

Diplomarbeit

**MULTIMODALE THERAPIEKONZEPTE IN DER  
BEHANDLUNG VON MALIGNEN GLIOMEN:  
UNTERSUCHUNG VON THERAPIEERGEBNISSEN  
UND PROGNOTISCHEN FAKTOREN**

eingereicht von

**MATHIAS JAKOB GROLL**

Mat.Nr.: 0633620

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie**

unter der Anleitung von

**Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen lieben Eltern, Herrn Dr. Günter und Frau Roswitha Groll meinen herzlichsten Dank sagen. Ihre Unterstützung während des ganzen Studiums, sowie während meines gesamten Lebens, war für mich ein fester Pfeiler, der nie ins Wanken geriet. Ich habe ihnen so viel zu verdanken...

Auf universitärer Seite gilt mein ganz besonderer Dank Frau Prof. Dr. Tanja Langsenlehner, die mich sowohl während der Recherchen, als auch der Abfassung der Diplomarbeit stets äußerst fundiert und freundlich unterstützt hat. Da sie immer für mich erreichbar war, konnte Fragen schnell geklärt und ein rascher Zeitplan eingehalten werden. Dies weiß ich sehr zu schätzen, denn im klinischen Alltag ist das nicht selbstverständlich.

Herrn DSciTech Franz Quehenberger danke ich für die Übernahme der statistischen Auswertung der umfassenden Studiendaten; dies hat mir einiges an Mühen erspart.

Dank auch an die freundlichen Damen des Sekretariats der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Graz. Beim Herbeischaffen der Akten für meine Analysen haben sie im wahrsten Sinn des Wortes „schwere“ Arbeit für mich verrichten müssen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Ziel der retrospektiven Untersuchung war die Analyse von Überlebensraten von PatientInnen mit höhergradigen Gliomen nach perkutaner Strahlentherapie sowie die Untersuchung von therapeutisch und individuell prognostischen Faktoren.

**Patienten und Methoden:** Zwischen 2000 und 2009 wurden 231 PatientInnen (142 Männer, 89 Frauen, medianes Alter: 57,3 Jahre) mit histologisch gesicherten höhergradigen Gliomen (WHO Grad III, n=67, Grad IV, n=164) an der Univ. Klinik f. Strahlentherapie-Radioonkologie Graz einer perkutanen Radiotherapie unterzogen. Bei 119 PatientInnen (51,5%) erfolgte die Radiotherapie nach kompletter Tumorentfernung, bei 88 (38,1%) nach partieller Tumorektomie, bei 24 (10,4%) war lediglich eine stereotaktische Biopsie durchgeführt worden. In der postoperativen MRT Untersuchung waren bei 165 Patienten (71,4%) Tumorformationen nachweisbar. Die Bestrahlung der Tumorregion erfolgte nach 3D Bestrahlungsplanung in konformaler, feldverkleinernder Technik bis auf eine Gesamtdosis von 60Gy, Einzeldosis 1,8 – 2 Gy. 132 Patienten (24,7%) erhielten konkomitant Temozolomide.

Pathohistologische und klinische Faktoren, insbesondere Allgemeinzustand bzw. Leistungsfähigkeit zu Beginn der Strahlentherapie, wurden als Prognosefaktoren untersucht. Neben dem Karnofsky Performance Score (KPS) wurden zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit Scores herangezogen, welche speziell für PatientInnen mit neurologischen Erkrankungen entwickelt wurden, nämlich der Glasgow Outcome Score (GOS), die modifizierte Rankin Scale sowie der Medical Research Council brain prognostic index (MRC).

**Ergebnisse:** Das mediane follow-up nach Radiotherapie betrug 60 Monate. In der univariaten Analyse waren Alter bei der Diagnosestellung, Tumorgrad, postoperativer Resttumor, KPS, GOS und MRS signifikant mit dem Überleben assoziiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,2 Monate, das mediane Gesamtüberleben 17,2 Monate. Das rezidivfreie bzw. Gesamt-Überleben nach drei Jahren betrug 16% (95% CI 11,3% - 21,4%) and 27,8% (95% CI 21,4% - 34,5%).

**Schlussfolgerung:** Neben Alter, Tumorgrad und postoperativem Resttumor zeigten insbesondere Parameter, die über die Leistungsfähigkeit von PatientInnen Aufschluss geben, einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, sodass es sinnvoll wäre, diese Parameter bei der individuellen Therapieplanung zu berücksichtigen.

**Schlüsselwörter:** maligne Gliome – Radiotherapie – Leistungsfähigkeits-Scores – Risikofaktoren - Überlebenszeitanalysen

## Abstract

**Background and Purpose:** The aim of this retrospective study was to analyse survival rates of patients with high-grade gliomas after external beam radiotherapy as well as to examine prognostic factors.

**Patients and Methods:** Between 2000 and 2009, 231 patients (142 men; 89 women; median age: 57.3 years) with histologically confirmed high-grade gliomas (WHO Grade III, n = 67; WHO Grade IV, n = 164) underwent external beam radiotherapy at the Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Medical University of Graz. Prior to radiotherapy, 119 patients (51.5%) had undergone complete resection, and 88 patients (38.1%) subtotal excision whereas in 24 patients (10.4%), stereotactic biopsy had been performed. In post-surgical MRT imaging, formations of a residual tumor were detected in 165 patients (71.4%). Three-dimensional conformal radiotherapy of the tumor region was performed in a shrinking-field technique to a cumulative dose of 60 Gy with single daily fractions of 1.8 - 2 Gy. 132 patients (24.7%), received concomitant Temozolomide (Temodal®).

Clinical factors (particularly performance status at the beginning of radiotherapy), as well as pathohistologic findings were examined as prognostic factors. To evaluate the patients' performance status the Karnofsky Performance Score (KPS) as well as the Glasgow Outcome Score (GOS), the modified Rankin Scale (mRS) and the Medical Research Council brain prognostic index (MRC) which had primarily been developed for neurological diseases were used.

**Results:** Median follow-up time after radiotherapy was 60 months. Median progression-free survival and overall survival (OS) after radiotherapy were 7.2 months and 17.2 months, respectively, and 3-year progression-free and overall survival rates were 16% (95% CI 11.3% - 21.4%) and 27,8% (95% CI 21.4% - 34.5%), respectively. In univariate analysis, age at the time of diagnosis, tumor grade, post-surgical residual tumor, KPS, GOS and mRS were significantly associated with survival.

**Conclusion:** Besides age, tumor grade and post-surgical residual tumor, parameters indicating patients' performance status showed significant influence on survival. Thus it would be reasonable to account for them in individual therapy-planning.

**Key Words:** malignant Glioma – Radiotherapy – Performance Scores – Risk factors – Survival-analysis

## Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>i</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Maligne Gliome</b> .....	<b>3</b>
1.1.1. Epidemiologie .....	4
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese .....	5
1.1.3. Makro- und Histopathologie.....	6
1.1.4. Symptomatik .....	8
1.1.5. Diagnostik.....	10
1.1.6. Prognose .....	14
<b>1.2. Therapiekonzepte</b> .....	<b>16</b>
1.2.1. Operative Therapie – Neurochirurgischer Eingriff.....	16
1.2.1.1. Mikrochirurgie .....	17
1.2.1.2. Stereotaktische Biopsie .....	19
1.2.1.3. Radiochirurgie .....	20
1.2.2. Radioonkologische Therapie – Bestrahlung .....	20
1.2.3. Medikamentös-Zytostatische Therapie – Chemotherapie .....	23
1.2.3.1. Temozolomid – Temodal® .....	23
1.2.3.2. Nitrosoharnstoffe – PCV-Schema .....	25
1.2.3.3. Ausblick.....	26
1.2.3.4. Begleitmedikationen .....	28
<b>2. Methoden</b> .....	<b>29</b>
2.1. Das Patientenkollektiv .....	30
2.2. Studienaufbau.....	31

2.2.1.	Präoperative Untersuchungsergebnisse.....	32
2.2.2.	Unmittelbar postoperative Untersuchungen .....	33
2.2.3.	Untersuchungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie .....	33
2.2.4.	Nachbestrahlungsphase .....	34
2.2.5.	Unterschiedliche Scores zur Beurteilung des Patienten-Status .....	35
2.2.5.1.	Karnofsky Performance Score – Tumorindex.....	36
2.2.5.2.	Medical Research Council brain prognostic Index – Hirntumorindex.....	37
2.2.5.3.	Glasgow Outcome Score – Traumaindex .....	38
2.2.5.4.	modified Rankin Scale – Schlaganfallindex .....	39
2.3.	Statistische Methoden.....	39
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>40</b>
3.1.	Zeitanalysen .....	40
3.1.1.	Gesamtüberleben – Overall Survival (OS) .....	41
3.1.2.	Rezidivfreies Überleben – Progression free Survival (PFS).....	42
3.2.	Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Überleben (univariate Analyse) .....	44
3.2.1.	Alter.....	44
3.2.2.	Geschlechterverteilung .....	45
3.2.3.	WHO-Grad (Tumorhistologie) .....	45
3.2.4.	Operationsbezogene Faktoren .....	46
3.2.4.1.	Operationsradikalität .....	46
3.2.4.2.	Resttumor.....	47
3.2.5.	Outcome Scores .....	49
3.2.5.1.	Karnofsky Performance Score .....	49
3.2.5.2.	Medical Research Council brain prognostic index.....	50
3.2.5.3.	Glasgow Outcome Score.....	51
3.2.5.4.	modified Rankin Scale.....	52
3.2.6.	Chemotherapie .....	52
3.2.6.1.	simultane Chemotherapie .....	53
3.2.6.2.	adjuvante Chemotherapie .....	54
3.2.7.	Ergänzungen.....	55
3.2.8.	Zusammenfassung .....	55
<b>4.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - unterschiedliche Gliazellen und ihre Funktion; adaptiert nach (2) .....	2
Tabelle 2 - Geschlechtsratio, Altersverteilung und Inzidenz von mG ; adaptiert nach (6) und (7).....	4
Tabelle 3 - Gliom-Entitäten und ihre spezifischen Genmutationen gemäß (4) .....	6
Tabelle 4 - Symptomatik in Bezug auf Tumorlokalisierung, adaptiert nach (7) und (22).....	10
Tabelle 5 - Übersicht neurochirurgischer Geräte und ihrer Funktion, erstellt gemäß (33).....	18
Tabelle 6 - Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf das Nervensystem nach (41) .....	21
Tabelle 7 - Parameter der Datenauswertung.....	32
Tabelle 8 - Der Karnofsky Performance Score .....	36
Tabelle 9 - MRC-Index und seine Subgruppen .....	38
Tabelle 10 - Der Glasgow Outcome Score .....	38
Tabelle 11 - Die modified Rankin Scale .....	39
Tabelle 12 - Synopsis der statistisch relevanten Faktoren in Bezug auf OS (univariate Analyse).....	55
Tabelle 13 - Synopsis der statistisch relevanten Parameter in Bezug auf PFS (univariate Analyse).....	56

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Neuroepitheliale Tumoren; gemäß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.....	3
Abb. 2 - typisches Honigwabemuster eines Oligodendrogliom aus (16) .....	7
Abb. 3 - Makroskopie und Mikroskopie (H.-E.-Färbung) des GBM aus (17) , (18) .....	8
Abb. 4 - Diagnosealgorithmus für mG, nach (24) .....	13
Abb. 5 - Fünf-Jahres-Überleben nach (14).....	14
Abb. 6 - stereotaktische Biopsie, Bild aus (38).....	19
Abb. 7 - Die Stupp-Studie und ihre Kernaussage (48), (49), (50).....	24
Abb. 8 - Boxplot der Altersverteilung (Alter in Jahren).....	31
Abb. 9 - Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.....	41
Abb. 10 - Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens.....	43
Abb. 11 - Geschlechterverteilung des Patientenkollektives .....	45
Abb. 12 - Verteilung WHO-Grad (III vs. IV) .....	46
Abb. 13 - Verteilung der OP-Radikalität .....	47
Abb. 14 - Verteilung postOP Resttumor .....	48
Abb. 15 - Verteilung des KPS.....	49
Abb. 16 - Verteilung des MRC Index .....	50
Abb. 17 - Verteilung der Werte des GOS .....	51
Abb. 18 - Verteilung der Werte des mRS .....	52
Abb. 19 - Verteilung: simultane Chemotherapie .....	53
Abb. 20 - Verteilung: adjuvante Chemotherapie.....	54

## Abkürzungsverzeichnis

mG	Maligne Gliome
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
95%-KI	95% Konfidenzintervall
aAz	Anaplastisches Astrozytom
aOA	Anaplastisches Oligoastrozytom
aOg	Anaplastisches Oligodendrogliom
ChTh	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
EEG	Elektroenzephalogramm
GBM	Glioblastoma multiforme
GOS	Glasgow Outcome Score
Gy	Gray (phys. Einheit für Energiedosis)
KPS	Karnofsky Performance Score
MGMT	Methylguanin-Methyltransferase
MRC	Medical Research Council brain prognostic index
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
p	p-Wert (Statistik)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free Survival
RR	Relatives Risiko
RTh	Radiotherapie
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
TMZ	Temozolomide
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Das Gehirn als Organ der Integration mannigfaltiger sensibler, sowie sensorischer Reize und als Ausgangspunkt motorischer Impulse und Grundlage persönlicher Verhaltensweisen, stellt eines der komplexesten Organe des menschlichen Körpers, wenn nicht sogar das komplexeste, dar. Als übergeordnetes Zentrum bildet es zusammen mit dem Rückenmark das zentrale Nervensystem (ZNS), das im Weiteren in das periphere Nervensystem übergeht, welches die jeweiligen Reize ihren Erfolgsorganen zuführt bzw. diese aus jenen erhält. Das Cerebrum – das Großhirn – befindet sich zusammen mit dem Cerebellum – dem Kleinhirn und dem Truncus cerebri – dem Hirnstamm - in der Schädelkalotte des Menschen und wird von drei Hirnhäuten umgeben.

Entwicklungsgeschichtlich geht das Gehirn im Ganzen aus dem Neuralrohr hervor, ist also neuroektodermaler Herkunft. Zahlreiche Entwicklungsschritte, die besonders in der dritten bis zwölften Schwangerschaftswoche von statten gehen, führen zu einer stark ausgeprägten Differenzierung der einzelnen Hirnteile und Hirnschichten, die es ermöglichen, unterschiedlichste Formen von Daten in Form von elektrischen Impulsen, zu verarbeiten, diese zu speichern und weiter zu leiten.

Durch diese Differenzierungsschritte entstehen sowohl funktionell als auch histologisch unterscheidbare Zelltypen, die an spezifischen Stellen des Gehirns ihre Aufgaben wahrnehmen. Stark vereinfacht kann man die Zellen des Enzephalons in zwei große Gruppen aufteilen: Nervenzellen (Neurone) und Stützzellen (Gliazellen). Die Neurone machen hierbei 10% der geschätzten insgesamt 100 Milliarden bis zu einer Billion Zellen aus, tragen dabei aber zur Hälfte des Gehirngewichts (durchschnittlich etwa 1300 Gramm) bei (1). Die übrigen 90% der Gehirnzellen werden somit von den Gliazellen gebildet; diese haben, entgegen ihrem vom griechischen Wort für „Leim“ abgeleiteten Namen, Funktionen, die weit über die Vermittlung mechanischer Stabilität hinausgehen. Einen Überblick über die Unterdifferenzierung der Gliazellen und ihre Funktionen gibt Tabelle 1.

Gliazelltypen	Spezifische Funktionen
Astrozyt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signalmodulation</li> <li>• Beteiligt an Blut-Hirn-Schranke</li> <li>• Stützfunktion</li> <li>• Ernährung</li> <li>• Regeneration und Narbenbildung</li> </ul>
Oligodendrozyt	Bildet Markscheiden aus
Mikro-/Mesoglia	Phagozytosefähigkeit (in das ZNS eingewanderte Makrophagen)
Ependymzelle	Kleidet innere Liquorräume aus

**Tabelle 1 - unterschiedliche Gliazellen und ihre Funktion; adaptiert nach (2)**

Wie jede andere lebendige Zelle im menschlichen Körper können auch jene des Gehirns durch unterschiedliche Einflüsse geschädigt werden und dadurch eine tumoröse Veränderung aufweisen. Man unterscheidet hierbei gutartige, rein proliferative, von bösartigen Läsionen, die Veränderungen in ihrem Erbgut aufweisen, die zu einer Dedifferenzierung des Gewebes führen; diese Tumorzellen sind nicht mehr in der Lage, ihre ursprünglichen Aufgaben wahr zu nehmen und führen des weiteren zu einem raumfordernden Effekt, der, aufgrund der räumlichen Enge im knöchernen Schädel, zu erhöhtem Hirndruck und Drucknekrosen der angrenzenden Hirnareale führen kann. Die Folge sind Ausfälle der in den entsprechenden Bereichen lokalisierten Funktionen, sowie weitere unspezifischere Symptome. Da, wie in (2) festgestellt wird, fast alle primären Hirntumore von den Gliazellen ausgehen und die meisten dieser sog. Gliome bösartig sind, lohnt es besonders, sich retrospektiv mit Patienten, die an diesen Formen erkrankt sind, den durchgeführten Therapien, und deren Outcome, wie etwa Überlebenszeit und Symptombefreiheit, zu beschäftigen. In dieser Arbeit kann so hoffentlich ein Beitrag dazu geleistet werden, die derzeit beste Therapie für diese maligne Erkrankung auszumachen und somit die in den meisten Fällen sehr schlechte Prognose etwas zu verbessern.

## 1.1 Maligne Gliome

Zu Beginn sei als erster Überblick die WHO Klassifizierung der neuroepithelialen Tumoren (inklusive der *benigen* Entitäten) gemäß Abb. 1 angeführt:

- Astrozytäre Tumoren
  - *Pilozytisches Astrozytom WHO Grad I*
  - *Astrozytom WHO Grad II*
  - Astrozytom WHO Grad III anaplastisch
  - Glioblastoma multiforme WHO Grad IV
- Oligodendrogliale Tumoren
  - *Oligodendrogliom WHO Grad I*
  - *Oligodendrogliom WHO Grad II*
  - Oligodendrogliom WHO Grad III anaplastisch
- Mischgliome
- Ependymome
- Plexuspapillome und Plexuskarzinome
- Gliomatosis cerebri

**Abb. 1 - Neuroepitheliale Tumoren; gemäß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Zwischen diesen einzelnen Entitäten gibt es in Bezug auf deren Häufigkeit deutliche Unterschiede; weitaus am häufigsten treten Tumoren auf, die ihren Ursprung in Astrozyten haben; Neoplasien des Plexus chorioideus beispielsweise stellen mit 0,4-0,6 % aller intrakraniellen Tumoren eine Rarität dar und sind insbesondere bei Kindern anzutreffen (3). Jedoch kann auch nicht immer eine genaue Differenzierung bezüglich des Ursprungsgewebes erfolgen, so gibt es fließende Übergänge wie z.B. beim anaplastischen Oligoastrozytom; dort finden sich oligodendrogliale Komponenten in einem anaplastischen Astrozytom. Im Folgenden wird das Augenmerk auf die bösartigen tumorösen Erkrankungen fokussiert, da diese Gegenstand der retrospektiven Datenerfassung waren und gegenüber den gutartigen sowohl in Prognose und Therapie große Unterschiede aufweisen.

- Anaplastisches Astrozytom WHO III (aAz)
- Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III (aOg)
- Mischform: Anaplastisches Oligoastrozytom WHO III (aOA)
- Glioblastoma multiforme WHO IV (GBM)

### 1.1.1. Epidemiologie

Maligne Gliome (mG) gehören mit gut 30% zu den häufigeren aller primären Hirntumoren; verwendet man jedoch nur die malignen Typen als Vergleichsbasis, so sind die mG mit 78% der klar größte Anteil dieses Kollektives. Das GBM tritt innerhalb dieser Gruppe ungefähr gleich oft auf wie die anderen Entitäten zusammen und stellt somit mit etwa 50% der Fälle die größte Entität dar; manche Autoren berichten aber auch von annähernd 70% GBM in ihrem Untersuchungspopulation (4). Das amerikanische Hirntumorregister stellt im ethnischen Vergleich fest, dass das Auftreten eines mG bei hellhäutigen Menschen doppelt so häufig ist wie bei solchen negroider Abstammung (5).

Die Inzidenz von hirneigenen Tumoren ist sowohl vom Stadium, in dem die Diagnose gestellt wurde, als auch von der Histologie der entarteten Zellen abhängig, weswegen eine Untergliederung in die einzelnen Tumorentitäten notwendig ist; siehe hierzu Tabelle 2. Wie man dieser Tabelle ebenfalls entnehmen kann, sind mG Tumoren des mittleren Lebensalters; dabei tritt das GBM als Tumor vom WHO Grad IV später auf als die Entitäten mit noch weniger gestörter Zelldifferenzierung (entsprechend WHO Grad III). Auch die Geschlechterratio M/F steigt mit dem Malignitätsgrad an; gemäß (6) wandelt sich dieses Verhältnis von 1,0 bei gutartigem Gliom (Grad I) zu 1,6 bei GBM zu ungunsten des männlichen Geschlechts.

Tumor - Entität	Geschlechter- verhältnis Männer/Frauen	Altersgipfel (Jahre)	Inzidenz (pro 100.000 Einwoh- ner und Jahr)
aAz	1,4	41 – 45	0,25 – 0,5
aOg	1,5	47 – 50	0,19 – 0,7
aOA	1,1	48	0,06
GBM	1,6	53 – 62	2-5

Tabelle 2 - Geschlechtsratio, Altersverteilung und Inzidenz von mG ; adaptiert nach (6) und (7)

Auch wenn mG einen Häufigkeitsgipfel im Erwachsenenalter aufweisen, so ist ein Auftreten im Kindesalter in seltenen Fällen auch möglich; Das GBM stellt den dritthäufigsten pädiatrischen Hirntumor dar.

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Obwohl in den letzten Jahren verstärkte Bemühungen unternommen wurden, Ursachen und Hintergründe der Entstehung von Gehirntumoren im Gesamten und auch mG im Besonderen aufzudecken, geben die ursprünglich auslösenden Faktoren immer noch Rätsel auf. Der besonders zu Beginn des Zeitalters der Mobiltelefonie gehegte Verdacht, die von den mobilen Endgeräten (oder auch von Hochspannungsleitungen) ausgehende Strahlung, i.e. magnetische Felder, könnten die Entstehung von Tumoren des Gehirns fördern, wurde kontrovers diskutiert, konnte in zahlreichen Studien jedoch nicht bewiesen werden (8), (9). Auch die oft erörterte Hypothese, dass bestimmte Chemikalien, wie z.B. N-nitroso-Verbindungen oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, kanzerogen seien, konnte weder eindeutig bestätigt oder widerlegt werden, wie ein Review von Schwartzbaum, J.A. et al. zeigt (10). Der bis dato einzige gesicherte Risikofaktor lässt sich in ionisierender Strahlung ausmachen: Patienten, die im Kindes- und Jugendalter beispielsweise im Rahmen einer Therapie einer malignen hämatopoietischen Erkrankung wie Leukämie oder Lymphom bestrahlt wurden, weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Glioms, sog. Radiation induced Gliomas (RINGS), auf (11). Auch im Zusammenhang des Reaktorunfalles von Tschernobyl 1986 wurden gehäuft von Tumoren des ZNS berichtet, die ihre Ursache in der erhöhten Strahlung rund um den Unglücksort vermuten lassen (12).

Zumeist tritt ein mG sporadisch auf, d.h. eine erbliche Komponente konnte bis jetzt nicht bzw. nur im Zusammenhang mit syndromalen Erkrankungen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom (autosomal-dominante Vererbung mit zusätzlichem Auftreten von Sarkomen, Leukämie, Brustkrebs u.A.) oder dem Turcot-Syndrom (autosomal rezessiv, zusätzlich multiple präkanzeröse Polypen im Darm ) beobachtet werden.

Pathogenetisch können zwei Wege der Entstehung eines mG nachverfolgt werden: Mit 80 – 95% entsteht der Großteil direkt, d.h. dem bösartigen Tumor geht keine gutartige Vorstufe voraus, die im Laufe der Zeit eine maligne Transformation erfahren hätte. Entsprechend kurz gestaltet sich bei diesen *primären* mG die Anamnese, mit oft spezifischen, lagebedingten Symptomen (s.u.).

Der weitaus geringere Teil ist durch einen fortschreitenden Prozess gekennzeichnet, in dem die vormals noch benigne Zellproliferation durch Aberrationen des Genoms in eine maligne Zellpopulation übergeht; bei diesem *sekundären* mG werden die Differenzierungsstufen von WHO I bis IV hintereinander durchschritten, so sich nicht schon früher letale Komplikationen einstellen.

Genetische Untersuchungen haben zu Tage gebracht, dass sich die einzelnen Gliomentitäten auch durch spezifische Mutationen bestimmter Gene unterscheiden lassen. Eine von Ohgaki und Kleihues durchgeführte Studie zu Veränderungen im Genom zeigte dabei, dass primäre GBM u.A. in über 70% der Fälle einen Loss of Heterozygosity 10q aufweisen, wohingegen sekundäre GBM und z.T. auch schon seine Vorstufen durch den Verlust des p53 Tumorsuppressorgens davon abgegrenzt werden können (13). Eine Übersicht über die wichtigsten Genmutationen der jeweiligen Gliomentitäten bietet Tabelle 3.

Tumor - Entität	Häufigste Aberration	Weitere Aberrationen (in absteigender Häufigkeit)
aAz	Mutation des p53	
aOg	LOH 1p/19q	
aOA	LOH 1p/19q	Mutation des p53
GBM	LOH 10q	Erhöhung des EGFR Mutation des p53 Mutation des p16

Tabelle 3 - Gliom-Entitäten und ihre spezifischen Genmutationen gemäß (4)

### 1.1.3. Makro- und Histopathologie

Das Standardwerk „Pathologie“ von Böcker-Denk-Heitz (14) gibt in seiner Beschreibung der Makroskopie, sowie, in Ergänzung durch „Histopathologie“ von Thomas (15), in der Mikroskopie der drei untersuchten Tumortypen folgende Charakteristika an:

## Anaplastisches Astrozytom

### Makroskopie

- Schlechte Abgrenzbarkeit
- Infiltratives, nicht destruierendes Wachstum
- Grau-glasige Schnittfläche

### Mikroskopie

- Hohe Mitoserate und
- entweder *fibrilläre* Architektur:
  - Runde, isomorphe Zellen in geringer Dichte
  - Aufgelockerte Matrix
- oder *gemistozytische* Arch. :
  - zytoplasmareiche Tumorzellen mit exzentr. Kern
  - faserreiche Matrix

## Anaplastisches Oligodendrogliom

### Makroskopie

- gute Abgrenzbarkeit
- häufig Einblutungen und Verkalkungen
- Grau-rötliche Schnittfläche

### Mikroskopie

- Zellreich mit hoher Mitoserate
- Zellpolymorphie
- „Honigwabenmuster“:
  - klares Zytoplasma
  - deutliche Zellmembran
  - zentralständiger Kern
- fein verteiltes Kapillarnetz

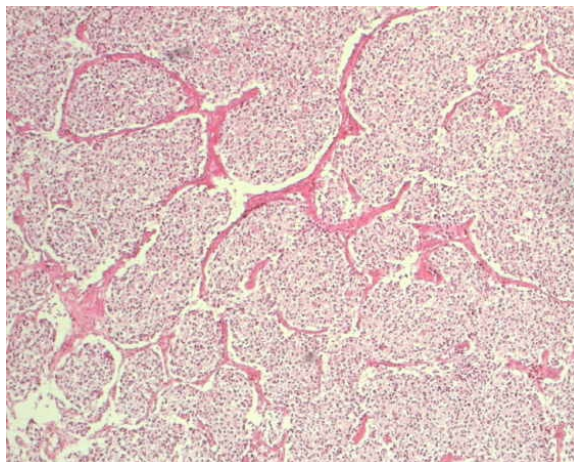


Abb. 2 - typisches Honigwabenmuster eines Oligodendrogliom aus (16)

## Glioblastoma multiforme

### Makroskopie

- diffus infiltratives Wachstum
- „bunte“ Schnittfläche mit :
  - gelblichen Nekrosen
  - Blutungen
  - Grauweißes Tu-Gewebe
- Ausbreitung entlang intakter Myelinbahnen  
(charakteristische Schmetterlingsform bei balkenübergreifendem Wachstum)

### Mikroskopie

- Sehr hohe Mitoserate
- Zellpolymorphie:
  - Mehrkernige Riesenzellen
  - Kleinzellig-undifferenziert
- „Palisadenstellung“:
  - radiäre Anordnung von Tumorzellkernen um Nekrosen
- Ausgeprägte Gefäßproliferationen

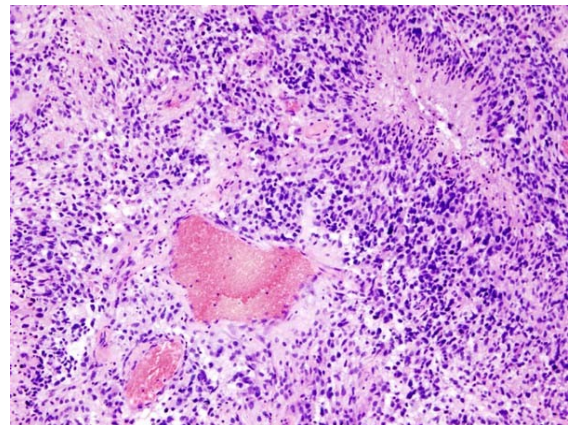
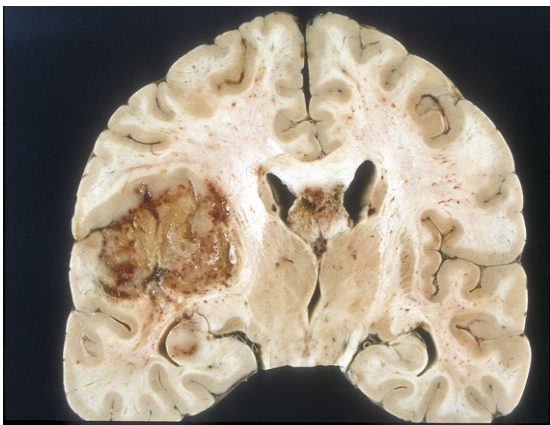


Abb. 3 - Makroskopie und Mikroskopie (H.-E.-Färbung) des GBM aus (17) , (18)

### 1.1.4. Symptomatik

Begründet durch die Mannigfaltigkeit der durch das Gehirn koordinierten Tätigkeiten ergeben sich unterschiedlichste Symptomatiken, die bei Patienten mit mG auftreten können. Eine Unterteilung dieser Ausfallserscheinungen lässt sich am besten nach der Lokalisation des Tumors durchführen, womit die Defizite den jeweiligen Regionen der Großhirnrinde und den von dort bzw. dorthin ziehenden Fasern entsprechen.

Des Weiteren kann man auch unspezifischere Symptome ausmachen, die vor allem durch den erhöhten Druck, der aufgrund des expansiven Prozesses in der räumlich begrenzten Schädelkalotte auftritt, und durch die hypersynchrone Erregung der Nervenzellen, hervorgerufen werden.

Für ersteres sprechen Kopfschmerzen, die bei den meisten Patienten zu den ersten Symptomen gehören. Durch den Tumor selbst entsteht dabei oft zusätzlich ein periläsionelles Ödem, das durch seine Ausbreitung noch weiteren Platzmangel nach sich zieht und die Tatsache erklärt, dass eine Linderung dieses Kopfschmerztypus meist am besten durch Cortison gelingt; aber auch eine konventionelle Behandlung mit NSAR oder vergleichbarem kann durch die vasokonstriktorische Wirkung auf die Hirnarteriolen schon oft zu einer ausreichenden Verbesserung führen (19). Weniger häufig kann eine zusätzliche Erhöhung des intrakraniellen Druckes auch einen Verschluss der Liquorwege, hier insbesondere bei den Übergängen der einzelnen Ventrikel ineinander, als Ursache haben. Das Resultat aus kontinuierlicher Neubildung von Hirnwasser und mangelnder Abflussmöglichkeit ist somit eine Ausweitung der Liquorräume, ein Hydrocephalus occlusus, der weiters zu Pathologien wie etwa atrophisierenden Effekten des Hirnmantels und Einklemmungen (Herniationen) von Gehirnteilen unter anatomischen Strukturen wie dem Tentorium führen kann.

Bei zweiterem spricht man von hirntumorinduzierter Epilepsie, die oft (je nach Datenlage 20 – 80 %) ein Primärsymptom eines Glioms darstellt. Hierbei sind Gliome niedriger Malignität stärker epileptogen als solche, die als hochgradig maligne eingestuft werden (20). Auslösende Faktoren für diese epileptischen Anfälle sind meist die bereits oben erwähnten raumfordernden Prozesse, insbesondere, wenn diese in mesiotemporalen oder zentralen Regionen lokalisiert sind (19).

Durch die bereits 1909 von Korbinian Brodmann durchgeführten Untersuchungen konnte die Zuordnung der Areale der Großhirnrinde und ihrer Verbindungsbahnen katalogisiert werden (21). Es erscheint daher logisch, dass pathologische Prozesse räumlicher Ausbreitung einen Funktionsverlust der dort lokalisierten cerebralen Fähigkeiten nach sich ziehen. So lassen sich Rückschlüsse aus der Symptomatik auf den Ort des Geschehens ziehen, und es kann somit eine gezieltere Diagnostik betrieben werden. Beispielsweise können Veränderungen

der Persönlichkeit eines Erkrankten auf ein frontotemporales, Gesichtsfeldausfälle hingegen eher auf ein okzipitales tumoröses Wachstum zurückgeführt werden. Eine weitere Unterscheidung lässt sich gemäß der Art der kortikalen Bahnen treffen: Ausfälle, die die Motorik des Patienten beeinträchtigen, betreffen efferente Tractus; afferente hingegen führen zu Parästhesien, Gefühlsstörungen wie Kribbeln, Stechen oder komplettem Sensibilitätsverlust.

Eine Übersicht über Lokalisation und spezifische Ausfallsymptome findet sich in Tabelle 4.

Lokalisation des Tumors	Spezifische Ausfall- / Mangelerscheinungen
Frontallappen	Gedächtnisstörungen, Persönlichkeitsveränderung, Apathie, Gangunsicherheiten, Urininkontinenz
Gyrus praecentralis und frontales Augenfeld	Kontralaterale Hemiparese, motorische Anfälle, Paresen der Augenmuskeln, Blicksakkaden
Parietallappen	Anosognosie, Sprach- und Rechenprobleme, Hemihypästhesie, Hemineglect
Okzipitallappen	Sehstörungen, homonyme Hemianopsie
Temporallappen	Fokal epileptische Anfälle, Sprachverständnisprobleme
Thalamus	Sensibilitätsstörungen, Hemiparese, Gesichtsfeldausfall
Hirnstamm	Morgendliches Erbrechen, unkoordinierter Gang, Schluckstörungen, Hirnnervenausfälle, Doppelbilder
Kleinhirn	Koordinations- und Sprachprobleme, schwerfälliger Gang, Tremor
Hypothalamus / Hypophyse	Bitemporale Hemianopsie, überschießende oder verminderte Hormonausschüttung (Endokrinopathie), Störung von Temperaturkontrolle / Durstempfinden
Basalganglien	Hemiarese, -plegie

Tabelle 4 - Symptomatik in Bezug auf Tumorlokalisation, adaptiert nach (7) und (22)

### 1.1.5. Diagnostik

Die Diagnostik beim Verdacht auf eine Expansion im Bereich des Gehirns bzw. die Abklärung von Symptomen, die dies vermuten lassen, folgt einem festgelegten

Schema, das eine möglichst genaue und sichere Diagnosefindung ermöglichen soll. Dieses beginnt mit einer exakten

#### *Anamnese:*

Im Patientengespräch sollte das Augenmerk auf die Symptome und deren Entwicklung gelegt werden, da diese schon wertvolle Aufschlüsse über Lokalisation und Progression geben können (s.o.). Des Weiteren sollte auch, gerade im Blick auf die folgende Behandlung schon frühzeitig eine Evaluierung von Risikofaktoren durchgeführt werden, da z.B. eine verminderte Immunkompetenz zusätzlicher Beachtung in der späteren Therapie bedarf bzw. dies für die Beurteilung eventueller nicht-tumoröser Differentialdiagnosen elementar sein kann. Eine dem Patienten nahestehende Vertrauensperson sollte stets in das Gespräch mit einbezogen werden (Fremdanamnese), da insbesondere Persönlichkeitsveränderungen vom Patienten selbst meist nicht bemerkt werden und somit auch nicht objektiviert werden könnten. Der nächste Schritt ist die

#### *Klinische Untersuchung:*

Diese sollte, grob gesehen, in drei Schritten vollführt werden:

1. **Klinisch-internistisch:** Hierbei besteht der Informationsgewinn einestteils in der Abgrenzung einer primär cerebralen Läsion von einer sekundären, die sich als Metastase eines anderen Tumors im Gehirn angesiedelt hat. Andererseits dient diese Examination der Beurteilung der Operationsfähigkeit des Patienten.
2. **Klinisch-neurologisch:** Gemäß des neurologischen Status werden die Ausfallserscheinungen vor Beginn der Therapie festgehalten, um später die Progression oder im günstigeren Falle die Regression ebenjener verfolgen zu können. Somit können Effizienz sowie Nebenwirkungen der Interventionen evaluiert werden. Standardmäßig wird der Zustand des Patienten hierbei mittels Karnofsky-Index beschrieben.
3. **Neuropsychologisch:** Die Testung des Patienten hinsichtlich seiner psychischen Ressourcen stellt einen neueren Zugangsweg zum bio-psycho-sozialen Bild der Gesamtheit von Krankheit dar. Sie sollte in Zukunft öfters durchgeführt werden (23).

### *Neuroradiologische Diagnostik:*

Im Bereich der apparativ-bildgebenden Diagnostik stehen insbesondere die Computer-Tomographie (CT) und die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Verfügung, wobei die MRT aufgrund der höheren Detailgenauigkeit und der Strahlenfreiheit der Untersuchung die Methode der Wahl ist, so nicht Kontraindikationen, wie beispielsweise ein Herzschrittmacher, bestehen. Die CT hat einen Vorteil im Nachweis intrazerebraler Verkalkungen, die in MRT-Bildern schwieriger detektabel sind, aber differentialdiagnostisch von großer Bedeutung sein können. Beide Untersuchungsmethoden lassen durch Applikation von Kontrastmitteln noch genauere Ansichten zu und bieten darüber hinaus auch die Möglichkeit der Angiographie. (24)

In Ergänzung zu CT und MRT bieten moderne klinische Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Single-Photone-Emission-Computed-Tomography (SPECT) zusätzliche Untersuchungsmethoden, die sich derzeit aber größtenteils noch im wissenschaftlich-experimentellen Stadium befinden. So lassen sich beispielsweise die Begrenzungen eines Tumors mittels radioaktiv markierter Aminosäuren in der PET bzw. SPECT im Zusammenspiel mit der MRT deutlicher lokalisieren als zuvor (25).

### *Weitere:*

Zur differentialdiagnostischen Abklärung eines expansiven Progresses kann die *Liquordiagnostik* eingesetzt werden, sofern die Lumbalpunktion nicht durch erhöhten Hirndruck kontraindiziert ist; mögliche DD hierbei sind: entzündlich bedingter Hirnabszess, primär zerebrales Lymphom bzw. Überprüfung einer Liquoraussaat maligner Zellen. Zur Objektivierung von Krampfanfällen bzw. Krampfbereitschaft kann das *EEG* zum Einsatz kommen. Die endgültige histologische Diagnose bedarf der Akquise einer Gewebeprobe; da diese *Biopsie* im Zusammenhang mit dem operativen Eingriff geschieht, wird dies später nachfolgend beschrieben.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Abfolge der Untersuchungen, wie diese von der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. empfohlen wird, gibt Abbildung 4.

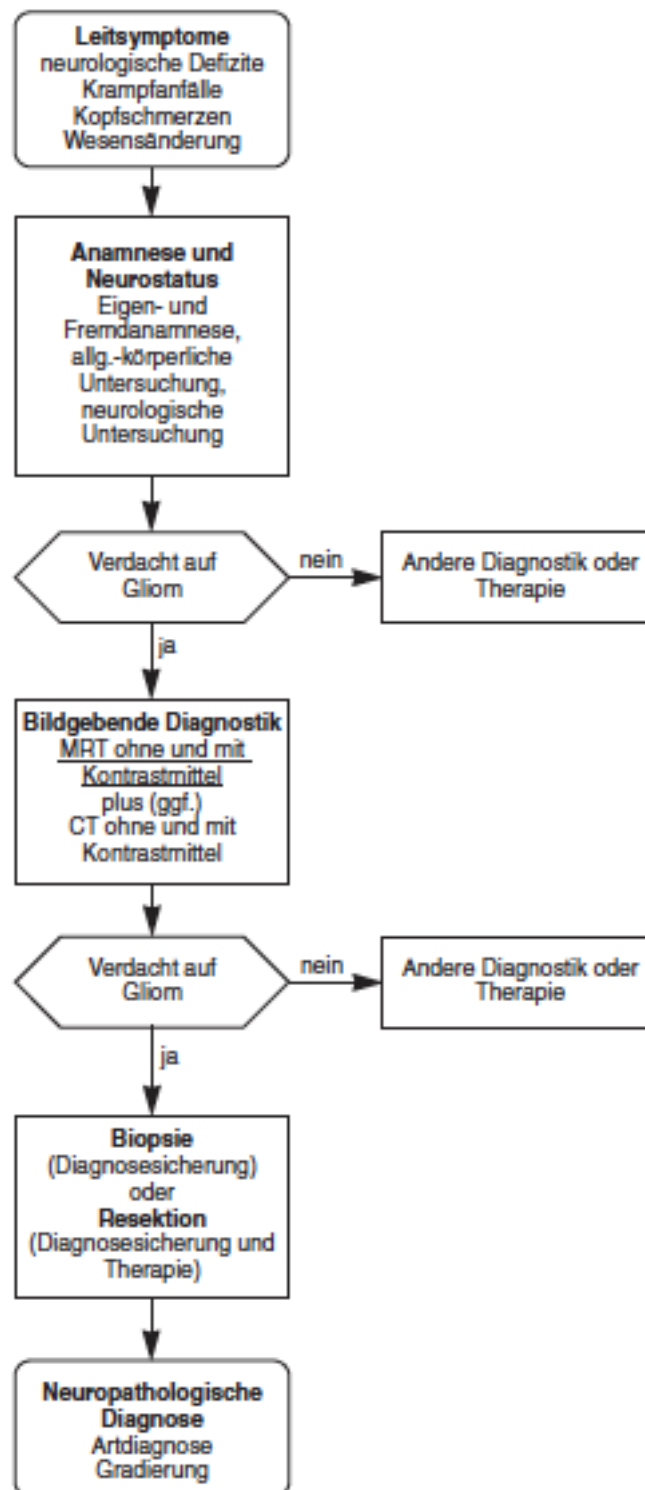


Abb. 4 - Diagnosealgorithmus für mG, nach (24)

### 1.1.6. Prognose

Durch die diffus infiltrative Komponente und die schnellen Zellteilungszyklen stellen maligne Astrozytome und Oligodendrogliome eine sehr bösartige und rapide voranschreitende Gruppe innerhalb der intrakraniellen Neoplasien dar. Je nach Fortschritt des Prozesses der tumorös-degenerativen Umwandlung ergibt sich daher eine unterschiedliche Überlebenszeit, die dem Patienten im statistischen Mittel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch bleibt:

Für WHO-Grad III Tumore kann diese als etwa 3,5 bis 5 Jahre, für das GBM (WHO-Grad IV) mit 3 Monaten bis zu einem Jahr angegeben werden (7), (14).

Ebenso variiert die standardmäßig angegebene Fünf-Jahres-Überlebens-Rate (5 JÜR) von Entität zu Entität, siehe hierzu Abbildung 5.

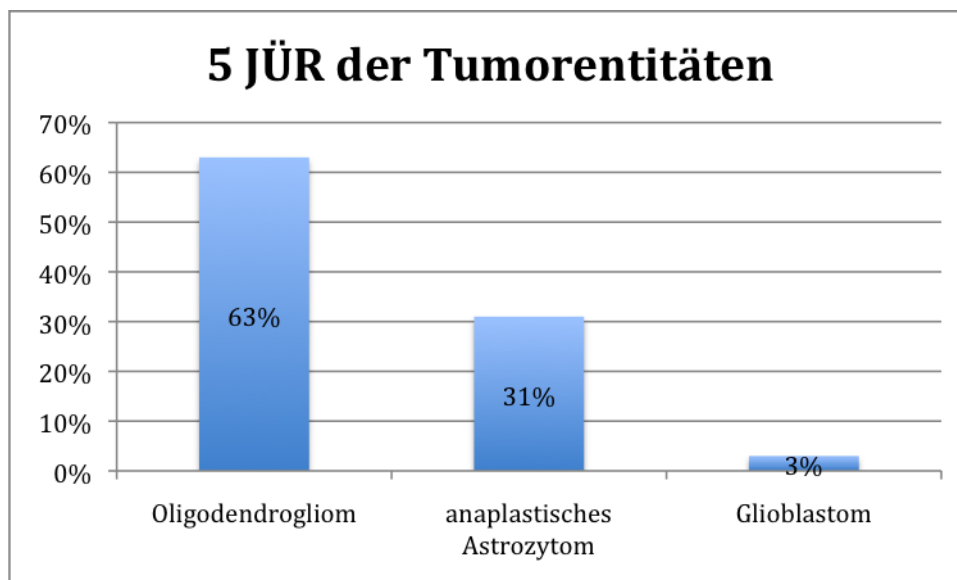


Abb. 5 - Fünf-Jahres-Überleben nach (14)

Dass die Prognose der Erkrankung eng mit der histopathologischen Diagnose verbunden ist, ist somit unbestritten. Neuere Forschungsergebnisse zeigen aber auf, dass es noch weitere prädiktive Faktoren gibt, die, besonders innerhalb einer bestimmten Tumorentität, weitreichende Variationen der Überlebensdauer und auch des Überlebens ohne Krankheitsfortschritt (Progression free survival = PFS) bedingen können; diese sind einesteils beim Patienten selbst zu finden, andererseits in der molekularbiologischen Struktur des Tumorgewebes; dies ist entweder mittels Testung am OP-Präparat, oder in speziellen bildgebenden Verfahren (z.B. PET), erkennbar.

### *Prognostisch günstige Faktoren – Patient*

Jüngerer Alter, hoher Karnofsky Index (sowohl zu Beginn als auch unter Therapie), geringere Kortison-Bedürftigkeit bzw. –Medikation (26). Des Weiteren spielt eine Rolle, ob der Tumor nur an einer Stelle im Gehirn lokalisiert ist (unifokal) und ob dieser einer Radikaloperation unterzogen werden konnte oder nur biopsiert wurde (27).

### *Prognostisch günstige Faktoren – Molekularbiologie*

Im entarteten Gewebe des Gehirns finden sich viele Veränderungen auf molekularer Ebene, die derzeit noch Gegenstand vielfältiger Untersuchungen sind. Deswegen kann hier nur auf einige wenige Faktoren exemplarisch eingegangen werden. Als wichtigster prognostischer Faktor im Zusammenhang mit der Therapie der mG wird derzeit die Hypermethylierung des Promotors des Gens für die Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) gewertet. Die Bildung des MGMT wird durch Methylierung verhindert und das Gen kann somit seiner Aufgabe, der Reparatur von Schäden auf der DNA, nicht mehr nachkommen. Reparaturen (induzierter) Beschädigungen der tumoreigenen DNA unterbleiben, die Tumorzellen sterben ab. Insbesondere in Kombination mit der Chemotherapie durch Temozolomide (s.u.) stellt dies einen entscheidenden Vorteil dar (28), (29).

In der PET lassen sich die Tumorentitäten anhand ihres Stoffwechsels unterscheiden und so als hyper- und hypometabol klassifizieren. Alavi et al. konnten dabei nachweisen, dass jene Patienten mit Tumoren, die sich durch verringerten Stoffwechsel auszeichneten, ein Überlebensvorteil von mehreren Monaten gegenüber der Vergleichsgruppe mit hypermetabolen Tumoren hatten (30).

Die Hochregulation bzw. Mutation des Epidermal-Growth-Factor-Receptor ist eine von verschiedenen Tumorarten genutzte Möglichkeit, das eigene Wachstum zu beschleunigen und Metastasierung voran zu treiben. Insofern stellt es einen günstigen prognostischen Faktor dar, wenn solche Mutanten nicht nachgewiesen werden können.

Für ein günstiges Outcome spricht ebenso eine Deletion der Chromosomen-Region 1p und 19q; hierbei stellte sich ein verbessertes Ansprechen gegenüber bestimmten Chemotherapeutika heraus (31).

## 1.2. Therapiekonzepte

Im Hinblick auf das bösartige Wachstum und die dadurch bedingte, meist sehr ungünstige Prognose, ist es notwendig, für die Therapie der mG sich aller vorhandenen Behandlungskonzepte zu bedienen, also die Versorgung des Patienten auf multimodaler, fächerübergreifender Ebene zu gestalten und für eine gute Abstimmung der einzelnen Schritte unter- bzw. nacheinander zu sorgen. Die drei übergeordneten Disziplinen sind hierbei die operative Tätigkeit im Sinne der Entfernung des Gewächses, die nachfolgende radioonkologische Behandlung und ein breitgefächertes und kontinuierlich zunehmendes Spektrum an medikamentösen Therapien, die derzeit den Hauptgegenstand der medizinischen Forschung in diesem Bereich darstellt. Da hochspezifische medizinisch-infrastrukturelle Einheiten, also Großgeräte wie Linearbeschleuniger oder Fachabteilungen wie die der Neurochirurgie, die zur interdisziplinären Behandlung maligner Gliome benötigt werden, nicht überall verfügbar sind, muss jene an speziellen Zentren, die meist den dort ansässigen Universitäten angeschlossen sind (Universitätskliniken) oder an großen, überregionalen Krankenhäusern (Landeskliniken etc.) durchgeführt werden. Therapie und Outcome sind dabei auch Gegenstand ständiger Beobachtung und Verbesserungsbestrebungen; deswegen wird dort im Zusammenhang mit klinischen Studien jeder Einzelfall auch dorthingehend erfasst, Konsequenzen aus dem Vorgehen und dessen Erfolg für die zukünftigen Patienten zu ziehen.

### 1.2.1. Operative Therapie – Neurochirurgischer Eingriff

Als am längsten bekannte kausale Therapie stellt sich die operative Entfernung des Tumors dar. Wie bei den meisten anderen malignen Erkrankungen ist es ein elementares Bestreben, das entartete Gewebe vom noch gesunden zu trennen und dies möglichst in toto aus dem menschlichen Organismus zu entfernen. In Gegensatz zu den meisten anderen Tumoren ergeben sich jedoch schon bei der Konzeption der Operation zwei Unterschiede:

Zum Einen besteht bei malignen gliomatösen Wucherungen im Gehirn die Indikation zur *sofortigen* Entfernung, verglichen zu vielen anderen Malignomen,

die primär chemo- oder auch strahlentherapeutisch anbehandelt werden, um eine Größenreduktion zu induzieren. Bei mG, insbesondere bei GBM ist dies aufgrund der meist kurzen Anamnese und des rapiden Voranschreitens nicht sinnvoll.

Zum Anderen ist man bei nicht zerebralen Tumoren bestrebt, diese mit einem gewissen Sicherheitssaum (z.T. im Zentimeterbereich) „im Gesunden“ zu entfernen; eine über den maligne transformierten Gehirnbereich hinausgehende Resektion stünde im dringenden Verdacht, das Gehirn noch funktionellen Gewebes zu berauben und somit eine erhöhte neurologische Morbidität herbei zu führen. Dem steht nicht entgegen, dass das Ziel einer als „totalen Resektion“ geplanten Operation die Entfernung des gesamten Tumors sein sollte.

Die Totalität der Resektion stellt sich als ein Hauptfaktor für den Überlebenszeitraum des Patienten und auch seine persönliche Selbständigkeit dar. Gemäß Ammarati et al. überleben nahezu 100% der Patienten mit totaler Resektion die ersten 20 Wochen nach Diagnose, hingegen nur 80% derer, bei denen der Tumor subtotal reseziert wurde. Noch deutlicher fällt die Diskrepanz auf bei den Werten für 60 Wochen nach Diagnose: 65% zu 20%. Daten gemäß Grafik aus (32).

#### **1.2.1.1. Mikrochirurgie**

Der mikrochirurgische Eingriff stellt heute bei diffus infiltrierenden Gliomen die beste Möglichkeit dar, den Tumor bzw., so dies nicht in toto gelingt, einen Großteil davon, zu entfernen. Diese Intervention wird aber nicht als kurativ, sondern als palliativ gewertet, da versprengte Tumorzellen oft noch entfernt von der Lokalisation des Tumors nachgewiesen werden konnten. Somit stellt die Entfernung eine Entlastung des Gehirns sowie eine Reduktion der Tumorzellzahl dar, und nicht zuletzt ist sie die Grundlage für die endgültigen histopathologischen und molekularbiologischen Untersuchungen, die für den weiteren Therapiefortgang elementar sind. Die Durchführung erfolgt, nach Überprüfung der Lokalisation und Größe des Tumors, sowie der Einschätzung des Zustandes des Patienten (Alter < 70, Karnofsky-Index >70), durch eine der Tumorgöße angepasste Kraniotomie. Generell ist die operative Intervention mit Eröffnung der

Schädelkalotte erst indiziert, so der Tumor sich als symptomatisch gezeigt hat; Zufallsbefunde sollten demnach kontrolliert und überwacht werden (33).

Die Durchführung solch komplizierter Eingriffe ist durch Entwicklung moderner technischer Hilfsmittel sicherer und effizienter geworden; Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die wichtigsten jener Geräte und ihre Funktion.

Gerät	Funktion / Vorteil
Operationsmikroskop	Vergrößerung, verbesserte Ausleuchtung des OP-Gebietes; Lichtfilter für Fluoreszenzbetrachtungen
Ultraschallaspirator	Leichte Auflösung und Absaugen des Tumorgewebes
Neuronavigation	Errechnung der Lokalisation von Tumor und Gerätschaften aus präoperativen MRT/CT-Bildern
Neuro- / Sprachmonitoring	Intraoperative Überwachung eloquenter Areale durch Aufzeichnung direkt kortikal evorzierter Potentiale mittels EMG, bzw. Sprachäußerungen des Patienten in temporärer Lokalanästhesie („Wach-OP“) (34)
Mapping	Präoperative Bestimmung von eloquenten Arealen (Sprache, Motorik, Sensibilität) mittels funktioneller MRT oder DTI fibre tracking
Intraoperative Bildgebung	Lokalisations- und Resektionskontrolle mittels Sonographie (am häufigsten), MRT oder CT
Neuroendoskopie	Endoskopische Intervention besonders im Bereich der Sella-Region und der Schädelbasis
Fluoreszenzgesteuerte Resektion	Nach oraler Applikation von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA): Transformation durch die Tumorzellen in fluoreszierendes Protoporphyrin IX → visuelle Abgrenzbarkeit des Tumors vom gesunden Gewebe

**Tabelle 5 - Übersicht neurochirurgischer Geräte und ihrer Funktion, erstellt gemäß (33)**

Insbesondere die letzterwähnte Methode hat einen durchschlagenden Impact auf die Prognose der Patienten: es zeigte sich eine Verdoppelung der Patienten mit 6-Monats PFS gegenüber jenen, die einer konventionell durchgeführten Resektion zugeführt wurden (35). Ebenso scheint sich der Einsatz des intraoperativen MRT, das an immer mehr Standorten verfügbar wird, in Bezug auf Resektionsgenauigkeit und somit postoperativen Outcome, bezahlt zu machen (36).

### 1.2.1.2. Stereotaktische Biopsie

Im Gegensatz zur mikrochirurgischen Intervention stellt die stereotaktische Biopsie keinen Versuch der kompletten Entfernung des Krebsgewebes dar, sondern beschränkt ihre Berechtigung allein durch das Erlangen von Gewebeproben, Biopsien, die wiederum der Pathologie und Mikrobiologie zugeführt werden. Die Indikation ist nur gestellt, so sich eine Operation, aufgrund der Lokalisation in höchst sensitivem Gewebe (z.B. Basalganglien oder Hirnstamm), verbietet. Dies impliziert gleichzeitig die Notwendigkeit eines höchst akkuraten Zuganges zum Biopsiegebiet, da sonst auch hierbei unwiederbringliche Schäden dem Gehirn beigebracht werden können. Mittels vorheriger CT- / MRT-Planung lassen sich die Zugangswege und etwaige Schwierigkeiten (Gefäße, Liquorzisternen) ausmachen und umgehen; die notwendige Genauigkeit wird mittels eines stereotaktischen Ringes (siehe Abb. 6) erreicht, der mit vier Dornen am Kopf des Patienten fixiert wird. Die Treffsicherheit liegt so, laut (37), bei 98%.



Abb. 6 - stereotaktische Biopsie, Bild aus (38)

### 1.2.1.3. Radiochirurgie

Ein Bindeglied zwischen chirurgischem Eingriff und radioonkologischer Therapie stellt die auch als „unblutige Chirurgie“ bezeichnete Radiochirurgie dar. Einesteils kann sie der chirurgischen Seite zugeordnet werden, da die Intervention einzeitig und dies meist auch von einem in Radiochirurgie ausgebildeten Neurochirurgen durchgeführt wird. Allerdings kommt es zu keiner Eröffnung des Schädels, und des Arztes Werkzeug ist nicht das Skalpell, sondern eine einmalige hohe Strahlendosis, die wiederum stereotaktisch nach einem vorher genau berechneten Schema nach dem Konvergenzprinzip appliziert wird. Die Einmaligkeit der Strahlenbehandlung führt durch eine höhere relative Wirksamkeit, als dies bei fraktionierter Bestrahlung der Fall ist, zu Inaktivierung und Nekrosebildung im Zielvolumen, dem Tumor, unter Schonung des umgebenden Gewebes. Vorbedingung ist ein relativ kleiner, umschriebener Tumor, was somit die Anwendbarkeit bei mG auf einen geringen Anteil der Patienten beschränkt. Geräte sind das nach seinem Erfinder, dem schwedischen Neurochirurgen Leksell, benannte Gamma-Knife, sowie als neuere Entwicklung das Cyber-Knife, das, durch Robotik unterstützt, Anwendungen an bewegtem Gewebe möglich macht (39). Neu entwickelt wurden Geräte, die die Möglichkeiten von Radiotherapie und Radiochirurgie vereinen. Linearbeschleuniger dieser Art (z.B. Novalis TX ®) können das Gamma-Knife ersetzen und ebenso konventionelle Bestrahlungen durchführen; ein derartiges Gerät wurde vor kurzem am Studienort in Graz in Betrieb genommen.

### 1.2.2. Radioonkologische Therapie – Bestrahlung

Als zweites großes Standbein bei der Therapie der mG gilt die Anwendung ionisierender Strahlung, deren Ziel es ist, das tumoröse Erbgut zu zerstören und somit die entarteten Zellen, die nach der Operation noch im Gehirn verblieben sind, zu eliminieren. Da Tumorzellen eine erhöhte Replikationsrate besitzen, befinden sie sich öfters in der Mitose, jenem besonders strahlensensiblen Zellzyklusabschnitt, in dem sich die Zelle teilt und ihre DNA ungeschützt vorliegt. Diese Schädigung der Erbsubstanz führt sodann zum Absterben der jeweiligen

Zelle. Hierbei muss in Kauf genommen werden, dass auch nicht maligne Zellen, die in der Teilung begriffen sind, geschädigt werden, was die Hauptnebenwirkung der Radiatio darstellt. Kurz- und mittelfristige Schäden stellen meist kein großes Problem dar, größere Radionekroseherde als Langzeitfolge sind hingegen irreversibel und deswegen gefürchtet; sie treten in etwa 5% der Fälle fünf Jahre nach Radiatio mit Standardstrahlendosis (s.u.) auf und sind in der Bildgebung oft schwerlich von einer Tumorprogression zu unterscheiden (40). Tabelle 6 gibt, in Zeiträume unterteilt, einen Überblick über diese und sonstige Nebenwirkungen der Strahlentherapie mit besonderem Bezug auf das Nervensystem.

Zeitraum	Nebenwirkung
Akut	Hirnödem mit konsekutiver Verstärkung der Tumorsymptomatik <i>reversibel</i>
Subakut	Leukenzephalopathie Somnolenzsyndrom Parästhesien <i>Partiell reversibel</i>
chronisch	Radiogene Nekrosen des Nervengewebes: Paresen Epilepsie Intelligenzdefekte <i>irreversibel</i>

**Tabelle 6 - Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf das Nervensystem nach (41)**

Für die Applikation von Strahlung gibt es grob gesprochen zwei Möglichkeiten: von außen oder direkt von innen.

#### *Externe Bestrahlung – Linearbeschleuniger*

Die Bestrahlung mittels einer externen Photonenquelle zählt als Standard-Therapie zum state of the art Vorgehen; sie macht, nach einer etwa zweiwöchigen, postoperativen Wundheilungsphase, zumeist den zweiten Schritt im Interventions-Regime aus. (Selten wird die Radiation primär eingesetzt, beispielsweise bei nicht operablen Patienten oder diffuser Tumorausbreitung wie etwa im Rahmen einer Gliomatosis cerebri.) Abhängig von Tumorage und Größe werden sog. „shrinking fields“, zu deutsch etwa „Schrumpffelder“, nach genauer, vorhergehender dreidimensionaler Bestrahlungsplanung, auf das Zielvolumen,

d.h. den Tumor und einen Sicherheitssaum, gerichtet; hierbei ist der Kopf des Patienten mittels Kopfmassage fest mit dem Behandlungstisch verbunden, um die exakte Lokalisation zu gewährleisten. Wichtig zur Vermeidung von Spätschäden ist die Fraktionierung, also Aufteilung, der Energiedosis. Das Maximum von 60 Gy wird dabei in Einzelsitzung zu 1,8 bis 2 Gy an fünf Tagen in der Woche appliziert. Diese Dosis wurde schon 1979 von Walker et al. als diejenige mit dem besten Ergebnis in Bezug auf das Überleben aufgeführt: Gegenüber unbestrahlten Vergleichspatienten (OS = 18 Wochen) wiesen in dieser Art Bestrahlte mit einem OS von 42 Wochen eine mehr als verdoppelte Überlebensdauer auf (42).

Bei geschwächten Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung kann dieses Regime zu Gunsten kürzerer Dauer so verändert werden, dass höhere Einzeldosen weniger oft Anwendung finden, was so zu einer insgesamt geringeren Gesamtdosis führt (43) (z.B. 14 Anwendungen à 3 Gy; Gesamtdosis 42 Gy). Als Zusatzmedikation unter Radiatio wird bei vielen Patienten der Einsatz von Corticosteroiden nötig.

#### *Internisierte Strahlenquelle – Radioimmuntherapie / Brachytherapie*

Einen relativ neuen Ansatz stellt die *Radioimmuntherapie* dar, bei der im Rahmen der operativen Sanierung ein Ommaya-Reservoir angebracht wird. Über dieses kann ein monoklonaler Antikörper, der mit einer radioaktiven Substanz versehen ist (zumeist Iod<sup>131</sup>) eingeleitet werden. Das spezifische Ziel-Antigen, Tenascin C, wird nur von entarteten Zellen exprimiert; die den Antigen-Antikörper tragende Tumorzelle wird selektiv zerstört. Besonders vorteilhaft daran ist, dass der Antikörper durch das Ödem periläsionell ausgeschwemmt wird und er somit auch peripher bereits vorhandene, meist in der Bildgebung nicht erkennbare Tumornester mitbehandelt (44).

Eine weitere, jedoch eher für niedriggradige Gliome anwendbare Kombination stellt die stereotaktische Einbringung von radioaktiven Isotopen in das Tumorgewebe dar (*Brachytherapie*), was den chirurgischen Vorteil der präzisen Lokalisation mit dem der protrahierten Strahlungsapplikationsdauer verbindet. Am Tumorrand wird somit eine Strahlendosis von etwa 50-70 Gy erreicht, was zur Abtötung der wuchernden Zellen führt; außerhalb sichert ein steiler Dosisabfall die Schonung gesunden Gehirngewebes (45).

### 1.2.3. Medikamentös-Zytostatische Therapie – Chemotherapie

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit mG stellt die Behandlungsform dar, in der in den letzten Jahren die meisten klinischen Studien durchgeführt worden sind. Durch die Kombinierbarkeit einzelner Präparate ergibt sich eine Vielzahl von Studien, deren Outcome sich teilweise als hochrelevant für das Überleben der Tumorpatienten erwiesen und andere, die, neben dem Fehlen von positiven Aspekten für den Einzelnen, nur eine erhöhte Toxizität aufwiesen. Einen Wendepunkt im medikamentösen Therapieregime stellte im Jahr 1999 das Chemotherapeutikum Temozolomide dar, das sich als hochsignifikant im Bezug auf Verlängerung des Überlebens (Overall Survival = OS) sowie der Zeit bis zum Voranschreiten der Krankheit (Progression Free Survival = PFS) erwies. Auf dieses soll daher im Folgenden als erstes und am detailliertesten eingegangen werden. Das bis dahin am meisten verwendete Therapie-Schema nach Levin (PCV), wird im Anschluss daran überblicksweise dargestellt. Dass die Anstrengungen zur Entwicklung neuer Therapien nach der Markteinführung von Temodal® fortgeführt worden sind, ist in gewissem Maße selbsterklärend; insofern soll auch über diese neuen, größtenteils noch in klinischer Erprobung befindlichen Medikamente am Ende des Kapitels ein Abriss gegeben werden, ohne natürlich dabei den Anspruch auf Vollständigkeit erheben zu können.

#### 1.2.3.1. Temozolomid – Temodal®

Das Chemotherapeutikum Temozolomide (TMZ) wurde in den späten neunziger Jahren des vergangenen Jahrtausends im Englischen Birmingham an der Aston University von einer Gruppe um Malcolm Stevens entwickelt und wurde in Europa Anfang des 21. Jahrhunderts verfügbar. Als Derivat des Imidazotetrazin gehört es zur zytostatischen Gruppe der Alkylantien; es erreicht durch seine Lipophilie eine relativ gute Liquorgängigkeit und eignet sich dementsprechend besonders für den Einsatz bei malignen Hirntumoren, wobei es auch immer mehr als interessante Therapieoption bereits bei niedriggradigen Gliomen beobachtet wird (46). Ein weiterer positiver Wirkeffekt von Temodal® ist in der Behandlung von malignen Melanomen.

Alkylantien fügen der Base Guanin in der menschlichen DNA eine Alkyl-Gruppe an; dies geschieht während der Replikationsphase der Zelle und somit erklärt sich durch die erhöhte Proliferation von Tumorzellen deren verstärkte Sensibilität gegenüber Erbgutveränderungen. Derartig veränderte Nukleinsäuren verursachen Fehler in der Proteinbildung, die schlussendlich zum Tod der Zelle führen.

Da Fehler im Aufbau der DNA auch ohne medikamentöses Zutun öfters vorkommen, besitzt jede Zelle von Natur aus mehrere Reparaturmechanismen, die in gesunden Zellen gute Dienste leisten, um nachfolgende Schäden zu verhindern. Dieser Mechanismus ist in manchen Tumorzellen erhalten geblieben, was zur (teilweisen) Korrektur und somit Inaktivierung des Chemotherapeutikums führt. Das hierfür verantwortliche Enzym, die O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT), stellt einen zentralen Punkt für die Wirksamkeit von TMZ dar; Studien zeigen ein weit verbessertes Ansprechen des tumorösen Gewebes auf das Alkylans, wenn der Promotor der MGMT – durch Methylierung – inaktiviert wurde; somit ist auch der Anreiz gegeben, Medikamente zu finden, die diese Inaktivierung künstlich herbeiführen können (47).

Als grundlegender Wegbereiter der Temodal® - Therapie sei hier Roger Stupp erwähnt, der mit der – meist einfach nach ihm benannten – „Stupp-Studie“ erst die Sicherheit des Medikamentes nachwies (48) und nachfolgend den positiven Effekt bezüglich Überleben nach zwei und weiters noch fünf Jahren als deutlich signifikant herausstellen konnte (49), (50).

Die Stupp-Studie im Überblick:		
573 Patienten mit neudiagnostiziertem GBM aus 85 Zentren		
Vergleichsgruppen: Radiotherapie + TMZ (conc. + adj.) vs. Radiotherapie mono		
Medianes Überleben (Monate)	14,6	12,1
2 JÜR (%)	26,5	10,4
5 JÜR (%)	9,8	1,9
Feststellung 1: Stärkster prädiktiver Faktor für den Erfolg der Therapie ist der Status der MGMT (positiv: methyliert)		
Feststellung 2: Sicherheit gewährleistet, häufigste Nebenwirkungen: Neutropenie und Thrombozytopenie in ca. 6% der Fälle		

**Abb. 7 - Die Stupp-Studie und ihre Kernaussage (48), (49), (50)**

Diese positiven Ergebnisse konnten auch in weiteren klinischen Studien bestätigt werden. Das Schema, TMZ gleichzeitig zur, also concomitant, und mindestens 6 Monate nach der Bestrahlung zu verabreichen, hat sich gegenüber der Applikation ausschließlich nach der Radiatio ebenfalls als signifikant lebensverlängernd erwiesen, wobei man mutmaßt, dass dies besonders von einer strahlensensibilisierenden Wirkung von TMZ ausgeht (51).

Somit gestaltet sich die angeratene Therapie wie folgt: 75 mg TMZ / m<sup>2</sup> KO / d

Während der Bestrahlung 7x / Woche

Für sechs Monate danach 5x / Woche

Generell wird die Behandlung älterer Patienten als problematischer angesehen, als jene der unter 70-Jährigen; in Bezug auf TMZ konnte jedoch auch in dieser Untergruppe von Patienten ein deutliches Profitieren gezeigt werden, so das Medikament concomitant und adjuvant verabreicht wurde (52).

Ein Review im Auftrage der Cochrane Library wirft jedoch ein schwerwiegenderes Problem auf: Zwar konnten die positiven Ergebnisse zu OS und PFS, sowie Lebensqualität bestätigt werden, dies jedoch nur bei der Erstbehandlung von mG, nicht bei rezidivierender Erkrankung (53). Da dies mittlerweile ein bekanntes Problem ist, haben neue Studien Untersuchungen hierzu aufgenommen und investigieren dosisintensivierte (54) bzw. zeitlich abgeänderte (55) Schemata, um bei primären Therapie-Respondern auch im Rezidiv positiven Nutzen aus TMZ ziehen zu können. Ergebnisse dieser RESCUE- bzw. DIRECTOR- Studie stehen noch aus.

Zu den Nebenwirkungen von TMZ gehören: gastrointestinale Beschwerden, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, allergische Reaktion und Parästhesien (56).

#### **1.2.3.2. Nitrosoharnstoffe – PCV-Schema**

Vor der Entwicklung von Temozolomide galt das sog. PCV-Schema nach Levin als Standard-Therapie bei mG, Publikationen über diese Kombinations-Chemotherapie datieren meist noch von vor der Jahrtausendwende. Sie setzt sich aus drei Wirkstoffen zusammen (56):

*Procarbazin*: Lipophiles Alkylans, freigegeben 1969, heutzutage noch bei malignen Lymphomen in Verwendung. NW: Interstitielle Pneumonitis, allergische und toxische Hautausschläge

*Vincristin*: Spindelgift, Vincaalkaloid, hydrophil und somit schlecht ZNS-gängig; Wirkung vermutlich über Synchronisierung der Tumorzellen und dadurch Verbesserung der Wirksamkeit der beiden anderen Medikamente. NW: peripher neurotoxisch.

*Lomustine (CCNU)*: Lipophiles Alkylans, aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe. NW: Myelotoxizität

Zur Wirksamkeit des PCV-Schemas gibt es unterschiedliche, jedoch allesamt nicht besonders zufriedenstellende Angaben in der Literatur; während manche Autoren von geringer Steigerung der Überlebensdauer sprechen (57), wird dies von anderen verneint und als einziger Effekt eine erhöhte Toxizität reklamiert (58). Eine Anwendung bei WHO Grad III Astrozytomen und Oligoastrozytomen wird von (59) als nicht empfehlenswert bezeichnet. Einzig als eine Art letzter Versuch wird PCV manchmal in der Rezidivtherapie von Gliomen eingesetzt (56).

Auch die beiden weiteren Nitrosoharnstoffe Nimustin (ACNU) und Carmustin (BCNU) finden keine Empfehlung, zumindest nicht als i.v. Gabe.

Eine Daseinsberechtigung für BCNU in der Gliomtherapie stellen die sog. „Gliadel Wafers“ dar, mit Carmustin getränkte Tupfer, die am Ende der Operation in die Resektionshöhle des Tumors eingebracht werden und dort lokal und kontinuierlich den Wirkstoff freisetzen. Ein Review im Auftrage der Cochrane Library zeigte als Ergebnis von über 500 damit versorgten Patienten eine Verlängerung des OS, unter gleichbleibender Lebensqualität. Jedoch trifft dies nur auf Primärbehandlungen zu; außerdem konnte die PFS nicht verlängert werden (60).

### **1.2.3.3. Ausblick**

Unter den neuesten Entwicklung auf dem Markt der medikamentösen Therapie der mG gibt es viele interessante und spannende, erfolgversprechende Interventionsideen, die schon in unterschiedlichen Phasen ihrer klinischen Erprobung begriffen sind. Am weitesten ist man hierbei bei der

Angiogenesehemmung: Tumorzellen sind durch ihre hohe Zellteilungsaktivität wahre Energievernichter. Sie sind folglich auf schnellen und ausreichend großen Antransport von Energieäquivalenten und auch Sauerstoff angewiesen. Dazu werden als „Infrastruktur“ Blutgefäße benötigt. Der latente Sauerstoffmangel in der tumorösen Läsion ist ein Triebmittel für die Aussprossung immer neuer und immer mehr, jedoch minderwertiger Gefäße. Auf molekularer Ebene geschieht diese Induktion durch eine Reihe von Signalkaskaden zwischen (veränderten) Rezeptoren und ihre Liganden. Hier bieten sich mehrere Angriffspunkte für eine Intervention

*Bevacizumab (Avastin ®)*: Ein monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Die Blockade des VEGF vermindert die Angio(neo)genese und schneidet so den Tumor von der Nährstoffversorgung ab.

*Irinotecan*: Ein Topoisomerase-I-Hemmer hat seinen Ansatzpunkt zwar nicht bei der Angiogenese, wird aber standardmäßig zusammen mit Bevacizumab verabreicht. Seine Funktion, die Entwicklung (unwinding) der DNA zu unterbinden, verhindert eine Proteinexpression und somit die Zellteilung.

Beide o.g. Wirkstoffe in Kombination zeigen eine hohe Ansprechrate bei mG (61) mit einem deutlich erhöhten PFS 6m (sechs monatiges Überleben ohne Voranschreiten der Erkrankung), diese wird mit bis zu 46% der Patienten angegeben (62).

*Cediranib*: Tyrosinkinaseinhibitor. Als Rezeptorantagonist an der intrazellulären VEGF-Komponente hat sich Cediranib schon als single agent als effektiv erwiesen. Auch in Kombination mit Bevacizumab wird es gut toleriert und hat über Manipulationen an undichten und aufgeweiteten Tumorgefäßen einen positiven Einfluss auf das peritumoröse Hirnödem und somit auf das Hirn und die damit vergesellschafteten Symptome. So kann es auch helfen, Cortison einzusparen (63), (64).

*Podophyllotoxinderivate*: VM 26 (Teniposide) und, aufgrund geringerer Lipophilität seltener verwendet VP 16 (Etoposide) sind Hemmer der Topoisomerase IIa; durch Teniposide wurde eine verbesserte Prognose bei GBM mit oligodendroglialer

Komponente festgestellt (65), allerdings ist der Benefit insgesamt, auch in Kombination mit z.B. ACNU eher mäßig (66).

Abschließend sei noch auf neue Methoden der direkten, intracerebralen Therapie verwiesen (67):

*Convection Enhanced Delivery (CED):* Sie ist eine Applikationsmethode, die, durch Mikropumpen unterstützt, die sonst sehr begrenzte Diffusionsstrecke von in die Resektionshöhle eingebrachten Chemotherapeutika erhöht. Dadurch können auch entferntere Tumornester erreicht werden. Mittels dieser Methode werden Versuche mit einer neuen Art von Chemotherapeutika durchgeführt:

*Toxin-Antikörper-Fusionsproteine:* Liganden für tumorspezifische Rezeptoren werden hierbei mit hochpotenten Toxinen, wie z.B. jenem des *Corynebacterium diphtheriae* gekoppelt. Erreichen die Liganden ihren Rezeptor, so führt die Toxizität zur Abtötung der Tumorzelle.

*Phototherapie:* Die bei den Operationsmethoden schon beschriebene Applikation von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) kann anderweitig zur direkten Elimination des Tumorgewebes genutzt werden. Durch das gebildete Protoporphyrin IX werden die damit angereicherten Gewebe photosensibilisiert und absorbieren mittels Farbstofflaser eingebrachte Energie. Ab einer bestimmten Lichtdosis wurde eine spezifische, tumortoxische Wirkung nachgewiesen.

Weitere Ansatzpunkte sind derzeit Teil unterschiedlichster Betrachtung der Entitäten der mG; so wie bei den oben erwähnten, wird sich aber auch bei diesen Sicherheit, Praktikabilität und nicht zuletzt der Effekt erst bewähren müssen.

#### **1.2.3.4. Begleitmedikationen**

Neben den Chemotherapeutika, die auf den Tumor und sein Wachstum selbst abzielen, müssen auch die Symptome, die das Wachstum hervorruft, mittherapiert werden, um den Patienten die Erkrankung so erträglich wie möglich zu machen. Diese dementsprechend als „symptomatisch“ betitelten Begleitmedikationen stellen somit einen weiteren Grundpfeiler der medikamentösen Intervention dar.

*Kortison:* Die Hauptaufgaben der Glucocorticoide in der Hirntumorthherapie ist die Reduktion des peritumoralen Ödems, das durch seine raumfordernde Wirkung das Generans von Kopfschmerzen und auch epileptischen Anfällen ist. Unter Kortison

stellt sich eine rasche Linderung ein, wobei dies nicht als bleibend betrachtet werden kann. Im Rahmen der Bestrahlung ist bei den meisten Patienten die Verabreichung nötig, um die Auswirkung der radiogenen Nebenwirkungen zu minimieren. Außerdem wirkt es immunmodulatorisch und kann so die Infektabwehr stärken. Nebenwirkungen sind vor allem Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Muskelschwäche und bei langzeitiger Einnahme Osteoporose.

*Antiepileptika:* Die Einstellung der Antiepileptikamedikation bei epileptischen Anfällen ist aufgrund der Vielzahl der Präparate und möglichen Wechselwirkungen oft schwierig und sollte von einem dorthin gehend ausgebildeten Spezialisten initiiert und überwacht werden. Präparate der Wahl sind Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Als Nebenwirkungen werden Juckreiz, Gewichtszunahme, Blutbildveränderungen sowie Leberschäden aufgeführt.

*Antiemetika:* Auch wenn die Behandlung mittels TMZ nicht so starke Nausea und weniger oft Emesis herbeiführt, kann dennoch nicht auf übelkeitsreduzierende Medikamente verzichtet werden. Solche sind zum Beispiel Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (Setrone), H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Diphenhydramin) oder Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon).

*Vitamine + Spurenelemente:* Besonders Vit. A und D, aber auch E und C, sowie Selen werden öfters in höheren Dosen verabreicht, jedoch ist die Wirkung nicht wissenschaftlich gesichert.

Zu den alternativmedizinischen Medikamenten seien genannt (7):

Boswellia Serrata (indische Weihrauchpflanze) – antiphlogistisch (nachgewiesen) und antiödematös; im Tiermodell Proliferationshemmung von Gliomzellen.

Mistel- bzw. Thymusextrakte, Eigenblutzytokine – allgemeine Immunstimulation (nicht nachgewiesen)

## 2. Methoden

Vor Beginn der Arbeiten an patientenspezifischen Daten wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Ethikvotum eingeholt.

## 2.1. Das Patientenkollektiv

Zur retrospektiven Analyse wurden die Daten von 231 Patienten ausgewertet. Diese waren gekennzeichnet durch:

1. histologisch gesicherte Diagnose einer der folgenden Gehirntumorentitäten:
  - anaplastisches Astrozytom (Grad III)
  - anaplastisches Oligodendrogliom (Grad III)
  - anaplastisches Oligoastrozytom (Grad III)
  - Glioblastoma multiforme (Grad IV)
  - Gliosarkom (Grad IV)
2. Durchführung einer Radiotherapie in den Jahren 2000 bis 2009 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Medizinischen Universität Graz, ohne dass diese abgebrochen wurde.

Von der Gesamtheit waren 89 Patienten weiblich (entsprechend 39%), 142 männlich (61%). Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 57,3 Jahre, wobei der jüngste Patient mit 20,4 Jahren, der älteste mit 88,2 Jahren diagnostiziert wurde. Ein Boxplot der Altersverteilung kann in Abbildung 8 betrachtet werden.

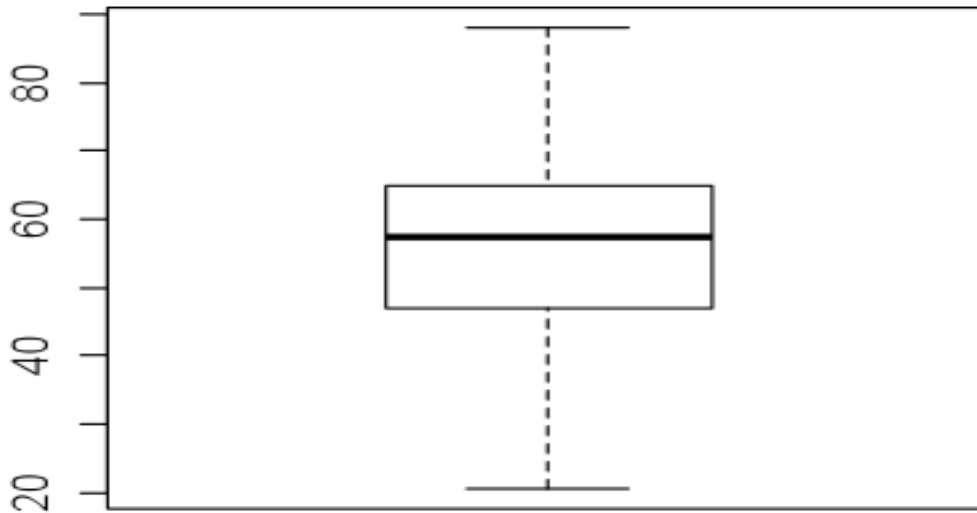


Abb. 8 - Boxplot der Altersverteilung (Alter in Jahren)

## 2.2. Studienaufbau

Aus den Patientenakten wurden synoptisch verschiedene Parameter isoliert, wie z.B. die Symptome, die letztendlich zur Diagnose führten; das medizinisch klinische Vorgehen, sowohl vor, als auch während und nach der Strahlentherapie; das Outcome der Behandlung in Bezug auf die Überlebensdauer und persönlichen Fähigkeiten im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Therapieformen. Die ausgewählten Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel® in Tabellenform organisiert und zu späterem Zeitpunkt einer statistischen Auswertung zugeführt (s.u.).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter, die aus den Patientenakten heraus bestimmt wurden. Im Folgenden werden die wichtigsten noch kurz erläuternd beschrieben.

Name	Symptomatik vor Radiotherapie
Geburtsdatum	Karnofsky Index
Geschlecht	Technik und Dosis der Bestrahlung
Primärsymptomatik	Chemotherapie (simultan – adjuvant)
Präoperative Tumorgröße	Rezidivdatum und Lokalisation
Tumorlage	Symptomatik des Rezidives
Erstdiagnosedatum	Palliativtherapie
OP-Radikalität	Letzte Kontaktaufnahme / Status
Histologie / WHO – Grad	Todesdatum
Größe des Resttumors	Todesursache

**Tabelle 7 - Parameter der Datenauswertung**

### 2.2.1. Präoperative Untersuchungsergebnisse

Da eine histologisch gesicherte Diagnose nur durch die Entnahme einer Gewebeprobe aus der betroffenen Hirnregion gestellt werden kann, sind die Ergebnisse zuvor durchgeführter Untersuchungen nur rückwirkend als für die Erkrankung als möglicherweise charakteristisch zu klassifizieren; Abgrenzungen zu anderen Krankheiten waren aber aufgrund der Selektion der Daten nicht durchzuführen.

Neurologische Ausfälle der Patienten können unterschiedliche Ausmaße annehmen und sind entsprechend der Lokalisation und Größe des malignen Prozesses meist von der Qualität, die dem entsprechenden Areal zugeschrieben wird (hierbei sei nochmals auf Tabelle 4 verwiesen). Die meisten der untersuchten Patienten stellten sich mit Kopfschmerzen vor, gefolgt von Sensibilitäts-, sowie motorischen Störungen und Wesensveränderung. Epileptische Anfälle traten in geringerer Zahl auf, sowie Störungen spezifischerer Funktionen, wie des optischen Systems oder des Gleichgewichtssinnes. Diese Daten beruhen auf den persönlichen Beschreibungen der Patienten und ihrer Angehörigen, sowie auf den neurologischen Befunden der untersuchenden Ärzte, die in den zuweisenden Arztbriefen angegeben waren.

Bei der Auswertung der präoperativen Bildgebung (diese zumeist mittels MRT, seltener mit CT durchgeführt) wurden die in den Berichten der auswertenden Röntgenfachärzte angegeben Tumorausdehnungen in den drei Dimensionen auf ein Gesamtvolumen hochgerechnet; sofern aus den schriftlichen Daten nicht alle Dimensionen herausgelesen werden konnten, wurde Schätzungen unternommen. Bei der Beschreibung der Lage wurde ebenfalls das Statement der Radiologen übernommen.

### **2.2.2. Unmittelbar postoperative Untersuchungen**

Da die Operation sowohl der (weitest möglichen) Entfernung, als auch der Gewebeprobenentnahme dient, wurden diese beiden Bereiche gesondert betrachtet: Die entnommenen Proben wurden von einem im Spezialgebiet der Neuropathologie geschulten Pathologen makro- und mikroskopisch, sowie immunhistochemisch untersucht und den entsprechenden Entitätsstufen nach WHO Grad und ICD-10 Klassifizierung zugeteilt; das Ergebnis dieser Auswertung wurde, zusammen mit ihrem Datum (= Erstdiagnosedatum), in die Studientabelle eingetragen. Der Operationserfolg im Sinne der Tumorentfernung, bzw. der Tumorlastreduktion („tumor-debulking“) konnte sowohl vom behandelnden Neurochirurgen im direkten Operations-Situs eingeschätzt werden (im Sinne einer Analyse der Radikalität der durchgeführten OP), als auch von einem Radiologen, der das post-operative Magnetresonanztomogramm (bzw. Computertomogramm) beurteilte. Aufgrund der Möglichkeit der direkten Vergleichsmöglichkeit (vorher – nachher) und der differenzierteren Beschreibung der Ergebnisse (Größenbestimmung von Resttumoranteilen etc.) wurde für die Auswertung die Einschätzung des Radiologen als brauchbarer erachtet und somit in die Auswertung mit einbezogen.

### **2.2.3. Untersuchungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie**

Die Weiterbehandlung der Tumorpatienten fand meist interdisziplinär an der Ambulanz für Neuroonkologie der neurologischen Klinik und an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie statt. Vor Beginn der Bestrahlung wurden die Patienten erneut auf neurologische Ausfälle hin untersucht und ihr Status

präsenz im Sinne des Karnofsky Index verzeichnet; dieser für Tumorpatienten erstellte Score erfasst Beeinträchtigungen im täglichen Leben, die sich im Zuge der Erkrankung und deren Behandlung ergeben haben; er ist allerdings unspezifisch für die Art des Tumors, was gerade bei Malignomen im zentralnervösen System von Nachteil sein kann. Weiterführende Scores, die dies verstärkt berücksichtigen, wurden ebenfalls zur Auswertung herangezogen. Da diese ein Hauptoutcome der Analyse darstellen und auch einer genaueren Erklärung bedürfen, werden sie weiter unten in einem separaten Abschnitt abgehandelt.

Größe und Multizentrität eines Hirntumors können unterschiedliche Techniken und Strahlungs Dosen bei der Behandlung notwendig machen; insofern wurde untersucht, ob bei den Studienteilnehmern eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde, oder ob auf den Tumor direkt mittels „shrinking-field“ Technik die Gesamtdosis von 60 Gy aufgebracht wurde

Außerdem wurde der Einsatz von Chemotherapeutika erfasst, wobei sowohl für den Wirkstoff als auch für den Einsatzzeitpunkt und -dauer Unterscheidungen getroffen wurden; im Sinne einer begleitenden Chemotherapie wurde diese als concomitant, nachfolgende Verabreichung als adjuvant verzeichnet. Als zytostatische Medikamente wurde Temozolomid gegenüber einigen wenigen anderen abgegrenzt, die Dauer der Einnahme wurde in Monatszyklen angegeben, Komplikationen in Zusammenhang mit Radio- und/oder Chemotherapie erfasst.

#### **2.2.4. Nachbestrahlungsphase**

Nach Abschluss der Behandlung an der Klinik für Strahlentherapie erfolgte die weitere Betreuung der Patienten über die neuroonkologische Ambulanz an der Klinik für Neurologie. Schwerpunkte dabei waren die Weiterführung der Applikation der verordneten Chemotherapie und damit zusammenhängende Blutbildkontrollen, sowie regelmäßige bildgebende Kontrollen. Radiologisch festgestellte Rezidive wurden mit Datum, Lokalisation und der zugehörigen Beschwerdesymptomatik erfasst; die im Sinne einer Palliativtherapie dieser Befunde angeordneten Maßnahmen (Re-Operation, Therapieeskalation /

-umstellung der zytostatischen Medikamente, erneute Bestrahlung) wurden zusammen mit den vorher genannten Befunden wiederum in die Auswertung übernommen.

Unter dem Begriff „letzte Kontaktaufnahme“ wurde das Datum des letzten Erscheinens eines Patienten in der o.g. Ambulanz gewertet und in Zusammenschau mit dessen Zustand in die Tabelle eingefügt.

Der Tod als finales Event und Ausscheidkriterium stellte den Abschluss der Erhebungen für die Auswertung dar. Da das Eintreten des Todes nicht immer innerhalb ärztlicher Betreuungseinrichtungen stattfand, wurden die Daten, so möglich, von den Standesämtern der Gemeinden eingeholt, in denen der Patient zuletzt gewohnt hatte. Der Unterpunkt „Todesursache“ war dementsprechend nicht immer genau zu eruieren; da zusätzlich eine Diskriminierung zwischen direkt tumorbedingt und indirekt – durch Begleiterkrankungen, nosokomiale Infektionen o.Ä. herbeigeführt – nur schwer möglich war, wurde dieser Punkt nicht weiter in die Ausarbeitung mit einbezogen.

#### 2.2.5. Unterschiedliche Scores zur Beurteilung des Patienten-Status

Um den Zustand eines Patienten zu beurteilen, gibt es unterschiedliche Schemata, die jeweils differente Zugänge zur zugrunde liegenden Erkrankung haben. Da wir es bei malignen Gliomen mit Tumoren des hirneigenen Gewebes zu tun haben, macht es Sinn, diese Zugänge von der Seite *Tumor* und von der Seite *Gehirn*, also neurologisch zu wählen. Insofern wurden vier Scores gewählt, die dies ermöglichen und sodann auf ihre prognostische Wirkung hin miteinander verglichen, da bereits vorhergehende Untersuchungen wie z.B. von Stark et al. unterschiedlich starke Korrelationen dieser Indices (innerhalb des gleichen Patientenkollektives) mit dem Überleben festgestellt hatten (68).

### 2.2.5.1. Karnofsky Performance Score – Tumorindex

Der Karnofsky Performance Score (KPS) – oft auch als Karnofsky Index bezeichnet – ist ein Score, der für alle Patienten, die an einer Tumorerkrankung leiden oder gelitten haben, anwendbar ist. Er wurde 1949 von Karnofsky und Burchenal entwickelt und weist der Befindlichkeit und Aktivität bzw. Morbidität und medizinischen Bedürfnissen des Patienten einen Zahlenwert zwischen 100 und 0 zu, dies in Zehnerschritte unterteilt, wobei 100 als Maximum ein vollkommen beschwerdefreies und eigenständiges Leben bezeichnet, 0 mit dem Tode gleich zu setzen ist. Eine Schwierigkeit stellt hierbei das Auge des betrachtenden Arztes dar, dessen Zuordnung zumeist nur als subjektiv zu klassifizieren ist und von anderen Kollegen bisweilen nicht reproduzierbar sein kann. Eine Übersicht über die Aufteilung der 11 Stufen des KPS gibt Tabelle 7.

KPS	Symptomatik / Zustand des Patienten
100	Weder Beschwerden noch Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder nur geringfügige Symptome
80	Normale Aktivität unter Anstrengung möglich. Symptome sind deutlich
70	Selbstversorgung möglich, jedoch normale Aktivität oder Arbeit nicht
60	Einige Hilfestellung nötig, Selbständigkeit in den meisten Bereichen noch vorhanden
50	Hilfe und medizinische Versorgungsleistungen müssen oft in Anspruch genommen werden
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank. Intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

**Tabelle 8 - Der Karnofsky Performance Score**

Da Aufteilung in elf Untergruppen statistisch nicht sinnvoll wäre, wurden zur Auswertung der Daten zwei Gruppen gebildet mit der Trennmarke von KPS 70:

1. KPS  $\geq$  70;

2. KPS < 70

So konnte eine ausreichend große Anzahl an eingeschlossenen Patienten innerhalb beider gewährleistet werden.

#### 2.2.5.2. Medical Research Council brain prognostic Index – Hirntumorindex

Der Medical Research Council brain prognostic Index (MRC) spezifiziert die Entität des Tumorleidens genauer, eben auf solche des Gehirns. 1990 von der Medical Research Council Brain Tumor Working Party erstellt, ist dieser Score eher komplex und betrachtet mehrere Aspekte, auch in Zusammenhang mit den durchgeführten Therapiemaßnahmen und rechnet diesen eine bestimmte Punktzahl zu. Diese sind:

1. Alter des Patienten

< 45 Jahre	0
45 – 60 Jahre	6
> 60 Jahre	12

2. klinischer Status;

Arbeitsfähig, gehfähig, mit oder ohne kleine Einbußen der Aktivität	0
Laufen möglich, arbeiten jedoch nicht	4
Nur noch grundlegendste Selbstversorgung möglich; oder schlechter	8

3. Radikalität des neurochirurgischen Eingriffs

Komplette Resektion	0
Partielle Resektion	4
Lediglich Biopsie	8

4. epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.

Keine	10
Seit weniger als 3 Monaten	5
Seit mehr als 3 Monaten	0

**Tabelle 9 - MRC-Index und seine Subgruppen**

Der unter 4. aufgeführte Punkt könnte Verwirrung stiften, da anzunehmen wäre, dass ein oder mehrere epileptische Anfälle eher nicht als positiv für den Zustand und die Funktionsfähigkeit des Gehirns zu werten sind. Die Punktevergabe erklärt sich dadurch, dass das MRC beobachtete, dass Patienten mit Anfällen früher zur Diagnose des Hirntumors kamen und somit oft ein verlängertes Diagnose-Todesintervall, also ein erhöhtes OS auswiesen (69).

Durch Aufsummieren der einzelnen Punkte erhält man einen Wert, der sich zwischen 0 und 38 bewegt und der, je höher er ist, ein höheres Risiko impliziert. Zur Auswertung wurden zwei Gruppen gebildet:  
 1. MRC: 0-22;      2. MRC: 23-38

### **2.2.5.3. Glasgow Outcome Score – Traumaindex**

Der Glasgow Outcome Score (GOS) wurde 1975 von Jennett und Bond für die Beurteilung von Patienten nach schweren Hirntraumata ausgearbeitet; seine Anwendung sechs Monate nach dem Unfall erwies sich als verlässlich für die Prognose des Outcomes. Zwei Wochen nach der Kraniotomie angewandt, kann der GOS aber auch bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren genutzt werden. Ein Vorteil dabei ist seine einfache Durchführbarkeit:

GOS	Beschreibung
5	Gute Erholung, geringe Defizite
4	Mäßige Behinderung, Aktivitäten des täglichen Lebens können ausgeübt werden
3	Schwere Behinderung, hilfsbedürftig
2	In einem persistierend vegetativen Status
1	Tod

**Tabelle 10 - Der Glasgow Outcome Score**

Auch hier wurden wiederum zwei Gruppen erstellt, die der Auswertung zugeführt wurden; erstere mit GOS 4-5, zweitere mit GOS 1-3

#### 2.2.5.4. modified Rankin Scale – Schlaganfallindex

Die für Schlaganfallpatienten schon 1957 von Rankin eingeführte und nach ihm benannte Rankin Scale wurde 1988 von Bonita und Beaglehole überarbeitet und unter dem Namen modified Rankin Scale (mRS) bekannt. Die Skala erstreckt sich von 0 bis 6 und beschreibt Symptome und Fähigkeiten der Patienten nach einem Insult. Laut (68) ist aber eine Anwendbarkeit bei Hirntumoren ebenfalls gegeben. Tabelle 10 enthält eine Übersicht über die mRS, wobei zur Auswertung in zwei Gruppen unterteilt wurde: 1. mRS 0-1; 2. mRS 2-6

mRS	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Symptome, jedoch keine signifikante Behinderung; alle Aktivitäten des täglichen Lebens können erledigt werden
2	Leichte Behinderung; eigenständige Versorgung möglich
3	Hilfsbedürftig, jedoch selbständiges Laufen möglich
4	Selbständiges Laufen und Körperpflege nicht mehr möglich
5	Bettlägerig, inkontinent, andauernde pflegerische Versorgung notwendig
6	Tod

Tabelle 11 - Die modified Rankin Scale

### 2.3. Statistische Methoden

Zur Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS ® benutzt. Die Durchführung der statistischen Test wurde am Institut für medizinische Informatik (IMI) der medizinischen Universität Graz durchgeführt. Hierbei wurden folgende Ansätze gestellt:

- Gesamtüberleben der Patienten
- Rezidivfreies Überleben der Patienten

Sowie univariate Analyse von Risikofaktoren für Überleben und Rezidiv, insbesondere folgender Faktoren:

- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose
- Zeitlicher Abstand von OP und Radiotherapie
- Zeitlicher Abstand von Erstdiagnose und Radiotherapie
- WHO Grad
- OP Radikalität
- Vorhandensein eines postoperativen Resttumors
- KPS größer / kleiner 70
- GOS 4+5 vs. 1-3
- MRS 0+1 vs. 2-6
- MRC 0-22 vs. 23-38
- Simultane Chemotherapie
- Adjuvante Chemotherapie

### **3. Ergebnisse und Diskussion**

#### **3.1. Zeitanalysen**

Das Hauptoutcome der durchgeführten Analyse sind zeitliche Spannen, die Auskunft darüber geben, wie lange, gemessen ab dem Ende der Bestrahlung, ein Patient ein bestimmtes Kriterium noch erfüllt. Vom Kollektiv aus gesehen lässt sich ebenso eine andere Betrachtungsweise, nämlich ein Prozentsatz angeben, der den Teil der noch verbliebenen Studienteilnehmer aufzeigt. Dies gelingt am besten

mittels sog. Kaplan-Meier-Kurven. Im Folgenden werden zwei solcher Kurve dargestellt, mit jeweils einem anderen Kriterium:

### 3.1.1. Gesamtüberleben – Overall Survival (OS)

Das Gesamtüberleben ist ein einfach zu bestimmender Wert, der aber doch enorm wichtig für einerseits den Patienten selbst, andererseits für Auswertungen in Bezug auf Therapie u.Ä. ist; es wird die Zeitdifferenz vom Ende der Radiotherapie bis zum Tod ermittelt und statistisch erfasst. Sollte bei Patienten nach einem gewissen Zeitraum der Tod noch nicht eingetreten sein, so werden diese mit dem Termin des letzten follow-ups eingetragen, als „zensiert“ verzeichnet und ebenso der Statistik zugeführt. Mittels Log-rank-test werden sodann zeitgebundene Berechnungen durchgeführt und als Ergebnis der Prozentsatz der noch lebenden Patienten gegenüber der Zeit aufgetragen. Hierbei ergab sich folgendes Bild:

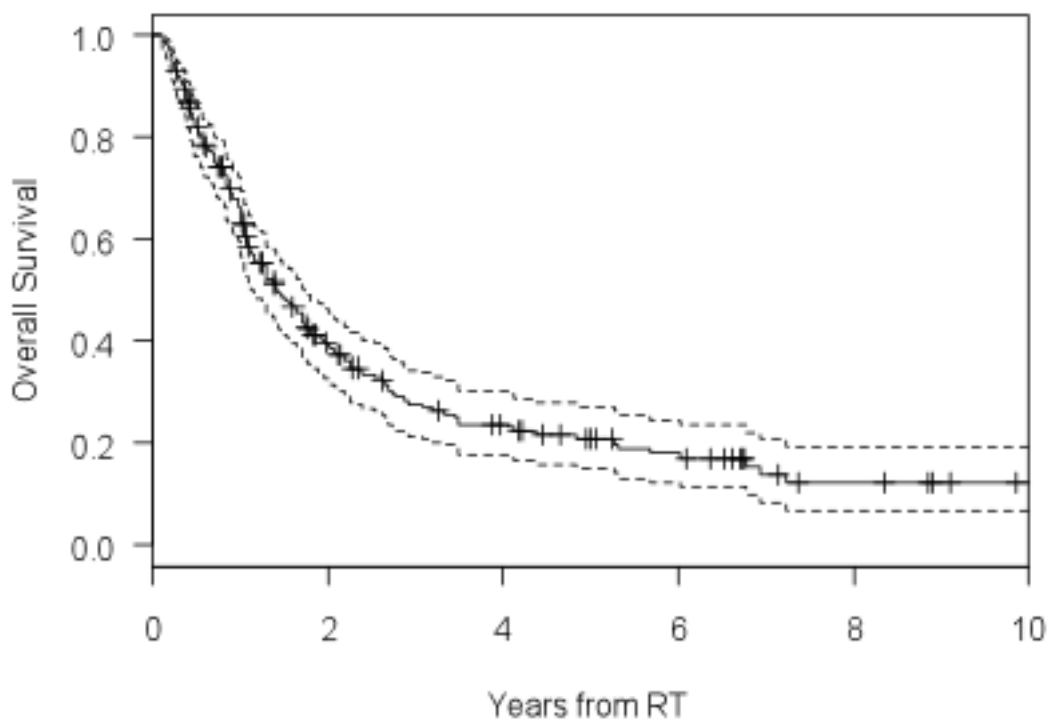


Abb. 9 - Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

Man sieht eine typische Verteilung: Am Anfang der Beobachtung fällt die Überlebenskurve relativ steil ab, um dann, etwa nach drei Jahren, merklich abzuflachen; hier reduziert sich die jährliche Sterblichkeit, wobei zu diesem Zeitpunkt die Überlebensrate mit 27,8% (21,4-34,5%) sich in etwa bei einem Viertel der ursprünglichen Personenzahl bewegt. Man kann davon ausgehen, dass ein Großteil der noch lebenden Patienten nicht der Gruppe mit den besonders malignen Tumoren angehört, also eher Gliome vom Grad III sind.

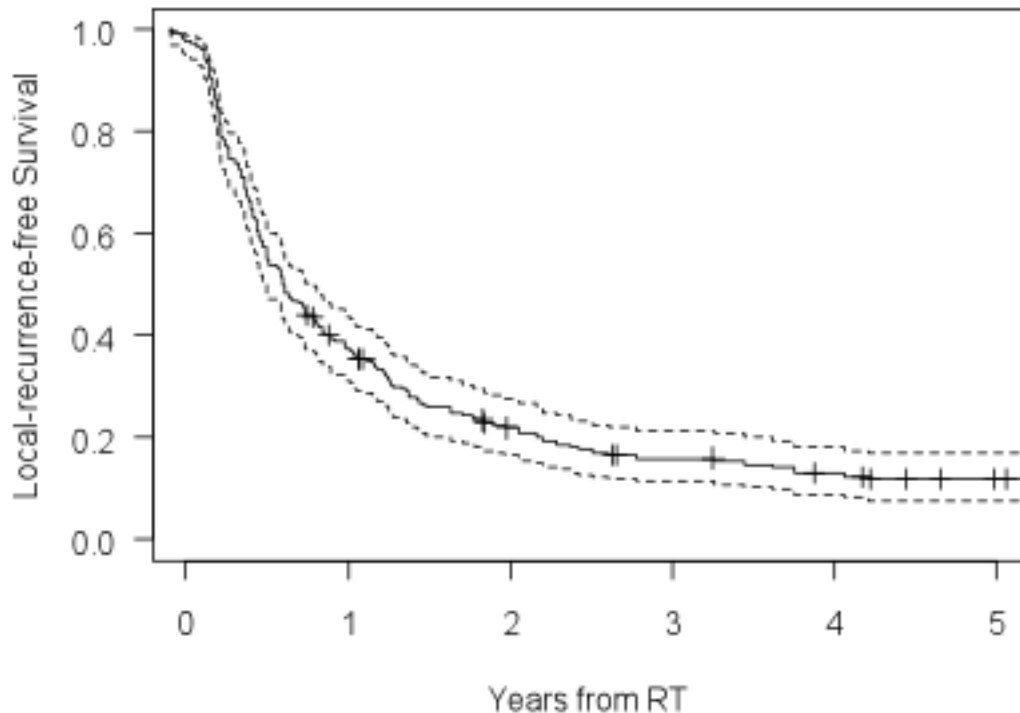
Nach weiteren zwei Jahren sind nur noch wenige weitere Todesfälle hinzugekommen; somit stagniert Kurve in etwa bei einem Überleben von 20,9% (15,1-27,4%), wenngleich sie später doch noch ein wenig sinkt. Auch hier sind wohl insbesondere diejenigen Patienten vertreten, deren Morbidität nicht zu hoch war / ist.

Das Gesamtüberleben beträgt im Median 17,2 (13,9-20,9) Monate und befindet sich somit im erwarteten Fenster zwischen den Literaturwerten für GBM und Grad III Gliome.

Insgesamt sind innerhalb der ersten fünf Jahre nach ihrer Diagnose 154 Personen aus dem Kollektiv verstorben.

### 3.1.2. Rezidivfreies Überleben – Progression free Survival (PFS)

Ähnlich verhält es sich auch bei den Rezidiven, also entweder dem Wiederauftreten von entartetem Gewebe nach vollständiger Entfernung, oder einer Größenprogression des postoperativ noch vorhandenen Tumors. Die Zeitdauer von der Radiotherapie bis zu einem solchen Event (=PFS) wurde für 230 Patienten bestimmt (bei einem Patienten waren diese Daten nicht erhebbar). Die Patienten ohne Event wurden wiederum gegen die Zeit aufgetragen, sodass in der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 10) der Prozentsatz der rezidivfreien Patienten einsehbar ist.



**Abb. 10 - Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens**

Man erkennt auch hier einen steilen Abfall im Prozentsatz der Patienten ohne Event, wobei sich die Kurve hier schon etwas früher abflacht als beim oben betrachteten OS, in etwa bei 1,5 Jahren; allerdings beträgt zu diesem Zeitpunkt der Teil der rezidivfreien Patienten bereits nur noch gut ein Viertel. Nach 3 Jahren sind schon viele Rezidive aufgetreten, sodass der progressionsfreie Anteil lediglich 16,0% (11,3-21,4%) beträgt. In den darauf folgenden zwei Jahren kommen nur noch wenige hinzu. Der Prozentsatz von 11,8% (7,7-16,8%) an rezidivfreien Patienten nach 5 Jahren zeigt auf, dass eine Progression in den meisten der beobachteten Fälle auftritt. Somit stellt sich ein derartiger Event, trotz unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen, doch als sehr häufig heraus, was die starke Wachstumstendenz maligner Gliome unterstreicht. Dies geht auch einesteils aus einem medianen PFS von lediglich 7,2 (5,9-9,4) Monaten hervor; ebenso spiegelt auch die mit 190 Events sehr hohe Rezidivanzahl dies wider.

### 3.2. Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Überleben (univariate Analyse)

Für die Untersuchung des Outcomes der Behandlung müssen Faktoren berücksichtigt werden, die das Kollektiv in Untergruppen teilen, um Rückschlüsse ziehen zu können, welche Umstände sich positiv 1. auf die Überlebensdauer (Overall Survival (OS)) und 2. auf das rezidivfreie Überleben (progression free survival (PFS)) auswirken und welche sich als ungünstig darstellen. Mittels univariater Analyse lassen sich diese Faktoren als statistisch signifikant oder zufällig bewerten, je nachdem, ob der p-Wert kleiner oder größer 0,05 ist. Im Nachfolgenden werden die erhobenen Parameter mit ihrer Häufigkeitsverteilung (relative Häufigkeit) vorgestellt, hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz (relatives Risiko (RR) mit 95%-Konfidenzintervall, p-Wert) miteinander verglichen und interpretative Schlussfolgerungen angefügt.

(Anmerkung: Um die Übersichtlichkeit zu wahren, wird im Folgenden zuerst auf statistische Werte zum Gesamtüberleben (Overall Survival (OS)) und eventuelle Erläuterungen eingegangen; daran anschließend werden sodann die signifikanten Daten zum PFS tabellarisch wiedergegeben)

#### 3.2.1. Alter

Wie bereits erwähnt lässt sich der Median der Altersverteilung (Abb. 8, siehe S.30) zu 57,3 Jahren berechnen (1.Quartil 50,0a; 3.Quartil 64,9a), der Mittelwert liegt bei 55,5 Jahren. Eine statistische Auswertung des Diagnosealters zeigt, dass das Lebensalter (in 10-Jahres-Schritten beobachtet) mit einem RR von 1,47 (95% KI (1,3;1,65) in signifikanter Weise ( $p < 0,001$ ) auf die Überlebensdauer auswirkt. Diese Erkenntnisse decken sich mit den allgemeinen Forschungsergebnissen betreffend Altersverteilung und dem Vorteil einer frühen Diagnosestellung.

### 3.2.2. Geschlechterverteilung

Die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten kann in Abbildung 11 betrachtet werden. Diese Rubrik hat allerdings nur informativen Charakter; das RR von 1,11 von Männern gegenüber Frauen ist mit  $p=0,54$  statistisch für das Overall survival nicht signifikant und somit nicht verwertbar.

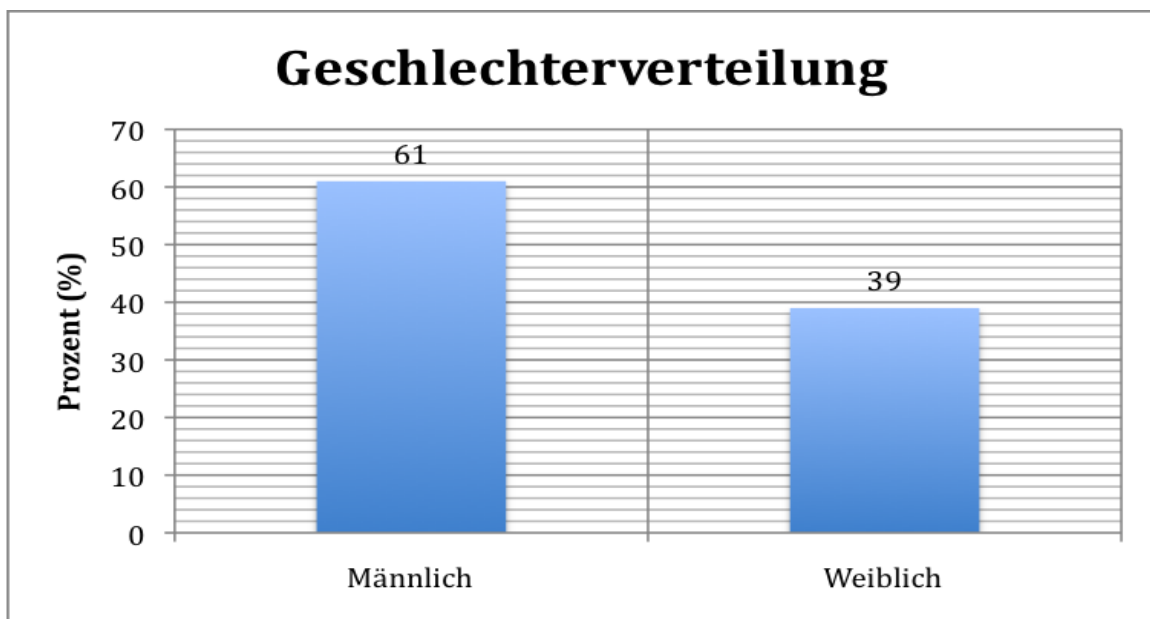
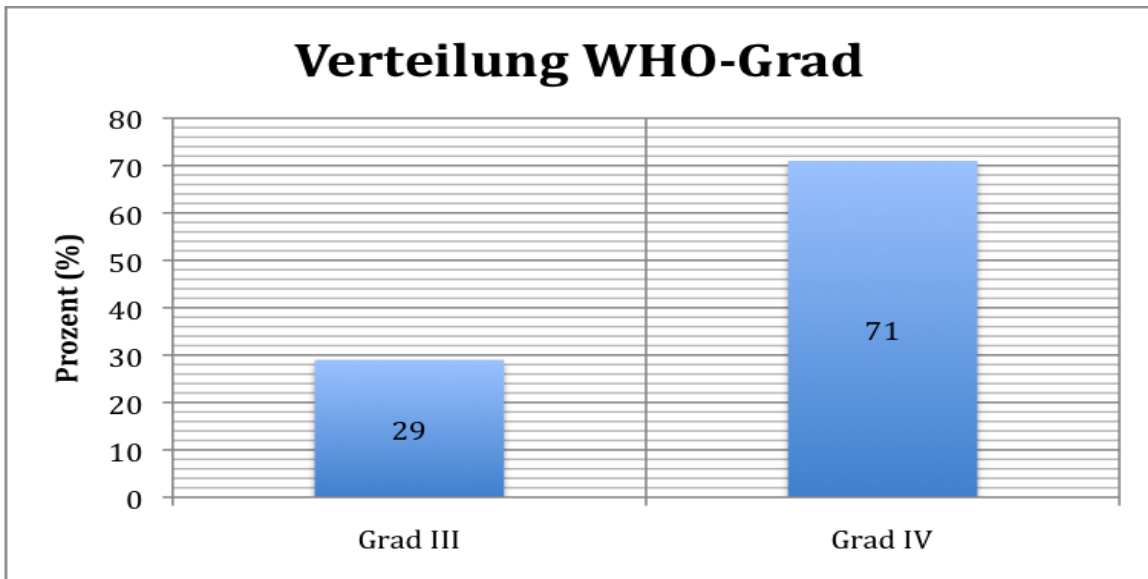


Abb. 11 - Geschlechterverteilung des Patientenkollektives

### 3.2.3. WHO-Grad (Tumorhistologie)

Die Untergruppierung der malignen Gliome in Grad III bzw. IV nach WHO erfolgt histologisch und beschreibt den Status des Entartungsprozesses, wobei III besser als IV einzustufen ist. Differentiation gemäß der Zuteilung ergibt folgendes Verteilungsbild:



**Abb. 12 - Verteilung WHO-Grad (III vs. IV)**

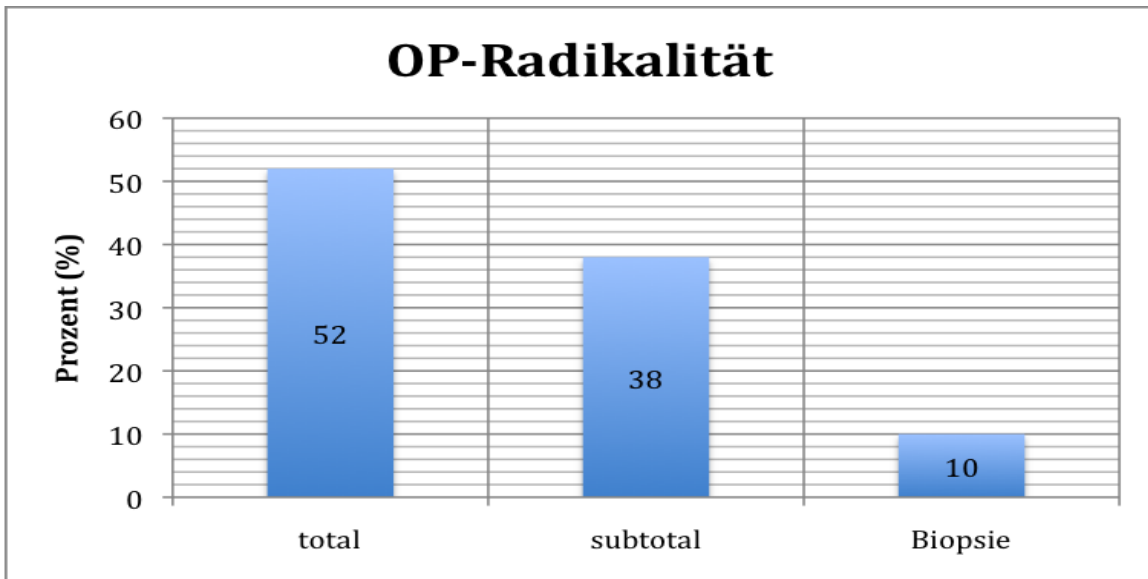
Der Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und histologischer Klassifikation ist hochrelevant: Grad IV hat gegenüber Grad III ein RR von 4,41 (2,87; 6,8),  $p < 0,001$ . Auch dies stimmt mit der allgemeinen Erkenntnis überein, dass die Lebenserwartung von Patienten mit stärker entarteten Tumorzellen deutlich reduziert ist.

### 3.2.4. Operationsbezogene Faktoren

In diese Untergruppe können zwei Parameter mit einbezogen werden, die sich aufteilen in eine intraoperative Einschätzung des Operateurs, sowie die postoperative Betrachtung von Seiten der Radiologie (Auswertung der MR- / CT-Bilder). Bei ersterem sprechen wir von der

#### 3.2.4.1. Operationsradikalität

Einteilungen können hier vorgenommen werden in *totale* und *subtotale Entfernung*, sowie *keine Entfernung (Biopsie)*. Die Aufteilung des Patientenkollektives stellt sich somit wie folgt dar:



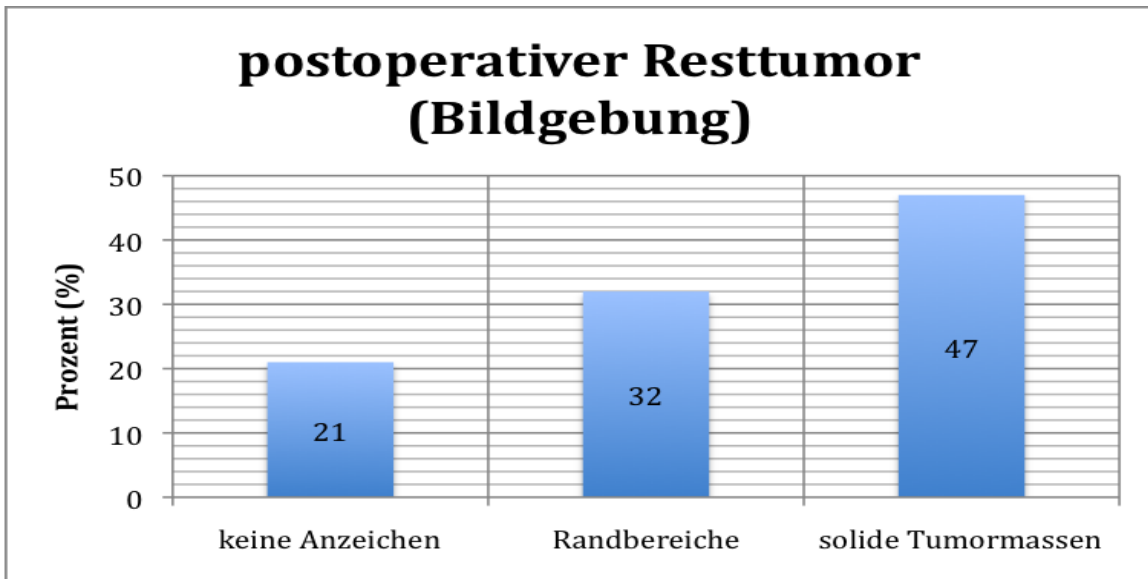
**Abb. 13 - Verteilung der OP-Radikalität**

Gegenüber der totalen Entfernung erweisen sich die anderen beiden Untergruppen als prognostisch ungünstiger; jedoch erhält nur der Vergleich mit der subtotalen Operation statistische Signifikanz: Das RR von 1,4 (1,01; 2) weist einen p-Wert von 0,043 auf, wohingegen das mit 1,4 identisch hohe RR bei biopsierten Patienten wohl auf Grund der geringen Personenzahl zu sehr streut (95% KI = (0,8; 2,3)) und mit  $p = 0,22$  statistisch zu verwerfen ist. Auch hier stimmen die erhaltenen Ergebnisse mit anderen Erfahrungswerten größtenteils überein.

Zweiteres betrifft Vorhandensein und Größe eines

#### 3.2.4.2. Resttumor

Die postoperative Bildgebung wird von einem Facharzt für Radiologie vorgenommen; oft gebrauchte Begrifflichkeiten können somit zum Aufsplitten der Untersuchungen genutzt werden: *keine Anzeichen* (eines Resttumors), *Randbereiche* (der Operationshöhle noch befallen), *solide Tumormassen*.



**Abb. 14 - Verteilung postOP Resttumor**

Das RR stellt sich erhöht dar, sobald eine resttumorfreie Entfernung nicht gelungen ist; hierbei entfällt auf Pat. mit noch tumorös entarteten Randbereichen ein RR von 1,8 (1,14; 3),  $p = 0,014$ ; Pat., bei denen noch solide Anteile intrazerebral verblieben sind haben ein RR von 1,7 (1,1; 2,7),  $p = 0,024$ . Hierbei ist auffällig, dass solide Tumormassen gegenüber Resttumoren am Randbereich, eine geringfügig bessere Prognose zu besitzen scheinen. Dieser widersprüchliche Schluss könnte daraus entstanden sein, dass die Abgrenzung von Bereichen postoperativer Schrankenstörungen gegenüber Tumorzellgebieten nicht ohne weiteres gelingt, da diese in Kontrastmittelaufnahme und weiterem einander ähneln können. Auch wurde keine genaue Grenze definiert, ab wann ein „Randbereich“ in eine „solide Masse“ übergeht. Unterschiedliche Befunde können so in ihrer Einschätzung variieren. Zudem lassen sich manche schriftlichen Befunde nur schwerlich, andere in beide Richtungen interpretieren. Diese Umstände könnten auch erklären, warum, im Gesamten gesehen, verglichen mit anderen Untersuchungen und auch dem Topic „OP-Radikalität“, bei relativ vielen Patienten noch ein Überbleibsel des Tumors gefunden werden konnte.

Festzuhalten bleibt jedoch unzweifelhaft, dass „keine Anzeichen“ eines Resttumors ein favorables Event darstellt.

### 3.2.5. Outcome Scores

Unter dem Begriff „Outcome Scores“ sollen an dieser Stelle der Analyse jene Skalen hinsichtlich ihrer prediktiven Fähigkeiten untersucht werden, die im Kapitel Methoden unter 2.2.5. bereits erläutert wurden

#### 3.2.5.1. Karnofsky Performance Score

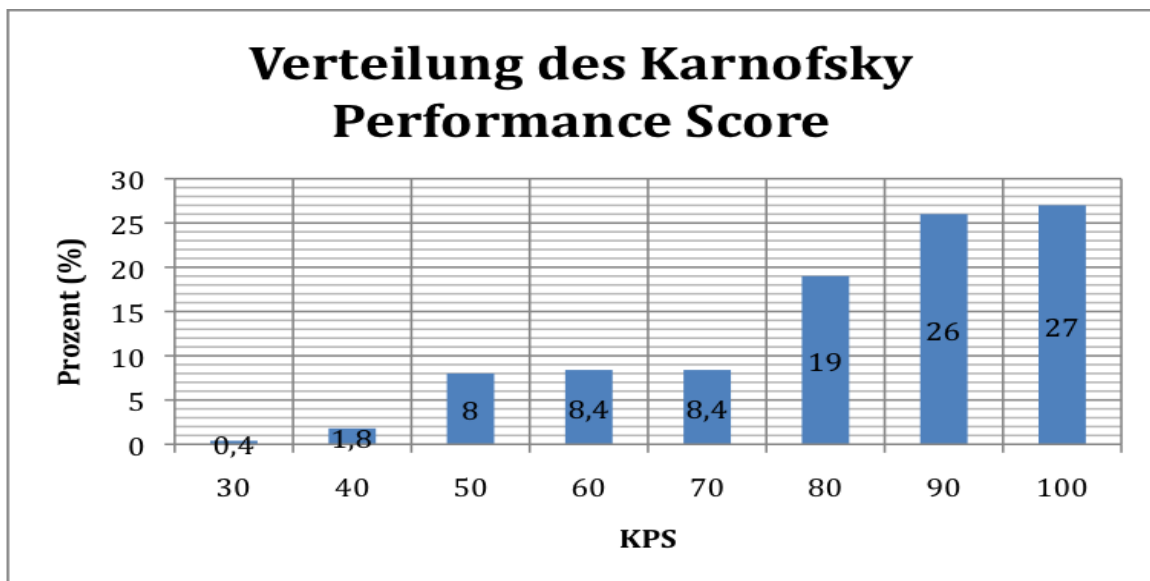
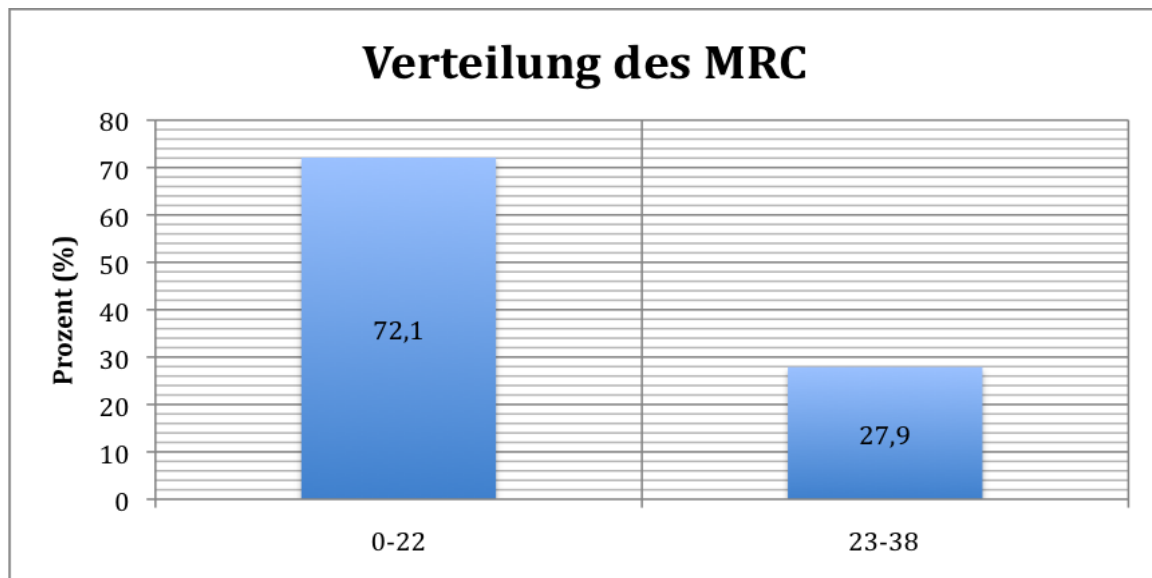


Abb. 15 - Verteilung des KPS

Gemäß der Tatsache, dass eine zu breit gefächerte Betrachtung der einzelnen Wertstufen bei geringer Besetzung derselben statistisch nicht sinnvoll wäre und unbrauchbare Ergebnisse liefern würde, wurde zu zwei Gruppen zusammen gefasst: Hierbei ergab sich, dass der Parameter  $KPS \geq 70$  ein genau halb so großes RR mit sich bringt wie  $KPS < 70$  ( $RR = 0,50$  (0,34; 0,72),  $p < 0,001$ ). Somit lässt sich ableiten, dass Patienten, deren körperlichen Fähigkeiten von der Erkrankung in geringerem Maße beeinträchtigt wurden, einen Überlebensvorteil vor solchen haben, die schon während der Therapiemaßnahmen vermehrt hilfsbedürftig und geschwächt waren.

### 3.2.5.2. Medical Research Council brain prognostic index

Untersucht wurden hier die Untergruppen MRC = 0-22 und MRC = 23-38:



**Abb. 16 - Verteilung des MRC Index**

Wie man Abb. 16 entnehmen kann, befindet sich gut ein Viertel der Patienten vor Beginn der Radiotherapie in der weniger favorablen zweiten Gruppe, die sich durch eine Kombination von hohem Alter, inkompletter Tumorresektion und verminderten individuellen Fähigkeiten auszeichnet. Wie man erwarten würde, haben ebenjene in Bezug sowohl auf OS als auch auf PFS gegenüber den Patienten aus Gruppe 1 eine niedrigere Erwartung: Das RR eines Events ist beim OS 2,00 (1,46; 2,70), beim PFS 2,54 (1,86; 3,46) und somit deutlich höher. Mit p-Werten von jeweils unter 0,001 ist somit der MRC in dieser Aufteilung ein statistisch hochsignifikanter Indikator für das Outcome.

Es zeigt sich folglich, dass der spezifische Aufbau des Index die Erwartungen für die Prediktivität bei Hirntumoren erfüllt; die ausgewählten Parameter sind also sinnvoll gewählt. Die Auswertung unterstützt einmal mehr die Vermutung, dass Alter, Resektionsradikalität und Performance Status prognostisch wertvoll sind. Auch die Idee, dass sich ein frühzeitiges Anfallsgeschehen durch frühere Diagnose positiv ausweist, kann unterstützt werden. Um jeden einzelnen Faktor aber genau zu belegen, bräuchte es hier jedoch noch weiterführende, statistisch

jeweils unabhängige Analysen. So bleibt festzuhalten, dass der MRC in seiner Gesamtheit ein verlässlicher Maßstab ist.

### 3.2.5.3. Glasgow Outcome Score

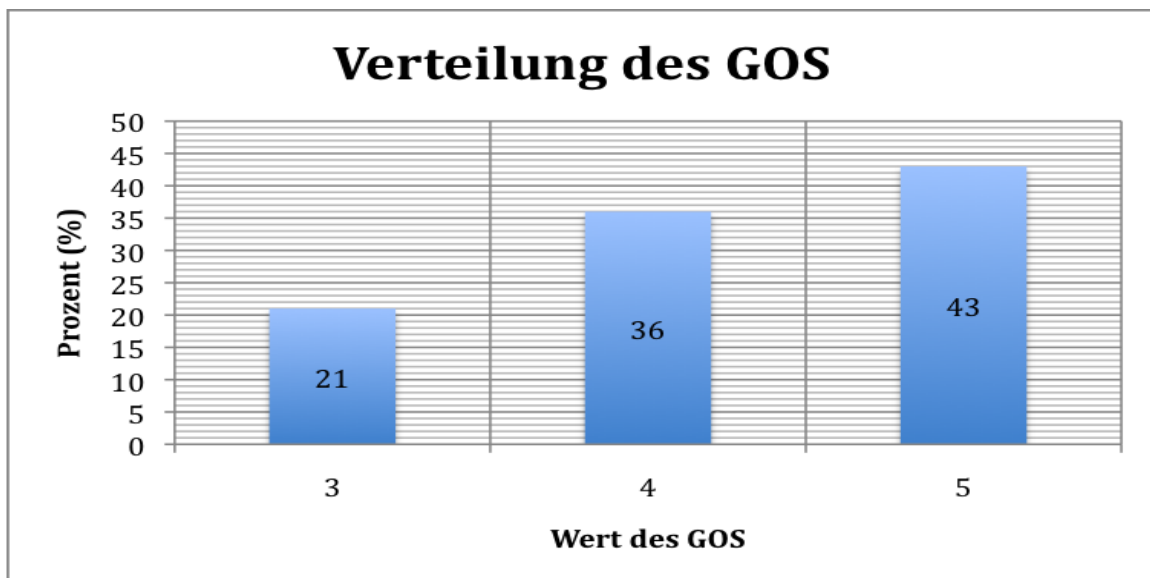


Abb. 17 - Verteilung der Werte des GOS

Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten mit GOS-Werten 1-3 zu einer ersten Gruppe zusammengefasst, jene mit GOS-Werten von 4-5 zur zweiten. Es zeigte sich eine Signifikanz in der Art, dass bei Gruppe 2 mit einem RR von 0,48 gegenüber Gruppe 1 (95%-KI = (0,33; 0,69)) einen Überlebensvorteil nachweisen werden konnte ( $p < 0,001$ ). Somit stellt sich dieser Trauma-Index auch als prädiktiv für ein besseres Outcome bei Hirntumorpatienten dar, so diese einen möglichst hohen GOS-Wert aufweisen.

#### 3.2.5.4. modified Rankin Scale

Als letzter Outcome-Index sei der mRS angegeben:

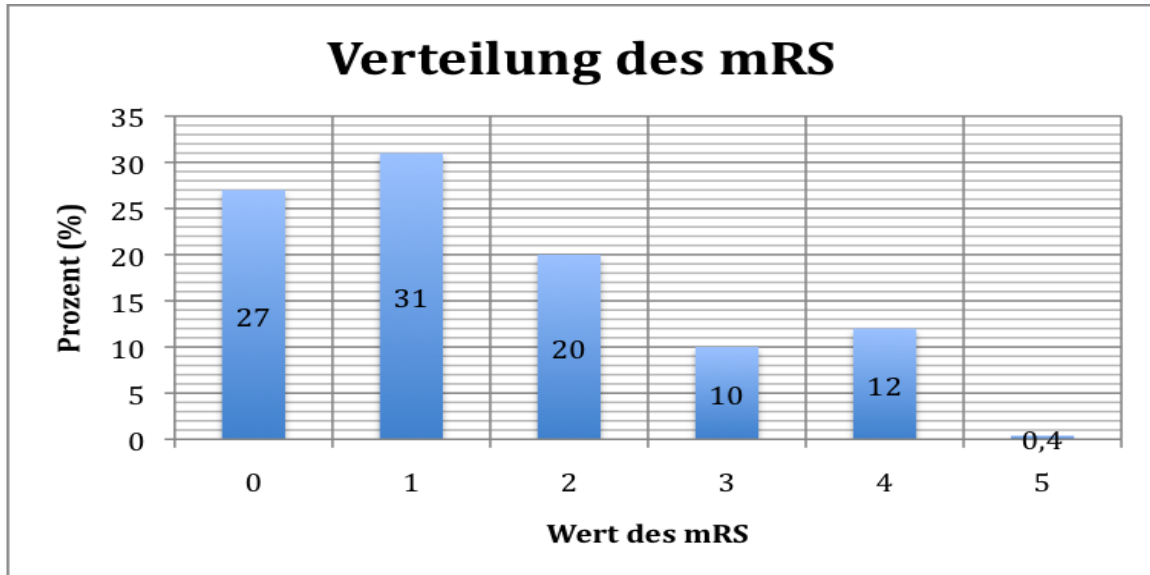


Abb. 18 - Verteilung der Werte des mRS

Die Gruppeneinteilung in 1. mRS = 0-1 und 2. mRS = 2-6 stellt die erstere als diejenige mit den besseren Voraussetzungen dar. Ihr gegenüber ergibt sich für die weniger favorable zweite Gruppe ein mit RR = 2,00 (1,46; 2,74) ein signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöhtes Risiko bzw. eine verringerte Lebenserwartung. Die mRS ist somit als prospektiv wirksame Skala einsetzbar.

#### 3.2.6. Chemotherapie

Wie bereits im ersten Teil der Arbeit erwähnt, finden sich in der Literatur viele Hinweise darauf, dass durch Einsatz von Chemotherapeutika, hierbei insbesondere des Wirkstoffes Temozolomide, signifikante Verbesserungen in Bezug auf das Überleben erreichen lassen (insbesondere die vielzitierte Stupp-Studie (48), (49)). Vom Zeitpunkt der Applikation lassen sich unterscheiden:

### 3.2.6.1. simultane Chemotherapie

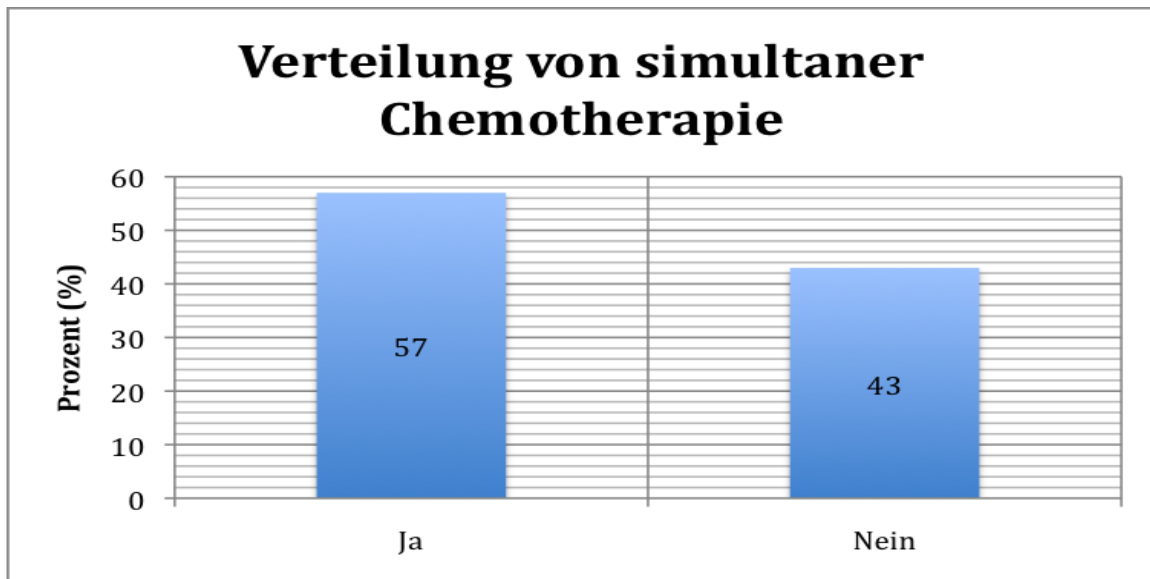
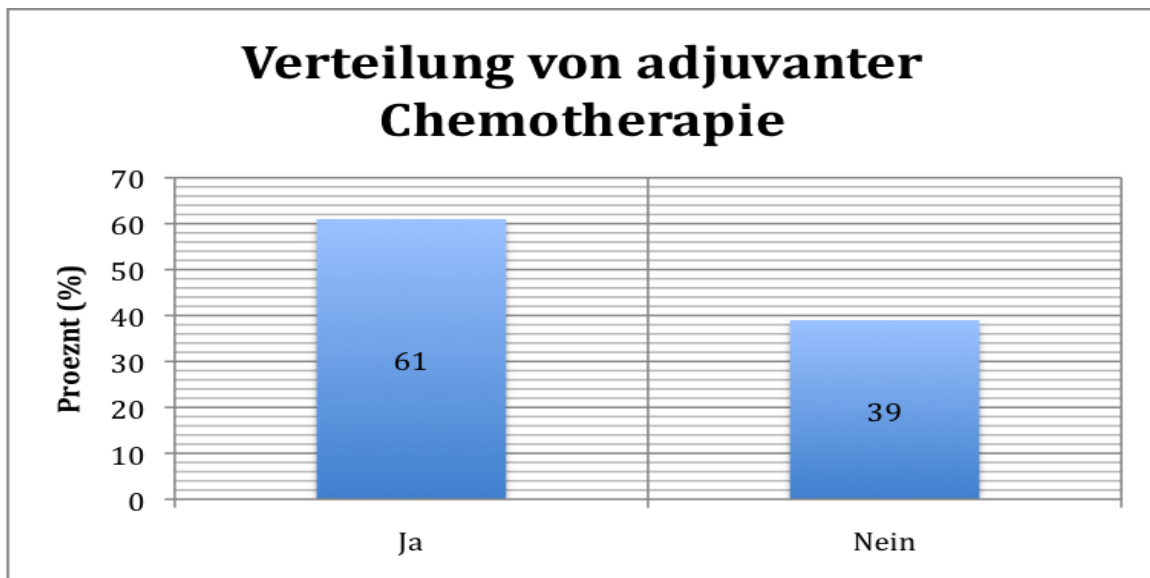


Abb. 19 - Verteilung: simultane Chemotherapie

Überraschenderweise ergab sich bei der Auswertung der Daten, dass sich im vorliegenden Kollektiv die Applikation einer Chemotherapie als *negativer* Überlebensfaktor darstellte. Das RR von 1,59 für chemotherapierte Patienten widerspricht dabei den Ergebnissen groß angelegter, prospektiver, randomisierter, multizentrischer Studien, die seit mittlerweile über 10 Jahren diesen Einfluss untersuchen. Es ist dementsprechend anzunehmen, dass es bei der Zusammenstellung des Untersuchungskollektivs eine Bias gegeben hat. Diese dürfte darin begründet sein, dass in den letzten Jahren nur die Patienten eine Chemotherapie erhalten haben, die ein Gliom vom Grad IV, also von vorneherein eine geringere Lebenserwartung, aufwiesen. Grad III Gliome wurden hingegen ohne diese Therapieform behandelt, aber hier nicht aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen. Des Weiteren wird das Patientengut für Studien wie die oben erwähnte nach strengen Vorgaben selektiert; diverse Ausschlusskriterien sorgen für ein Kollektiv, das relative homogen und mit geringen Komorbiditäten belastet ist, um somit die Medikamentenwirkung für sich genauer beurteilen zu können. Die hier vorliegenden Daten sind somit aufgrund ihrer Heterogenität nur begrenzt damit vergleichbar. In nachfolgenden Auswertungen müsste diesen Umständen

Rechnung getragen werden, um so auch hier auf ein verlässliches Ergebnis kommen zu können.

### 3.2.6.2. *adjuvante Chemotherapie*



**Abb. 20 - Verteilung: adjuvante Chemotherapie**

Bei der Auswertung der Patientendaten in Bezug auf eine adjuvante Chemotherapie konnte ein signifikant positives Ergebnis dieser Therapieform verzeichnet werden: Das RR von 0,39 (0,28; 0,53) drückt einen Überlebensvorteil der therapierten Patienten aus ( $p < 0,001$ ). Die Tatsache, dass eine adjuvante Chemotherapie sich (im Gegensatz zur simultanen) als günstig erweist, könnte dadurch begründet sein, dass man terminale Grad IV Patienten nicht mehr damit belasten wollte, diese also ohne eine Anwendung verstarben; andererseits wurden zu einem späteren Zeitpunkt auch manchen Grad III Patienten entsprechende Medikamente verabreicht, um eine eventuelle Progression zu bremsen. Somit stellt sich die Untergruppe der adjuvant chemotherapierten Patienten als eine mit besserem Hintergrund dar. Der Therapieeffekt ist dementsprechend auf längere Dauer aus zu sehen.

### 3.2.7. Ergänzungen

Ergänzend sei angeführt, dass noch zwei zeitliche Aspekte untersucht wurden: Die Dauer einerseits von der Diagnose bis zur Radiotherapie, sowie jene von der Operation bis zur Bestrahlung. Eine Diskriminierung „per Monat“ und eine darauf basierende RR-Berechnung führten zu nicht signifikanten Ergebnissen.

### 3.2.8. Zusammenfassung

Abschließend seien hier noch einmal jene Faktoren zusammengefasst, die sich für das Outcome „Overall Survival“ als statistisch signifikant erwiesen haben:

Faktor		RR mit 95% KI	p-Wert
Alter	Per 10 Jahre	1,47 (1,3; 1,65)	< 0,001
WHO-Grad	IV zu III	4,41 (2,87; 6,8)	< 0,001
OP-Radikalität	subtotal zu total	1,40 (1,01; 2)	0,043
Resttumor	Randbereiche zu keine Anzeichen	1,80 (1,14; 3)	0,014
	Solide Masse zu kein Anzeichen	1,70 (1,1; 2,7)	0,024
KPS	≥ 70 zu < 70	0,50 (0,34; 0,72)	< 0,001
MRC	23-38 zu 0-22	2,00 (1,46; 2,70)	<0,001
GOS	4-5 zu 1-3	0,48 (0,3; 0,69)	< 0,001
mRS	2-6 zu 0-1	2,00 (1,46; 2,74)	< 0,001
Adjuvante ChTh	„Ja“ zu „Nein“	0,39 (0,28; 0,53)	< 0,001

**Tabelle 12 - Synopsis der statistisch relevanten Faktoren in Bezug auf OS (univariate Analyse)**

Wie oben erwähnt, war neben dem Gesamtüberleben auch noch das PFS Gegenstand der durchgeführten Untersuchungen. Um Übersichtlichkeit und Kürze zu gewährleisten, sei dies nun in Form einer Tabelle dargestellt (ebenfalls nur die signifikanten Ergebnisse).

Faktor		RR mit 95% KI	p-Wert
Alter	Per 10 Jahre	1,36 (1,22; 1,51)	< 0,001
WHO-Grad	IV zu III	4,07 (2,76; 6)	< 0,001
OP-Radikalität	subtotal zu total	1,40 (1,02; 1,9)	0,036
KPS	≥ 70 zu < 70	0,67 (0,47; 0,96)	0,026
MRC	23-38 zu 0-22	2,54 (1,86; 3,46)	<0,001
GOS	4-5 zu 1-3	0,62 (0,44; 0,88)	0,007
mRS	2-6 zu 0-1	1,88 (1,41; 2,52)	< 0,001
Adjuvante ChTh	„Ja“ zu „Nein“	0,44 (0,33; 0,59)	< 0,001

**Tabelle 13 - Synopsis der statistisch relevanten Parameter in Bezug auf PFS (univariate Analyse)**

Wie man erkennen kann, zeigen sich meist dieselben Parameter als relevant, sowohl für OS als auch PFS. Nur was einen postoperativen Resttumor betrifft, fehlt die Signifikanz auf Seiten des PFS.

Die ermittelten und in den beiden Synopsen (Tabelle 12 und 13) aufgeführten Risikofaktoren decken sich mit den Erkenntnissen anderer Studien und scheinen auch von logischer Seite her betrachtet dem zu entsprechen, was man in den einzelnen Bereichen erwartet, wie z.B., dass älteren Patienten ein geringeres Überleben in Aussicht gestellt wird, oder, dass die vermehrte reproduktive Tumoraktivität, wie sie sich in einem WHO Grad IV widerspiegelt, auch einen starken negativen Einfluss hat.

In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass besondere Beachtung den persönlichen Fähigkeiten und dem Status des Patienten zugebracht werden sollte: Verschiedene Performance Scores konnten sich hinsichtlich ihrer Prediktivität als signifikant erweisen. Man sieht: Ein Mensch, der trotz der Schwere seiner Erkrankung noch zu einem mehr oder weniger selbstgeregelten Leben in der Lage ist, hat eine bessere Prognose.

So bleibt zu hoffen, dass diesen Menschen durch die Entwicklungen von Seiten der Medizin, Forschung und Technik eine solche Zeit möglichst lang und von hoher Qualität gesichert werden kann...

## 4. Literaturverzeichnis

1. Thompson RF. Das Gehirn. Spektrum Akademischer Verlag GmbH; 2001.
2. Trepel M. Neuroanatomie. 4. Aufl. München: Elsevier - Urban & Fischer; 2008.
3. Rickert CH, Paulus W. Tumors of the choroid plexus. *Microsc. Res. Tech.* 2001 Jan 1;52(1):104-111.
4. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005 Juni;64(6):479-489.
5. Central Brain Tumor Register of the United States. CBTRUS - Reports and Tables [Internet]. 2010 CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2006. [zitiert 2010 Mai 13]; Available from: <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Repetitorium Pathologie. 1. Aufl. München: Elsevier - Urban & Fischer; 2004.
7. Meyer B, Goldbrunner R, Ringel F, Dudel C, Astner S, Birnbaum T. Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri [Internet]. In: *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren*. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007 [zitiert 2010 Mai 1]. p. 92-101. Available from: <http://tumorzentrum-muenchen.de/aerztebereich/manuale/manual/5.html>
8. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ. Epidemiologic Evidence on Mobile Phones and Tumor Risk. *Epidemiology.* 2009 9;20(5):639-652.

9. Schuz J, Bohler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schlaefer K, u. a. Cellular Phones, Cordless Phones, and the Risks of Glioma and Meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am. J. Epidemiol.* 2006 März 15;163(6):512-520.
10. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 9;2(9):494-503.
11. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A Report on Radiation-Induced Gliomas. *Cancer.* 1991;67(2):392-397.
12. Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Tekkel M, Stengrevics A, Hakulinen T, u. a. Cancer risk among chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998. *International Journal of Cancer.* 2006;119(1):162-168.
13. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007 Mai 1;170(5):1445-1453.
14. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie.* 3. Aufl. München: Elsevier - Urban & Fischer; 2004.
15. Thomas C. *Histopathologie.* 13. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2001.
16. 21. Oligodendrogliom [Internet]. [zitiert 2010 Mai 16]; Available from: [http://www.medizin.uni-koeln.de/institute/neuropathologie/Kurs/Tumoren/21\\_\\_Oligodendrogliom/21\\_\\_oligodendrogliom.html](http://www.medizin.uni-koeln.de/institute/neuropathologie/Kurs/Tumoren/21__Oligodendrogliom/21__oligodendrogliom.html)
17. File:Glioblastoma macro.jpg – Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2010 Mai

- 16];Available from:  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glioblastoma\\_macro.jpg?uselang=de](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glioblastoma_macro.jpg?uselang=de)
18. File:Glioblastoma (3).jpg – Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 2010 Mai 16];Available from:  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glioblastoma\\_\(3\).jpg?uselang=de](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glioblastoma_(3).jpg?uselang=de)
19. Feddersen B, Grau S, Schankin C, Kreth S, Winkler P, Noachtar S, u. a. Symptomatische Therapien [Internet]. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007 [zitiert 2010 Jan 5]. p. 64-76.Available from: <http://tumorzentrum-muenchen.de/aerztebereich/manuale/manual/5.html>
20. Villemure J, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol.* 1996 12;9:424-428.
21. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1909.
22. American Brain Tumor Association. Brain Tumor Symptoms [Internet]. [zitiert 2010 Mai 28];Available from: <http://www.abta.org/symptoms/13>
23. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
24. – r die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters [Internet]. 2004 [zitiert 2010 Mai 28];Available from: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie\\_gliome.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie_gliome.pdf)

25. Langen K, Tatsch K, Grosu A, Jacobs A, Weckesser M, Sabri O. Diagnostik von Hirntumoren mit radioaktiv markierten Aminosäuren. *Dtsch Arztebl.* 2008 Jan 25;105(4):55-61.
26. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Recurrent Glioma Enrolled Onto the New Approaches to Brain Tumor Therapy CNS Consortium Phase I and II Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2007 Juni 20;25(18):2601-2606.
27. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, u. a. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of Neurosurgery.* 2003 9;99(3):467-473.
28. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, u. a. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007 Okt 1;130(10):2596-2606.
29. Schlegel J, Herms J. WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems [Internet]. In: *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren.* München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007 [zitiert 2010 Jan 5]. p. 2-16. Available from: <http://tumorzentrum-muenchen.de/aerztebereich/manuale/manual/5.html>
30. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W, u. a. Positron emission tomography in patients with glioma a predictor of prognosis. *Cancer.* 1988;62(6):1074-1078.
31. Molnár P, Méhes G. Prediktív molekuláris patológiai vizsgálatok magas gradusú, gliális eredetű daganatok diagnosztikájában. *Magyar Onkológia.* 2009 3;53(1):33-38.

32. Salcmann M. Surgical Therapy and Problems in the Treatment of Private Malignant Gliomas. In: Combined Modality Therapy of Central Nervous System Tumors. Berlin: Springer; 2003. p. 327-343.
33. Tonn J, Meyer B, Gumprecht H, Ringel F. Mikrochirurgische Therapie. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 39-45.
34. Neuloh G, Schramm J. Motor evoked potential monitoring for the surgery of brain tumours and vascular malformations. Adv Tech Stand Neurosurg. 2004;29:171-228.
35. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2006 Mai;7(5):392-401.
36. Oh DS, Black PM. A low-field intraoperative MRI system for glioma surgery: is it worthwhile? Neurosurg. Clin. N. Am. 2005 Jan;16(1):135-141.
37. Schnell O, Kreth F. Bildg hrte stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 36-38.
38. Rössler K. State of the art - Hirnbiopsie. JNeurolNeurochirPsychiatr. 2005;6(3):11-15.
39. Wowra B, Siefert A. Verfahren der Radiochirurgie einschließlich CyberKnive. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 51-53.

40. Nieder C, Grosu A. Strahleneffekte in Normalgeweben des ZNS. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 46-49.
41. Lohr F, Wenz F. Strahlentherapie kompakt. 2. Aufl. Elsevier, München; 2007.
42. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979 Okt;5(10):1725-1731.
43. Siefert A, Grosu A, Astner S, Kreth F, Wowra B, Rachinger W. Perkutane Strahlentherapie. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 49-51.
44. Rachinger W. Radioimmuntherapie. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 54f.
45. Siefert A, Grosu A, Kreth F, Kneschaurek P, Krimmel K. Interstitielle Radiochirurgie. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 53f.
46. Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010 Mai;10(3):224-231.
47. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, u. a. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J. Clin. Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4189-4199.

48. Stupp R, Dietrich PY, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, u. a. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1375.
49. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, u. a. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987.
50. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, u. a. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 Mai;10(5):459-466.
51. Sher DJ, Henson JW, Avutu B, Hochberg FH, Batchelor TT, Martuza RL, u. a. The added value of concurrently administered temozolomide versus adjuvant temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. *J. Neurooncol*. 2008 Mai;88(1):43-50.
52. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, u. a. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J. Neurooncol*. 2008 Mai;88(1):97-103.
53. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD007415.
54. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, u. a. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J. Clin. Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2051-2057.

55. DIRECTOR-Studie - [www.kgu.de](http://www.kgu.de) [Internet]. [zitiert 2010 Mai 31]; Available from: <http://www.kgu.de/index.php?id=3985>
56. Dudel C, Birnbaum T. Chemotherapie - Grundlagen. In: Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 57-59.
57. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 März 23;359(9311):1011-1018.
58. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J. Clin. Oncol*. 2007 Sep 10;25(26):4127-4136.
59. Perry J, Laperriere N, Zuraw L, Chambers A, Spithoff K, Cairncross JG. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2007 Nov;34(4):402-410.
60. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapeutic wafers for High Grade Glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD007294.
61. Idbaih A, Ducray F, Sierra Del Rio M, Hoang-Xuan K, Delattre J. Therapeutic application of noncytotoxic molecular targeted therapy in gliomas: growth factor receptors and angiogenesis inhibitors. *Oncologist*. 2008 Sep;13(9):978-992.
62. Buie LW, Valgus J. Bevacizumab: a treatment option for recurrent glioblastoma multiforme. *Ann Pharmacother*. 2008 Okt;42(10):1486-1490.
63. Dietrich J, Wang D, Batchelor TT. Cediranib: profile of a novel anti-angiogenic agent

- in patients with glioblastoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Okt;18(10):1549-1557.
64. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol*. 2008 Dez;7(12):1152-1160.
65. Glas M, Hundsberger T, Stuplich M, Wiewrodt D, Kurzwelly D, Nguyen-Huu B, u. a. Nimustine (ACNU) plus teniposide (VM26) in recurrent glioblastoma. *Oncology*. 2009;76(3):184-189.
66. Vordermark D, Ruprecht K, Rieckmann P, Roggendorf W, Vince GH, Warmuth-Metz M, u. a. Glioblastoma multiforme with oligodendroglial component (GBMO): favorable outcome after post-operative radiotherapy and chemotherapy with nimustine (ACNU) and teniposide (VM26). *BMC Cancer*. 2006;6:247.
67. Goldbrunner R, Kreth F, Tonn J. Lokale Therapieformen bei Gliomen. In: *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren*. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2007. p. 60-63.
68. Stark AM, Stepper W, Mehdorn HM. Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Jan 1;19(1):39-44.
69. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *J Neurooncol*. 1990 Aug;9(1):47-55.