ihrer Arbeit („*Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma“,* [45]) 87 Patienten mit einem Glioblastom. Die Patienten dieser Studie wurden entweder subtotal oder gross-total reseziert. Im Zuge der anschließenden Therapie erhielten 43 Patienten eine adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid, 29 Patienten eine Strahlentherapie, 11 Patienten eine Chemotherapie und die restlichen 4 Patienten verweigerten eine anschließende Radio- und/oder Chemotherapie. Die volumetrische Vermessung der MRT-Bilder erfolgte durch Wu et al. eindimensional – der Durchmesser des Tumors sowie der maximale Abstand des Ödems vom Tumor wurde in „cm“ vermessen [45].
Ergebnisse:

- signifikant: Alter, KPS, postoperative Radiochemotherapie, Ausmaß des PTE, Form des PTE
- nicht signifikant: Geschlecht, Vorhandensein von Zysten

Henker, Kriesen et al. („*Volumetric quantification of glioblastoma: Experiences with different measurement techniques and impact on survival*“, [24]) von der Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurochirurgie, untersuchten 2017 die MRT-Bilder von 30 Glioblastompatienten mithilfe des iPlan®3.0 Programms der Brainlab AG [24]. Die Patienten wurden subtotal oder gross-total reseziert sowie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie mit Temozolomid behandelt.
Ergebnisse:

- signifikant: NTR
- nicht signifikant: Tumorvolumen, KPS, Charlson-Komorbiditätsindex, MGMT-Promotorstatus, Lokalisation, EOR, RTV, ETR

Die wichtigsten Eckdaten der einzelnen Studien wurden in den Tabellen 11 und 12 (Seite 58f.) zusammengefasst.

Tabelle 11: Übersicht der in der Diskussion erwähnten Studien (1/2)

Autor	Jahr	Titel	Patienten-anzahl	Patienten-kollektiv	Statistische Methode	Volumetrie	Signifikant	Nicht Signifikant	Limitationen
Hammoud et al.	1996	*„Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme“*	• 48	Supra-tentoriale Läsionen, GTR, adjuvante Radiochemo-therapie	Cox-Regression	Schätzungen, Augenmaß	Nekrose, Intensität der KM-Anreicherung des Tumors, Größe des Ödems	Tumor-lokalisation, Tumorvolumen	• Keine Angabe zur Art des Chemothera-peutikums • Schätzungen/ Augenmaß
Lacroix et al.	2001	*„A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival“*	• 416 • 183 bereits behandelt • 233 unbe-handelt zu Beginn	Resektions-grade: Biopsie, Subtotal, GTR Medianer EOR 89% Post-OP: Strahlen-therapie u./o. Chemo-therapie	• Kaplan-Meier-Methode • Cox-Regression • SPSS 9.0	MedVision 1.41 Software (Evergreen Technologies, Inc., Castine, ME)	Alter KPS EOR Nekrose, Intensität der KM-Anreicherung, Ödem	Geschlecht, Tumor-lokalisation, Tumorvolumen, Behandlungs-status (neu diagnostiziert vs. Rezidiv)	• Patientenkollektiv mit allen Resektionsgraden • verschiedene Postoperative Therapien
Lamborn et al.	2004	*„Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis“*	• 776	Resektions-grade: Biopsie, Subtotal (<90%), GTR (>90%)	• Wilcoxon Test • RPA • log-rank • Kaplan-Meier-Methode	keine	Chemotherapie, KPS, Alter, frontaler Tumor, Brachytherapie	EOR	• keine Volumetrie
Chaichana et al.	2013	*„Establishing percent of resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma“*	• 508 • 259 erfüllten die Einschluss-kriterien	Einschluss-kriterien: Subtotal o. GTR Post-OP: adjuvante Strahlen- u./o. Chemo-therapie	• Kaplan-Meier-Methode • log-rank • Bland-Altman-Plot • Cox-Regression • IMP9 (SAS) Software • Graph Pad Prism5 (California, USA)	OsiriX Software (semi-automatisiert) 3-dimensional	EOR >70% RTV <5cm^3	Alter KPS Carmustin-Wafer	• medianer EOR 81%

Tabelle 12: **Übersicht der in der Diskussion erwähnten Studien (2/2)**

Autor	Jahr	Titel	Pat.-Anzahl Jahre	Patienten-kollektiv	Statistische Methode	Volumetrie	Signifikant	Nicht Signifikant	Limitationen
Chaichana et al.	2014	*„When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved?“*	• 508 • 84 erfüllten die Einschluss-kriterien	Einschluss-kriterien: GTR-Möglichkeit nach MRT-Einschätzung Post-OP: Strahlen- u./o. Chemo-therapie	• Bland-Altman-Plot • Kaplan-Meier-Methode • log-rank • Graph Pad Prism5 (California, USA) IMP9 (SAS, North Carolina, USA)	OsiriX Software (semi-automatisiert) 3-dimensional	RTV <2cm^3 EOR >95% Alter	Carmustin-Wafer	• medianer EOR 91,7% • Range 43-100%
Grabowski et al.	2014	*„Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma“*	• 128	GTR, Subtotal, adjuvante Radiochemo-therapie	• Cox-Regression • AIC (Akaike information criterion)	Brainlab AG iPlan-Prototyp 3-dimensional	EOR ≥98% RTV >2cm^3 Alter KPS	-	• medianer EOR 95,8% • Range 56,9-100%
Wu et al.	2015	*„Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma“*	• 87	Subtotal, GTR Post-OP: Radiochemo- o. Radio- o. Chemo-therapie o. keine Therapie	• Cox-Regression • Kaplan-Meier-Methode • SPSS 19.0	1-dimensional	Alter, KPS, postoperative Radiochemo-therapie, Ödem, Form des Ödems	Geschlecht Zysten	• 1-dimensionale Volumetrie • verschiedene post-OP Therapien • verschiedene Resektionsgrade
Henker, Kriesen et al.	2017	*„Volumetric quantification of glioblastoma: experiences with different measurement techniques and impact on survival“*	• 30	GTR, Subtotal Adjuvante Radiochemo-therapie	• Cox-Regression • Lineare Regression • Bland-Altman-Plot • SPSS 22.0	Brainlab AG iPlan 3.0 3-dimensional	NTR	Tumorvolumen, KPS, Charlson-Komorbiditäts-index, MGMT, Tumorlokalisation, EOR, RTV, ETR	-

5.2 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses volumetrischer MRT-Daten von Glioblastompatienten auf deren klinischen Verlauf mit Hinblick auf ihre mögliche prognostische Aussagekraft. Es konnte nachgewiesen werden, dass das präoperative Nekrose-Tumor-Verhältnis (NTR) ein signifikanter unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben ist.

Eine der Besonderheiten der vorliegenden Arbeit ist die klinikinterne Datenerhebung sowie die einheitliche und genaue Volumetrie von 178 Patienten mit einem diagnostizierten Glioblastom. Alle Patienten (bis auf jene 2, die nach der Diagnostik in anderen Zentren weiterbehandelt wurden, deren Daten uns jedoch vorlagen) wurden in der Universitätsklinik Rostock, in der Abteilung für Neurochirurgie, unter gleichen Gegebenheiten und Bedingungen behandelt. Die MRT-Bilder wurden ebenso innerhalb der Universitätsklinik unter gleichen Voraussetzungen angefertigt. Aufgrund dessen sind die erhobenen Daten miteinander vergleichbar. Viele andere Studien (z. B. [20], [47]) nutzten für Ihre Untersuchungen die TCGA-Datenbank (The Cancer Genome Atlas). Die dort zur Verfügung gestellten Daten sind Sammlungen aus verschiedenen Kliniken und Ländern. Zwar steht dadurch eine hohe Anzahl an Patientendaten zur Verfügung, jedoch ist eine der Limitationen der TCGA-Datenbank, dass die MRT-Bilder, aufgrund der Nutzung verschiedener Geräte und anderer Einstellungen, Unterschiede aufweisen können. Mit der Erstellung einer klinikeigenen Datenbank und durch die Nutzung einer einheitlichen Bildgebung war es möglich, diese potentielle Fehlerquelle zu minimieren.

Für die statistische Analyse der potentiellen prognostischen Einflussfaktoren wurde aus dem gesamten Patientenkollektiv eine homogene Subgruppe, bestehend aus 74 Patienten, die alle nach dem derzeit maximal möglichen Therapieschema behandelt wurden: GTR mit adjuvanter Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll [39]. Diese Einteilung wurde vorgenommen, um die bestmögliche Homogenität und Vergleichbarkeit erzielen zu können. Dadurch erfolgte eine Reduktion von Störvariablen sowie eine Erhöhung der Aussagekraft. Die Bildung einer weiteren homogenen Subgruppe als Kontrollgruppe war nicht möglich, da sich die Therapiemaßnahmen in ihrem Ausmaß voneinander unterschieden. Zwar gab es viele Patienten, die nur biopsiert werden konnten, allerdings erhielten diese dann zum Teil eine Strahlentherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie oder es war keine weitere Therapie möglich bzw. vom Patienten gewünscht.

Die volumetrische Datenerhebung ermöglichte eine genaue Bestimmung der gesuchten bildmorphologischen Parameter. Da sowohl die MRT-Bildgebung als auch die Vermessung der MRT-Bilder vereinheitlicht wurde, sind die erhaltenen Ergebnisse miteinander vergleichbar. Des Weiteren könnten andere Kliniken ihre volumetrischen Daten mit denen dieser Arbeit vergleichen, sofern sie die gleiche Software zur Vermessung nutzen.

In der multivariaten Cox-Regression des vorliegenden Datensatzes stellt sich heraus, dass das ***NTR*** ein signifikanter (p = 0,007) unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben ist. Patienten mit einem präoperativen NTR >0,3 (p = 0,005 zur Referenzgruppe) wiesen ein fast 4fach (HR 3,83, 95% CI 1,51-9,75) erhöhtes Risiko auf, früher an dem Glioblastom zu versterben als Patienten mit einem NTR ≤0,1 (=Referenzgruppe). Das mediane Gesamtüberleben eines Patienten mit einem NTR >0,3 betrug 13,5 Monate (±2,2), während das von Patienten mit einem NTR ≤0,1 22,0 Monate (±8,5) betrug.
Bereits im Jahre 1996 postulierten *Hammoud et al.*, dass der Anteil von Nekrose an dem gesamten Tumor einen signifikanten Einfluss (p < 0,001) auf die Prognose habe [40]. Sie unterteilten den Anteil der Nekrose in vier Gruppen (Grad 0-III, s. Kapitel 5.1, Seite 54). Diese Einteilung erfolgte durch optische Abschätzung beim Auswerten der präoperativen MRT-Bilder. Das aus 48 Patienten bestehende Patientenkollektiv war homogen in Bezug auf die Therapie: GTR und adjuvante Radiochemotherapie, wobei jedoch weder Angaben dazu gemacht wurden, um welche Chemotherapie es sich handelte, noch ab wie viel Prozent *Hammoud et al*. die Resektion als „gross-total“ bezeichneten [40]. Einer der Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass aufgrund der technischen Fortschritte das Nekrose- sowie das Tumorvolumen genauer vermessbar waren. Des Weiteren setzen wir das Nekrosevolumen direkt ins Verhältnis zu dem Tumorvolumen. Der Einfluss des Nekroseanteils am Gesamttumor auf das Gesamtüberleben konnte durch unsere Arbeit bestätigt werden. Die Verhältnisbildung (NTR) ist mittels präoperativer MRT-Bilder, aktueller Computertechnik und gleicher Software reproduzierbar und kann somit auf andere Patientenkollektive übertragen werden.
Auch *Lacroix et al.* gingen in ihrer Studie (416 Patienten) auf den Anteil der Nekrose am Glioblastom ein [26]. Sie unterteilten die Nekrose nach der Vorlage von *Hammoud et al*. in die vier Gruppen (Grad 0-III, s. Kapitel 5.1, Seite 54). Für die anschließenden Berechnungen wurde allerdings nur unterschieden, ob Nekrose vorhanden war (Grade I-III) oder nicht (Grad 0). Das Ergebnis war auch in dieser Arbeit signifikant (p = 0,002), ist aber aufgrund der Art und Weise der Einteilung der Nekrose nicht gut mit unseren

vergleichbar. Darüber hinaus war das Patientenkollektiv von *Lacroix et al*. weniger homogen als das dieser Arbeit – die operative Therapie des Kollektivs beinhaltete zusätzlich zu den Gross-Total-Resektionen auch Biopsien und subtotale Resektionen. Der Anteil der subtotalen Resektionen betrug mehr als die Hälfte des Kollektivs. Des Weiteren bestand die postoperative Therapie entweder aus einer Strahlentherapie oder einer Radiochemotherapie. Trotz allem konnte bei dieser Studie gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Nekrose einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

2002 erstellten *Raza et al.* in ihrer Übersichtsarbeit [48] eine Hypothese zur Entstehung und Auswirkung der Nekrose auf das Glioblastom. In ihrer Arbeit betrachteten sie verschiedene Wege, wie es zur Nekrose innerhalb des Glioblastoms kommen kann und warum dieses die Prognose zu verschlechtern scheint. Eine ihrer Hypothesen ist, dass gerinnungsfördernde und antiapoptotische Mechanismen, die durch bestimmte Wege in Gang gesetzt wurden, die TNF-induzierte Apoptose verhindern könnten und somit den Vorgang der Nekrose als finalen Zelltod fördern. Diese Hypothese soll den Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Anteil an Nekrose und der abnehmenden Lebenserwartung der Patienten erklären: Die Hypoxie, die in Zusammenhang mit der Nekrose steht, fördere die Selektion von aggressiveren Tumorzellen. Diese Tumorzellen, die die hypoxischen Bedingungen überlebt haben, haben eine größere Wahrscheinlichkeit, selbst unter Apoptose induzierenden Therapien zu proliferieren und seien somit resistenter [24, 48].

Daher erscheint es sinnvoll, das Nekrosevolumen in Form des NTR ins Verhältnis zum Tumorvolumen zu setzen. Die Zellen eines Tumors mit geringem Nekroseanteil sind möglicherweise weniger aggressiv als die Glioblastomzellen eines Tumors mit mehr Nekrose.

In unserer Arbeit konnten wir nachweisen, dass Patienten mit einem präoperativen NTR ≤ 0,1 ein deutlich besseres Outcome haben (medianes OS 22 Monate) als Patienten mit einem NTR > 0,3 (medianes OS 13,5 Monate). Unsere zu Beginn aufgestellte Hypothese konnte bestätigt werden*:* **Je kleiner das Nekrose-Tumor-Verhältnis, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, unter Anwendung der derzeitigen Standardtherapie länger zu überleben.**

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen kürzlich auch *Henker, Kriesen et al*. (aus der Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Neurochirurgie). Sie untersuchten anhand der Daten von 30 Patienten die Aussagekraft verschiedener Messtechniken sowie die Einflüsse der volumetrischen Daten auf das Gesamtüberleben. Ihre Daten wurden unter den gleichen Bedingungen und Gegebenheiten erhoben wie jene dieser Studie. Mittels linearer Regressionsanalyse erhielten sie signifikante Werte für das NTR

(p = 0,005). Im Unterschied zur vorliegenden Studie enthielt ihr Datensatz keine zensierten Daten und die führten daher eine lineare Regressionsanalyse durch. Der resultierende p-Wert ist folglich jedoch nicht mit unserem vergleichbar. Wir nutzten die Cox-Regressionsanalyse aufgrund zensierter Daten. *Henker, Kriesen et al.* unterteilten das NTR in drei Gruppen (≤0,1/ >0,1≤0,3/ >0,3) und wiesen nach, dass Patienten mit einem NTR >0,3 ein erhöhtes Risiko aufweisen, früher zu versterben.

Für die Analyse des vorliegenden Datensatzes wurde zunächst die Gruppeneinteilung von *Henker, Kriesen et al*. [24] übernommen. Nachdem das Hazard-Ratio für NTR in unserer Arbeit mittels der Cox-Regression mit HR = 3,83 (p = 0,005), bezogen auf die Referenzgruppe NTR ≤0,1, ermittelt werden konnte, wurde versucht, den bisherigen NTR-Grenzwert 0,3 für die Gruppeneinteilung zu optimieren. Dafür wurde eine ROC-Analyse nachgeschaltet, mit dem Ziel, einen optimalen Grenzwert mit einer bestmöglichen Balance zwischen Sensitivität und Spezifität zu finden.

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, Area under the Curve) beträgt AUC=0,558 (p = 0,393) und unterscheidet sich demnach statistisch nicht von der AUC unter der Diagonalen mit 0,5. Das bedeutet, dass für diese Datenlage kein besserer Grenzwert als der bisherige (NTR ≥ 0,3) zu erwarten ist. Der gewählte NTR-Grenzwert sollte beibehalten werden. Aufgrund dessen wurde eine neue Unterteilung des NTR vorgenommen. Anstelle der bisherigen drei Gruppen bildeten wir zwei Gruppen: NTR ≤0,3 und NTR >0,3. Die erneut durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse ergibt für den Parameter NTR >0,3 weiterhin einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p = 0,003; HR=2,5 CI=1,37-4,55). Patienten mit einem NTR >0,3 haben im Vergleich zu Patienten mit einem NTR ≤0,3 ein 2,5fach erhöhtes Risiko früher zu versterben. Bezieht man die Ergebnisse der ersten multivariaten Cox-Regressionsanalyse in die Bewertung mit ein, kommen wir zu folgender Annahme: **Patienten mit einem NTR ≤0,3 haben ein besseres Outcome als Patienten mit einem NTR >0,3, wobei die beste Prognose bei einem NTR ≤0,1 zu erwarten ist.**

In einer separaten Cox-Regressionsanalyse wurden die **präoperativen Volumina** (*Tumor-, Ödem-* und *Nekrosevolumen*) als alleinstehende Faktoren betrachtet. Dies ist notwendig, da ihre Werte inhaltlich bereits durch die Bildung des Nekrose-Tumor-Verhältnisses (NTR) bzw. des Ödem-Tumor-Verhältnisses (ETR) in der statistischen Analyse verwendet wurden. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse ist für keines der präoperativen Volumina eine Signifikanz ersichtlich. Auch in den Publikationen von *Chaichana et al*. [43], *Hammoud et al*. [40] sowie *Lacroix et al*. [26] erwies sich der Parameter „Tumorvolumen“ allein als nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben (p = 0,2).

Der Einfluss des Parameters Ödem-Tumorvolumen-Verhältnis (**ETR**) erweist sich weder in der univariaten noch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben, jedoch ist mit einem p-Wert von 0,068 in der multivariaten Analyse eine Tendenz erkennbar. Unsere Untersuchungen berücksichtigen in der statistischen Berechnung lediglich den Einfluss auf das Gesamtüberleben, nicht aber die Auswirkungen des Ödems auf die Hirnfunktion oder auf die Entwicklung weiterer Symptome.

Auch *Hammoud et al.* widmeten sich in ihrer Arbeit unter anderem dem peritumoralen Ödem (PTE) [40]. Sie unterteilten die Größe des Ödems anhand der gefertigten MRT-Bilder in drei Grade (Grad I-III) (s. Kapitel 5.1, Seite 54). Ihre statistische Auswertung zeigte einen signifikanten Einfluss des PTE auf das Gesamtüberleben (p = 0,001). Sie postulierten, dass das Vorhandensein eines PTE einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben habe, unabhängig vom Ausmaß des Ödems. Jedoch wurde keine genaue Volumetrie vorgenommen, sondern nur anhand der MRT-Bilder mittels Augenmaß abgeschätzt [40]. Daher gilt es diese Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten. In unserer Arbeit können wir diesen signifikanten Einfluss nicht nachweisen.

Lacroix et al. bestätigten in ihrer Arbeit den von *Hammoud et al*. postulierten negativen Effekt des PTE auf das OS [26]: Der p-Wert von der PTE Gruppe „Grad 2+3“ war 0,04 im Vergleich zu der Gruppe „Grad 0+1“ (Gruppeneinteilung s. Kapitel 5.1, Seite 55). Allerdings war diese Signifikanz in ihrer multivariaten Cox-Regression nicht mehr nachweisbar. Sie nutzten für die Volumetrie die MedVision1.41 Computersoftware, daher sind ihre volumetrischen Werte genauer als die von *Hammoud et al*.. Trotzdem verwendeten Sie für ihre statistische Auswertung keine genaue Gruppeneinteilung anhand ihrer ermittelten Werte, sondern orientierten sich an der groben Ödemeinteilung von *Hammoud et al*. [40]: „kein Ödem vorhanden“ bzw. „Ödem kleiner als Tumorvolumen“ (Grad 0+1) sowie „Ödem ungefähr gleich groß zum Tumorvolumen“ bzw. „Ödem größer als Tumorvolumen“ [26]. Des Weiteren unterscheidet sich das Patientenkollektiv von *Lacroix et al*. eindeutig sowohl von dem unseren als auch von dem von *Hammoud et al*. [40] und von *Wu et al.* [45] (s. Kapitel 5.1, Seite 54ff.).

2015 untersuchten *Wu et al.* in ihrer Arbeit 87 Patienten mit einem diagnostizierten Glioblastom [45]. Aufgrund der geringeren Homogenität des Patientenkollektivs, aber auch besonders wegen der großen Unterschiede der volumetrischen Messungen, müssen die Ergebnisse von *Wu et al.* separat betrachtet werden und können nicht für einen direkten Vergleich herangezogen werden (s. Kapitel 5.1, Seite 57). *Wu et al*. erhielten in ihrer univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikante Werte für die Form

des peritumoralen Ödems (rund vs. unregelmäßig, p = 0,007) sowie für das Ausmaß des Ödems („minor“ <1cm vs. „major“ ≥1cm Abstand vom Tumorrand, p = 0,019). In ihrer multivariaten Cox-Regression erwies sich das Ausmaß des Ödems in Bezug auf das Gesamtüberleben weiterhin als signifikant (p = 0,015). *Wu et al*. postulierten ebenfalls, dass das PTE einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben habe [45]. Die Volumetrie von *Wu et al*. ergab jedoch nur eindimensionale Werte im Gegensatz zu unserer dreidimensionalen Vermessung der Volumina.
Aufgrund der Ergebnisse von *Hammoud et al*. [40], *Lacroix et al*. [26] und *Wu et al*. [45] sowie der Ergebnisse unserer Untersuchung, die eine Tendenz aufzeigt, bietet es sich an, das peritumorale Ödem in ein Verhältnis zu dem Tumorvolumen zu setzen (Ödem-Tumor-Verhältnis, ETR) und dies als Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen zu nutzen. Unsere Hypothese (*„Je größer das Ödem-Tumor-Verhältnis ist, desto geringer ist das Gesamtüberleben.“)* konnte anhand der derzeitigen Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Der Einfluss der **Tumorlokalisation** auf die Prognose erweist sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse unserer Subgruppe als nicht signifikant (p = 0,968). Die Lokalisation des Glioblastoms scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben, sofern der Tumor an dieser Stelle resezierbar ist. Befindet sich der Tumor jedoch in einem eloquenten, somit inoperablen Bereich des Gehirns, so ist es wahrscheinlich, dass dies einen negativen Einfluss auf die Prognose hat, da die potentiell lebensverlängernde operative Therapie nicht erfolgen kann.
Lacroix et al. [26] unterteilten für ihre univariate Cox-Regressionsanalyse die Tumorlokalisation in zwei Gruppen (nach *Sawaya et al*. [46]): Grade I+II und Grad III (s. Kapitel 5.1, Seite 55). Grad III erwies sich als signifikant mit einem p-Wert von 0,02 im Vergleich zu Grad I+II. Patienten mit einem Tumor im Bereich von Grad III hätten demnach eine negative Prognose. In der multivariaten Analyse konnte jedoch keine Signifikanz mehr nachgewiesen werden [26]. Die zuvor festgestellte Signifikanz könnte dadurch entstanden sein, dass deren untersuchtes Patientenkollektiv weniger selektiert gewesen war als unseres. Es enthielt neben den operierten auch biopsierte Patienten. Die Grad III Tumorlokalisation umfasste besonders Patienten, die vornehmlich biopsiert wurden aufgrund der Lage des Glioblastoms. Diese Patienten konnten vermutlich nicht operativ therapiert werden und hatten daher a priori eine schlechtere Prognose. Die Subgruppe des Patientenkollektivs unserer Arbeit enthielt keinerlei biopsierte Patienten, nur gross-total-resezierte.

Da der **MGMT**-Status nur bei 51 der 74 Patienten der Subgruppe bestimmt werden konnte, wurde dieser in einer separaten Cox-Regressionsanalyse betrachtet. Bei 39% der getesteten Patienten wurde ein methylierter MGMT-Promotorstatus festgestellt. In der univariaten Cox-Regression liegt der p-Wert zur Referenzgruppe (methylierter MGMT-Status) bei 0,273. Der Methylierungsstatus erweist sich in unserer Gruppe als nicht signifikant. Alle Patienten erhielten eine GTR mit adjuvanter Radiochemotherapie. *Hegi et al.* [34] wiesen 2005 in ihrer Arbeit nach, dass die methylierte MGMT-Promotorregion ein unabhängiger prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben der Patienten sei, wenn sie nach dem Stupp-Protokoll behandelt werden. Es war ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zu beobachten [34]. Dieses Ergebnis wird durch die biochemischen Erkenntnisse über die Funktion des Enzyms bestärkt. Eine Methylierung der MGMT-Promotorregion und somit geringere Bildung der Transferase führt durch den fehlenden Reparaturmechanismus zu einer verstärkten Wirkung des Temozolomids (s. Kapitel 1.4, Seite 26). *Hegi et al.* lagen die Daten von 206 Patienten vor (wovon 45% eine methylierte MGMT-Promotorregion aufwiesen) [34]. In unserer Arbeit war die Fallzahl deutlich geringer. Es ist anzunehmen, dass zur Bestätigung der Signifikanz eine höhere Fallzahl benötigt wird.

Das **Alter** der Patienten bei der Diagnose erwies sich in vielen früheren Arbeiten als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben [42] – Patienten über 65 Jahre hätten demnach ein höheres Risiko früher zu versterben [26, 41, 42]. Dies konnte in unserer selektierten Subgruppe nicht bestätigt werden. Wir unterteilten das Alter bei der Diagnose in drei Gruppen (analog zur Einteilung von *Henker, Kriesen et al.* [24]): ≤55 Jahre, >55 ≤65 Jahre und >65 Jahre. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse ist eine leichte Tendenz, jedoch keine Signifikanz, erkennbar, dass Patienten über 65 Jahre ein höheres Risiko haben, früher zu versterben (p = 0,067). Diese Tendenz nimmt in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (p = 0,136) ab.
Bei der Arbeit von *Grabowski et al.* [42] erwies sich das Alter der Patienten als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben (p = 0,007). Allerdings wurden keine genauen Angaben dazu gemacht, welche Altersgruppen innerhalb des Patientenkollektivs (128 Patienten) für die Analyse gebildet wurden [42]. Daher kann kein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von *Grabowski et al*. erfolgen. Hinzu kamen die Unterschiede zwischen ihrem Patientenkollektiv (medianer EOR 95,8%, Range 56,9-100%) und dem hier analysierten.
Lacroix et al. [26] unterteilten ihre „nichtbehandelte“ Subgruppe von 233 Patienten in zwei Altersgruppen: <65 Jahre und >65 Jahre. Sowohl in ihrer univariaten als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich die Altersgruppe >65 Jahre als

signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben: p<0,0001 mit einem HR von 2,1 (95% CI=1,5-3,0) (multivariate Analyse). *Lacroix et al.* postulierten, dass Patienten, die bei der Diagnose älter als 65 Jahre sind, ein doppelt so hohes Risiko hätten, früher an dem Glioblastom zu versterben [26]. Das Patientenkollektiv von *Lacroix et al*. beinhaltete jedoch in Bezug auf die Therapie verschiedene Resektionsgrade (Biopsie + subtotal + gross-total) sowie Unterschiede in der postoperativen Therapie [26] (s. Kapitel 5.1, Seite 55).

Bei unserer Subgruppe, bestehend aus 74 hochselektierten Patienten, die alle gross-total-reseziert und maximal therapiert wurden (mit der adjuvanten Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll [39]), treten keine signifikanten Ergebnisse hervor. Dies lässt sich vermutlich auf die von uns gewählten Cut-Off-Werte zurückführen *(≤55 Jahre, >55 ≤65 Jahre, >65 Jahre*) sowie auf unser selektiertes Kollektiv. Wir entschieden uns für nah beieinanderliegende Altersgruppen und unterteilten zudem die jüngeren Patienten noch einmal. Viele andere Arbeiten wählten einen höheren Grenzwert für das Alter und bildeten nur zwei Untergruppen.

Anders als bei der Arbeit von *Grabowski et al.* [42] von 2014, konnte bei unserer Subgruppe der **KPS** ebenfalls nicht als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (p = 0,976). *Grabowski et al*. nutzten ebenfalls das Programm iPlan® der Firma Brainlab® für ihre volumetrischen Messungen, jedoch eine Prototyp-Version der Software. Eine ausreichende Vergleichbarkeit ist trotzdem gegeben. Ihre Arbeit umfasste 128 Patienten mit einem diagnostizierten Glioblastom. Der Unterschied besteht in dem Patientenkollektiv: Zwar hatten *Grabowski et al*. eine höhere Patientenanzahl, dafür war ihr Kollektiv weniger homogen. Neben GTR-Patienten beinhaltete sie ebenfalls subtotal-resezierte Patienten (s. Tabelle 12, Seite 59). Dass der KPS ein prognostischer Faktor sei sowie einen positiven Einfluss auf das Outcome habe, konnten wir in dieser Arbeit nicht bestätigen. Dies liegt vermutlich ebenfalls an unserem selektierten Kollektiv sowie an der Bildung von drei KPS-Untergruppen anstelle von üblicherweise zwei.

Neben den Einflüssen verschiedener volumetrischer Parameter auf den klinischen Verlauf, widmen wir uns auch der Frage, welche Einheit des Resttumorvolumens im klinischen Alltag eine stärkere Aussagekraft in Bezug auf das Gesamtüberleben nach der OP hat – **RTV** in **%** oder **cm³**.

Bereits *Lacroix et al.* fanden im Zuge ihrer Arbeit von 2001 heraus, dass eine Resektion von ≥98% des Glioblastoms die Gesamtüberlebenszeit verlängert [26]. Dies entspricht einem RTV ≤2%. Die Frage, der sich viele Arbeiten widmeten, bestand darin, wie viel des Tumors reseziert werden muss, um dem Patienten die bestmögliche Überlebenszeit zu ermöglichen, ohne irreversible Defizite durch die Operation davonzutragen. Als Gross-Total-Resektion wird derzeit eine 98%ige Entfernung des Tumors bezeichnet [26]. Bisher wurde der Umfang der Operation in Form des Resektionsgrades beschrieben: gross-total (≥98%), subtotal (≤98%) oder Biopsie.

G*rabowski et al.* [42] schrieben in ihrer Arbeit: „*Einige der […] Variablen sind vermutlich voneinander abhängig. Zum Beispiel könnte man annehmen, dass je größer der EOR ist, desto kleiner ist das RTV. Allerdings ist die Beziehung zwischen dem EOR und RTV ebenfalls vom präoperativen Tumorvolumen abhängig. Für jedes Prozent an Resektion wird [das] RTV abhängig von dem präoperativen Tumorvolumen steigen.“, [42]. Grabowski et al*. wollten damit verdeutlichen, dass das RTV von der präoperativen Tumorgröße abhängig sei. Ein EOR von 98% mit einem RTV von entsprechend 2% könnten sowohl 1cm³ RTV beschreiben als auch 4cm³, je nachdem wie groß der Tumor präoperativ war.
Auch in der hier vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob es sinnvoller sei, das angestrebte RTV in cm³ anzugeben, anstatt eine 98%ige Resektion bzw. ein RTV von 2% als Ziel zu setzen. Selbst in dem hier diskutierten Patientenkollektiv gab es mehrere Fälle, in denen das RTV ≤2% war, aber dennoch mehr als z.B. 2cm^3 betrug. Dieses stellt genau das Problem dar, das weiter untersucht wurde.

Hypothese: *Wenn das angestrebte RTV in cm³ angegeben wird, dann ist dies aussagekräftiger als die Angabe des RTV in % (bzw. EOR in %).*

Nullhypothese: *Wenn das angestrebte RTV in cm³ angegeben wird, dann ist dies nicht aussagekräftiger als die Angabe des RTV in % (bzw. EOR in %).*

Dafür wurde eine weitere Subgruppe gebildet. Diese bestand aus 77 Patienten, die entweder subtotal oder gross-total reseziert wurden und anschließend nach dem Stupp-Protokoll die adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid erhielten. Wir untersuchten separat das RTV [%] (≤2% vs. >2%) sowie das RTV [cm³] (≤2cm³ vs. >2cm³) mittels Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalyse. Beide Parameter müssen deshalb einzeln betrachtet werden, da sich der Datensatz überschneidet. Es gab z.B. Patienten, deren RTV sowohl ≤2% als auch ≤2cm³ betrug. Daher konnte keine

multivariate Cox-Regression durchgeführt werden. Stattdessen erfolgten zwei separate univariate Cox-Regressionsanalysen sowie Kaplan-Meier-Untersuchungen.
Das RTV [%] hat einen p-Wert von 0,206 und das RTV [cm³] von p = 0,246 – beide Werte sind nicht signifikant. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt beim RTV ≤2% bei 16,4 Monaten und beim RTV in cm³ bei ≤2cm³ bei 15,1 Monaten. Anhand der medianen Überlebenszeiten lässt sich nachvollziehen, dass eine möglichst komplette Resektion einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (wie von *Lacroix et al*. bereits beschrieben [26]), auch wenn es in unserer Berechnung nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. Dies könnte daran liegen, dass die Subgruppe in Bezug auf den Resektionsgrad sehr selektiv war. Patienten, die nur biopsiert wurden, wurden aufgrund der nicht einheitlichen postoperativen Therapieprozeduren und somit mangelnder Vergleichbarkeit ausgeschlossen. *Lacroix et al.* [26] sowie *Chaichana et al*. [43] hatten in ihren Arbeiten den Vorteil der Resektion bereits nachgewiesen.

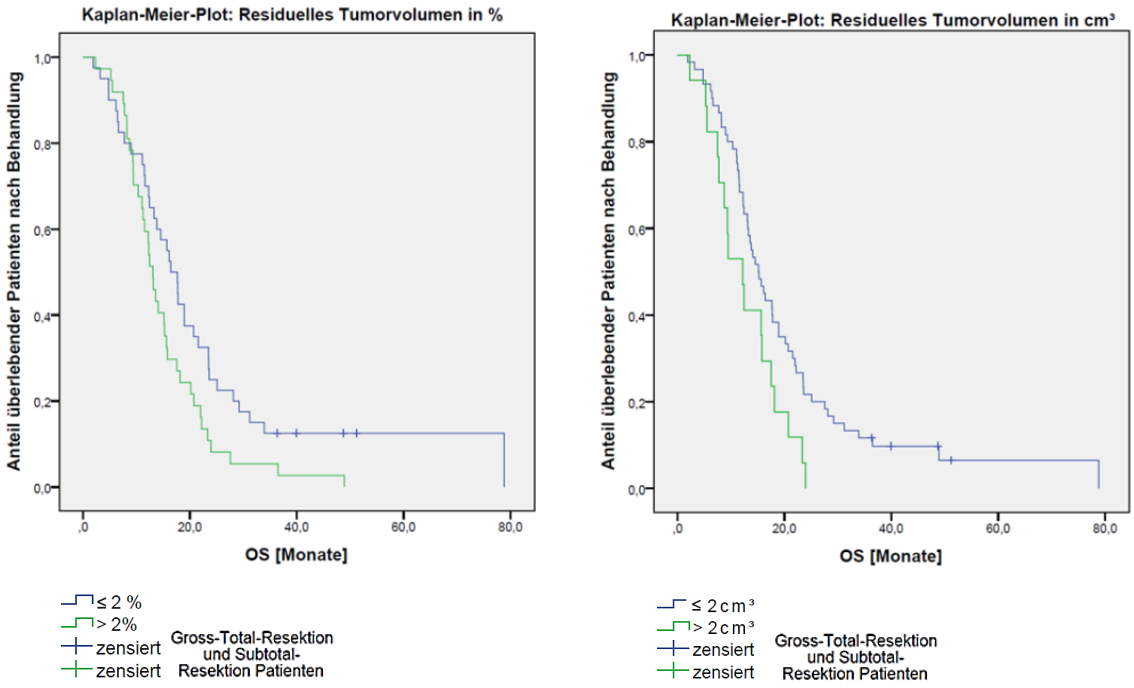

***Abbildung 30*: Optischer Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven des RTV [%] mit dem RTV [cm³]**

Mithilfe von Abbildung 30 erfolgt ein optischer Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Die Überlebenskurven für RTV in % sind etwas differenzierter und genauer voneinander abzugrenzen als die Kurven von RTV [cm³].

Bei dem Patientenkollektiv von *Grabowski et al*. [42] lag der mediane Resektionsgrad bei 95,8% (Range von 56,9%-100%). Nach der Operation erhielten die Patienten eine Radiochemotherapie. In der statistischen Analyse fanden *Grabowski et al*. heraus, dass bei Patienten mit einem RTV ≤2cm³ das Risiko, früher an dem Glioblastom zu

versterben, im Vergleich zu Patienten mit einem RTV >2cm³ signifikant um fast die Hälfte reduziert wurde (p = 0,007 mit einem HR = 0,59 (95% CI=0,4-0,86)) [42]. Bezogen auf Resektionsgrad wurde eine statistische Signifikanz bei einem EOR ≥98% erreicht: p = 0,05 mit einem HR = 0,65 (95% CI=0,42-0,99). Beträgt der Resektionsgrad mehr als 98%, so ist das Risiko eines kürzeren Gesamtüberlebens um etwas weniger als die Hälfte reduziert [42]. Im Vergleich der Hazard Ratios beider Ergebnisse wurde ersichtlich, dass bei einem RTV ≤2cm³ eine leicht höhere Risikoreduktion erfolgte als bei einem EOR ≥98% (RTV ≤2%).

Chaichana et al. postulierten in ihrer Arbeit von 2013 [43], dass der Resektionsgrad und das RTV im klinischen Alltag separat voneinander betrachtet werden sollten, weil die beiden Parameter bei der Mehrheit der Patienten nicht miteinander korrelierten. *Chaichana et al.* fanden im Zuge ihrer Studie heraus, dass bereits bei einem EOR ≥70% eine signifikante Risikoreduktion erfolgte (p = 0,006; HR = 0,63 (95% CI=0,46-0,88)) und es daher nicht zwingend nötig sei, eine Gross-Total-Resektion (≥98%) durchzuführen, sollte es dadurch zu irreversiblen Defiziten kommen [43]. Eine signifikante Risikoreduktion war ebenfalls bei einem RTV ≤5cm³ ersichtlich (p = 0,01; HR = 0,73 (95% CI=0,53-0,99)) [43].
In ihrer anschließenden Arbeit von 2014 widmeten sich *Chaichana et al*. daraufhin der Frage „*When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved?“* [44]. Die größte Risikoreduktion wurde erreicht bei einem EOR von >95% (p = 0,04; HR = 0,96 (95% CI=0,93-0,998)) und einem RTV <2cm³ (p = 0,01; HR = 1,085 (95% CI=1,01,1,18)) [44].
Verglichen mit den Werten von *Lacroix et al*. [26] war jedoch die Risikoerhöhung bei einem EOR <98% mit einem HR von 1,7 (95% CI=1,4-2,1) deutlich stärker, somit auch die Risikoreduktion deutlicher bei einem EOR ≥98% verglichen mit EOR ≥95%.

Trotz unserer umfangreichen sowie volumetrisch genauen Datenerhebung und Auswertung konnte die von uns aufgestellte Hypothese anhand der statistischen Ergebnisse nicht eindeutig bestätigt werden. Allerdings ist es ebenfalls nicht möglich, die Nullhypothese zu widerlegen. Wir haben den RTV-Wert mit ≤2% sehr niedrig angesetzt im Vergleich zu anderen Arbeiten (z.B. *Chaichana et al*. 2013 [43]).

Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Studien [26, 43, 44] verdeutlichen, dass unsere Hypothese weiter geprüft werden sollte. Es scheint sinnvoll, den Resektionsgrad (in Prozent) und das RTV als getrennte Parameter für die Prognose zu betrachten und das RTV in cm³ anzugeben. Jedoch sollten weitere Studien zu dieser Thematik durchgeführt werden, um die von uns erstellte Hypothese mit eindeutigen signifikanten Ergebnissen bestätigen oder widerlegen zu können.

Neben der Frage zu der Angabe des RTV in Prozent oder cm^3 gilt zu beachten, dass die reine Größe des Resttumorvolumens keine Aussage zu der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs erlaubt. Das RTV kann punktuell verteilt sein oder als Randsaum nach der OP vorhanden sein. Abhängig davon ist das Risiko eines Rezidivs verschieden.

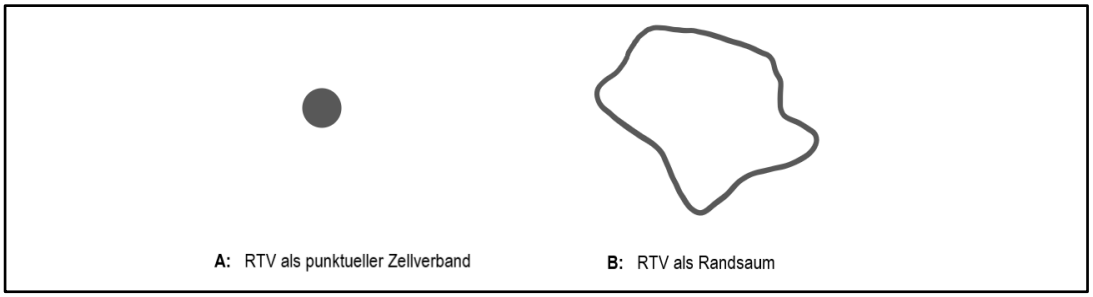

Abbildung 31: **Beispielzeichnung zur Verdeutlichung des RTV –** *Das residuelle Tumorvolumen, egal ob in Prozent oder cm³, kann in verschiedener Form nach der OP vorhanden sein: z.B. als punktueller Zellverband (A) oder als Randsaum (B). In beiden Fällen ist das Volumen gleich groß, jedoch kann die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln unterschiedlich sein.*

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war, den Einfluss verschiedener volumetrischer Daten, die präoperativ über bildgebende Diagnostik erhoben werden können, auf die Gesamtlebenserwartung von Glioblastompatienten zu untersuchen.
Trotz jahrelanger Forschung und Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten ist die Prognose von Patienten mit einem Glioblastom weiterhin infaust. Daher ist es von besonderer Bedeutung, präoperativ eine Aussage zu der Gesamtüberlebenszeit treffen zu können und mögliche Risikofaktoren für ein früheres Versterben einzelner Patienten definieren zu können.
Neben vielen von uns erhobenen Parametern legten wir einen besonderen Schwerpunkt auf den möglichen Einfluss des Nekrose-Tumor-Verhältnisses, des Ödem-Tumor-Verhältnisses und des postoperativen Resttumorvolumens auf die Prognose. Dafür erhoben wir Daten von 178 Patienten, die zwischen Mai 2006 und Oktober 2015 in der Universitätsklinik Rostock behandelt wurden. Für die statistische Auswertung bildeten wir eine selektive homogene Subgruppe aus Patienten, die nach dem aktuellem Evidenzgrad mit der maximal möglichen Therapie behandelt wurden (Gross-total-Resektion mit adjuvanter Radiochemotherapie mit Temozolomid nach dem Stupp-Protokoll [22]).

1. Hypothese: *Je kleiner das Nekrose-Tumor-Verhältnis, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, unter Anwendung der derzeitigen Standardtherapie, länger zu überleben.*

Wir konnten feststellen, dass Patienten mit einem Glioblastom, welche ein NTR >0,3 aufweisen, ein 2,5fach erhöhtes Risiko haben, früher an ihrem Tumorleiden zu versterben. Die beste Prognose liegt bei Patienten mit einem NTR ≤0,1. Unsere Hypothese konnte mit signifikanten p-Werten in der multivariaten Cox-Regression bestätigt und die Nullhypothese somit widerlegt werden.

2. Hypothese: *Je größer das Ödem-Tumor-Verhältnis ist, desto geringer ist das Gesamtüberleben.*

Unsere Hypothese zum Einfluss des Ödem-Tumor-Verhältnisses auf den klinischen Verlauf von Patienten mit einem Glioblastom konnte in der vorliegenden Arbeit nur tendenziell, nicht aber signifikant bestätigt werden. Andere Studien erhielten signifikante Ergebnisse [26, 40, 45] bezüglich des Einflusses des peritumoralen Ödems auf das Gesamtüberleben (jedoch nicht im Verhältnis zum Tumorvolumen, sondern

separat betrachtet). Die Bedeutung des Ödem-Tumor-Volumens sollte Ansatzpunkt weiterer Studien sein.

3. Hypothese: *Wenn das angestrebte RTV in cm³ angegeben wird, dann ist dies aussagekräftiger als die Angabe des RTV in % (bzw. EOR in %).*

Trotz unserer sowohl umfangreichen als auch volumetrisch genauen Datenerhebung und Auswertung konnte die von uns aufgestellte Hypothese statistisch nicht bestätigt werden. Dieser Ansatzpunkt sollte in zukünftigen Studien weiterverfolgt werden (möglichst mit höherer Patientenzahl und einem ebenfalls hochselektierten Patientenkollektiv).

4. Hypothese: *Die Tumorlokalisation, sofern operabel, hat keinen Einfluss auf die Prognose.*

Durch Widerlegung der Nullhypothese („*Die Tumorlokalisation, sofern operabel, hat einen Einfluss auf die Prognose.“*) konnte unsere Hypothese bestätigt werden. Die Lokalisation des Glioblastoms scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben, sofern der Tumor an dieser Stelle resezierbar ist. Befindet sich das Glioblastom jedoch an einer inoperablen Stelle im Gehirn, so kann dies einen negativen Einfluss auf die Prognose haben, da keine entsprechende operative Therapie erfolgen kann, die zu einer Lebenszeitverlängerung führen würde.

Mit fast jeder neuen Studie zu dem Thema „Glioblastom“ werden neue Erkenntnisse gewonnen. Zwar sind die Therapiemöglichkeiten weiterhin begrenzt und die Prognose infaust, dennoch gibt es viele Ansätze, um die Biologie des Tumors besser zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln. Diese Ansätze sollten weiterverfolgt werden. Einige davon haben wir in unserer Studie näher betrachtet: z.B. das NTR, ETR, EOR und RTV. Wir empfehlen die Durchführung weiterer Studien, gerade im Bereich des Nekrose-Tumor-Verhältnisses. Das NTR könnte ein Maß zur präoperativen Einschätzung der Prognose des Patienten werden. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit des NTR mithilfe von MRT-Bildern und einer entsprechenden Software könnte das NTR überall als einheitliches Maß genutzt und miteinander verglichen werden. Ebenso sollte die Frage bezüglich des residuellen Tumorvolumens weiterhin untersucht werden, um die bisherigen Erkenntnisse zu erweitern und bestenfalls zu bestätigen.

5.4 Limitationen

Durch die Nutzung einer semi-automatisierten Computersoftware für die Berechnung der Volumina wurde versucht, möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten und Fehler, die durch manuelle Vermessung entstehen können, zu minimieren. Trotz allem erfolgte die Markierung der Volumina zu einem gewissen Teil manuell. Dies geschah zwar mit computergesteuerter Unterstützung, dennoch sind Fehler nicht völlig auszuschließen.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle könnten Bewegungen von Patienten während der MRT-Aufnahmen darstellen. Diese könnten zu kleinen Abweichungen der MRT-Bilder von dem tatsächlichen Tumor führen.

Die Daten, die den Patientenakten und OP-Berichten entnommen wurden, sind von verschiedenen Ärzten während der Therapie erstellt worden. Dementsprechend können Unterschiede bestehen, die vom Ermessen des behandelnden Arztes abhängig sind. Allerdings haben diese keinen Einfluss auf unsere statistische Auswertung gehabt, da jene subjektiv erhobenen Parameter nicht in die Berechnungen aufgenommen wurden.

Die statistischen Berechnungen wurden von der Autorin persönlich durchgeführt, jedoch unter Rücksprache mit dem Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung der Universität Rostock. Daher wurde auch in diesem Bereich die mögliche Fehlerquelle minimiert.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss volumetrischer MRT-Daten auf das Outcome von Glioblastompatienten zu untersuchen und deren prognostische Aussagekraft zu analysieren. Trotz jahrelanger Forschung und Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten ist die Prognose dieser Patienten weiterhin infaust. Daher ist es von besonderer Bedeutung, präoperativ eine möglichst genaue Aussage zu der potentiellen Lebenserwartung treffen zu können.

Die Datenerhebung inklusive der klinikintern durchgeführten Volumetrie umfasste 178 Glioblastompatienten, von denen 74 die Einschlusskriterien (GTR+Rtx+Temozolomid) für die selektive homogene Subgruppe erfüllten. Anhand dieser Subgruppe, die nach der derzeit maximal möglichen Standardtherapie behandelt werden konnte, wurden die weiteren Analysen durchgeführt. Die dreidimensionale Volumetrie erfolgte mithilfe einer semi-automatisierten Computersoftware. Für die statistische Überlebenszeitanalyse wurden die Kaplan-Meier-Methode verwendet sowie die Cox-Regression mit nachfolgender ROC-Analyse zur Grenzwertoptimierung.

Der Einfluss des von uns gebildeten Parameters Ödem-Tumor-Verhältnis (ETR) erwies sich anhand unserer derzeitigen Datenlage als nicht signifikant. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Arbeiten bezüglich des peritumoralen Ödems, bietet es sich jedoch an, diesen Parameter in Form des Ödem-Tumor-Verhältnisses als Ansatzpunkt weiterer Studien zu nutzen.
Betrachtet man den Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppe, so konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Lokalisation des Glioblastoms scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben, sofern der Tumor an dieser Stelle resezierbar ist.
Des Weiteren widmeten wir uns der Frage, ob es sinnvoller sei, das angestrebte Resttumorvolumen (RTV) in cm^3 anzugeben, anstatt eine 98%ige Resektion bzw. ein RTV von 2% als Ziel zu setzen. Ein EOR (Extent of Resection) von 98% mit einem RTV von entsprechend 2% könnten sowohl $1cm^3$ RTV beschreiben als auch $4cm^3$, je nachdem wie groß der Tumor präoperativ war. Trotz der volumetrisch genauen Datenerhebung und Auswertung konnte unsere Hypothese, dass die RTV-Angabe in cm^3 sinnvoller und aussagekräftiger sei als eine prozentuelle Angabe, anhand der statistischen Ergebnisse nicht eindeutig bestätigt werden. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass wir den Grenzwert mit ≤2% sehr niedrig angesetzt haben im Gegensatz zu anderen Studien. Der Gedanke, den Resektionsgrad (in Prozent) und

das RTV als getrennte Parameter für die Prognose zu betrachten und das RTV in cm³ anzugeben, könnte als Ansatzpunkt zukünftiger Studien dienen.

Der von uns gebildete Parameter NTR (Nekrose-Tumor-Ratio) konnte im Zuge der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben bestätigt werden. Dazu wurden drei NTR-Untergruppen gebildet (NTR ≤0,1; NTR >0,1≤0,3; NTR >0,3). Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) der Patienten mit einem NTR > 0,3 betrug 13,5 Monate, von Patienten mit einem NTR ≤ 0,1 währenddessen 22 Monate. Mithilfe der Cox-Regression und der Grenzwertoptimierung mittels ROC-Analyse kamen wir zu folgender Erkenntnis: *Patienten mit einem NTR ≤ 0,3 haben ein besseres Outcome als Patienten mit einem NTR > 0,3, wobei die beste Prognose bei einem NTR ≤ 0,1 zu erwarten ist.*

Dank der guten Reproduzierbarkeit des NTR mithilfe von MRT-Bildern und einer entsprechenden Software, kann es überall als einheitliches Maß genutzt und miteinander verglichen werden.

7. Thesen

1. Die Behandlungsoptionen des Glioblastoms sind trotz enormer Fortschritte der Forschung noch immer limitiert und die Prognose weiterhin infaust.

2. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit einem GBM liegt unter derzeitiger Standardtherapie (Gross-Total-Resektion und adjuvante Radio-chemotherapie mit Temozolomid) bei 15,4 Monaten.

3. Das Nekrose-Tumor-Verhältnis (NTR) ist ein signifikanter präoperativer prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben.

4. Glioblastompatienten mit einem NTR > 0,3 haben ein 2,5fach erhöhtes Risiko, früher an ihrem Tumorleiden zu versterben.

5. Die beste Prognose haben Glioblastompatienten mit einem NTR ≤ 0,1.

6. Das mediane Gesamtüberleben von Glioblastompatienten unter Standardtherapie mit einem präoperativen NTR > 0,3 beträgt 13,5 Monate, während das von Patienten mit einem NTR ≤ 0,1 22,0 Monate beträgt.

7. Der optimale Grenzwert mit bestmöglicher Balance zwischen Sensitivität und Spezifität beträgt für den Parameter „NTR“ 0,3.

8. Das Alter, der MGMT-Status, der KPS sowie die separaten Tumor-, Ödem- und Nekrosevolumina hatten im untersuchten Kollektiv keinen prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben.

9. Es wurde kein signifikanter Einfluss des Ödem-Tumor-Verhältnisses (ETR) auf die Prognose nachgewiesen.

10. Die Tumorlokalisation eines operablen Glioblastoms hat keinen Einfluss auf die Prognose.

11. Die reine Größenangabe des Resttumorvolumens (RTV) erlaubt keine genaue Aussage zu der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs, da nicht ersichtlich ist, in welcher Form (z.B. punktförmig oder als Randsaum) das RTV vorliegt.

12. Es ist prognostisch sinnvoll, den Resektionsgrad in Prozent und das Resttumorvolumen in cm^3 anzugeben.

8. Literaturverzeichnis

1 *Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Hrsg.* Pathologie. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012, Seite 254-255

2 *Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta neuropathologica 2016; 131: 803 – 820

3 *Nørøxe DS, Poulsen HS, Lassen U*. Hallmarks of glioblastoma. A systematic review. ESMO open 2016; 1: e000144

4 *Ryszard Zukiel RP*. The history of surgical treatment of intracranial tumors. Neuroscoop 2004

5 *Bailey C*. Tumors of the Glioma Group. Philadelphia; 1926

6 *Scherer HJ.* Cerebral astrocytomas and their derivatives. Am J Cancer 1940: 159 – 198

7 *Peiffer J, Kleihues P*. Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. Brain pathology (Zurich, Switzerland) 1999; 9: 241 – 245

8 *Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta neuropathologica 2007; 114: 97 – 109

9 *Hanif F, Muzaffar K, Perveen K et al.* Glioblastoma Multiforme. A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2017; 18: 3 – 9

10 *Adamson C, Kanu OO, Mehta AI et al.* Glioblastoma multiforme. A review of where we have been and where we are going. Expert opinion on investigational drugs 2009; 18: 1061 – 1083

11 *Young RM, Jamshidi A, Davis G et al.* Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. Annals of translational medicine 2015; 3: 121

12 *Yan H, Parsons DW, Jin G et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. The New England journal of medicine 2009; 360: 765 – 773

13 *Schlegel U, Weller M, Westphal M*. Neuroonkologie. 2. Aufl. s.l.: Thieme; 2003; Seiten 25-28; 32-33; 255-256

14 *Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M et al.* Glioblastoma multiforme - an overview. Contemporary oncology (Poznan, Poland) 2014; 18: 307 – 312

15 *Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG et al.* The epidemiology of glioma in adults. A "state of the science" review. Neuro-Oncology 2014; 16: 896 – 913

16 *Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C et al.* Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2014; 23: 1985 – 1996

17 *Cuddapah VA, Robel S, Watkins S et al.* A neurocentric perspective on glioma invasion. Nature reviews. Neuroscience 2014; 15: 455 – 465

18 *Kim Y*. Regulation of cell proliferation and migration in glioblastoma. New therapeutic approach. Frontiers in oncology 2013; 3: 53

19 *Herrera-Perez RM, Voytik-Harbin SL, Sarkaria JN et al.* Presence of stromal cells in a bioengineered tumor microenvironment alters glioblastoma migration and response to STAT3 inhibition. PloS one 2018; 13: e0194183

20 *TCGA*. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008; 455: 1061 – 1068

21 *Parsons DW, Jones S, Zhang X et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science (New York, N.Y.) 2008; 321: 1807 – 1812

22 *Roger Stupp, Monika E. Hegi, Michael Weller*. Tumoren des ZNS - Radioisotopenbehandlung beim Prostatakarzinom - ESMO-Kongress in Wien - … Molekulare Marker. medinfo Journals; 06/2012

23 *Dützmann S, Beck J*. BASICS Neurochirurgie. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009; Seite 28-31

24 *Henker C, Kriesen T, Glass Ä et al.* Volumetric quantification of glioblastoma. Experiences with different measurement techniques and impact on survival. Journal of neuro-oncology 2017; 135: 391 – 402

25 *Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study. 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. The Lancet Oncology 2009; 10: 459 – 466

26 *Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme. Prognosis, extent of resection, and survival. Journal of Neurosurgery 2001; 95: 190 – 198

27 *Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al.* Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma. A randomised controlled multicentre phase III trial. The Lancet Oncology 2006; 7: 392 – 401

28 *Chaichana KL, Garzon-Muvdi T, Parker S et al.* Supratentorial glioblastoma multiforme. The role of surgical resection versus biopsy among older patients. Ann Surg Oncol 2011; 18: 239 – 245

29 *Stupp R, Taillibert S, Kanner AA et al.* Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314: 2535 – 2543

30 *Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F et al.* Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007; 104: 10152 – 10157

31 *Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R et al.* Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields. Cancer Res 2004; 64: 3288 – 3295

32 *Kirson ED, Schneiderman RS, Dbalý V et al.* Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). BMC medical physics 2009; 9: 1

33 *Novocure*. Optune. Im Internet: https://www.optune.de/; Stand: 13.02.2019

34 *Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. The New England journal of medicine 2005; 352: 997 – 1003

35 *D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal*, “The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer,” In C. M. MacLeod, Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196. - References - Scientific Research Publishing

36 *Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. Journal of chronic diseases 1987; 40: 373 – 383

37 *Brainlab AG* - iPlan®. Im Internet: https://www.brainlab.com/surgery-products/overview-neurosurgery-products/brainlab-elements/; Stand: 09.05.2018

38 *AWMF e.V. - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* Leitlinie Therapie von Gliomen/Glioblastomen. Im Internet: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-099.html; Stand: 05.06.2018

39 *Stupp R, Mason WP,* van den Bent, Martin J. *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987 – 996

40 *Hammoud MA, Sawaya R, Shi W et al.* Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. Journal of neuro-oncology 1996; 27: 65 – 73

41 *Lamborn KR, Chang SM, Prados MD*. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma. Recursive partitioning analysis. Neuro-Oncology 2004; 6: 227 – 235

42 *Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS et al.* Residual tumor volume versus extent of resection. Predictors of survival after surgery for glioblastoma. Journal of Neurosurgery 2014; 121: 1115 – 1123

43 *Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R et al.* Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro-Oncology 2013; 16: 113 – 122

44 *Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I et al.* When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? World Neurosurgery 2014; 82: e257-e265

45 *Wu CX, Lin GS, Lin ZX et al.* Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. World journal of surgical oncology 2015; 13: 97

46 *Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al.* Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Neurosurgery 1998; 42: 1044-55; discussion 1055-6

47 *Gutman DA, Cooper LAD, Hwang SN et al.* MR imaging predictors of molecular profile and survival. Multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. Radiology 2013; 267: 560 – 569

48 *Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB et al.* Necrosis and glioblastoma. A friend or a foe? A review and a hypothesis. Neurosurgery 2002; 51: 2-12; discussion 12-3

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht primärer Gliome – Die Hälfte aller Gliome sind Glioblastome [10]__ 2

Abbildung 2: Hirnschnitt eines Glioblastoms, linker Frontallappen – Übergreifen des Tumors auf den Balken und die rechte Großhirnhemisphäre. Auf der Schnittfläche sieht man gelbliche Nekrosen und eine größere Einblutung. © [1] 7

Abbildung 3: Histologischer Schnitt eines Glioblastoms – Der Tumor ist zellreich und undifferenziert. Links sind ausgedehnte Nekrosen (A) erkennbar, um die sich Tumorzellen (B) palisadenartig anordnen. Rechts sieht man die typische ausgeprägte Kapillarproliferation (C). HE-Färbung, 200-fach vergrößert. © [1] _ 9

Abbildung 4: Häufige genetische Veränderungen der drei wichtigen Signalwegen - (a) RTK/RAS/PI3K, (b) p53 und (c) RB: Genetische Veränderungen, die einen aktivierenden Effekt haben, sind ROT markiert (je intensiver die Farbe, desto häufiger die Veränderung). Im Gegensatz dazu sind Veränderungen, die inaktivierend wirken, BLAU markiert (je dunkler die Farbe, desto höher ist der prozentuale Anteil der Veränderungen). Die blauen Boxen zeigen die Häufigkeit des Vorkommens dieser Veränderungen in allen Glioblastomen. © [2] _____ 11

Abbildung 5: CT eines rechts temporalen Glioblastoms - links nativ, rechts nach KM-Gabe _____ 15

Abbildung 6: MRT (T1 mit KM, Transversal) eines occipitalen GBM - Die typische girlandenartige KM-Anreicherung zeigt das aktive Tumorgewebe. Innerhalb dieses aktiven Tumorgewebes befindet sich ein hypodenses Areal, das die Nekrose darstellt. _____ 16

Abbildung 7: MRT (T1 mit KM, Sagittal) eines occipitalen GBM. _____ 17

Abbildung 8: MRT (T1 mit KM, Coronar) eines occipitalen GBM. _____ 17

Abbildung 9: MRT (T2-FLAIR, Coronar) eines occipitalen GBM – Durch die T2-FLAIR-Wichtung lässt sich besonders das peritumorale Ödem gut abgrenzen (hyperdenses Areal um den Tumor herum). _____ 18

Abbildung 10: Carmustin-Wafer - Gliadel® _____ 19

Abbildung 11: MRT-Bilder eines Balkenglioblastoms - Aufgrund der Lokalisation des GBM ist eine stereotaktische Biopsie indiziert. _____ 20

Abbildung 12: Planung einer stereotaktischen Biopsie – Die genaue Planung erfolgt präoperativ mithilfe des Neuronavigations-Programms iPlan® der Firma BrainLab. Mithilfe des Programms und der MRT-Bilder wird der Zugangsweg zu einem bestimmten Punkt ganz genau geplant, um keine wichtigen Strukturen zu beschädigen. 21

Abbildung 13: Intraoperatives Bild der stereotaktischen Biopsie – Ein stereo-taktischer Ring wird (hier in Vollnarkose) fest am Kopf des Patienten angebracht. Mithilfe der präoperativen Planung kann nun ein beliebiger Punkt innerhalb des Gehirns sehr genau angesteuert werden. 21

Abbildung 14: Präoperatives MRT (T1/MPR mit KM) 22

Abbildung 15: Präoperatives MRT (T2/FLAIR) 22

Abbildung 16: Postoperatives MRT (T1/MPR mit KM) nach einer Gross-Total-Resektion (≥98%) – Die Resektionshöhle (das hypodense Areal) lässt sich im postoperativen MRT gut von dem hyperdensen Randsaum abgrenzen. Dieser Randsaum stellt das Resttumorvolumen (RTV) dar (≤ 2%). 22

Abbildung 17: Porphyrinfluoreszenz bei einer GBM Operation – Medikament Gliolan®. © [2] 23

Abbildung 18: Rucksack mit tragbarer Batterie – diese ist über ein Kabel mit den Elektroden verbunden. 25

Abbildung 19: Transducer-Arrays – Diese Elektroden werden nach 3-4 Tagen gewechselt. 25

Abbildung 20: Karnofsky-Performance-Score [35] 27

Abbildung 21: Charlson Komorbiditäts-Index [3] 31

Abbildung 22: iPlan® Cranial 3.0 – Vermessung der Volumina durch semi-automatisiertes Markieren der Bereiche mithilfe der „SmartBrush®"-Funktion. „Tumor" (blau), „Nekrose" (rot) und „Ödem" (grün). Das peritumorale Ödem wurde auf den MRT-Bildern mit T2-Wichtung markiert. Durch die Funktion „ImageFusion" wurden alle vorhanden MRT-Bilder fusioniert. Dies ermöglicht z.B. das Anzeigen des Ödems in der T1-Wichtung, obwohl es in den Bildern der T2-Wichtung markiert wurde. Die Nekrose ist in der schematischen Darstellung oben links nicht zu erkennen, da sie sich innerhalb des Tumors befindet. 34

Abbildung 23: Darstellung des peri-tumoralen Ödems in der T2-Wichtung 34

Abbildung 24: Ergebnisse der volumetrischen Vermessung durch das iPlan®-Programm 35

Abbildung 25: Tumorlokalisation – occpital, parietal, frontal, temporal und sonstige (Hirnstamm, Stammganglien, Balken, cerebellär, ventrikulär oder multilokulär). _____ 38

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve - Gesamtüberleben nach Therapie: Diese Abbildung zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve, welche das Gesamtüberleben der Subgruppe im Vergleich zu dem restlichen Kollektiv darstellt. Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP. _____ 43

Abbildung 27: ROC-Analyse des NTR – AUC (Area under the Curve) = 0,558. _____ 49

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Subgruppe nach dem Faktor „RTV [%]“: Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP. _____ 52

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Subgruppe nach dem Faktor RTV [cm³]: Auf der Y-Achse ist der dezimale Anteil überlebender Patienten aufgetragen und auf der X-Achse die Überlebensmonate nach OP. _____ 52

Abbildung 30: Optischer Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven des RTV [%] mit dem RTV [cm³] _____ 69

Abbildung 31: Beispielzeichnung zur Verdeutlichung des RTV – Das residuelle Tumorvolumen, egal ob in Prozent oder cm³, kann in verschiedener Form nach der OP vorhanden sein: z.B. als punktueller Zellverband (A) oder als Randsaum (B). In beiden Fällen ist das Volumen gleich groß, jedoch kann die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln unterschiedlich sein. _____ 71

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten der Patienten (Teil 1/2) _____ 39

Tabelle 2: Basisdaten der Patienten (Teil 2/2) _____ 40

Tabelle 3: Therapierelevante Daten des Patientenkollektivs (1/2) _____ 41

Tabelle 4: Therapierelevante Daten des Patientenkollektivs (2/2) _____ 42

Tabelle 5: Ergebnisse der Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse – Untersuchung der Subgruppe „GTR + adjuvante Radiochemotherapie mit Temozolomid“ vs. „restliches Kollektiv“ bestehend aus Patienten mit verschiedenen Resektionsgraden (GTR, Subtotal oder Biopsie) und Therapien. _____ 43

Tabelle 6: Volumetrische Daten des Patientenkollektivs _____ 45

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse der einzelnen Parameter der Subgruppe - p-Werte ≤ 0,3 wurden zur Verdeutlichung gelb markiert. Diese Parameter erfüllen das Einschlusskriterium für die Aufnahme in die multivariate Cox-Regressionsanalyse. _____ 47

Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse – Blau hervorgehoben ist der p-Wert eines gesamten Parameters sofern er kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 ist; Gelb markiert sind sowohl der signifikante p-Wert zur Referenzgruppe als auch das entsprechende HR der signifikanten Untergruppe. _____ 48

Tabelle 9: Ergebnisse der zweiten multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit neuer NTR-Unterteilung - Blau hervorgehoben ist der p-Wert eines gesamten Parameters sofern er kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 ist; Gelb markiert sind sowohl der signifikante p-Wert zur Referenzgruppe als auch das entsprechende HR der signifikanten Untergruppe. _____ 50

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse der RTV in % und cm³ _____ 51

Tabelle 11: Übersicht der in der Diskussion erwähnten Studien (1/2) _____ 58

Tabelle 12: Übersicht der in der Diskussion erwähnten Studien (2/2) _____ 59

11. Curriculum Vitae

Name: Marie Cristin Hiepel
geboren am: 10.04.1991
Geburtsort: Berlin

Ärztliche Tätigkeit

2020 – heute Assistenzärztin der Inneren Medizin, Universitätsmedizin Rostock

Ausbildung

2011 – 2019 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock

2011 Rettungssanitäter-Ausbildung

2011 Abitur, Georg-Herwegh-Gymnasium Berlin

2007 – 2008 Auslandsjahr, Cambridge, England

Ehrenamtliche Arbeit

2010 – 2012 Rettungssanitäterin im Sanitätsdienst, Johanniter-Unfallhilfe (JUH)

2009 – 2010 Ersthelferin im Sanitätsdienst, Arbeiter-Samariter-Bund (ASB)

Promotionsarbeit

2015 - 2019 „Einfluss volumetrischer MRT-Daten von Patienten mit Glioblastom auf deren klinischen Verlauf" – Abteilung für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Rostock, Leiter: Prof. Dr. med. J. Piek

Rostock, 13. Mai 2020 Marie Cristin Hiepel

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die auf verschiedenen Wegen zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Piek dafür bedanken, dass er es mir ermöglicht hat, unter seiner Leitung in der Neurochirurgie promovieren zu können. Seine Unterstützung, Ideengebung und Präsenz sowie motivierende und konstruktive Kritik hat mir bei der Bearbeitung meines Dissertationsthemas sehr geholfen.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Christian Henker und Herrn Dr. med. Thomas Kriesen, die meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich ihre herausragende Hilfsbereitschaft und Betreuung.

Des Weiteren danke ich Frau Joswiak, Sekretärin der Abteilung für Neurochirurgie, für ihre organisatorische Unterstützung, die mir die Bearbeitung des Themas sehr erleichtert hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau PD Dr. habil. Änne Glass für Ihre Mühe, Geduld sowie für die konstruktiven Diskussionen und Erklärungen im Bereich der Biostatistik.

Ferner danke ich Herrn Prof. Storch und Herrn Prof. Walter aus der Klinik für Neurologie für die Zusammenarbeit und Bereitstellung entscheidender Akten und Dokumente.

Tief dankbar bin ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinen Großeltern, die mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Partner Felix für den Rückhalt und die hilfreiche sowie motivierende Unterstützung bedanken.

13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Piek, Leiter der Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Rostock
- Dr. med. Christian Henker, Oberarzt, Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Rostock
- Dr. med. Thomas Kriesen, Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Rostock
- Frau PD Dr. habil. Änne Glass, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung IBIMA, Universitätsmedizin Rostock

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich keine Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock anerkenne.

Rostock, 22. März 2019 Marie Cristin Hiepel