

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**„Die Implantation von Carmustin Wafern zur Therapie des
rezidivierenden Glioblastoms im klinischen Alltag“**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Judith Kallweit

aus Bremervörde

Magdeburg 2022

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Kallweit, J: Die Implantation von Carmustin Wafern als Therapie des rezidivierenden Glioblastoms - 2022.- 21 Abb., 29 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat

Das Glioblastom geht auch im Jahr 2022 weiterhin mit einer infausten Prognose einher und Rezidive treten nahezu immer auf. Am Universitätsklinikum Magdeburg erfolgt seit 2004 eine Implantation von Carmustin Wafern als Konzept der adjuvanten Therapie im Rahmen der Resektion eines Rezidivs. In dieser Arbeit wurde das Therapiekonzept der Implantation von Carmustin Wafern unter Berücksichtigung aller weiteren durchgeführten Therapiemaßnahmen retrospektiv beurteilt. Untersucht wurde eine Kohorte von 73 Patienten mit Glioblastom Rezidiv. Bei 36 Patienten erfolgte eine Implantation von CW. Das Ausmaß und die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen entsprach den vorliegenden Daten der Literatur und die Implantation von Carmustin Wafern war nicht mit einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen assoziiert. Daten zum Überleben zeigten kaum messbare Effekte des progressionsfreien Überlebens nach CW Implantation. Das mediane Gesamtüberleben war dagegen nach Implantation von Carmustin Wafern um 4,7 Monate verlängert (log rank $p=0,7$). Anhand von Subgruppenanalysen zeigte sich die Wirksamkeit der Therapie mit Carmustin Wafern auch bei Vorliegen prognostisch ungünstigerer Marker wie dem höheren Patientenalter, einer nicht erreichten vollständigen Tumorresektion und bei Vorliegen eines nicht methylierten MGMT Promotors. Patienten mit schlechterem Karnofsky Performance Score (<70) zum Zeitpunkt der Rezidiv Operation profitierten nicht von der Therapie mit Carmustin Wafern. Ein Vergleich der Gruppen mit und ohne Carmustin Wafer zeigte, dass Patienten mit Carmustin Wafern signifikant jünger waren, einen besseren Karnofsky Performance Score aufwiesen und im weiteren Verlauf häufiger adjuvante Therapie erhielten. Multivariate Regressionsanalysen bestätigten die weitere postoperative adjuvante Therapie mit signifikantem Effekt für das progressionsfreie Überleben und für das Überlebens ab Rezidiv, sowie den Karnofsky Performance Score und das Patientenalter als Einflussfaktoren des Überlebens ab Rezidiv. Die Implantation von Carmustin Wafern, das Tumorresektionsausmaß und der MGMT Methylierungsstatus blieben ohne Signifikanz in diesem Kollektiv.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Das Glioblastom	6
1.1.1	Ätiologie, Epidemiologie	6
1.1.2	Klassifizierung, Graduierung.....	8
1.1.3	Prognostische Faktoren.....	9
1.1.3.1	IDH- Gene.....	9
1.1.3.2	Klinische prognostische Marker	10
1.1.4	Diagnostik	11
1.1.4.1	Symptome und Karnofsky Performance Score	11
1.1.4.2	Radiologische Diagnostik.....	12
1.1.5	Therapie bei Erstdiagnose	13
1.1.5.1	Tumorresektion.....	13
1.1.5.2	Radiochemotherapie mit Temozolomid (Temodal®, TMZ).....	14
1.1.5.3	Kombinierte Chemotherapie mit TMZ und Lomustin	15
1.1.5.4	Radiotherapie.....	15
1.1.5.5	Carmustin Wafer	16
1.1.5.6	Optune / Tumor-treating fields	19
1.1.6	Das rezidivierende Glioblastom.....	20
1.1.6.1	Tumorprogress	20
1.1.6.2	Pseudoprogression und Radionekrose	20
1.1.6.3	Therapie des Rezidivs	21
1.1.6.3.1	Rezidiv Resektion	21
1.1.6.3.2	Erneute Radiotherapie	22
1.1.6.3.3	Erneute Chemotherapie.....	23
1.1.6.4	Angiogenese Inhibitoren	23
1.1.6.4.1	Immuntherapie	24
1.2	Zielsetzung der Arbeit	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Patientenkollektiv	26
2.1.1	Einschlusskriterien.....	26
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	26
2.1.3	Patientenakten.....	26
2.1.4	Fehlende Daten.....	26
2.2	Umfang der Untersuchung.....	27

2.2.1	Resektion des Rezidivs	27
2.2.2	Carmustin Wafer Implantation.....	28
2.2.3	Histologische Analyse.....	28
2.2.4	Molekulargenetische Analyse	28
2.2.5	Postoperative radiologische Beurteilung, Tumorstadium	28
2.3	Untersuchung des klinischen Verlaufs	29
2.3.1	Untersuchungsparameter	29
2.4	Statistische Methodik	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Demographische Daten Studienpopulation	31
3.2	Gruppenvergleiche prognostischer Faktoren	32
3.3	Therapiemodalitäten.....	33
3.3.1	Erstlinientherapie.....	33
3.3.2	Adjuvante Therapie nach Rezidiv Resektion.....	35
3.4	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	37
3.5	Überleben ab Rezidiv Resektion (ÜR).....	39
3.6	Progressionsfreies Überleben	49
4	Diskussion	57
4.1	Überlebenszeiten	57
4.2	Unerwünschte Wirkungen der Therapie mit CW	59
4.3	Erstlinientherapie und Gruppenvergleiche.....	61
4.4	Adjuvante Therapie nach Rezidiv Resektion.....	62
4.5	Gruppenvergleiche adjuvanter Therapiemaßnahmen	63
4.6	Prognostische Marker und Subgruppenanalysen	63
4.7	Wirtschaftliche und ethische Aspekte.....	67
4.8	Limitation und methodische Schwächen der Studie	68
4.9	Schlussfolgerungen und Ausblick	71
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	73
7	Danksagungen	82
8	Ehrenerklärung	83
9	Tabellarischer Lebenslauf	84
10	Anlagen	85
10.1	Abbildungsverzeichnis	85
10.2	Tabellenverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

ACNU	Nimustin
CNS5	Fünfte Version der WHO Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems
CCNU	Lomustin
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DWI	Diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete MRT Sequenz)
ED	Erstdiagnose
EGFR	Endothelial-Growth-Factor-Rezeptor (endothelialer Wachstumsfaktor)
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GB	Glioblastom
GTR	Gross Total Resection (größtmögliche Tumorresektion)
HRQOL	Health related quality of life (Gesundheits-bezogene Lebensqualität)
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IDH-Gen	Isocitrat-Dehydrogenase-Gen
KI	Karnofsky-Index (=KPS)
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Score (Karnovsky Index)
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCV	Procarbazin, Vincristin, Lomustin
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor (Thrombozytenwachstumsfaktor)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
QALYs	Quality-adjusted life-weeks
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
STR	Subtotal resection (subtotale Tumorresektion)
TMZ	Temozolomid, Temodal®
TTFields	Tumor Treating Fields (Tumortheraiefelder)
ÜR	Überleben ab Rezidiv
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A (endothelialer Wachstumsfaktor A)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Das Glioblastom

1.1.1 Ätiologie, Epidemiologie

Das Glioblastom (GB) ist ein Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS), der aus astrozytären oder oligodendroglialen Zellen entsteht und mit einer Inzidenz von 3/100.000 (Vereinigte Staaten von Amerika) als der häufigste primär maligne Hirntumor gilt (1). Das histologische Bild eines GB weist die Merkmale eines pleomorphen Zellbildes mit Kernatypien, Gefäßproliferationen und/oder Nekrosen auf, wie in Abbildung 1 zu erkennen ist (2).

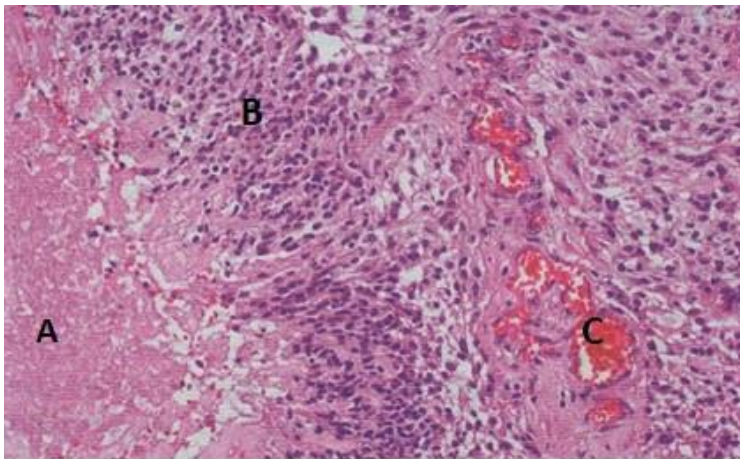


Abbildung 1: Histologischer Schnitt eines Glioblastoms (A) ausgedehnte Nekrosen, (B) palisadenartige Tumorzellen, (C) ausgeprägte Kapillarproliferation. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 200-fach vergrößert (3).

Aufgrund seiner Malignität und ausbleibenden Therapieerfolgen ist die Prognose des GB weiterhin schlecht und geschätzte 1-/ 2-/ und 5- Jahres Überlebensraten liegen bei 39,8%, 17,2%, und 10,1% (1). Die Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung ist bei Männern gegenüber Frauen 1,6-fach erhöht, und es zeigt sich ein circa 2-fach höheres Auftreten bei der weißen Bevölkerung verglichen mit der schwarzen Bevölkerung. Bei Kindern und Jugendlichen ist das GB mit einem Anteil von circa 3% der Hirntumore äußerst selten. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höhepunkt bei 75 – 84 jährigen (1). Bislang konnte keine Ursache des Auftretens von Glioblastomen beschrieben werden, allerdings scheint ionisierende Strahlung in bestimmten Fällen eine Rolle in der Entstehung zu spielen (4). Das Glioblastom gehört zur Gruppe der Gliome und definiert mit 57% den größten Anteil unter Gliomen, sowie mit 48% den größten Teil aller primär malignen ZNA Tumore (1). Seine Malignität zeichnet sich vor allem durch ein infiltratives Wachstumsmuster aus (5), wodurch eine R0 Resektion praktisch unmöglich ist und Rezidive nahezu immer auftreten. Dementsprechend schlecht ist die allgemeine Prognose und Patienten überleben selten mehr als 2 Jahre nach Diagnose. Ältere Studien nach Einführung der heute standardisierten Radiochemotherapie (RCT) mit Temozolomid (TMZ)

Überlebenszeiten von 23 Monaten und 13 Monaten für Patienten mit methyliertem und nicht methyliertem Promotor der O(6)-methylguanin-DNA methyltransferase (MGMT) (6). Neuere Studien zeigen dagegen Überlebenszeiten von bis zu 48 Monaten bei Patienten mit methyliertem MGMT Promotorstatus, die RCT mit TMZ und Lomustin erhalten haben (7).

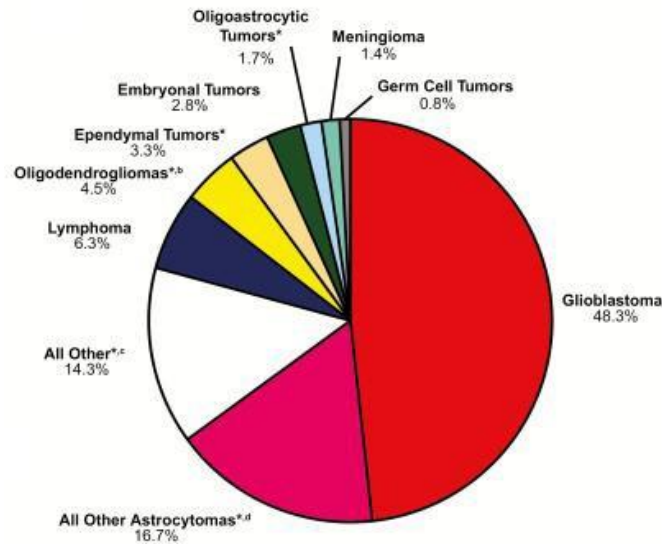


Abbildung 2: Verteilung primär maligner Hirntumore in den Vereinigten Staaten von Amerika, unterteilt nach Histologie (1)

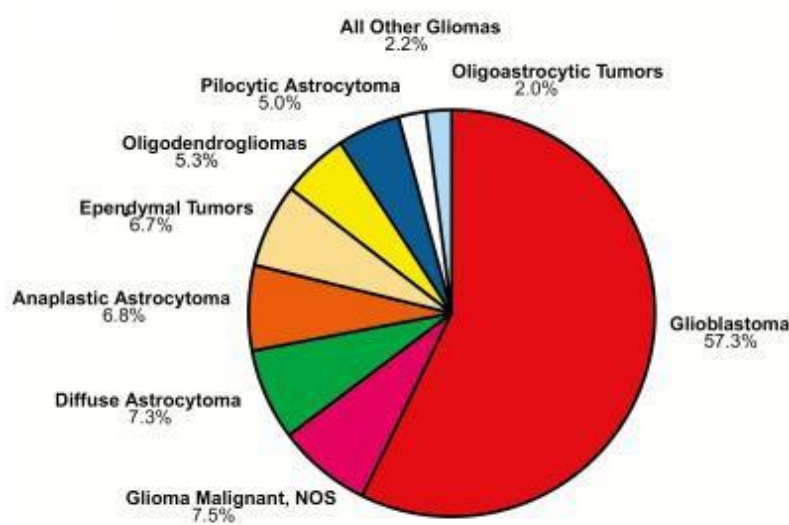


Abbildung 3: Verteilung primärer Gliome des zentralen Nervensystems in den Vereinigten Staaten von Amerika, unterteilt nach Histologie (1)

1.1.2 Klassifizierung, Graduierung

Die Klassifikation und Graduierung der Tumore des ZNS erfolgt durch die World Health Organization (WHO). Aufgrund bedeutender wissenschaftlicher Erkenntnisse ist es in den letzten vier Jahrzehnten zu Erneuerungen der Klassifikation in den Jahren 2000, 2007, 2016 und zuletzt 2021 gekommen (8). Während traditionell histopathologische Tumormerkmale zur Klassifizierung von Hirntumoren führten, werden bereits seit 2016 molekulare Marker für die Feststellung der Diagnose priorisiert (9). Zuvor zählte das Glioblastom zur Gruppe neuroepithelialer Tumore, ohne dass eine weitere Unterteilung erfolgte. Mit der fünften Version der Klassifikation der ZNS Tumore durch die WHO (CNS5) führen überwiegend molekulare Marker und genetische Veränderungen zur Diagnose. Histologische Merkmale und klinisch relevante Charakteristika wie die Tumorlokalisierung tragen weiterhin zur Klassifikation bei, stellen jedoch keine Faktoren in der Entscheidung über Therapiemaßnahmen. Die Benennung spezifischer Biomarker führt dagegen zur präziseren Diagnosestellung und ermöglicht individualisierte Therapiemaßnahmen (10). Das GB zählte in der Klassifikation von 2016 noch zur Gruppe der astrozytären Tumore, die eine Untergruppe der neuroepithelialen Tumore bildete (9). Mit der neuen Klassifikation ist die Gruppe "Gliome, glioneurale Tumoren und neuronale Tumoren" entstanden, wie Tabelle 1 zu entnehmen ist. Das Glioblastom wird der Gruppe diffuser Gliome des Erwachsenenalters zugeordnet, weshalb im Weiteren zur besseren Übersicht nur auf diese Gruppe eingegangen wird. Das GB trägt den Zusatz Isocitrate dehydrogenase (IDH) – Wildtyp, da keine Mutation des IDH Gens vorliegt. Neben dem Glioblastom IDH-Wildtyp gehören zu dieser Gruppe auch das Astrozytom mit IDH-Mutation, das in der Version von 2016 noch als Glioblastom IDH-mutiert bezeichnet wurde und das Oligodendrogliom 1p/19q kodeletiert mit IDH- Mutation, siehe Tabelle 1. Die Graduierung der Tumore erfolgte bislang tumorübergreifend und anhand histologischer Kriterien in 4 römische Tumorggrade. WHO CNS5 2021 sieht eine arabische Nummerierung, sowie eine Graduierung in Abhängigkeit veränderter Gene und Proteine vor. Die relevanten, Prognose beeinflussenden Marker sind in Tabelle 2 abgebildet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Betonung biologischer Ähnlichkeiten der Tumore anstelle der Betonung des erwarteten klinischen Verlaufs der Erkrankung. Ein histologisch niedrig maligner Tumor kann dementsprechend bei Vorliegen bestimmter Marker trotzdem als Grad 4 eingestuft werden. Die Prognose der Erkrankung nimmt mit zunehmendem Tumorgrad ab und Tumore mit WHO Grad 2 und 3 entwickeln sich häufig zu höhergradigen Tumoren (11). Es wird zwischen primären und sekundären Glioblastomen unterschieden, die jeweils de Novo entstehen oder sich aus niedrig malignen Gliomen entwickeln, wobei nur ein geringer Teil (5-10%) sekundär auftritt (12).

Tabelle 1: Klassifikation der ZNS Tumore, World Health Organization 2021

Tumorart	Subtyp
Diffuse Gliome vom Erwachsenentyp	Glioblastom IDH-Wildtyp
	Oligodendrogliom, 1p/19q kodeletiert
	Astrozytom mit IDH-Mutation
Pädiatrische, diffuse niedriggradige Gliome	
Pädiatrische, diffuse höhergradige Gliome	
Zirkumskripte astrozytische Gliome	
Glioneurale und neuronale Tumoren	
Ependymale Tumoren	
Tumoren des Plexus Chorioideus	
Pinealis-Tumoren	
Embryonale Tumoren	
Tumoren der Hirnnerven und Spinalnerven	

Tabelle 2 – Marker und Graduierung diffuser Gliome vom Erwachsenentyp

Subtyp	Molekulare Marker	WHO Grad
Glioblastom IDH-Wildtyp	IDH-Wildtyp, TERT Promoter, Chromosomen 7/10, EGFR	2,3,4
Oligodendrogliom	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT Promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1	2,3
Astrozytom mit IDH-Mutation	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B	4

1.1.3 Prognostische Faktoren

1.1.3.1 IDH- Gene

Die IDH1 und IDH2 Gene kodieren für die Enzyme Isocitrate Dehydrogenase 1 und Isocitrate Dehydrogenase 2. In einer genomweiten Mutationsanalyse von Glioblastomen (2008) konnten Punktmutationen im IDH1 Gen bei 12% der Patienten gezeigt werden (13). Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Mutationen auch bei circa 80% der Grad 2+3 Gliome auftreten (14). Je nach Vorhandensein oder Abwesenheit der Punktmutation der IDH1 und IDH2 Gene erfolgt die Benennung des IDH-mutierten bzw. IDH-Wild Typs. Eine zunehmende Anzahl an Studien findet einen prognostischen Vorteil des IDH1/IDH2 mutierten Typs gegenüber dem IDH-Wild Typen. Unter anderem Sanson et al.

zeigten eine IDH1 Mutation als unabhängigen prognostisch günstigen Marker des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Grad 2 (150,9 vs. 60,1 Monate, $p=0,01$), Grad 3 (81,1 vs. 19,4 Monate, $p<0,001$) und Grad 4 Gliomen (27,4 vs. 14,0 Monate; $p<0,01$) (15). Interessanterweise zeigt sich ein mutierter IDH Status zwar als prognostischer Marker des Überlebens, allerdings nicht vorteilhaft für ein gutes Therapieansprechen. Eine weitere Studie fand einen möglichen Zusammenhang zwischen IDH1 Mutationen und dem MGMT Promotor Status, wobei Patienten mit Kombination aus IDH1 Mutation und methyliertem Promotor signifikant länger überlebten als bei Vorliegen einer IDH Mutation oder einem methyliertem MGMT Promotor allein (16). Bereits seit 2016 findet sich der IDH Status aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft als Biomarker in der WHO Klassifizierung von ZNS Tumoren als Kriterium in der Differenzierung der Glioblastome (9).

06-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT) - Gen

Neben dem IDH Status gilt auch eine Promotor Methylierung als signifikanter prognostischer Marker des Überlebens (17). Das MGMT Gen kodiert für ein gleichnamiges Reparatur Gen und bewirkt die Abspaltung der Methyl Gruppe am Guanin der DNS. Alkylierende Chemotherapeutika (Carmustin, Temozolomid) wirken, indem sie Methylgruppen an dieser Stelle hinzufügen und dadurch die Apoptose und einen Zelltod veranlassen (18). Die erhöhte Aktivität des Gens würde die in diesem Fall unerwünschte Reparatur des durch die Chemotherapie induzierten Schadens der Desoxyribonukleinsäure (DNA) einleiten. Ein methylierter Promotorstatus gilt als prognostischer Vorteil, da er im Gegensatz zu einem nicht methyliertem Promotorstatus zu verminderter Aktivität des Reparatur Gens führt und daher eher der erwünschte Zelltod der Tumorzelle eintritt (19). Die Ergebnisse einer kontrolliert randomisierten Studie zeigten, dass das längste Überleben bei Patienten erreicht wird, wenn ein methylierter Promotor vorliegt und eine kombinierte RCT aus TMZ und Radiotherapie gegenüber Radiotherapie alleine erfolgt (21,7 vs. 15,3 Monate, $p=0,007$) (17). Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten mit nicht methyliertem Promotorstatus häufig zu Chemotherapeutika Resistenz und einem schlechteren Ansprechen der Therapie mit TMZ (17).

1.1.3.2 Klinische prognostische Marker

Die Dauer des Überlebens von Glioblastom Patienten wird durch verschiedene klinische Faktoren beeinflusst, darunter vor allem das Alter bei Diagnose, der Karnofsky Performance Score (KPS), sowie das erreichte Resektionsausmaß, was durch viele Studien belegt ist. Eine große retrospektiven Studie ($n=832$) bei Patienten mit Glioblastom konnte zeigen, dass ein jüngeres Patientenalter und ein besserer KPS mit einem verlängerten Überleben assoziiert sind (20). Der viel diskutierte Wert der Tumorresektion zeigte sich in der zu diesem Thema bislang größten retrospektiven Studie, in der ein Resektionsausmaß von 98% signifikant mit verlängertem Überleben (13,0 Monate vs. 8,8 Monate, $p<$

0,0001) assoziiert war (21). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass sowohl die vollständige Tumorresektion (Gross total resection, GTR) als auch die subtotale Tumorresektion (STR) zur Verbesserung des KPS führen kann (22).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Symptome und Karnofsky Performance Score

Patienten mit Hirntumoren können je nach Lokalisation und Größe des Tumors eine Vielzahl von Symptomen aufweisen, die oft zunächst unspezifisch erscheinen. Zu den häufigsten Symptomen die zur Erstdiagnose führen zählen Kopfschmerzen, Krampfanfälle und fokale neurologische Erscheinungen (23). Ein erhöhter intrakranieller Druck durch Volumenzunahme im Rahmen einer Raumforderung kann neben Kopfschmerzen zu Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen führen. Weiterhin zählen Paresen, Sehstörungen, Sprachstörungen, Konzentrationsstörungen Orientierungsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, psychische Auffälligkeiten und Persönlichkeitsveränderungen zu den häufigsten neurologischen Ausfallerscheinungen bei Patienten mit Hirntumoren (23). Die Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten erfolgt im klinischen Alltag meist durch den Karnofsky Performance Score anhand der Karnofsky Performance Status Scale. Der KPS ist eine weit verbreitete Methode zur Feststellung funktionaler körperlicher Beeinträchtigungen von Patienten (24). Die Beurteilung von Symptomen, Einschränkungen täglicher Aktivität und Problemen der Selbstversorgung erfolgt anhand einer von 0 bis 100% reichenden Skala, wobei 100% durch keine Symptome definiert ist und 0% dem Tod entspricht, wie Abbildung 4 zu entnehmen ist.

KPS in %	Beschreibung der Leistungsfähigkeit
100	normale Aktivität, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90	normale Lebensführung, geringe Symptome
80	normale Lebensführung mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Selbstversorgung noch möglich, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe möglich
50	fremde Hilfe häufig erforderlich, häufige medizinische Versorgung
40	vollständig pflegebedürftig
30	schwer behindert, Hospitalisierungen
20	schwer krank, intensivmedizinische Versorgung notwendig
10	moribund
0	Tod

Abbildung 4 - Karnofsky Performance Score (24)

1.1.4.2 Radiologische Diagnostik

Als Folge klinischer Symptomatik entsteht schnell die Indikation zu bildgebender Diagnostik. Zum Ausschluss einer akuten Blutung oder eines Gefäßverschlusses erfolgt initial meist eine Computertomographie (CT). Sofern sich hier eine tumoröse Raumforderung zeigt, erfolgt die weitergehende Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Durch bessere Darstellung der Weichteile dient die MRT der Diagnosestellung, präoperativen Planungen, der postoperativen Beurteilung des Resektionsausmaßes und für Verlaufskontrollen. Im Rahmen der Hirntumordiagnostik bestehen einheitliche Empfehlungen für die Durchführung von 3-dimensionalen (3-D) T1-gewichteten axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) Aufnahmen, axial diffusionsgewichteten (DWI) Aufnahmen, axialen Gadolinium kontrastverstärkten T2-gewichteten Aufnahmen, sowie 3-D Gadolinium kontrastverstärkten T1-gewichteten Aufnahmen eines mindestens 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen (25).

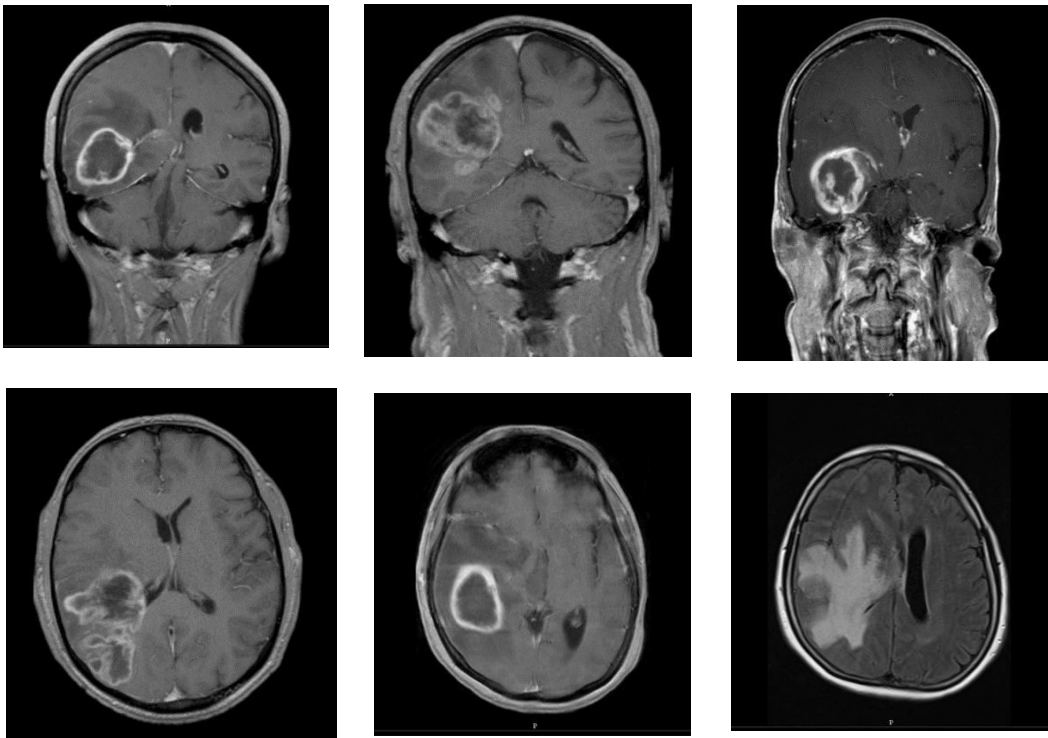


Abbildung 5: Schädel-MRT-Bilder von Glioblastomen mit Kontrastmittel (Gadolinium)-aufnehmenden Läsionen, T1 gewichtet (coronar und transversal)

Als kontrastverstärkendes Mittel (KM) dient Gadolinium nach intravenöser Gabe der Hervorhebung von Bereichen des Hirnparenchyms, an denen es durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke ins Interstitium übertritt (26). Außer einzelner niedriggradiger Tumorentitäten wie dem pilozytischen Astrozytom, gilt bei diffusen Gliomen wie dem Glioblastom eine positive Korrelation aus Kontrastmittel aufnehmendem Gewebe und Tumorgad (27). Häufig zeigt sich bei Erstdiagnose eines GB bereits ein

großer Tumor als heterogene Erscheinung mit unscharfer, unregelmäßiger KM Aufnahme und zystischen, hämorrhagischen oder nekrotischen Anteilen. T1- gewichtete Aufnahmen zeigen typischerweise eine hypo-/isointense Läsion mit zentral heterogenen nekrotischen Anteilen oder intratumoraler Blutung (28). Ein peritumoröses Ödem stellt sich charakteristischer Weise durch Tumor umgebende Hyperintensitäten in T2/FLAIR Aufnahmen dar und kann vasogener sowie infiltrativer Natur sein (28).

1.1.5 Therapie bei Erstdiagnose

1.1.5.1 Tumorresektion

Zum aktuellen Therapiestandard bei Erstdiagnose eines GB gehört primär die Tumorresektion gefolgt von adjuvanter RCT (29). Sofern sich der Tumor außerhalb eloquenter Hirnregionen befindet und ein ausreichender funktioneller Status vorliegt, erfolgt bei Patienten mit Erstdiagnose die größtmögliche mikrochirurgische Resektion als Teil der Standardtherapie. Das infiltrative Wachstumsmuster des GB macht eine R0 Resektion grundsätzlich unmöglich und es ist davon auszugehen, dass Tumorzellen trotz makroskopischer vollständiger Resektion verbleiben. In diesem Zusammenhang sollte bei Resektion von einer Entfernung des kontrastmittelanreichernden Gewebes anstatt von der kompletten Tumorresektion gesprochen werden. In einer prospektiven Studie konnte nachgewiesen werden, dass es im Rahmen subtotaler Resektionen bei Patienten mit niedrigmalignen Gliomen eher zur Entwicklung höhergradiger Tumore kommt als nach GTR (30). Die prognostische Bedeutung des Resektionsausmaßes für das Überleben ist vielfach durch Studien belegt. Bisher erfolgte die Beurteilung des Resektionsausmaßes mithilfe der McDonald Kriterien von 1990 jeweils in prä-/und postoperativen MRT Untersuchungen. Es ist naheliegend, dass sich die Prognose mit verbesserter Resektion gleichermaßen verbessert. Eine Metaanalyse zeigte basierend auf Daten von 41117 Patienten ein substantiell verbessertes Gesamtüberleben nach GTR gegenüber STR nach 1-/und 2 Jahren, einen Vorteil nach STR gegenüber Biopsie nach 1 Jahr, sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben nach GTR gegenüber STR nach 1 Jahr (31). Dementsprechend sollte die größtmögliche Resektion einer Biopsie wenn möglich immer vorgezogen werden. Ein Großteil der Studien unterscheidet zwischen GTR und STR, wobei eine STR nur in wenigen Studien quantifiziert wird. Eine retrospektive Studie (n=500) mit Tumorvermessungen konnte zeigen, dass die Prognose sich schon ab einem Resektionsausmaß von 78% signifikant verbessert und maximale Erfolge ab einem Resektionsausmaß von $\geq 95\%$ erreicht werden (32). Eine weitere große Kohortenstudie (n=1229) konnte einen Überlebensgewinn von 5,4 Monaten im Fall einer GTR gegenüber einer STR nachweisen (33). Weitere Daten dieser Studie ergaben, dass die zusätzliche Resektion der abnormalen FLAIR Region im MRT ($>53,21\%$ außerhalb des KM-aufnehmenden Tumors) sofern sie sicher durchführbar ist, eine Verlängerung des Überlebens ohne erhöhte operative Morbidität bewirkt (medianes

Überleben 20,7 Monate vs. 15,1 Monate, $p=0,001$) (33). Technische Fortschritte wie die Einführung von Neuronavigation, intraoperativem Ultraschall, intraoperativem MRT, motorischer Stimulation und Fluoreszenz gesteuerter Chirurgie ermöglichen eine verbesserte Resektion. Die Fluoreszenz gesteuerte Chirurgie wird am Universitätsklinikum Magdeburg seit 2009 angewendet. Mittels 5-Aminovulansäure (5-ALA), einem Stoff der sich in den fluoreszenten Porphyrinen maligner Gliome anreichert, entsteht ein Aufleuchten des Tumors, wodurch die optische Abgrenzung der Tumorränder gelingt und die zielgerichtete Resektion ermöglicht wird (34). Im Regelfall werden präoperativ 20 mg 5-ALA pro Kilogramm Körpergewicht circa 4 Stunden vor Operation verabreicht. In einer wegweisenden Studie konnte durch 5-ALA gegenüber weißem Licht ein verbessertes Resektionsausmaß nachgewiesen werden (65% vs. 36%, $p<0,0001$), das mit einer verbesserten Rate des progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten (41% vs. 21,1% $p=0,0003$) assoziiert war (34).

1.1.5.2 Radiochemotherapie mit Temozolomid (Temodal®, TMZ)

Als Chemotherapeutikum der Gruppe alkylierender Stoffe gehört TMZ zur aktuellen Standardtherapie des Glioblastoms bei Erstdiagnose sowie bei Rezidiv (29). Die aktuelle Standardtherapie des Glioblastoms bei Erstdiagnose etablierte sich 2005, als Stupp et al. einen signifikanten Vorteil des OS unter begleitender Radiochemotherapie mit TMZ gegenüber alleiniger Radiotherapie nachweisen konnten (29). Dies führte zu einem Paradigma Wechsel und der standardmäßigen Verwendung von TMZ in der Erstlinientherapie ab 2005. Epidemiologische Daten aus den USA zeigten einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens aller Patienten von 8,1 Monaten der Jahre 2000-2003 auf 9,7 Monate der Jahre 2005-2008, der sich vermutlich auf die Einführung von TMZ zurückführen lässt (35). TMZ wirkt durch Methylierung von Purin Basen der DNA, wodurch vor allem das zytotoxische O6-Methylguanin (O6-MeG) entsteht. Bei fehlender Reparatur führt dies zu Apoptose (36)–(38). Mit einer täglichen Dosis von $75\text{mg}/\text{m}^2$ bei gleichzeitiger Radiotherapie und 6 nachfolgenden Zyklen TMZ mit intensivierter Dosis von $150/200\text{mg}/\text{m}^2$ für 5 Tage alle 28 Tage, stieg das OS von 12,1 auf 14,6 Monate (log rank $p<0,001$) sowie die 2 Jahres-Überlebensrate von 10% auf 27% (6). Während weiterhin über die optimale Anzahl durchgeführter Zyklen und die Möglichkeit intensivierter Dosierungsschemata diskutiert wird, scheint eine Verlängerung der adjuvanten Therapie mit TMZ von 6 Zyklen auf 12 Zyklen nicht zu verlängertem PFS oder OS zu führen, was gegen eine verlängerte Anwendung spricht (39). Das Ansprechen auf die Therapie mit TMZ scheint unabhängig der verabreichten Dosis durch einen methylierten MGMT Promotorstatus positiv beeinflusst zu sein, da Patienten mit methyliertem Promotorstatus länger überlebten als Patienten mit nicht methyliertem Promotorstatus (17). Aufgrund der jedoch weiterhin variierenden Ergebnisse zur Wirkung der TMZ Therapie bei methyliertem und nicht methyliertem Promotorstatus, erfolgt bislang keine standardmäßige Adaptation der Therapie an den MGMT Methylierungsstatus (40).

Als unerwünschte Wirkungen der Therapie mit TMZ gelten vor allem die Toxizität des hämatologischen Systems, wodurch es zu einer dosisabhängigen, reversiblen Reduktion der Leukozyten- und Thrombozytenzahl kommen kann (41). Regelmäßige Untersuchungen des Blutbildes sollten unter der Therapie erfolgen, um typische Blutbildveränderungen frühzeitig zu erkennen und eine mögliche Therapieunterbrechung zu erwägen. Da bei Dosis intensivierten Regimen auch vermehrt Lymphozytopenien beobachtet werden konnten (42), scheint eine Verlängerung der Therapie mit TMZ unter Berücksichtigung dieser Nebenwirkungen nicht sinnvoll.

1.1.5.3 Kombinierte Chemotherapie mit TMZ und Lomustin

Lomustin (CCNU) ist ein weiterer Wirkstoff der Gruppe der Alkylanzien und kann in Kombination mit TMZ bei Patienten mit methyliertem Promotorstatus und einem Alter von unter 70 Jahren das Überleben ab Erstdiagnose verlängern (7). Eine multizentrische Phase 3 Studie (N=141) konnte bei Kombination der Therapie aus TMZ und CCNU gegenüber einer TMZ Monotherapie bei moderater Toxizität einen signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens zeigen (31,4 Monate mit TMZ Monotherapie vs. 48,1 Monate bei TMZ plus CCNU, $p=0,049$). Die Ergebnisse zum PFS blieben dagegen ohne Effekt durch Lomustin (7). Zu beachten sind hier geringe Fallzahlen mit Entstehung kleiner Strata, was dazu beigetragen haben könnte, dass kein Effekt des PFS nachgewiesen werden konnte. Insgesamt scheint die Therapie jedoch eine sinnvolle Ergänzung zur Monotherapie mit TMZ, insbesondere für jüngere Patienten mit methyliertem Promotorstatus.

1.1.5.4 Radiotherapie

Während Bestrahlung für Glioblastom Patienten anfänglich in Form von Ganzhirnbestrahlung (43) erfolgte, haben sich Bestrahlungsmodalitäten und Empfehlungen zur Dosierung von Bestrahlung über die Jahrzehnte substantiell verändert. Durch inverse Strahlentherapie-Planung wurde eine individuelle intensitätsmodulierte Bestrahlung möglich. Bestrahlungsvolumina konnten verringert werden und eine zielgerichtete Bestrahlung betroffener Bereiche mit Aussparung nicht betroffener Bereiche wurde möglich (44). Die fraktionierte Radiotherapie (54-60 Gy/ ED 1,8-2 Gy) kombiniert mit adjuvanter TMZ Therapie bestimmt heute den Therapiestandard bei Erstdiagnose eines GB im Anschluss an eine Tumorresektion (29). Aufgrund eines häufig reduzierten Allgemeinzustandes älterer Patienten mit vermehrt auftretender behandlungsassoziierter Toxizität, erhalten ältere Patienten meist weniger Therapiemaßnahmen, was zu schlechteren Überlebenszeiten führt (45). Eine große retrospektive Studie zeigte jedoch, dass Radiotherapie auch bei ≥ 65 -jährigen Patienten zu verlängerten Überlebenszeiten führen kann (45). Gegenüber der konventionellen fraktionierten Bestrahlung kann eine hypofraktionierte Bestrahlung mit Schemen aus 40 Gy in 15 Sitzungen erfolgen, da diese Schemen anderen Schemen mit höheren Dosen nicht unterlegen waren (OS 5,1 Monate vs. 5,6 Monate, $p=0,57$)

(45). Eine weitere Studie wies nach, dass über 70-jährige Patienten mit RT aus 34 Gy länger überlebten, als Patienten die 60 Gy erhielten (7,0 Monate versus 5,2 Monate, $p=0,02$) (46).

1.1.5.5 Carmustin Wafer

Carmustin Wafer (CW) sind Plättchen, die bei GB Patienten nach chirurgischer Resektion des Tumors intraoperativ zur lokalen Chemotherapie implantiert werden. Dieses Therapiekonzeptes erfolgt mit dem Ziel, den Zeitraum zwischen Resektion und dem verzögerten Beginn adjuvanter RCT zu überbrücken. CW bestehen aus biologisch abbaubaren Polymeren und sind mit Carmustin (BCNU), einem Chemotherapeutikum der Gruppe der Nitroseharnstoffe beschichtet, das alkylierend auf die DNA und Ribonukleinsäure (RNA) wirkt und somit die Synthese stört (47). Die mit Carmustin beschichteten Plättchen haben einen Durchmesser von 1,45 cm, eine Dicke von 1 mm und enthalten 7,7mg Carmustin. Je nach Größe des resezierten Tumors werden bis zu 8 Wafer in das Tumorbett eingelegt, die im Anschluss innerhalb von circa 14 Tagen lokal Carmustin freisetzen. Das im Tumorbett freigesetzte Carmustin erreicht bei limitierter systemischer Toxizität eine bis zu 100-fach erhöhte Konzentrationen, verglichen mit systemisch verabreichter Chemotherapie (48). Die Empfehlung zur Therapie mit CW besteht sowohl für neu diagnostizierte als auch für rezidivierende Glioblastome, bei denen die Indikation zur Tumorresektion besteht. Bei rezidivierender Erkrankung besteht die Indikation sofern ein Lokalrezidiv vorliegt. Eine weitere Voraussetzung ist die intraoperative histologische Sicherung der Diagnose eines höhergradigen Glioms. Im Anschluss an die größtmögliche Tumorresektion kann dann eine Implantation von bis zu 8 Carmustin Wafern erfolgen. Wafer die in mehr als 2 Teile zerbrochen sind sollen nicht verwendet werden. Sofern eine Verbindung der Resektionshöhle und einem eröffneten Ventrikel besteht, muss dieser zunächst sicher verschlossen werden, um Komplikationen als Folge dislozierter Wafer zu vermeiden (49).

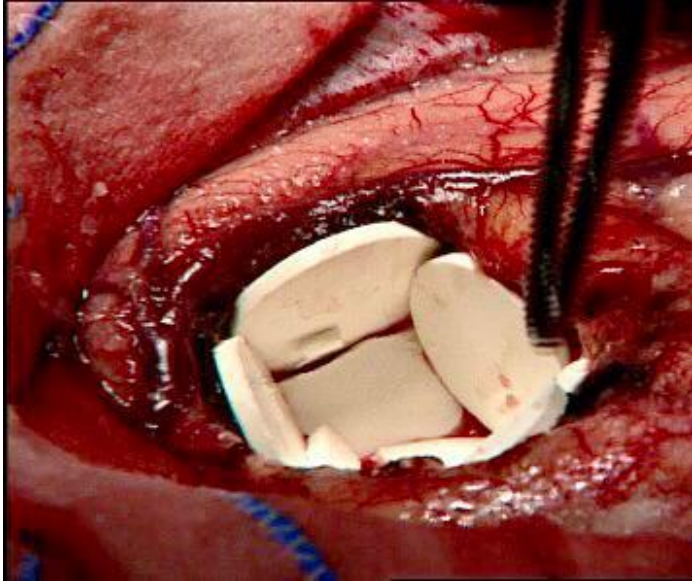


Abbildung 6: Intraoperative Einlage von Carmustin Wafern nach erfolgter Tumorresektion

Die Frage der Effektivität der Wafer für das Überleben und die Progressionsfreiheit wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Initiale Analysen der Phase 3 Studie von Brem et al. zeigten die Sicherheit der Anwendung von CW bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastom durch das nur marginale Auftreten unerwünschter Wirkungen. Darüber hinaus fiel eine verbesserte 6 Monate Überlebensrate bei Patienten mit CW gegenüber Patienten mit Placebo Wafern auf (56% vs. 36%, HR 0,67, $p=0,02$), woraufhin CW zur Therapie des rezidivierenden Glioblastom zugelassen wurde (48). Weitere Autoren konnten einen bei circa 2 Monaten liegenden lebensverlängernden Effekt auch bei Erstlinientherapie nachweisen, woraufhin die Therapie mit CW immer mehr im Rahmen der primären Tumorresektion erfolgte (50, 51). Ergebnisse der Literatur des letzten Jahrzehntes deuten darauf hin, dass die Implantation von CW hauptsächlich im Rahmen der Erstresektion erfolgt, wobei es keine strikte Empfehlung für den Zeitpunkt der Implantation gibt. Daten einer großen retrospektiven Studie konnten einen signifikanten Einfluss der Therapie für das Überleben bei Anwendung als Erstlinientherapie (HR 0,65, 95 % CI 0,48–0,86, $p = 0,003$) zeigen, nicht jedoch für Patienten bei denen die Therapie bei Rezidiv erfolgte (HR 0,83, 95 % CI 0,62–1,10, $p = 0,2$) (52). Eine weitere große retrospektive Studie der Autoren Pallud et al. konnte ein 2 Monate längeres PFS nach Implantation von CW nachweisen, während sich kein Effekt für das OS zeigte (HR 1,06 $p = 0.6$) (53). Das verlängerte PFS wurde hier jeweils anhand einer multivariaten Analyse, sowie durch eine Matched Pairs Analyse nachgewiesen (HR 0,83 $p=0,048$). In Abhängigkeit des erreichten Resektionsausmaßes konnte diese Studie ein verlängertes PFS nach Implantation von CW zeigen, wenn eine Tumorresektion von >90% erfolgt war (HR, 0,74, $p=0,008$), wohingegen Patienten mit schlechterem Resektionsausmaß nicht von der Therapie profitierten (HR 1,09, $p=0,601$) (53). Anhand dieser variierenden Daten zum Überleben mit CW zeichnet sich insgesamt betrachtet eine Wirksamkeit der Therapie von circa 2 Monaten ab.

Weiterhin entsteht der Eindruck, dass die Therapie besser wirkt, wenn eine maximale makroskopische Tumorresektion erfolgt war und ein methylierter Promotorstatus vorliegt (56).

Unerwünschte Wirkungen der Therapie mit CW

Bei der Untersuchung unerwünschter Wirkungen der Therapie mit CW können chirurgische Komplikationen (Hirnödem, Liquorzirkulationsstörungen, Hirndrucksymptomatik, Hydrozephalus, intrakranielle Abszesse) von neurologischen Symptomen (epileptische Anfälle, Wesensveränderungen, fokale neurologische Defizite) und medizinischen Komplikationen (tiefe Venenthrombose, Lungenarterienembolie, Hämatoxizität) unterschieden werden. Die vom Hersteller beschriebenen Raten unerwünschter Wirkungen nach Implantation von CW liegen bei 37%, 20% und 23% für neu aufgetretene Krampfanfälle, vermehrt aufgetretene Krampfanfälle und Hirndrucksymptomatik (49). Zu den häufigsten durch randomisiert kontrollierte Studien nachgewiesenen Komplikationen zählen das Auftreten eines Hydrozephalus, eines Hirnödems, erhöhtem Hirndruck, sowie von Wundinfektionen und Krampfanfällen (50). Bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen hatte die zur Zulassung von CW führende Studie von Brem et al. ein leicht vermehrtes Auftreten bei Patienten mit CW gezeigt (48), was später durch Daten der Studie von Westphal et al. aus dem Jahr 2003 nicht bestätigt wurde (40 mit CW vs. 45 ohne CW). Die Studie von Westphal et al. konnte nur das vermehrte Auftreten von Hirndrucksymptomatik (11 vs. 2 Patienten, $p=0,019$) für Patienten mit CW nachweisen (50). Auch eine spätere, retrospektive Studie von Pallud et al. wies signifikant häufiger Hirndrucksymptomatik bei Patienten mit CW nach ($p = 0,004$) (53). Die Studie von Pallud et al. konnte darüber hinaus eine erhöhte Rate postoperativer Infektionen bei Patienten mit CW nachweisen (7,1% vs. 1,5%, $p < 0,001$) (53), die wiederum durch eine weitere retrospektiven Studie von Roux et al. nicht bestätigt wurde ($p = 0,269$) (22). Als chirurgische Komplikation wird weiterhin häufig das Auftreten eines Hydrozephalus thematisiert, der als mögliche Komplikation dislozierter Wafer auftreten kann. Sofern es im Rahmen der Resektion zur Eröffnung eines Ventrikels kommt, besteht daher keine eindeutige Empfehlung für oder gegen die Therapie mit CW (54). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es nach sicherem Verschluss eines chirurgisch eröffneten Ventrikels nicht vermehrt zu Komplikationen durch dislozierte Wafer kommt (55). Letztlich scheint auch die Anzahl implantierter Wafer, sowie der Zeitpunkt der Implantation eine wichtige Rolle in der Genese unerwünschter Wirkungen zu spielen. So zeigten die Autoren de Bonis et al. in einer retrospektiven Analyse, dass es bei Patienten mit 8 CW zu einer höheren Rate implantationsassoziierter unerwünschter Wirkungen kam, als bei Patienten mit 0-7 CW (48 % vs. 10%, $p < 0,0001$) (56). Für Patienten mit rezidivierendem GB fiel nach Implantation von CW eine deutliche höhere Rate implantationsassoziierter unerwünschter Wirkungen auf als für Patienten mit Erstdiagnose (31,8% vs. 5%, $p < 0,0001$) das Risiko allgemeiner unerwünschter Wirkungen war nach Implantation bei Rezidiv dreifach erhöht (56). Mit Einführung des Stupp Protokolls erfolgte die

Therapie mit CW auch kombiniert mit adjuvanter RCT. Während keine Daten zur Sicherheit der sequentiellen Anwendung aus randomisiert kontrollierten Studien vorliegen, zeigte unter anderem eine retrospektive Arbeit von Pan et al. geringe Raten unerwünschter Wirkungen, die dem bekannten Profil von Nebenwirkungen für RT, systemische Chemotherapie mit TMZ und RCT entsprechen (57). Eine weitere kleinere retrospektive Studie von McGirt et al. zur Untersuchung der sequentiellen Anwendung von CW und RCT zeigte ebenso geringe Raten perioperativer Komplikationen (3% Wundheilungsstörungen, 3% perioperative Krampfanfälle, 6% TVT, 3% LAE, 9% Hirnödemen, Myelosuppression mit Abbruch von TMZ bei 21%), wobei hier geringe Fallzahlen die Aussagekraft der Ergebnisse reduzieren (58). Insgesamt entsteht dennoch der Eindruck, dass es im Rahmen der sequentiellen Anwendung nicht zu erhöhter Toxizität kommt.

1.1.5.6 Optune / Tumor-treating fields

Tumor treating fields (TTfields) ist eine neue Behandlungsform, bei der schwache elektromagnetische Wechselfelder im Langwellenbereich über äußere Elektroden ans Gehirn abgegeben werden. Es entsteht eine antimitotische Wirkung auf Tumorzellen, die mit dem Tumorwachstum interferiert. Durch Unterbrechung des Aufbaus der Mikrotubuli des Spindel Apparates in der Metaphase führen TTfields zur Störung der Zellteilung und dem programmierten Zelltod (59). Anhand von 4 Transducer Arrays werden die TTfields an mindestens 18h pro Tag an vorher berechneten Feldern auf der rasierten Kopfhaut abgegeben. Durch die lokale Anwendung der TTfields wird keine systemische Toxizität erzeugt, wodurch sich die Kombination mit Chemotherapie eignet. Als häufigste Nebenwirkung der Therapie treten moderate bis schwere Hautirritationen auf (60). In einer multizentrischen Phase 3 Studie die TTfields in Kombination mit TMZ gegenüber TMZ Monotherapie bei Erstdiagnose verglich, konnte ein signifikant verbessertes PFS (medianes PFS von 7,1 gegenüber 4,2 Monaten, HR=0,69, P=0,001) sowie OS (medianes OS 19,4 gegenüber 16,6 Monaten, HR=0,75, P=0,022) demonstriert werden, was zur Zulassung führte (61). In einer ähnlichen Studie bei Patienten mit rezidivierendem GB die TTfields mit der aktuell besten Chemotherapie verglich, konnte man zunächst keine Vorteile für das PFS (PFS6 21,4% und 15,1% p=0,13) oder OS (medianes OS 6,6 Monate vs 6,0 Monate, HR 0,86, P=0,27) durch die Behandlung feststellen(60). Allerdings zeigte eine Post- hoc Analyse dieser Studie unter Ausschluss nicht vollständig behandelter Patienten doch einen Vorteil der TTfields Therapie (7,8 vs. 6 Monate, HR 0,69; P=0,0093), sodass die Therapie auch für das rezidivierende Glioblastom eine Zulassung fand und als Therapieoption im Anschluss an die standardisierte RCT empfohlen wird (40).

1.1.6 Das rezidivierende Glioblastom

1.1.6.1 Tumorprogress

Im Rahmen einer Glioblastom Erkrankung kommt es nahezu immer zum Auftreten eines Rezidivs. Grund dafür ist ein diffus infiltratives Wachstumsmuster mit Tumorzellen im perifokalen, nicht Kontrastmittel aufnehmenden Gewebe, was trotz GTR verbleiben kann. Häufig treten Rezidive daher durch verbleibende Tumorzellen innerhalb von 2-3 cm der ursprünglichen Tumorlokalisation auf (62). Weitaus seltener treten Tumorrezidive ohne geographische Nähe der ursprünglichen Läsion auf (63). Die Tumorresektion ist oft aufgrund großer Tumorumfänge, sowie der Lokalisierung mit erschwertem Zugriff nur als Teilresektion möglich. Im postoperativen MRT zeigt sich dies als residuale Kontrastmittel Anreicherung. Regelmäßige MRT- Verlaufskontrollen erfolgen typischerweise im Abstand von 3 Monaten zur Diagnostik von Progress und Rezidiv, sowie zur Beurteilung einer durchgeführten weiteren adjuvanten Therapie. Bei Zunahme der vorbestehenden KM-anreichernden Areale wird dann von einem Progress gesprochen. Zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Glioblastom Patienten nutzte man lange Zeit die 1990 etablierten Macdonald Kriterien, die eine zweidimensionale Messung des KM- aufnehmenden Tumors in CT oder MRT vorsahen (64). Die „Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group“ (RANO) führte 2010 die RANO Kriterien als eine überarbeitete Version der Macdonald Kriterien ein und löste diese im klinischen Alltag ab (65). Veränderungen und Erweiterungen beschäftigten sich vor allem mit dem Problem des Pseudoprogress, dem man seit Einführung der Radiochemotherapie als Standard Therapie vermehrt begegnete. Laut RANO Kriterien liegt ein Tumorprogress vor, sofern 1) ein um mindestens 25% vermehrt Kontrastmittel aufnehmendes Areal trotz stabiler oder gesteigerter Steroid Dosis vorliegt, 2) sich ein signifikant vermehrtes Auftreten von nicht KM-aufnehmenden FLAIR/T2W Läsionen zeigt, die auf keine anderweitige Ursache zurückgeführt werden können, oder 3) eine neue Tumorknoten vorliegt (65). Als Unterschiede zu den alten Macdonald Kriterien gelten 1) die Forderung nach einer Bestätigungs- MRT nach 4 Wochen für die Diagnose einer partiellen oder kompletten Remission, 2) die Empfehlung zur engmaschigen Kontrolle bei fraglicher Progression, sowie 3) das Einbeziehen von T2- gewichteten FLAIR Aufnahmen zur Beurteilung des Therapieansprechens (64). Neben einem im MRT beobachteten Progress wurde die klinische Verschlechterung oder das Entwickeln neuer neurologischer Symptome in dieser Studie ebenfalls als Progress der Erkrankung gewertet.

1.1.6.2 Pseudoprogression und Radionekrose

Mittlerweile ist bekannt, dass circa 20-30% der Glioblastom Patienten unter Radiochemotherapie mit TMZ in den ersten Wochen nach Behandlung eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme zeigen, die keinem biologischen Tumorprogress entspricht (66). Studien haben vermehrt gezeigt, dass Pseudoprogress häufiger bei Patienten mit kombinierter RCT auftritt, als bei Patienten mit alleiniger

RT. Weiterhin deuten die Daten zum Pseudoprogess daraufhin, dass Patienten mit nachgewiesenem Pseudoprogess länger überleben (67). Eine These ist, dass es durch den vermehrten Zelltod im Rahmen der Therapie sekundär zu Ödem Bildung und erhöhter Gefäßpermeabilität kommt, die mit vermehrter Kontrastmittel Anreicherung einhergehen und dem Bild eines Tumorwachstums im MRT entsprechen (68). In diesem Zusammenhang kann es deshalb schwierig sein, das Auftreten eines Rezidivs von einem Pseudoprogess zu unterscheiden. Als weitere mögliche Ursachen kommen Ischämie- oder Radiotherapie bedingte inflammatorische Prozesse, Steroid Therapie, epileptische Aktivität, post-chirurgische Veränderungen sowie antiangiogenetische Therapien und Radionekrose in Betracht, die als vergrößerte Tumormasse in Erscheinung treten können (67). Im Zuge der Anwendung von Radiochemotherapie mit TMZ ist aufgefallen, dass ein Pseudoprogess scheinbar häufiger bei Patienten mit methyliertem MGMT Promotor auftritt (69). Ein Pseudoprogess kann als solcher erst nach Abschluss der aktuellen Therapie und bei Rückgang der Läsion identifiziert oder durch eine Gewebeprobe von einem Progess unterschieden werden (69).

1.1.6.3 Therapie des Rezidivs

Da bislang kein Therapiestandard für die Behandlung des rezidivierenden GB vorliegt, erfolgen verschiedene und oft multimodale Therapieversuche mit stark variierenden Überlebenszeiten. Patienten mit Bevacizumab können bis zu 9 Monaten überleben (70). Überlebenszeiten der Patienten mit erneuter Tumorresektion können bei bis zu 20 Monaten liegen (71). Zu den Medikamenten der Wahl zählen TMZ, CCNU, sowie Bevacizumab im Rahmen eines Off Label Use bei fehlender Zulassung in Deutschland (72). Während viele neue Therapiemaßnahmen bestand der aktuellen Forschung sind, besteht weiterhin die Diskussion über die optimale Dosierung einer Temozolomiderhaltungstherapie, insbesondere in Bezug auf die Anzahl durchgeführter Zyklen, die Anwendung in Abhängigkeit des Alters und bei Vorliegen molekularer Marker. Insgesamt besteht die Tendenz dazu, Medikamente in Abhängigkeit des molekularen Profils des Tumors einzusetzen. Aus klinischer Sicht spielt auch der KPS in der Entscheidung über weitere adjuvante Therapiemaßnahmen eine wichtige Rolle. Darüber hinaus sind das Resektionsausmaß der Erstresektion, das bisheriges Therapieansprechen, sowie die Histologie und Lokalisation des Rezidivs (lokal vs. diffus) wichtige Faktoren. Prinzipiell gelten die erneute Tumorresektion, eine erneute Bestrahlung, eine erneute Chemotherapie, oder weitere Therapiemaßnahmen im Rahmen von Studien als mögliche Optionen.

1.1.6.3.1 Rezidiv Resektion

Die Bedeutung und Wirksamkeit der erneuten Tumorresektion bei Auftreten eines Rezidivs wird in der Literatur breit diskutiert. Wichtige Gründe für eine Rezidiv Resektion sind die Erhaltung der Lebensqualität und des funktionellen Status, das Lindern von Symptomen, das Herauszögern der

weiteren Progression, sowie die Möglichkeit zur Reduktion einer notwendigen Steroid Medikation. Zu den Faktoren die in der Entscheidung über eine Operation eine entscheidende Rolle spielen, gehören das Tumolvolumen, das Resektionsausmaß der primären Resektion und die Tumorlokalisation, sowie das Zeitintervall zwischen Erstresektion und bevorstehender erneuter Resektion. Letztlich ausschlaggebend ist dennoch der Allgemeinzustand der Patienten. Erwartungsgemäß profitieren jüngere Patienten mit gutem KPS eher von einer Rezidiv Operation als ältere Patienten mit schlechterem KPS, für die eine derartige Operation eine größere Belastung darstellt (71). Dementsprechend unterliegen viele Studien zur Untersuchung der Effektivität von Rezidiv Operationen diesem Selektions Bias, da sich Patienten mit schlechterer Ausgangssituation einer Operation eher entziehen (73). Gleichermäßen problematisch ist das häufige Fehlen notwendiger Kontrollarme in Studien, da man aus ethischer Sicht den operationswürdigen Patienten keine Operation vorenthalten würde und so angemessene Kontrollen fehlen.

1.1.6.3.2 Erneute Radiotherapie

Ähnlich wie die erneute Tumorresektion ist auch die erneute Radiotherapie eine Therapieoption für selektive Patienten, die zu Verlängerung des Überlebens führen kann (74). Die meisten Tumore rezidivieren innerhalb des bereits bestrahlten Gebietes, sodass erneute Bestrahlung derselben Regionen mit hoher Toxizität verbunden sein kann (75). Hierzu zählen unter anderem Nervenschäden, die Entwicklung eines Hydrozephalus und eine viel gefürchtete Radionekrose (76). Deshalb werden bei Auftreten des Rezidivs oft Bestrahlungsmodalitäten wie die hypofraktionierte, stereotaktische Bestrahlung, sowie die Brachytherapie einer konventionellen Bestrahlung vorgezogen (75). Bestrahlungsschemen variieren zwischen 20 und 45,5 Gy (107). Eine kumulative Gesamtdosis von 100 Gy wird im Regelfall nicht überschritten, da ab dieser Dosis mit Strahlenschäden zu rechnen ist (107). Eine der häufigsten verwendeten Techniken der Re-Radiatio ist die stereotaktische Bestrahlung. Intraoperative Radiotherapie und Brachytherapie stellen andere mögliche Optionen der Therapie dar, wobei eine perkutane Bestrahlung der invasiven Bestrahlungsformen vorgezogen wird (77). Wichtige Einflussfaktoren in der Entscheidung über eine erneute Bestrahlung sind der Zeitraum seit der vorangegangenen Radiotherapie, die vorherige Dosis und Fraktionierungen, sowie das Volumen und die Lokalisation des Tumorrezidivs. Ausschlaggebend ist auch der vergangene Zeitraum zur letzten RT, sowie die Nähe des Tumor Rezidivs zu Hirnstamm und anderen funktionellen Hirnregionen (77). Anhand dieser Kriterien wird die individuelle Indikation zur Therapie meistens im Rahmen von Tumorkonferenzen gestellt.

1.1.6.3.3 Erneute Chemotherapie

Auch für die Chemotherapie des Rezidivs besteht aufgrund fehlender relevanter Therapieerfolge keine standardisierte Therapie. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit TMZ ist eine mögliche Option für Patienten, bei denen ein gutes Therapieansprechen zurück liegt. Sie zeigt maximale Erfolge bei Patienten mit methyliertem MGMT Promotorstatus (78). Brada et al. konnten eine verlängerte Progressionsfreiheit (HR 1,38; $p=0,023$), ein längeres OS (HR 1,32; $p=0,056$), und eine bessere Lebensqualität ($p=0,005$) bei Patienten nachweisen, die eine kürzere TMZ Therapie (5 Tage vs. 21 Tage) erhalten hatten (72). Neben der TMZ Monotherapie ist auch die Kombination von Nitroseharstoffen oder Topoisomerase- Hemmstoffen mit beispielsweise Bevacizumab möglich. Die Entscheidung zur Therapie erfolgt individuell und gilt meist als Ultima Ratio (70, 79).

Chemotherapie mit Lomustin, Procarbazin und Vincristin

Die Polychemotherapie mit PCV (Procarbazin, Vincristin, Lomustin) ist eine Alternative zur adjuvanten Chemotherapie mit TMZ. Die PCV ist eine Kombination der Wirkstoffe Lomustin, Procarbazin und Vincristin. Während die lipophylen Chemotherapeutika Lomustin und Procarbazin zu den alkylierenden Stoffen gehören, zählt das Vincristin zur Gruppe hydrophiler Stoffe und wirkt als Mitosegift (80). Die Funktion des Vincristin ist dabei eine Synchronisation der Zellpopulationen, die zur Erhöhung der Wirksamkeit alkylierender Substanzen führt. Brada et al. zeigten in einer multizentrischen Studie (N=447) bei Patienten mit Glioblastom Rezidiv, dass die Therapie mit PCV bei Chemotherapie naiven Patienten der Therapie mit TMZ nicht überlegen ist (72). Es zeigten sich ähnliche Überlebenszeiten, ein klinisch nicht relevanter Unterschied der Lebensqualität, sowie ähnliche Häufigkeiten des Auftretens unerwünschter Wirkungen für Patienten mit TMZ und PCV (72). Eine Empfehlung zu Therapie mit PCV besteht dagegen für IDH-mutierte, co-deletrierte Oligodendrogliome Grad 2 und 3, da hier gegenüber Radiotherapie als Monotherapie verlängerte Überlebenszeiten nachgewiesen werden konnten (81).

1.1.6.4 Angiogenese Inhibitoren

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit der Testung von Angiogenese Inhibitoren, darunter allen voran der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®; Genentech, South San Francisco, CA) der international der führende Wirkstoff in der Anwendung bleibt. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline, der durch Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A, vascular endothelial growth factor a) die weitere Signalkaskade verhindert und so letztlich hemmend auf die Angiogenese wirken kann, um der Bildung von Blutgefäßen des Tumors entgegen zu wirken (82). Bislang konnten Phase 3 Studien lediglich einen Zugewinn des PFS im Rahmen der Erstdiagnose ohne Verlängerung des OS zeigen (83,

(84). Ebenso gibt es für das rezidivierende GBM einige Studien, in denen die Anwendung zwar in Kombination mit Irinotecan ein um 4 Monaten verlängertes PFS (HR 0,70; 95% KI: 0,57–0,85; $p=0,0005$) zeigte, allerdings ohne Effekt für das OS blieb (70). Eine weitere Studie zeigte, dass auch die Lebensqualität von der Therapie mit Avastin unbeeinflusst blieb (85). Anhand der Studie von Wick et al. (N= 437), in der die Kombinationstherapie aus CCNU und Bevacizumab untersucht wurde, konnte entsprechend den Ergebnissen anderer Autoren zwar ein verlängertes PFS durch Bevacizumab (4,2 Monate versus 1,5 Monaten, HR 0,49; $p<0,001$), jedoch keine Verlängerung des OS nachgewiesen werden (9,1 Monate vs. 8,6 Monate, HR 0,95, $p=0,65$) (86). Aus diesem Grund erhielt das Medikament gegenüber der bereits seit längerer Zeit in den USA bestehenden Zulassung keine Zulassung zur Therapie des Glioblastoms in Deutschland und kann dementsprechend nur als Off Label Use verwendet werden. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens muss berücksichtigt werden, dass Angiogenese hemmende Wirkstoffe wie Bevacizumab bei Anwendung innerhalb von 1-2 Tagen eine erhebliche Reduktion des KM aufnehmenden Areals zur Folge haben und nach radiologischen Kriterien Response Raten von 25-60% produzieren. Diese scheinbaren Raten des Therapieansprechens können als Teil der Normalisierung der bislang abnormal durchlässigen Tumorgefäße auftreten und sprechen nicht automatisch für einen antitumorösen Effekt, da ein Missverhältnis zwischen hohen Response Raten in rezidivierendem GBM und nur moderaten Vorteilen des Überlebens bestehen (87).

1.1.6.4.1 Immuntherapie

Das Glioblastom wird aufgrund seiner immun supprimierenden Mechanismen als immunologisch kalter Tumor bezeichnet, der eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit des adaptiven Immunsystems bedingt (88). Das immun-suppressive Microenvironment des Tumors führt durch Ausschüttung verschiedener Faktoren zu eingeschränkter Immunabwehr (89). Durch eine geringe Immunogenität haben Krebszellen die Fähigkeit, der Erkennung durch das Immunsystems zu entkommen und sich ungehindert zu vermehren (90, 91). Aktuell werden verschiedene Formen der Immuntherapie als Therapie des neu aufgetretenen und rezidivierenden Glioblastoms untersucht. Schwerpunkte der Forschung liegen auf der Therapie mit Checkpoint Inhibitoren, CAR T-cell Therapie, Impfstoff basierten Therapien, Viralen Therapien und Zytokin basierten Therapien. Die Daten einer andauernden Phase 3 Studie (N=331) zeigen dabei erfolgsversprechende Ergebnisse. Getestet wird die Anwendung von DCVax[®]-L, einem Impfstoff der aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen besteht, die mit dendritischen Zellen aus Patienten eigenem Blut versetzt und dann rückinjiziert werden (92). Während eine Veröffentlichung der Ergebnisse inklusive Peer Review (Stand August 2022) weiterhin erwartet wird, deuten die Daten der Studie auf einen Überlebensgewinn von 2,8 Monaten für Patienten mit Erstdiagnose eines Glioblastoms hin. Für Patienten mit methyliertem MGMT Promotor scheint der Effekt der Therapie mit DCVax[®]-L sogar bei 9 Monaten zu liegen, was einen Durchbruch der Therapie

des Glioblastoms bedeuten würde (93). Weitere Studien testen die Therapie mit Immun-Checkpoint Inhibitoren, wie unter anderem die monoklonalen Antikörper Ipilimumab (anti-CTLA-4) und Nivolumab (anti-PD-1). Erste Ergebnisse zur Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab zeigten im Vergleich zur Anwendung von Bevacizumab jedoch enttäuschende Ergebnisse, da keine Verbesserung für das PFS und OS nachgewiesen werden konnten (94). Auch weitere Studien zur Kombinationstherapie aus Radiotherapie und Nivolumab im Vergleich zur Standardtherapie mit Radiotherapie und TMZ konnte keine Erfolge der Therapie nachweisen (95). Überraschenderweise fiel bei Patienten mit nicht methyliertem Promotorstatus ein verlängertes Überleben der Gruppe mit TMZ auf (13,4 Monate vs. 14,9 Monate, $p=0,0037$). Auch die 2-Jahre-Überlebensrate der Patienten mit TMZ war gegenüber der Überlebensrate bei Patienten mit Nivolumab deutlich erhöht (21,2% vs. 10,3%), weshalb ein Vorenthalten der Therapie mit TMZ, wie zuletzt für Patienten mit nicht methyliertem Promotor empfohlen wurde, jeweils kritisch hinterfragt werden sollte. Die Ineffektivität der Monotherapie mit Immun-checkpoint-Inhibitoren hat mittlerweile dazu geführt, dass neuere Studien die neo-adjuvante Anwendung, sowie die Kombination mehrerer Substanzen wie Tocilizumab und Atezolizumab in Kombination weiterer Therapiemodalitäten wie hypofraktionierter Bestrahlung untersuchen. Ziel dieser Kombinationstherapien ist es, den inhibitorischen Effekt der Tumor umgebenden Immunzellen durch Tocilizumab zu unterdrücken und konsekutiv eine Aktivierung der Immunabwehr gegen den Tumor durch Atezolizumab zu ermöglichen. Ergebnisse dieser Phase 2 Studie werden jedoch erst 2025 erwartet (96).

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die Implantation von CW als Therapie des Glioblastom Rezidivs anhand einer retrospektiven Analyse von 73 Patienten. Ziel der Arbeit war eine Beurteilung der Therapie mit CW im klinischen Alltag, sowie die Untersuchung der Wirksamkeit bei Vorliegen gewisser prognostischer Marker. Multivariate Analysen dienen der Identifikation prognostischer Faktoren und der Beurteilung des Therapieeffektes einer Implantation von CW unter Berücksichtigung prognostischer Marker. Überlebenszeiten, unerwünschte Wirkungen der Therapie mit CW und Subgruppenanalysen wurden anhand von Kaplan Meyer Schätzungen und Hypothesentestungen ausgewertet und im Kontext des wissenschaftlichen Stands zur Therapie mit CW betrachtet. Zur Feststellung grundlegender Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne CW erfolgten Analysen aller durchgeführten Therapiemaßnahmen und prognostischen Faktoren im Vergleich der Gruppen. Anhand dieser Daten wird eine Empfehlung zur Anwendung der Therapie mit CW in Bezug auf therapierelevante, Prognose bestimmende und ethische Faktoren gegeben.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

Analysiert wurden Patienten die zwischen 2004 und 2016 eine Rezidiv Operation ihres GB am Universitätsklinikum Magdeburg erhielten. Voraussetzung zum Einschluss in die Analyse waren folgende Kriterien: (1) Alter ≥ 18 bei Erstdiagnose, (2) supratentorielle Lokalisation des Tumors und Tumor außerhalb eloquenter Hirnregionen, (3) erfolgte Tumorresektion im Rahmen der Erstlinientherapie, (4) histologische Sicherung der Diagnose eines Glioblastoms, (5) Tumorresektion eines Rezidivs an der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg

2.1.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss hingegen führten folgende Kriterien: 1) Alter <18 bei Erstdiagnose, (2) fehlende histologische Sicherung des Rezidivs, (3) infratentorielle Lokalisation des Tumors, (4) Multiple Läsionen, (5) Stereotaktische Biopsie als Erstoperation, (6) Carmustin Wafer Implantation bei Erstresektion

2.1.3 Patientenakten

Alle Patientendaten wurden beginnend mit Daten des Jahres 2017 rückblickend bis zum Jahr 1997 aus bereits vorliegenden Dokumenten der Klinik für Neurochirurgie, Neurologie, sowie dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Magdeburg gesammelt. Ausgewertet wurden Untersuchungsbefunde bei stationärer Aufnahme, Dokumentationsbögen des stationären Aufenthaltes, Pflegedokumentationen sowie Entlassungsbriefe, Befunde ambulanter Verlaufskontrollen, präoperative und postoperative MRT und CT Befunde, Operationsberichte, sowie molekulargenetische und histologische Befunde. Alle genannten Patienten-/Diagnose-/ und Therapie spezifischen Dokumente des Zeitraumes 2013 bis 2017 befanden sich im elektronischen Archiv der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Magdeburg. Daten des Zeitraumes vor 2013 stammen aus archivierten Patientenakten der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Magdeburg.

2.1.4 Fehlende Daten

Aufgrund der retrospektiven Ausrichtung der Untersuchung und der Malignität der Erkrankung waren die meisten untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Datensammlung bereits verstorben. Sofern der Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung oder das Todesdatum nicht aus dem Archiv der Uniklinik zu entnehmen waren, wurde versucht diese Daten durch Durchsuchen von Online Traueranzeigen, sowie durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Einwohnermeldeämtern zu

ermitteln. Patienten deren Daten auf diese Weise nicht zu ermitteln waren wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Untersuchung zensiert. Gleichmaßen wurden Patienten die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch am Leben waren für die Auswertung zensiert.

2.2 Umfang der Untersuchung

Retrospektiv wurden die Daten von 73 aufeinander folgende Patienten erhoben, die zwischen März 2004 und Februar 2016 erstmalig an einem Glioblastom erkrankten und sich im Rahmen eines Rezidivs einer Rezidiv Operation zwischen Dezember 2007 und Dezember 2016 am Universitätsklinikum für Neurochirurgie in Magdeburg unterzogen. Es wurden Daten des Krankheitsverlaufes vom Zeitpunkt der Erstdiagnose und Primärresektion, sowie des Weiteren postoperativen Verlaufs und adjuvanter Therapiemaßnahmen analysiert. Die Dauer des Überlebens wurde vom Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs bis zum Zeitpunkt des Todes gemessen (ÜR). Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde gemessen als Zeitraum zwischen dem Datum der Resektion des Rezidivs und dem Zeitpunkt des erneuten Progresses. Zusätzlich wurde das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes bestimmt. Patiententypische Charakteristika wie Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, der KPS bei Erstdiagnose und der MGMT Promotorstatus wurden erhoben. Im Folgenden Im Fokus dieser Studie lag der Krankheitsverlauf ab dem Auftreten des Rezidivs. Es wurden der Zeitpunkt des Rezidivs, das Alter bei Auftreten des Rezidivs und der KPS vor Rezidiv Resektion ermittelt. Darüber hinaus wurde das postoperative Auftreten unerwünschter Wirkungen wie neurologischer Symptome und das Auftreten chirurgischer Komplikationen wie Wundheilungsstörungen dokumentiert und ausgewertet. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer Revisionsoperation, die Art der Revisionsoperation, der Steroid Bedarf bei Entlassung, sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes untersucht. Der postoperative Verlauf wurde anhand der Daten zum Therapieschema nach Rezidiv Resektion, dem Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung, dem Zeitpunkt des erneuten Progresses oder des zweiten Rezidivs im MRT ausgewertet. Es wurden das PFS nach Rezidiv Resektion, der Zeitpunkt des Todes und damit die Dauer des Gesamtüberlebens sowie die Dauer des Überlebens ab Rezidiv ermittelt.

2.2.1 Resektion des Rezidivs

Die Indikation zur Rezidiv Resektion bestand bei allen erfassten Patienten und wurde in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes, sowie des perioperativen Risikos gestellt. Grundsätzlich galten wie zur Erstresektion die Ziele der Erhaltung der Lebensqualität und des funktionellen Status, das Lindern von Symptomen, sowie das Herauszögern der weiteren Progression. Die mikrochirurgische Tumorresektion des Rezidivs erfolgte Fluoreszenz gesteuert (seit 2009), mit Hilfe von Neuronavigation (seit 2003), sowie mit elektrophysiologischem Monitoring falls notwendig.

2.2.2 Carmustin Wafer Implantation

Nach größtmöglicher Resektion erfolgte die Entscheidung für oder gegen eine Implantation von CW. Nur wenn die histologische Sicherung der Diagnose eines Glioblastom Rezidivs intraoperativ anhand aktiver Tumorzellen erfolgte, bestand die Option zur Implantation von CW. Als Kriterium gegen die Implantation von CW galt dabei das Vorliegen von Verbindungen zwischen der Resektionshöhle und den Ventrikeln, als mögliche Folge des Tumoreinbruchs oder der Resektion. Auf CW wurde in diesen Fällen verzichtet, um Folgen wie Liquorabflussstörungen und Liquorzirkulationsstörungen durch dislozierte Wafer zu vermeiden. Häufig gelang es jedoch, einen chirurgisch eröffneten Ventrikel durch Substanzen wie Tachosil oder Tabotamp zu verschließen, um so die CW Implantation zu ermöglichen.

2.2.3 Histologische Analyse

Eine intraoperativ gewonnene Probe aus der Resektionshöhle wurde in Form eines Schnellschnittes durch den Pathologen ausgewertet. Zur Darstellung wurde ein am Kryostaat- geschnittener Schnellschnitt für die mikroskopische Betrachtung zunächst durch Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt. Aus Pathologie Berichten war zu entnehmen, dass sich bezeichnend für Proben eines Glioblastom Rezidivs häufig pleomorphe, astrogliale Zellen mit Nekrosezonen sowie Gefäßproliferaten zeigten, anhand derer eine intraoperative Diagnose gestellt werden konnte. Der endgültige pathologische Befund entstand nach weiteren Untersuchungen des Restmaterials, die durch PAS Färbung, Elastika-van-Gieson-Färbung, sowie der Immunohistochemie erfolgten. Kam es im Fall einer vorliegenden Radionekrose zu keiner intraoperativen Bestätigung eines Rezidivs, wurden keine CW implantiert und der Patient wurde aus der Auswertung ausgeschlossen.

2.2.4 Molekulargenetische Analyse

Das intraoperativ gewonnene Material wurde durch Formalin und Paraffin fixiert und eingebettet, sowie molekulargenetisch untersucht. Die Analyse des Präparates zur Bestimmung des MGMT Promotorstatus erfolgte routinemäßig ab 2006 anhand einer methylierungs-spezifischen PCR, sowie Sequenzierung und Pyrosequenzierung im Institut für Neuropathologie der Universität Magdeburg. Seit circa 2016 erfolgte zusätzlich die regelmäßige Bestimmung des IDH-Typs. Die molekulargenetische Auswertung in dieser Arbeit beschränkt sich auf den MGMT Promotorstatus, da zum Zeitpunkt der Untersuchung rückblickend nur vereinzelt eine Bestimmung des IDH1/IDH2 Status erfolgt war.

2.2.5 Postoperative radiologische Beurteilung, Tumorrestvolumen

Innerhalb von 48 Stunden postoperativ erfolgte standardmäßig eine MRT Untersuchung mit dem Ziel des Erkennens chirurgischer Komplikationen wie Blutungen, Infarkten oder eines Hirnödems.

Weiterhin diente die MRT der Beurteilung des erreichten Resektionsausmaßes anhand des Fehlens bzw. des Vorhandenseins von verbliebenem KM- aufnehmendem Resttumor. Sofern postoperativ keine KM Aufnahme eines residualen Tumors nachgewiesen werden konnte, erfolgte die Bewertung des Resektionsausmaßes als GTR. Sofern Ein Tumorrest anhand einer residualen KM Aufnahme nachgewiesen wurde, erfolgte eine Einteilung als STR. Die Beurteilung erfolgte durch die Kollegen der Radiologie und wurde dem Befund der jeweiligen MRT Untersuchung entnommen. Während eine Einteilung zur Gruppe GTR nur bei Vorliegen einer vollständigen durch den Radiologen beschriebenen Tumorresektion erfolgte, enthält die Gruppe STR Patienten sowohl mit großen, als auch mit kleinen Tumorrestvolumina. Das Tumorrestvolumen wurde dabei nicht quantifiziert.

2.3 Untersuchung des klinischen Verlaufs

2.3.1 Untersuchungsparameter

Der klinische Zustand der Patienten wurde bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs anhand des Karnofsky Performance Scores beurteilt und aus vorliegenden Arztbriefen entnommen. Konnte den jeweiligen Arztbriefen kein dokumentierter KPS entnommen werden, wurde dieser anhand der jeweiligen Anamnese und klinischen Untersuchung retrospektiv gebildet. Die Beurteilung des Weiteren klinischen Verlaufs erfolgte retrospektiv anhand dokumentierter Verlaufskontrollen, sowie außerplanmäßiger Vorstellungen im Rahmen einer klinischen Verschlechterung. Der Zeitpunkt des Progresses wurde rückwirkend datiert, sofern eine klinische Verschlechterung anhand von Symptomen dokumentiert wurde. Wenn keine Dokumentation über eine klinische Verschlechterung vorlag, wurde der Zeitpunkt des Progresses anhand eines MRT Befundes bestimmt. Für die weitere Beurteilung des klinischen Verlaufs wurden prognostische Faktoren wie das Patientenalter, das Tumorresektionsausmaß, der MGMT Promotorstatus und die Durchführung weitere adjuvanter Therapiemaßnahmen in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit und auf die gesamte Überlebenszeit ab Rezidiv ausgewertet. Weiterhin wurden das Neuauftreten und das vermehrte Auftreten von Krampfanfällen, postoperative Komplikationen und unerwünschte Wirkungen ausgewertet. Daten hierzu wurden aus Arztbriefen, Pflegedokumentationen und Operationsberichten entnommen. Therapiemaßnahmen wie die adjuvante Chemotherapie, Therapie mit Antikörpern und Radiotherapie wurden systematisch erfasst und beurteilt. Die Behandlung von Patienten mit adjuvanter Chemotherapie erfolgte innerhalb der Klinik für Neurologie. Daten dieser Patienten wurden dementsprechend über die Klinik für Neurologie gesammelt. Trat ein Progress der Erkrankung während laufender adjuvanter Therapie auf, führte dies in der Regel zum Beenden der jeweiligen Therapie, da ein Ausbleiben des Therapieerfolges als Kontraindikation einer Fortführung der Therapie gehandhabt wurde.

Entsprechend einer Stellungnahme der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, konnte von einer notwendigen ethischen Beratung dieser Studie, aufgrund der retrospektiven Ausrichtung abgesehen werden (R05-19).

2.4 Statistische Methodik

Überlebensdaten und Vergleiche der Therapiegruppen wurden anhand von Kaplan-Meyer Kurven dargestellt und durch Log rank Tests ausgewertet. Sofern Daten zu Verlaufskontrollen fehlten oder Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch lebten, wurden die Daten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Zur Feststellung von Bias zwischen den Therapiegruppen mit und ohne CW erfolgten Gruppenvergleiche bezüglich aller Baseline Charakteristika, sowie der Krankheitsverläufe und durchgeführter Therapiemaßnahmen. Vergleiche wurden anhand von Hypothesentestung, Log rank Testen, sowie Chi-Square Testen ausgewertet. Parametrische Daten der Studienpopulation wurden mit dem Durchschnitt +/- der Standard Abweichung angegeben, während nicht-parametrische Daten mit dem Median +/- der Standard Abweichung ausgedrückt wurden. Das bilaterale Signifikanz Niveau wurde auf 0,05 festgelegt. Zur Untersuchung des gleichzeitigen Einflusses mehrerer Variablen auf das Überleben ab Rezidiv und das PFS wurden multivariate Cox Regressionsanalysen durchgeführt. Durch univariate Analysen wurden zunächst signifikante Variablen mit $p \leq 0,05$, sowie annähernd signifikante Variablen mit $p \leq 0,08$ bestimmt. Signifikante Variablen wurden im nächsten Schritt in multivariate Analysen integriert. Anschließend wurden anhand von Rückwärtsselektion Variablen aus dem Modell ausgeschlossen und signifikante Einflussgrößen bestimmt. Für die Auswertung aller statistischen Fragestellungen wurde die Software SPSS verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten Studienpopulation

In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen ein Glioblastom Rezidiv festgestellt wurde und somit prinzipiell die Indikation zur Implantation von CW bestand. Von 73 konsekutiv untersuchten Patienten wurde ein Patient (1,4%) aus der Auswertung ausgeschlossen, da hier intraoperativ kein Rezidiv festgestellt wurde. Von den verbliebenen 72 Patienten war bei 36 (50%) Patienten eine Implantation mit durchschnittlich 6 CW erfolgt, während 36 Patienten ohne CW verblieben. Sieben Patienten waren zum letzten Zeitpunkt der Untersuchung noch am Leben und wurden für die Überlebenszeitanalyse zensiert. Von insgesamt 72 Patienten in dieser Auswertung waren 37 Patienten (51,4%) weiblich und 35 Patienten (48,6%) männlich. Das Patientenalter zum Zeitpunkt des Rezidivs lag zwischen 33 und 85 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren. 17% der Patienten waren 70 Jahre oder älter (Tabelle 3, Abb.7). Der mediane KPS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 90 [40, 100] und bei 80 [30, 100] zum Zeitpunkt der Rezidiv Resektion (Abb. 8). Ein zweites Rezidiv oder der weitere Progress der Erkrankung wurde bei 56 Patienten (78%) anhand einer MRT Verlaufskontrolle oder klinisch diagnostiziert. Aufgrund eines Loss of follow up wurden 16 Patienten (22,2%) für die Analyse des progressionsfreien Überlebens zensiert.

Tabelle 3: Alter bei Rezidiv - Vergleich des Alters mit Cut off bei 70

Alter	N	%
< 70	60	83,3
>= 70	12	16,7
Gesamt	72	100

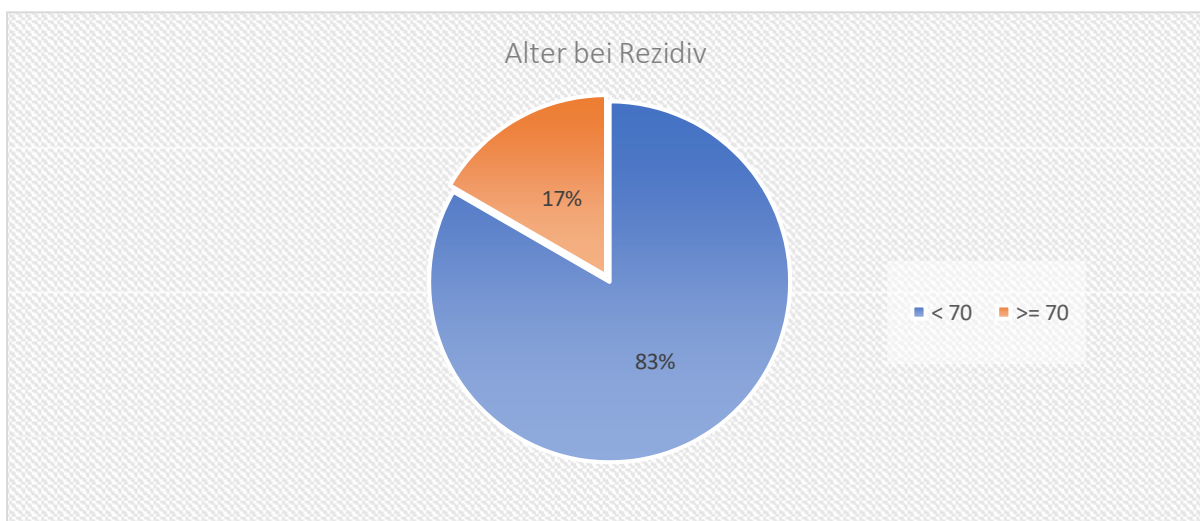


Abbildung 7: Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs - Vergleich des Alters mit Cut off bei 70

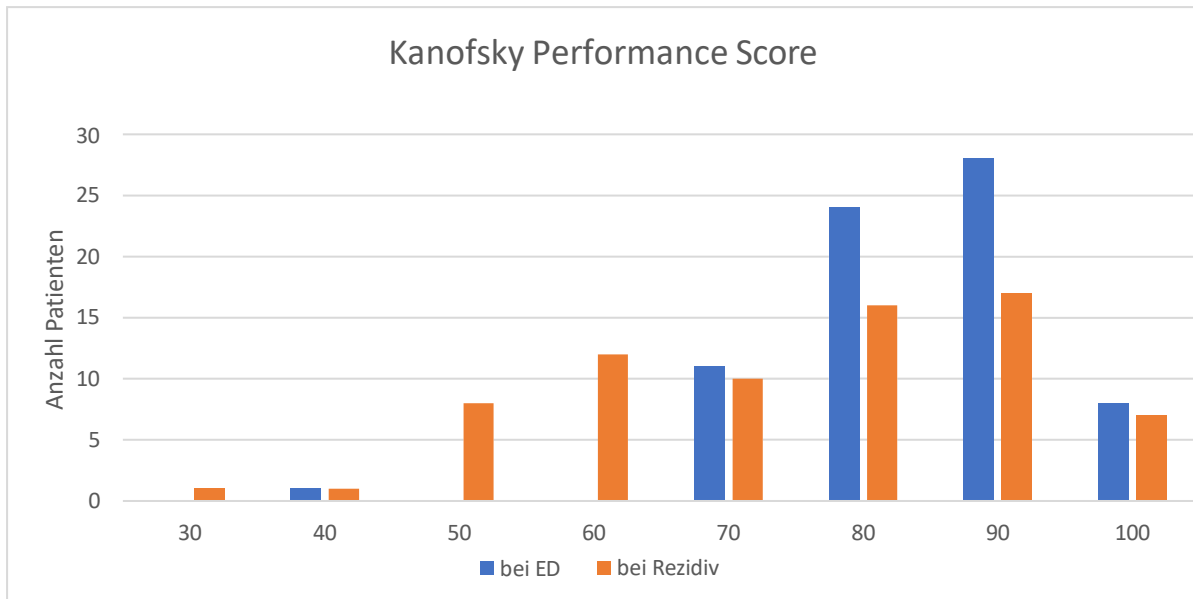


Abbildung 8: KPS zum Zeitpunkt der ED und des Rezidivs

3.2 Gruppenvergleiche prognostischer Faktoren

Gruppenvergleiche sind in Tabelle 4 dargestellt. Patienten der Gruppe mit CW Implantation waren signifikant jünger als Patienten der Gruppe ohne CW (T Test, $p=0,02$). Bei Patienten mit CW lag zum Zeitpunkt des Rezidivs ein besserer KPS vor als bei Patienten ohne CW (Mann Whitney-U $p=0,014$). Der MGMT Promotor war in 35 Fällen methyliert und in 25 Fällen unmethyliert. In 12 Fällen lag kein Promotorstatus vor, weshalb 12 Fälle ausgeschlossen wurden. Die Implantation von CW war nicht mit einer Promotor Methylierung assoziiert ($\text{Chi}^2 p=0,2$). Bei 24 Patienten konnte im Rahmen der Rezidiv Resektion eine GTR erfolgen, während bei 48 Patienten nur die STR möglich war. Die GTR war nicht mit der CW Therapie assoziiert ($\text{Chi}^2 p=0,6$).

Tabelle 4: Vergleiche prognostischer Faktoren zwischen Patienten mit und ohne CW

Variable	mit CW	ohne CW	Gesamt	Chi ² , p
MGMT Promotor				0,2
methyliert	14	21	35	
unmethyliert	14	11	25	
Resektionsausmaß				0,6
GTR	13	11	24	
STR	23	25	48	

Variable	CW	N	Median	Minimum	Maximum	Mann Whitney U, P
KPS	ja	36	80	40	100	0,014
	nein	36	70	30	100	
		72	80	30	100	

Variable	CW	N	Mittelwert	Standard Fehler	Varianzen sing gleich	T	df	p
Alter	ja	36	56,8	2,1	0,688	-3293	70	0,02
	nein	36	63,9					
		72	60,4					

3.3 Therapiemodalitäten

Für Patienten dieses Kollektivs wurden alle durchgeführten Therapiemaßnahmen im Rahmen der Erstlinientherapie sowie ab dem Zeitpunkt des Rezidivs ausgewertet. Die Auswertung aller durchgeführten Therapiemaßnahmen erfolgte insbesondere mit Unterscheidung der Therapiegruppen mit und ohne CW, wie Tabelle 5 und 6 zu entnehmen ist. Ziel war es, mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne CW festzustellen, um eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Gruppen treffen zu können. Als wohl bedeutendster Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich, dass Patienten ohne CW signifikant häufiger keine weitere adjuvante Therapie erhielten.

3.3.1 Erstlinientherapie

Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. 63 Patienten (87,5%) erhielten bei Erstdiagnose zunächst RCT nach Stupp Schema, bei 14 Patienten (19,4%) erfolgte eine Bestrahlung in Form von stereotaktischer

Einzeitbestrahlung. Intensivierte TMZ Therapie, PCV und CCNU Therapie erhielten jeweils 23 Patienten (32%), 4 Patienten (6%) und 1 Patient (1%). 2 Patienten (3%) verblieben ohne adjuvante Therapie. Die Therapiemaßnahmen RCT nach Stupp, Chemotherapie mit TMZ, PCV oder CCNU (Lomustin) zeigten jeweils keine Assoziation zur späteren Therapie mit CW. Es zeigten sich dagegen (tendenziell) signifikante Unterschiede der Gruppen mit und ohne CW bezüglich einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung. Es zeigte sich, dass Patienten ohne CW zuvor häufiger eine stereotaktische Einzeitbestrahlung erhalten hatten.

Tabelle 5: Erstlinientherapie stratifiziert nach CW Therapie

Erstlinientherapie	mit CW	ohne CW	Gesamt	Chi ² , p
RCT nach Stupp				0,3
ja	33	30	63	
nein	3	6	9	
Gesamt	36	36	72	
Stereotaktische Einzeitbestrahlung				0,07
ja	4	10	14	
nein	32	26	58	
Gesamt	36	36	72	
Temozolomid				0,8
ja	12	11	23	
nein	24	25	49	
Gesamt	36	36	72	
PCV				0,3
ja	1	3	4	
nein	35	33	68	
Gesamt	36	36	72	
CCNU				0,3
ja	1	0	1	
nein	35	36	71	
Gesamt	36	36	72	

3.3.2 Adjuvante Therapie nach Rezidiv Resektion

Adjuvante Therapieverfahren nach Rezidiv Resektion sind in Tabelle 6 und Abb. 9 dargestellt. Bei 51 Patienten erfolgte postoperativ mindestens eine weitere Form einer adjuvanten Therapie. 21 Patienten erhielten keine weitere Therapie. 3 Patienten wurden aufgrund eines loss of follow up zensiert. Bei 33 und 21 Patienten erfolgten erneute Bestrahlungen und erneute Chemotherapie mit TMZ. Bei 12 Patienten erfolgte eine erneute kombinierte RCT mit TMZ. Bei 17 Patienten erfolgte Chemotherapie mit PCV, 4 Patienten erhielten Bevacizumab (Avastin), 4 Patienten CCNU und 1 Patient Optune. Patienten mit CW erhielten signifikant häufiger Chemotherapie mit PCV ($\text{Chi}^2\text{p}=0,05$). Die Durchführung einer adjuvanten Therapie war signifikant mit der Implantation von CW assoziiert ($\text{Chi}^2\text{p}=0,004$). Die Rezidivfreiheit nach Rezidiv Resektion war mit der erneuten postoperativen Chemotherapie mit TMZ (Mann Whitney-U $\text{p}=0,026$) und PCV (Mann Whitney-U $\text{p}=0,009$) assoziiert.

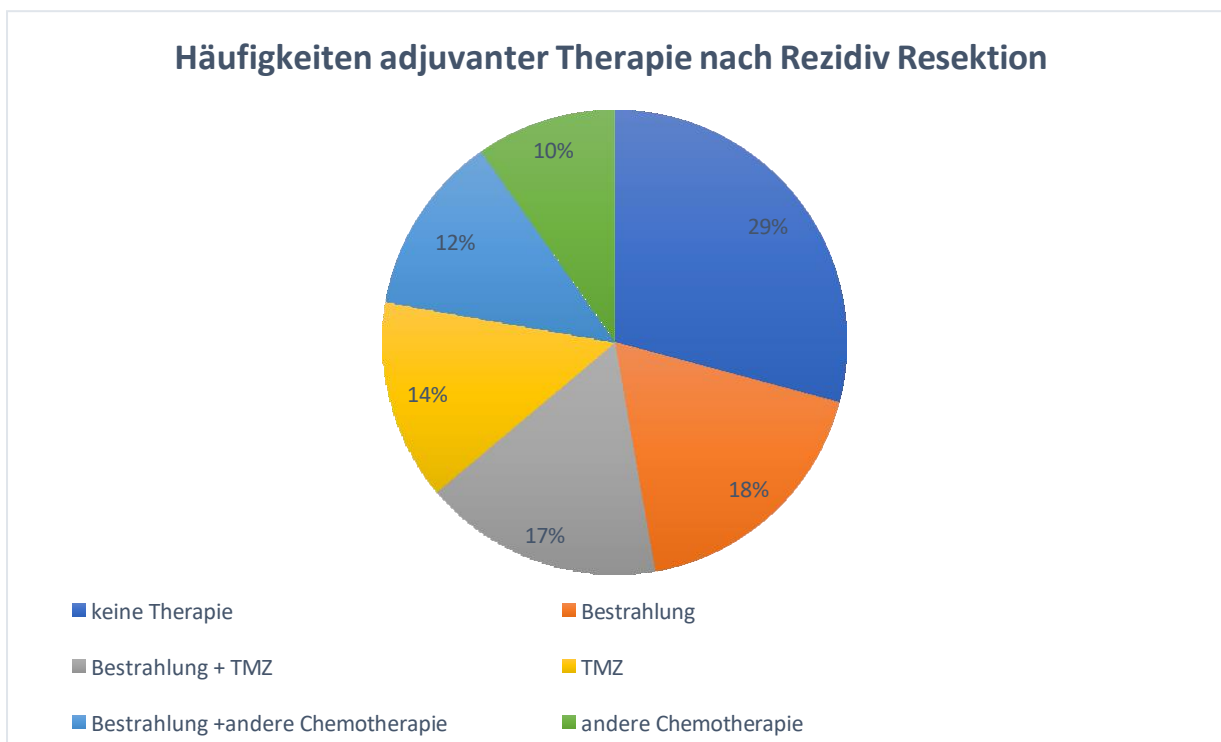


Abbildung 9: Häufigkeit adjuvanter Therapie nach Rezidiv Resektion

Tabelle 6: Häufigkeit adjuvanter Therapie stratifiziert nach CW Therapie

Therapie	mit CW	ohne CW	Gesamt	Chi ² , p
Radiotherapie				0,2
ja	20	13	33	
nein	16	23	39	
	36	36	72	0,3
Temozolamid				
ja	13	8	21	
nein	23	28	51	
	36	36	72	
Bevacizumab				0,3
ja	1	3	4	
nein	35	33	68	
	36	36	72	
PCV				0,05
ja	12	5	17	
nein	24	31	55	
	36	36	72	
CCNU				0,4
ja	3	1	4	
nein	33	35	68	
	36	36	72	
Optune				0,3
ja	1	0	1	
nein	35	36	71	
	36	36	72	
Adjuvante Therapie				0,004
nein	5	16	21	
ja	31	20	51	
	36	36	72	

3.4 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Unerwünschte Wirkungen und perioperative Komplikationen im Rahmen der Rezidiv Resektion sind in Tabelle 7 dargestellt. In dieser Studie kam es zu Wundheilungsstörungen bei 9 Patienten, darunter bei 3 Patienten mit CW und bei 6 Patienten ohne CW. Bei 6 Patienten erfolgte eine Wundrevision, darunter bei 2 Patienten mit CW. Liquorzirkulationsstörungen traten bei 4 Patienten auf. Es erfolgte eine Lumbaldrainage bei 3 Patienten und eine Ventrikulo-peritoneale Shunt Anlage in einem Fall, bei einem dieser 4 Patienten war zuvor eine CW Implantation erfolgt. Bei 6 Patienten erfolgte eine Dekompressionskraniektomie, darunter waren 2 Patienten mit CW. Die Implantation von CW war nicht mit dem vermehrten Durchführen von Wundrevisionen (Chi^2 $p=0,3$), Lumbaldrainagen (Chi^2 $p=0,4$) oder Dekompressionskraniektomie assoziiert (Chi^2 $p=0,7$). Eine symptomatische Epilepsie lag zum Zeitpunkt der Rezidiv Resektion bereits bei 22 Patienten vor und bei 35 Patienten erfolgte bereits eine Medikation mit Antikonvulsiva. Im Rahmen der Rezidiv Resektion wurde das Neuauftreten von Krampfanfällen bei 10 Patienten beobachtet, darunter in 5 Fällen bei Patienten mit CW und in 5 Fällen bei Patienten ohne CW. Ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen wurde in 5 Fällen beobachtet, darunter bei 3 Patienten mit CW. Das Neuauftreten von Krampfanfällen (Chi^2 $p=1,0$) oder die Zunahme von Krampfanfällen war nicht mit der Implantation von CW assoziiert (Chi^2 $p=1,0$). Die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Rezidiv Resektion betrug 9 Tage [4, 46]. Patienten mit CW zeigten einen (tendenziell) signifikant kürzeren stationären Aufenthalt als Patienten ohne CW (8 vs. 10 Tage, Mann Whitney -U $p=0,008$). Insgesamt 9 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Entlassung eine Therapie mit Dexamethason, darunter 4 Patienten mit CW.

Tabelle 7: Unerwünschte Wirkungen stratifiziert nach CW Therapie

Variable	mit CW	ohne CW	Gesamt	Chi², p
Wundheilungsstörungen				0,3
nein	32	30	62	
ja	4	6	10	
			72	
Wundrevision				0,3
nein	34	32	66	
ja	2	4	6	
			72	
Lumbaldrainage				0,4
nein	35	33	68	
ja	1	3	4	
			72	
Dekompressionskraniotomie				0,7
nein	34	32	66	
ja	2	4	6	
			72	
Neuaufgetretene Epilepsie				0,6
nein	31	32	63	
ja	5	5	10	
			72	
Zunahme Epilepsie				0,6
nein	34	33	67	
ja	2	3	5	
			72	

3.5 Überleben ab Rezidiv Resektion (ÜR)

Das mediane Überleben ab Rezidiv Resektion betrug 8,7 Monate (95% CI 5,5 – 12,0 Monate). Es zeigte sich ein 4,7 Monate längeres (statistisch nicht signifikantes) Überleben der Patienten mit CW (11,7 Monate vs. 7,1 Monate, log rank $p=0,3$, Abb.10 Tabelle 8). Das Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs bestätigte sich anhand des Vergleichs <70 vs. ≥ 70 als prognostischer Marker des Überlebens (9,9 vs. 5,1 Monate, log rank $p=0,04$, Abb.11, Tabelle 9). Subgruppenanalysen zeigten weder bei jüngeren (<70) Patienten, noch bei älteren (≥ 70) Patienten eine signifikante Verlängerung des ÜR durch CW (Tabelle 10). Es zeigten sich jedoch in beiden Altersgruppen Vorteile der Patienten mit CW die keine statistische Signifikanz erreichten. In der Gruppe der unter 70-Jährigen war das Überleben nach CW Implantation um 4,1 Monate verlängert (12,8 Monate vs. 8,7 Monate, log rank $p=0,6$), während sich bei den über 70-Jährigen Patienten mit CW ein 6,8 Monate längeres Überleben zeigte (11,8 Monate vs. 4,7 Monate, log rank $p=0,5$, Tabelle 10). Als weiterer prognostischer Marker des Überlebens bestätigte sich der funktionelle Status der Patienten vor Rezidiv Resektion. Patienten mit besserem KPS (≥ 70 vs. <70) überlebten deutlich länger (11,7 Monate vs. 6,0 Monate, log rank $p=0,04$, Abb. 12, Tabelle 11). Subgruppenanalysen zeigten sowohl für Patienten mit besserem KPS als auch für Patienten mit schlechterem Score nicht signifikante Überlebensvorteile durch CW (Tabelle 12). Der Überlebensvorteil bei Patienten mit CW und KPS ≥ 70 lag bei 4,1 Monaten, während sich für Patienten mit KPS <70 und CW ein Vorteil von 1,3 zeigte (log rank $p=0,6$, log rank $p=0,3$). Das Tumorresektionsausmaß blieb ohne signifikanten Effekt für die Dauer des Überlebens (Tabelle 13). Das mediane Überleben der Patienten mit GTR war jedoch gegenüber dem der Patienten mit STR um 4,8 Monate verlängert (11,8 vs. 7,0 Monate, log rank $p=0,1$, Abb.13, Tabelle 13). Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit GTR zeigte, dass Patienten mit GTR und CW im Median 9 Monate länger überlebten als Patienten ohne CW und war tendenziell signifikant (19,1 vs. 10,1 Monate, log rank $p=0,08$, Tabelle 14). Der Vorteil durch CW bei Patienten mit STR fiel dagegen geringer aus (7,3 Monate mit CW vs. 5,9 Monate ohne CW, log rank $p=0,9$, Tabelle 14). Auch der MGMT Promotorstatus bestätigte sich in dieser Analyse nicht als prognostischer Marker des Überlebens. Es zeigte sich ein 0,9 Monate längeres (statistisch nicht signifikantes) Überleben der Patienten mit methyliertem Promotorstatus (10,8 vs. 9,9 Monate log rank $p=0,9$, Abb.14, Tabelle 15). Subgruppenanalysen zeigten (nicht signifikante) Überlebensvorteile für Patienten mit CW sowohl bei methyliertem Promotorstatus (14,2 vs. 8,0 Monate log rank $p=0,1$), also auch bei nicht methyliertem Promotorstatus (11,1 vs. 8,7 Monate, log rank $p=0,6$, Tabelle 16). Das Überleben mit CW war jeweils um 6,2 Monate und 2,4 Monate verlängert, wobei die Ergebnisse auch hier ohne statistische Signifikanz blieben. Vergleiche postoperativer adjuvanter Therapieversuche zeigten eine erneute Bestrahlung ($p=0,025$), TMZ Chemotherapie ($p=0,008$), Bestrahlung und TMZ Chemotherapie ($p=0,008$) oder kombinierte Radiotherapie mit einer weiteren Form von Chemotherapie ($p=0,002$) mit signifikantem Effekt gegenüber keiner weiteren

Therapie (Tabelle 17, Abb. 15). Subgruppenanalysen in Abhängigkeit zusätzlich durchgeführter adjuvanter Therapiemaßnahmen zeigten ein medianes Überleben von 19,4 Monaten bei Patienten mit CW, die erneute Chemotherapie mit TMZ und erneute Bestrahlung erhielten (Tabelle 18). Für Patienten die Bestrahlung und Chemotherapie mit TMZ aber keine CW erhalten hatten, lag das Überleben dagegen bei nur 5,9 Monaten (log rank $p=0,7$). Patienten mit CW, erneuter Bestrahlung und einer weiteren Form von Chemotherapie/Antikörpertherapie überlebten 3 Monate länger als Patienten ohne CW (log rank $p=0,7$). Die Therapieversuche mit PCV, Bevacizumab (Avastin) und CCNU (Lomustin) wurden hier aufgrund der geringen Fallzahlen für die statistische Auswertung der Überlebenszeiten als Gruppe andere Chemotherapeutika/Antikörpertherapie zusammengefasst. Das längste Überleben innerhalb der Subgruppenanalysen zeigte sich bei Patienten mit TMZ ohne CW und betrug 66,2. Monate.

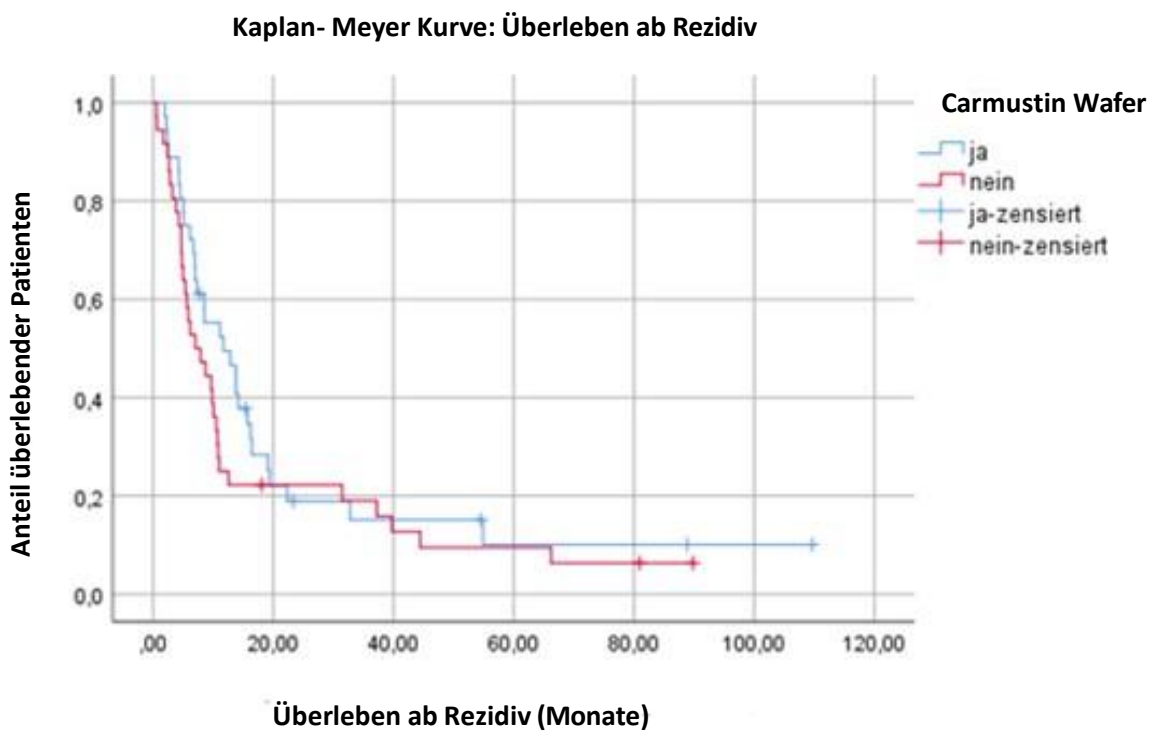


Abbildung 10: ÜR stratifiziert nach CW Therapie

Tabelle 8: ÜR Rezidiv stratifiziert nach CW Therapie

CW Status	N	ÜR in Monaten	log rank
mit CW	36	11,8	p=0,3
ohne CW	36	7,1	
Gesamt	72	8,7	

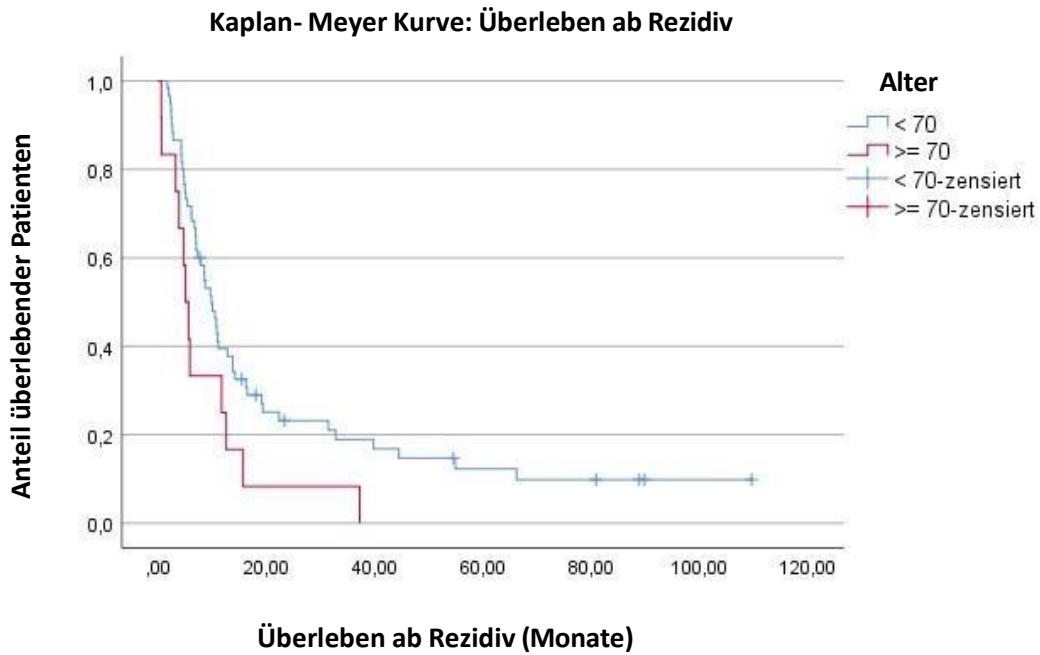


Abbildung 11: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach Alter

Tabelle 9: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach Alter

Alter bei Rezidiv	N	ÜR in Monaten	log rank
<70	59	9,9	p=0,04
>=70	13	5,1	
Gesamt	72	8,7	

Tabelle 10: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach Alter und CW Therapie

Alter bei Rezidiv	CW Status	N	ÜR in Monaten	log rank
< 70	mit CW	33	12,8	0,6
	ohne CW	26	8,7	
	Gesamt	59	10,1	
>= 70	mit CW	3	11,8	0,5
	ohne CW	10	4,7	
	Gesamt	13	5,7	

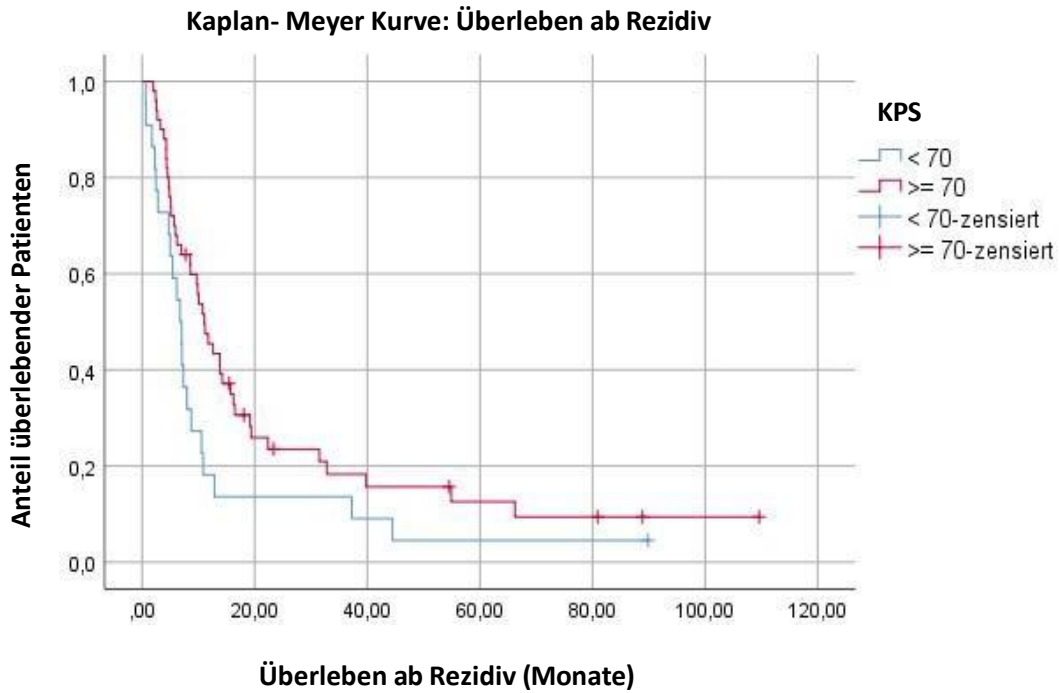


Abbildung 12: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach KPS

Tabelle 11: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach KPS

KPS bei Rezidiv	N	ÜR in Monaten	log rank
<70	22	6,7	p=0,04
>=70	50	11,0	
Gesamt	72	8,7	

Tabelle 12: Überleben ab Rezidiv stratifiziert nach KPS und CW Therapie

KPS bei Rezidiv	CW Status	N	ÜR in Monaten	log rank
<70	mit CW	6	6,7	0,6
	ohne CW	16	5,4	
	Gesamt	22	6,7	
>=70	mit CW	30	13,8	0,3
	ohne CW	20	9,7	
	Gesamt	50	11,0	

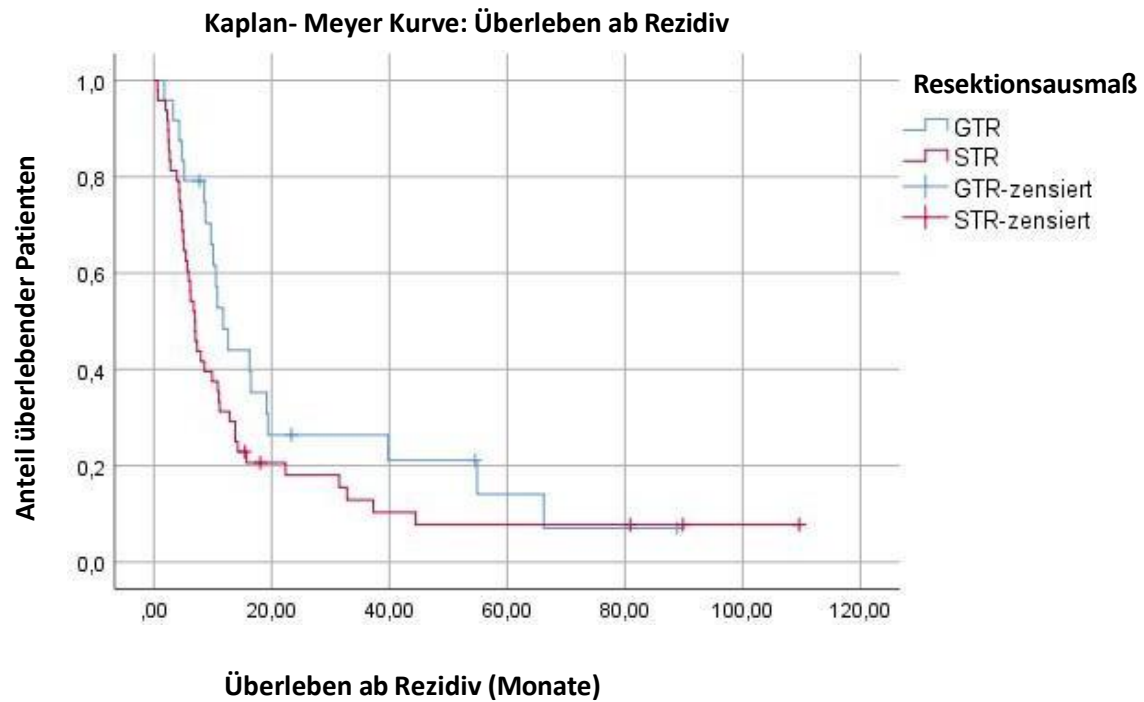


Abbildung 13: ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß

Tabelle 13: ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß

Resektionsausmaß	N	ÜR in Monaten	log rank
GTR	24	11,8	p=0,1
STR	48	7,0	
Gesamt	72	8,7	

Tabelle 14: ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß und CW Therapie

Resektionsausmaß	CW Status	N	ÜR in Monaten	log rank
GTR	mit CW	13	19,1	0,08
	ohne CW	11	10,1	
	Gesamt	24	11,7	
STR	mit CW	23	7,3	0,9
	ohne CW	25	5,9	
	Gesamt	48	7,0	

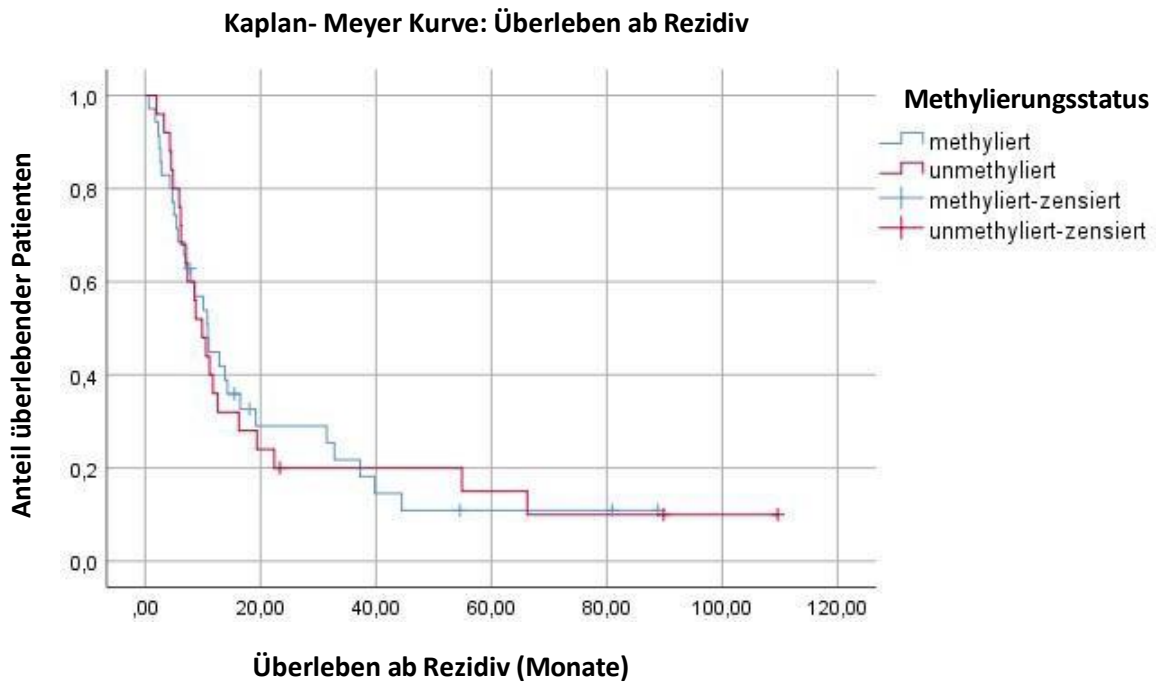


Abbildung 14: ÜR stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus

Tabelle 15: ÜR stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus

MGMT Promotor Status	N	ÜR in Monaten	log rank
methyliert	35	10,8	p=0,9
nicht methyliert	25	9,9	
Gesamt	60	10,5	

Tabelle 16: ÜR stratifiziert nach MGMT Methylierungsstatus und CW Therapie

MGMT Promotor Status	CW Status	N	ÜR in Monaten	log rank
methyliert	mit CW	14	14,3	0,2
	ohne CW	21	8,0	
	Gesamt	35	10,8	
unmethyliert	mit CW	14	11,1	0,6
	ohne CW	11	8,7	
	Gesamt	25	9,9	

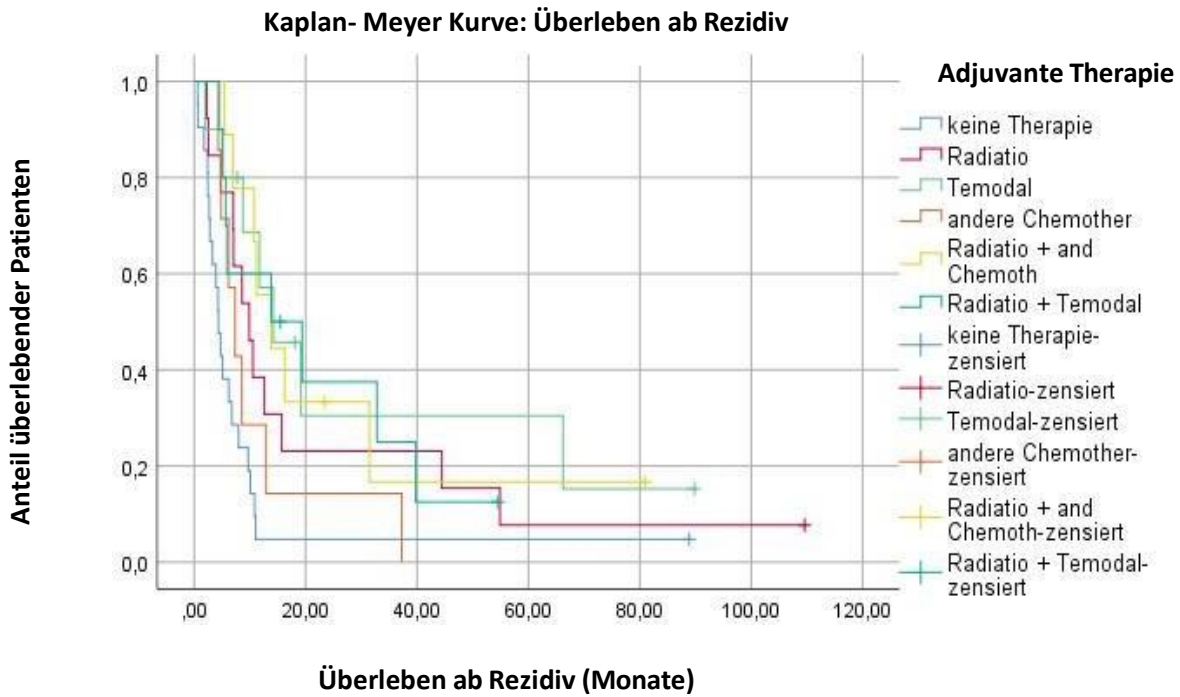


Abbildung 15: ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie

Tabelle 17: ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie

Therapieform	N	Medianes ÜR in Monaten	log rank
keine Therapie	21	4,4	p=0,004
Bestrahlung	13	9,9	
Bestrahlung + Temozolamid	10	13,8	
Temozolamid	10	14,3	
Bestrahlung + andere Chemotherapie	9	13,8	
andere Chemotherapie	7	7,3	
Gesamt	70	8,7	

Tabelle 18: ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie und CW Therapie

Therapieform	CW Status	N	Medianes ÜR in Monaten	log rank
keine Therapie	mit CW	5	5,1	0,4
	ohne CW	16	3,9	
Bestrahlung	mit CW	7	8,6	0,2
	ohne CW	6	9,9	
Bestrahlung + Temozolomid	mit CW	7	19,4	0,7
	ohne CW	3	5,9	
Temozolomid	mit CW	5	14,3	0,2
	ohne CW	5	66,2	
Bestrahlung und andere Chemotherapie	mit CW	5	13,8	0,7
	ohne CW	4	10,8	
andere Chemotherapie	mit CW	6	7,3	0,4
	ohne CW	3	4,8	
Gesamt		72		

Cox Regressionsanalysen

Anhand univariater Cox Regressionsanalysen wurden signifikante Einflussfaktoren des Überlebens identifiziert. Anschließend erfolgten multivariate Analysen zur Feststellung von Einflussfaktoren des Überlebens unter Einbezug aller in den Einzelanalysen signifikanten Einflussfaktoren. In das Modell der multivariaten Cox Regression wurden das Alter bei Rezidiv, der KPS bei Rezidiv, das Therapieschema nach Rezidiv, sowie das Tumorsektionsausmaß (GTR vs. STR) und der CW Status eingeschlossen (Tabelle 19). Der CW Status wurde mit dem Ziel der Beurteilung der Wirksamkeit einer Implantation von CW trotz fehlender Signifikanz in den Einzelanalysen in das Modell integriert. Der MGMT Promotorstatus wurde aufgrund fehlender Signifikanz in den Einzelanalysen ausgeschlossen. Anhand einer schrittweisen Rückwärtsselektion wurden das Patientenalter, der KPS bei Rezidiv und das Therapieschema nach Rezidiv als signifikante Einflussgrößen identifiziert (Tabelle 19). Die Zunahme des Alters um 1 Jahr ging mit einem 3% höherem Risiko zu versterben einher (HR 1,03, $p = 0,08$). Die Zunahme des KPS um einen Punkt zeigte dagegen eine Abnahme des Risikos um 2% (HR 0,98, $p=0,05$). Die Durchführung einer erneuten postoperativen Therapie zeigte sich insgesamt mit signifikantem Effekt ($p=0,018$, Tabelle 19). Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Therapiemaßnahmen zeigten sich die Maßnahmen Radiotherapie, Chemotherapie mit TMZ, die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie mit TMZ, sowie Radiotherapie und eine weitere Form von Chemotherapie jeweils mit signifikant reduzierten Hazard Raten (Tabelle 19). Das Resektionsausmaß und die Therapie mit CW blieben ohne Effekt und im letzten Schritt der Cox Regression nicht mehr enthalten (Tabelle 19).

Tabelle 19 - Multivariate Cox Regression – Einflussfaktoren des ÜR

Variablen im Modell		p	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Schritt 3	Alter bei Rezidiv	0,077	1,029	0,997	1,062
	KPS vor Resektion	0,051	0,983	0,966	1,0
	Therapiemaßnahmen nach Rezidiv	0,018			
	(1) Radiotherapie	0,016	0,394	0,185	0,839
	(2) Temozolomid	0,002	0,238	0,098	0,582
	(3) Andere Chemotherapie	0,109	0,476	0,193	1,178
	(4) Radiotherapie + andere Chemotherapie	0,032	0,367	0,147	0,918
	(5) Radiotherapie + Temozolomid	0,022	0,362	0,152	0,862

3.6 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nach Rezidiv Resektion lag bei 4,5 Monaten (95% KI 2,6 – 6,5). Patienten mit Implantation von CW zeigten ein marginal verlängertes (statistisch nicht signifikantes) PFS (4,5 Monate mit CW vs. 4,2 Monate ohne CW $p=0,7$, Abb. 16, Tabelle 20). Das Patientenalter zum Zeitpunkt des Rezidivs war kein prognostischer Marker des PFS. Der Vergleich unterschiedlicher Altersgruppen zum Zeitpunkt des Rezidivs (<70 vs. ≥ 70) zeigte ein leicht verlängertes (statistisch nicht signifikantes) PFS der älteren Patienten (5,6 Monate vs. 4,5 Monate, log rank $p=0,7$, Abb.17 Tabelle 21). Auch der KPS zeigte sich nicht als prognostischer Marker des PFS. Vergleiche des KPS zum Zeitpunkt des Rezidivs (≥ 70 vs. <70) zeigten eine leichte (statistisch nicht signifikante) Verbesserung des Überlebens für Patienten mit besserem KPS (4,5 Monate vs. 3,5 Monate log rank $p=0,2$, Abb.18, Tabelle 22). Subgruppenanalysen zeigten keine Verbesserung des PFS durch CW für Patienten mit KPS <70 (3,5 Monate mit CW vs. 3,2 Monate ohne CW, log rank $p=0,9$), und auch Patienten mit KPS ≥ 70 profitierten kaum von der Therapie (4,6 Monate mit CW vs. 4,2 Monate ohne CW, log rank $p=0,7$, Tabelle 23). Auch das Resektionsausmaß bestätigte sich nicht als prognostischer Marker des PFS. Vergleiche unterschiedlicher Resektionsausmaße (GTR vs. STR) zeigten keine Unterschiede des PFS (4,2 vs. 4,5 Monate, log rank $p=0,4$, Abbildung 19, Tabelle 24). Stratifizierungen der Subgruppen mit GTR und STR nach Therapie mit und ohne CW zeigten verlängerte Überlebenszeiten mit CW nach STR, jedoch nicht nach GTR (log rank $p=0,8$ und log rank $p=0,3$, Tabelle 25). Gleichmaßen blieben auch Vergleiche des MGMT Promotorstatus ohne signifikante Unterschiede des PFS (Abbildung 20, Tabelle 26) und auch die Subgruppenanalysen in Abhängigkeit des Promotorstatus zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede des PFS nach CW Implantation (Tabelle 27). Auswertungen der weiteren postoperativ durchgeführten Therapiemaßnahmen zeigen signifikante Unterschiede für Patienten mit weiteren Therapiemaßnahmen gegenüber Patienten ohne jegliche weitere Therapie (log rank $p=0,05$, Abb. 21, Tabelle 28).

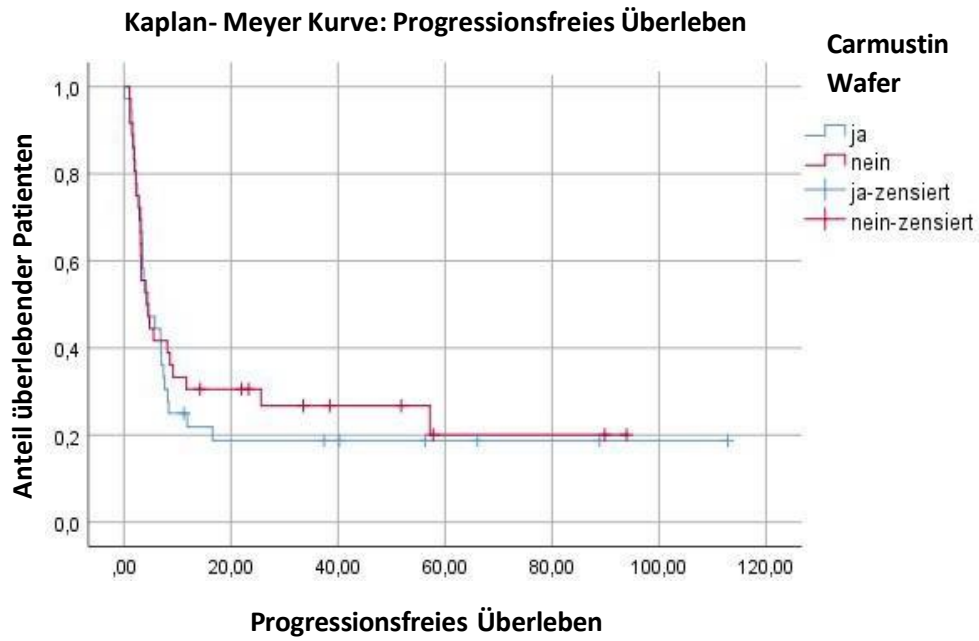


Abbildung 16: PFS stratifiziert nach Therapie mit CW

Tabelle 20: PFS stratifiziert nach CW Therapie

CW Status	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
				Untere Grenze	Obere Grenze	
mit CW	36	7	4,5	1,5	7,6	0,7
ohne CW	36	9	4,2	1,9	6,5	
Gesamt	72	16	4,5	2,6	6,5	

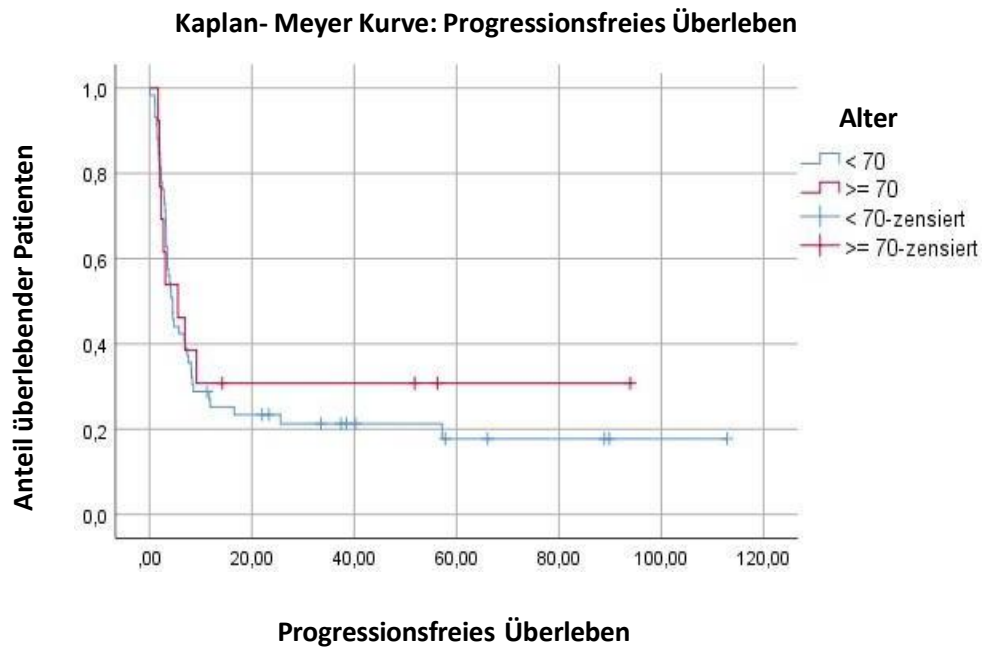


Abbildung 17: PFS stratifiziert nach Alter

Tabelle 21: PFS stratifiziert nach Alter

Alter	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
				Untere Grenze	Obere Grenze	
<70	59	12	4,5	3,4	5,7	0,7
>=70	13	4	5,6	0,7	10,5	
Gesamt	72	16	4,1	2,6	6,5	

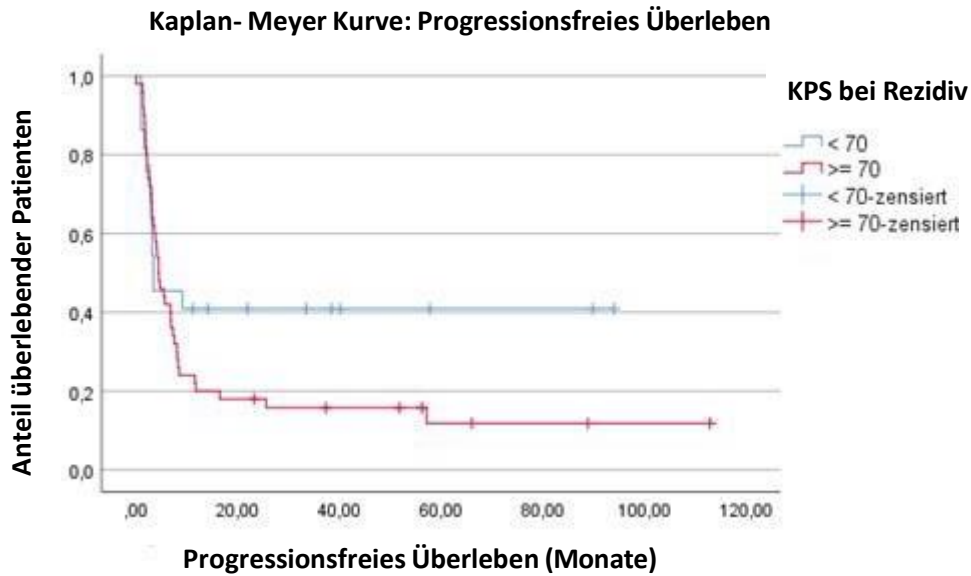


Abbildung 18: PFS stratifiziert nach Karnofsky Performance Score

Tabelle 22: PFS stratifiziert nach Karnofsky Performance Score

KPS	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
				Untere Grenze	Obere Grenze	
<70	22	9	3,5	0	10,4	0,2
>=70	50	7	4,5	2,9	6,2	
Gesamt	72	16	4,5	2,6	6,5	

Tabelle 23: PFS stratifiziert nach KPS und CW Therapie

KPS	CW Status	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
					Untere Grenze	Obere Grenze	
<70	mit CW	6	2	3,5	2,7	4,3	0,9
	ohne CW	16	7	3,2	0,0	14,9	
	Gesamt	22	9	3,5	0,0	10,4	
>=70	mit CW	39	5	4,6	1,0	8,2	0,7
	ohne CW	20	2	4,2	2,9	5,5	
	Gesamt	50	7	4,5	2,9	6,2	

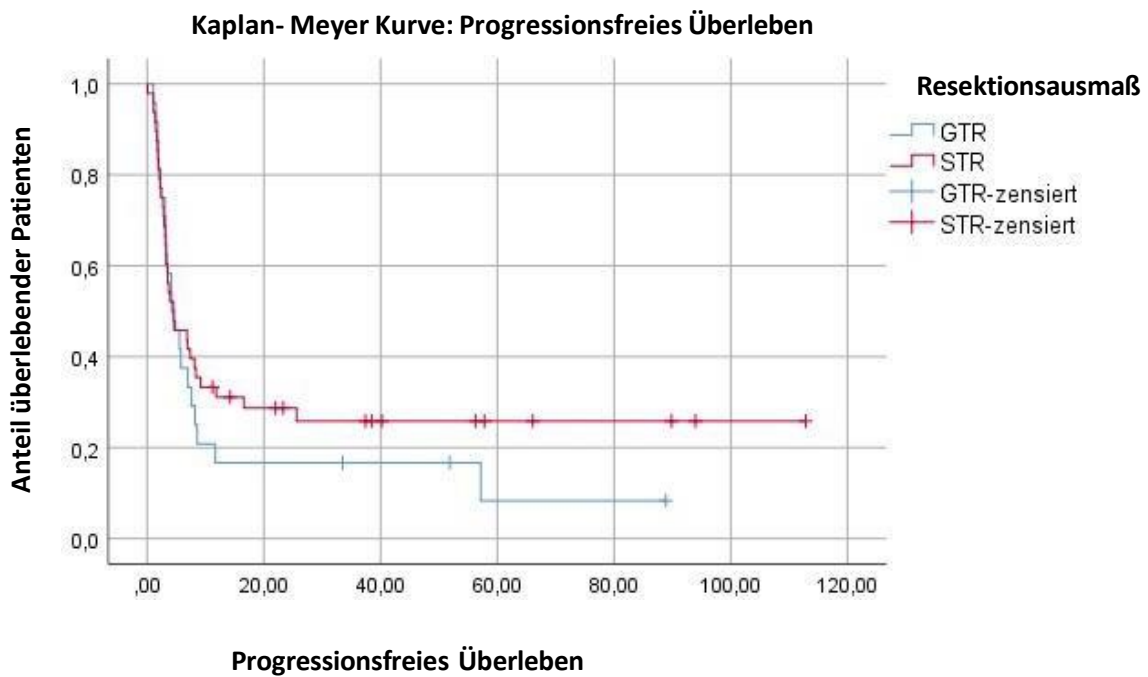


Abbildung 19: PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß

Tabelle 24: PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß

Resektionsausmaß	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
				Untere Grenze	Obere Grenze	
GTR	24	3	4,2	1,6	6,8	0,4
STR	48	13	4,5	0,7	10,5	
Gesamt	72	16	4,5	2,6	6,5	

Tabelle 25: PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß und CW Therapie

Resektionsausmaß	CW Status	N	Zensiert	PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
					Untere Grenze	Obere Grenze	
GTR	mit CW	13	1	4,1	2,6	5,6	0,3
	ohne CW	11	2	5,6	0,0	11,4	
	Gesamt	24	3	4,2	1,6	6,8	
STR	mit CW	23	6	6,8	1,8	11,9	0,8
	ohne CW	25	7	4,0	1,6	6,2	
	Gesamt	48	13	4,5	0,8	8,3	

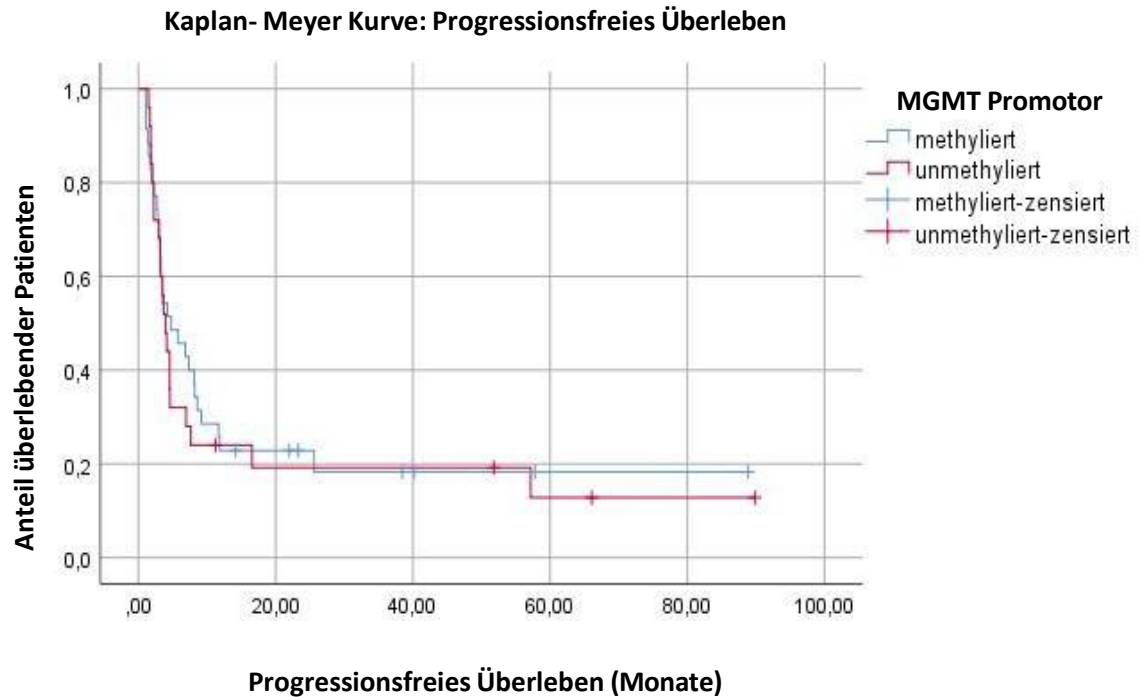


Abbildung 20: PFS stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus

Tabelle 26: PFS stratifiziert nach MGMT Methylierungsstatus

MGMT Promotor Status	N	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
			Untere Grenze	Obere Grenze	
methyliert	35	4,8	0,8	8,7	0,7
unmethyliert	25	3,9	2,9	5	
Gesamt	60	4,1	2,9	5,4	

Tabelle 27: PFS stratifiziert nach MGMT Promotor Methylierungsstatus und CW Therapie

MGMT Promotor	CW Status	N	Zensiert	Medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		log rank, p
					Untere Grenze	Obere Grenze	
methyliert	mit CW	14	2	3,5	0,0	7,8	0,7
	ohne CW	21	5	4,8	0,0	12,2	
	Gesamt	35	7	4,8	0,8	8,7	
unmethyliert	mit CW	14	2	4,1	2,6	5,7	1,0
	ohne CW	11	2	3,2	2,2	4,2	
	Gesamt	25	4	3,9	2,9	5,0	

Kaplan- Meyer Kurve: Progressionsfreies Überleben

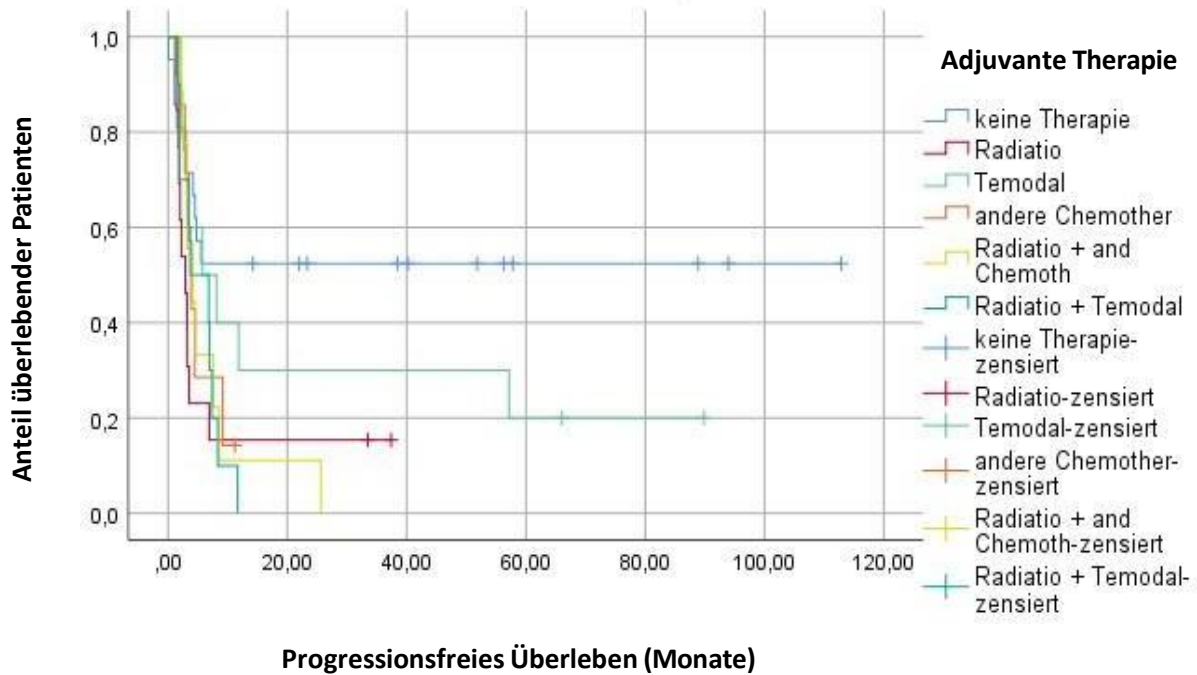


Abbildung 21: PFS stratifiziert nach adjuvanter Therapie, Ausschluss von 2 Einzelfällen (Radiatio + TMZ + andere Chemotherapie, TMZ + andere Chemotherapie).

Tabelle 28: medianes PFS stratifiziert nach adjuvanter Therapie, Ausschluss von 2 Einzelfällen (Radiatio + TMZ + andere Chemotherapie, TMZ + andere Chemotherapie).

Therapieform	N	Zensiert	medianes PFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		Mittelwert des PFS	log rank
				Untere Grenze	Obere Grenze		
keine Therapie	21	11	.	.	.	60,5	0,05
RT	13	2	2,9	1,5	4,2	8,1	
TMZ	10	2	5,7	0	13,3	27,2	
andere CT	7	1	3,9	2,8	5	5,3	
RT+ andere CT	9	0	4,1	1,5	6,8	6,8	
RT +TMZ	10	0	3,7	0	9	5,4	
Gesamt	70	16	4,2	3	5,5	28,38	

Cox Regressionsanalyse des PFS

Die bivariaten Analysen prognostischer Marker in Bezug auf das PFS blieben ohne statistische Signifikanz. Im multivariaten Modell der Cox Regression wurden die Variablen Alter bei Rezidiv, KPS bei Rezidiv, Therapiemaßnahmen nach Rezidiv, Tumorresektionsausmaß (GTR vs. STR), der CW Status und der MGMT Promotorstatus eingeschlossen. Nach einer schrittweisen Rückwärtsselektion blieben nur die Therapiemaßnahmen nach Rezidiv Resektion als Einflussgrößen im Modell enthalten (Tabelle 29). Im Modell erfolgte jeweils der Vergleich der Therapiemaßnahmen gegenüber keiner weiteren Therapie, anhand dessen sich die Maßnahmen der erneuten Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie, Radiotherapie und TMZ, sowie Chemotherapie als Monotherapie als signifikant darstellten.

Tabelle 29: Multivariate Cox Regression - Einflussfaktoren des PFS

Multivariate Cox Regression des PFS		Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Schritt 6	Therapiemaßnahmen nach Rezidiv	0,001			
	Radiotherapie	0,00	11,519	3,865	34,326
	TMZ	0,273	1,771	0,638	4,915
	andere CT	0,054	3,003	0,981	9,195
	RT + andere CT	0,035	3,033	1,081	8,51
	RT + TMZ	0,02	3,458	1,215	9,836

4 Diskussion

4.1 Überlebenszeiten

Das progressionsfreie Überleben der Patienten mit CW lag bei 4,5 Monaten und war gegenüber dem der Patienten ohne CW um nur 0,3 Monate verlängert (log rank $p=0,7$, Tabelle 20). Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderer Autoren wie beispielsweise Westphal et al. (PFS mit CW 5,9 vs. 5,9 Monate ohne CW, $p=0,9$), zum PFS bei Therapie mit CW (50). Das mediane Überleben ab Rezidiv Resektion lag bei 8,7 Monaten für die gesamte Kohorte und bei 11,8 Monaten für Patienten mit CW. Für Patienten mit CW zeigte sich ein um 4,7 Monate längeres Überleben, was zwar ohne statistische Signifikanz blieb, jedoch die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt. Vergleichsweise zeigte eine Studie von Kunwar et al. aus dem Jahr 2010 Überlebenszeiten von 10 Monaten für Patienten mit Implantation von CW bei Rezidiv Resektion (97). Ältere Daten von Brem et al. aus der zur Zulassung von CW führenden Studie zeigten 1995 erstmals, dass Patienten mit höhergradigen Gliomen von der Therapie mit CW profitieren und sich das Überleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs um 1,7 Monate ($p=0,006$) verlängert (48). Weitere Studien von Valtonen et al. und Westphal et al. bestätigten diesen nahezu 2-monatigen Effekt mit 1,8 bzw. 2,3 Monaten verlängertem Überleben, wobei hier jeweils das Überleben ab Erstdiagnose untersucht wurde (50, 51). Bei genauerer Betrachtung der Studien von Westphal und Valtonen fällt jedoch auf, dass sich im CW Behandlungsarm jeweils weniger Patienten mit Grad IV Gliomen und mehr Patienten mit Grad III Gliomen befanden, als im Placebo Wafer Behandlungsarm. Zwar wurden jeweils Subgruppenanalysen der Glioblastompatienten durchgeführt, allerdings sind hier geringe Fallzahlen zu beachten, die die Aussagekraft einschränken. Westphal et al. gelang es dabei auch nicht, den Überlebensvorteil in der Subgruppenanalyse bei Grad IV Gliomen zu bestätigen (HR: 0,78; $p=0,10$). Der Einschluss unterschiedlicher Tumorentitäten innerhalb einer Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Malignitätsgrade der Tumore problematisch, da ein besseres Therapieansprechen der Patienten mit Grad III Gliomen aufgrund der geringeren Malignität möglich ist. Die Studie von Valtonen et al. konnte zwar den Vorteil des Überlebens auch in der Subgruppenanalyse der Grad IV Gliome bestätigen (53,3 Wochen vs. 39,9 Wochen, $p=0,008$), allerdings sind hier geringe Fallzahlen und eine ungleiche Randomisierung der Behandlungsarme (11 Patienten mit CW vs. 16 Patienten mit Placebo Wafers) zu beachten, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Vergleicht man die Patientendaten der Studie von Valtonen et al. mit den Daten dieser Studie so fällt auf, dass Patienten mit CW in dieser Studie signifikant jünger waren und ein besserer KPS vorlag, was verlängerte Überlebenszeiten der Gruppe mit CW bereits erklären kann. Die Studienlage zur Therapie des Glioblastoms ist heterogen und variiert bezüglich der Einschlusskriterien, gemessener Endpunkte, Erstlinientherapie und Patientencharakteristika deutlich. In dieser Studie wurde die Implantation von CW beim Rezidiv untersucht, weshalb auch nur Schlussfolgerungen über das Überleben von Patienten mit Tumorresektion des Rezidivs getroffen werden können. Daten dieser Studie stammen aus dem

Zeitraum der Jahre 2004 bis 2016, weshalb ein Großteil der Patienten von multimodaler Therapie im Rahmen des Stupp Protokolls profitieren konnte. Die Studien der Autoren Brem et al., Valtonen et al und Westphal et al. aus den Jahren 1995, 1997 und 2003 sind deutlich älter und es lag damals noch keine Empfehlung zur kombinierten RCT vor. In den letzten 20 Jahren haben darüber hinaus weitere verschiedene Faktoren zur Verbesserung der Überlebenszeiten von Glioblastom Patienten geführt. Während die Patienten in diesem Kollektiv nach Rezidiv Resektion ein medianes Überleben von 8,7 Monaten zeigten, lag das Überleben der Patienten von Brem et al. damals bei 7,75 Monaten mit CW und bei 5,8 Monaten ohne CW (95). Im Vergleich mit den Studien von Valtonen et al. und Westphal et al. fällt ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben unserer Patienten auf. So zeigten Valtonen et al. und Westphal et al. jeweils ein Gesamtüberleben von 13,4 Monaten bzw. 13,9 Monaten bei Patienten mit CW, während das Gesamtüberleben in dieser Studie bei 22,4 Monaten lag und sich nahezu verdoppelt hat. Da für diese Studie nur Patienten mit Resektion des Rezidivs untersucht worden, sind verhältnismäßig längere Überlebenszeiten zu erwarten, als in Studien zur Primärtherapie, da sich Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und kürzeren Überlebenszeiten dieser Auswertung entzogen haben. Weitere Gründe verlängerter Überlebenszeiten der Patienten dieser Studie sind Fortschritte der Diagnostik und Therapie wie adjuvante Therapiemaßnahmen, das Einsetzen von Neuronavigation, eine intraoperative Anwendung von Fluoreszenz, sowie die Einführung von TMZ als Standardtherapie im Jahr 2005. Die Überlebenszeiten der Patienten dieser Studie und insbesondere das um 4,7 Monate längere Überleben der Patienten mit CW muss unter all diesen verschiedenen Aspekten betrachtet werden.

Die Untersuchung des Einflusses prognostischer Marker für die Überlebenszeit erfolgte durch Vergleiche anhand Kaplan Meyer Schätzungen, sowie durch multivariate Regressionsanalysen. Multivariate Analysen konnten das Alter, den KPS und die postoperative adjuvante Therapie als signifikante Einflussfaktoren des Überlebens ab Rezidiv nachweisen, während die Therapie mit CW, der MGMT Promotorstatus und das Resektionsausmaß in diesem Kollektiv keinen Einfluss hatten.

Bei den vorliegenden 10 Datensätzen der Gruppe von Patienten ohne weitere Therapie zeigt sich ein durchschnittliches Überleben von 60 Monaten, was darauf hindeutet, dass vereinzelte Patienten ohne jegliche weitere Therapie mehrere Jahre überlebt haben. Da diesbezüglich von Einzelfällen auszugehen ist, können hier jedoch keine Schlussfolgerungen auf die Effekte keiner weiteren Therapie gezogen werden.

Für das PFS zeigte sich dagegen anhand multivariater Analysen nur die postoperative Therapie mit signifikantem Einfluss. Vergleiche zeigten entgegen der Erwartungen eines längeren progressionsfreien Überlebens jüngerer Patienten ein längeres PFS der älteren Patienten. Gleichmaßen war das PFS der Patienten mit subtotaler Resektion in diesem Kollektiv länger, als das PFS der Patienten mit maximaler Tumorsektion, was nicht einleuchtend erscheint. Daten zum KPS

deuten auf ein leicht verlängertes PFS der Patienten mit besserem KPS hin. Betrachtet man dagegen die dazugehörige Graphik so scheint es, als würden Patienten mit $KPS < 70$ länger überleben. Es zeigen sich jedoch große Konfidenzintervalle mit weit auseinander liegenden Werten, sodass insbesondere für die Gruppe mit $KPS < 70$ der Median keine gute Schätzung der Verteilung darstellt. Aufgrund der großen Konfidenzintervalle ist von großen Varianzen auszugehen, was die Aussagekraft des geschätzten medianen PFS jeweils reduziert. Zusätzlich zeigen Kaplan Meyer Schätzungen zu prognostischen Faktoren ein häufiges Kreuzen der Graphen, was gegen die Proportionalität der Daten spricht und daher die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert. Vermutlich ist der Einfluss dieser Marker auf die kurze Beobachtungszeit des PFS insgesamt gering. Aufgrund eines bemerkenswert großen Anteils fehlender Daten von 19,5%, ist die Beurteilbarkeit der Ergebnisse zum PFS jedoch zusätzlich reduziert. Ein Ausfall von Verlaufskontrollen das zum Fehlen dieser Daten geführt hat, lässt sich am ehesten im Rahmen einer zunehmenden klinischen Verschlechterung mit schneller Progredienz der Symptome erklären. Durch fehlende Daten kommt es zu Zensierungen, die prinzipiell eine Rechtsverschiebung der Ergebnisse verursachen. Als Folge dessen muss ein Überschätzen des PFS und der berechneten Effekte berücksichtigt werden. Betrachtet man die Ergebnisse zum PFS in Abhängigkeit durchgeführter Therapieversuche, so zeigt sich beispielsweise für Patienten ohne weitere Therapie, dass aufgrund fehlender Daten bei mehr als 50% der Patienten kein medianes PFS berechnet werden kann. Dies führt zur Rechtsverschiebung der Graphik und es scheint so, als würden Patienten ohne weitere Therapie länger überleben. Insgesamt betrachtet sind die Berechnungen zum PFS ab dem Zeitpunkt des Rezidivs in dieser Studie wenig verlässlich und teilweise widersprüchlich.

4.2 Unerwünschte Wirkungen der Therapie mit CW

Unsere Ergebnisse zeigen kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Wirkungen bei Patienten mit CW (Tabelle 7), weshalb sich anhand dieses Kollektivs das allgemeine Sicherheitsprofil von CW bestätigen ließ. Es konnte nicht zwischen unerwünschten Wirkungen mit Auftreten innerhalb weniger Tage postoperativ und später auftretenden Wirkungen unterschieden werden, weshalb nicht eindeutig ist, welche unerwünschten Wirkungen wirklich im Zusammenhang mit einer Implantation von CW standen. Gefürchtete Nebenwirkungen wie ein erhöhter Hirndruck, Wundheilungsstörungen, Liquorzirkulationsstörungen oder Krampfanfälle traten nicht gehäuft auf, wobei insgesamt die sehr geringen Fallzahlen beachtet werden müssen. Initiale Analysen von Brem et al. zeigten die Sicherheit der Anwendung bereits 1995, was zur damaligen Zulassung von CW für die Therapie des Glioblastoms führte. In der Studie von Brem et al. traten zwar innerhalb der Therapiegruppe mit CW etwas häufiger Wundheilungsstörungen und Krampfanfälle auf, allerdings erwiesen sich diese Effekte nicht als statistisch signifikant. Weitere Autoren wie Westphal et al. berichteten von einer häufiger auftretenden Hindrucksymptomatik bei Patienten mit CW (11 vs. 2 Patienten, $p=0,019$), wobei diese

Symptomatik erst 6 Monate postoperativ auftrat und auch geringe Fallzahlen zu beachten sind (50). Für das Auftreten von Krampfanfällen zeigten Westphal et al. (37 vs. 29 Patienten) und Valtonen et al. (19 vs. 13 Patienten) jeweils kein vermehrtes Auftreten bei Patienten mit CW (60), was den Ergebnissen unserer Studie entspricht. Interessanterweise traten Wundheilungsstörungen in dieser Studie bei Patienten ohne CW doppelt so häufig auf, wie bei Patienten mit CW (mit CW 3 vs. ohne CW 6). Zudem hatten Patienten mit CW einen kürzeren stationären Aufenthalt als Patienten bei denen keine Implantation erfolgt war ($p=0,008$). Eine mögliche Ursache ist, dass Patienten mit kleineren und besser operablen Tumoren eher CW erhielten. Für diese Patienten wäre ein besserer Allgemeinzustand zu erwarten, der vermutlich mit weniger Komplikationen einher gehen würde, weshalb diese Patienten möglicherweise auch schneller entlassen werden konnten. Es zeigte sich, dass eine Implantation von CW mit einem besseren KPS assoziiert war. Dementsprechend ist nachzuvollziehen, dass sich bei Patienten mit CW, die sich in einem besseren Allgemeinzustand befanden, ein besserer perioperativer Verlauf mit weniger Komplikationen zeigte. Insgesamt betrachtet ist eine genaue Differenzierung unerwünschter Wirkungen der Therapie mit Carmustin Wafern retrospektiv schwierig, da sich unerwünschte Wirkungen wie chirurgische Komplikationen, medizinische Komplikationen und neurologische Veränderungen nicht einer bestimmten Ursache zuordnen lassen. Im Rahmen von Beobachtungsstudien können prognostische Faktoren als Confounder auftreten und zu Bias führen, was eine differenzierte Betrachtung unerwünschter Wirkungen deutlich erschwert. Vermutlich reflektieren die aufgetretenen Komplikationen zum Teil die gesamte peri-/ und postoperative Behandlung und sind Ausdruck des allgemeinen Patientenzustandes. Bei großen Tumoresektionen spielt der sichere intraoperative Verschluss der Dura eine entscheidende Rolle für das Vermeiden von CW relevanten Komplikationen. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das Risiko für ein Dislozieren implantierter Wafer jedoch durch einen sicheren Verschluss der Ventrikel und Verwendung von Substanzen wie Tabotamp reduziert werden kann. Die Implantation von CW erfolgte in diesem Kollektiv nur, sofern es intraoperativ nicht zur Öffnung eines Ventrikels kam, oder ein erfolgreicher Verschluss des Ventrikels mit Hilfe Fibrin/Fibrinogen beschichteter Vliese erfolgte. Ähnliche wie die Ergebnisse dieser Studie zeigten auch die Autoren Bettag et al. anhand einer retrospektiven Analyse, dass nach erfolgreichem Verschluss eines intraoperativ eröffneten Ventrikels nicht mit Komplikationen durch dislozierte Wafer zu rechnen ist (27,3% nach intraoperativ eröffnetem Ventrikel vs. 23,8% ohne Ventrikel Eröffnung, $p=0,13$) (55). Das Risiko potentieller Nebenwirkungen und Komplikationen einer Implantation von CW erscheint daher insgesamt gering. Trotzdem erfordert die Entscheidung über die Therapie wie bei allen weiteren Therapieformen ein Abwägen von Risiko und Nutzen. Bedenkt man den meist stark reduzierten Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs, so spielt das allgemeine Operationsrisiko gegenüber der Entscheidung über eine Implantation von CW vermutlich eine übergeordnete Rolle.

4.3 Erstlinientherapie und Gruppenvergleiche

Die bereits 2005 etablierte Erstlinientherapie aus Resektion und RCT nach Stupp Schema hat sich durch verlängerte Überlebenszeiten bewährt und bestimmt seit 2005 den Standard der Therapie. Der Fokus dieser Untersuchung lag auf der Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Rezidiv Operation, weshalb die Erstlinientherapie nicht als Einflussfaktor innerhalb der multivariaten Analysen und Überlebenszeitanalysen berücksichtigt wurde. Aufgrund der verbesserten Prognose nach erfolgter RCT erschien es jedoch notwendig, erfolgte Therapiemaßnahmen im Rahmen der Erstlinientherapie zu berücksichtigen. Hierzu erfolgten Vergleiche der Patientengruppen mit und ohne CW bezüglich der durchgeführten Erstlinientherapie (Tabelle 5). Zum Zeitpunkt des Rezidivs war bei allen Patienten dieser Studie eine Resektion des Primärtumors erfolgt. Für 63 der Patienten (86%) war eine anschließende RCT mit TMZ nach Stupp Schema erfolgt, während 9 Patienten dieses Kollektivs keine standardisierte RCT nach Stupp erhielten (Tabelle 5). Aus welchen Gründen keine kombinierte RCT erfolgte ist retrospektiv nicht endgültig nachzuvollziehen. In 23 weiteren Fällen erfolgte eine gesonderte Therapie mit TMZ, die teilweise als intensiviertes Stupp Regimen erfolgte. Wie viele Zyklen Chemotherapie mit TMZ jeweils erfolgen konnten, war retrospektiv aufgrund einer lückenhaften Datenlage nicht feststellbar. Bei Betrachtung der Fallzahlen zur stereotaktischen Einzeitbestrahlung und Chemotherapie mit TMZ liegt nah, dass auch Patienten die keine Therapie nach Stupp Regimen erhalten hatten entweder Chemotherapie als Monotherapie, Bestrahlung als Monotherapie oder beides erhielten. Entscheidend ist hier, dass der Großteil der Patienten eine oder mehrere Formen von Therapie erhalten hat und dass die Gruppen mit und ohne CW sich bezüglich einer Prognose verbessernden RCT nach Stupp Schema nicht unterschieden haben. Vereinzelt erfolgte eine Chemotherapie mit PCV oder ACNU. Auch hier zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne CW. Auffällig zeigte sich eine signifikant häufigere stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Patienten ohne spätere Implantation von CW (Chi^2 $p=0,07$). Ein gemeinsamer Grund könnte ein ausgeprägter Tumorbefund gewesen sein, der zu dieser ungewöhnlichen Therapie geführt hat. In diesem Zusammenhang kann ein schlechterer Allgemeinzustand vorgelegen haben, der zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der Rezidiv Resektion zur Entscheidung gegen eine Implantation von CW geführt haben könnte. Während Patienten ohne CW im Rahmen der Erstlinientherapie häufiger eine stereotaktische Einzeitbestrahlung erhielten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit aller weiteren durchgeführten Therapiemaßnahmen zwischen Patienten mit und ohne CW. Dementsprechend ist von ähnlicher Intensität der Therapiemaßnahmen zwischen den Gruppen mit und ohne CW auszugehen und durchgeführte Maßnahmen favorisieren nicht das Überleben einer der Gruppen.

4.4 Adjuvante Therapie nach Rezidiv Resektion

Neben der hier untersuchten CW Implantation kamen postoperativ weitere Therapiemaßnahmen wie die erneute Bestrahlung, erneute Chemotherapie mit TMZ, sowie Therapieversuche mit Bevacizumab, PCV, ACNU und Optune zur Anwendung (Tabelle 6). Diese Therapiemaßnahmen wurden als mögliche Einflussfaktoren der Überlebenszeit innerhalb der multivariaten Analysen berücksichtigt. Cox Regressionsanalysen zeigten unter Berücksichtigung weiterer relevanter prognostischer Marker die erneute Radiotherapie, Chemotherapie mit TMZ, die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie mit TMZ, sowie die Kombination aus Radiotherapie und einer weiteren Form von Chemotherapie jeweils als signifikante Einflussfaktoren. Zu bedenken ist hier, dass das statistische Verfahren den Therapieeffekt jeweils im Vergleich zu keiner weiteren Therapie untersucht. Eine differenzierte Aussage darüber welche Therapiemaßnahme den größten Effekt erzielt hat, ist anhand dieses Modells nicht möglich. Es ließ jedoch nachweisen, dass diese Therapiemaßnahmen der Variante mit keiner weiteren Therapie überlegen waren, was einleuchtend erscheint. Neben multivariaten Analysen erfolgten Kaplan Meyer Schätzungen zur Beurteilung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit durchgeführter Therapiemaßnahmen. Auch hier ließen sich signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapie nachweisen (log rank $p=0,004$). Während das mediane Überleben der Patienten ohne jegliche weitere Therapie bei nur 4,4 Monaten lag, zeigte sich ein um nahezu 10 Monate längeres Überleben der Patienten, die jeweils erneut TMZ oder kombinierte RCT erhalten hatten. Die alleinige Radiotherapie oder eine andere Form systemischer Chemotherapie als Monotherapie schienen dagegen weniger effektiv zu sein und zeigten Überlebenszeiten von unter 10 Monaten. Weiterhin fiel auf, dass die Überlebenszeit in den meisten Fällen bei Patienten mit CW Implantation zusätzlich leicht verlängert war, was auf eine Effektivität der Kombinationstherapie mit CW hindeuten kann. Insgesamt lässt sich hier der lebensverlängernde Effekt einer erneuten postoperativen Therapie mehrfach belegen. Diese Ergebnisse bestätigen unter anderem die Daten von Duntze et al., die in einer prospektiven Studie zeigen konnten, dass durch eine Erstlinientherapie aus CW Implantation und RCT ein progressionsfreies Überleben von 10.5 Monaten erreicht werden kann (98). Das progressionsfreie Überleben der Studie von Westphal et al., in der die Implantation von CW ohne zusätzliche RCT untersucht wurde, lag nur bei 5.9 Monaten (50). Das Überleben der Patienten mit CW und erneuter RCT in diesem Kollektiv lag sogar bei 19,4 Monaten (log rank $p=0,7$). Darüber hinaus zeigte sich in diesem Kollektiv eine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Rezidivfreiheit und einer Therapie mit TMZ (Mann Whitney-U $p=0,026$) und PCV (Mann Whitney-U $p=0,009$), was auf die Wirksamkeit der Therapie hindeuten kann, jedoch keine Kausalität herstellt. Die Chemotherapie mit TMZ zeigt sich insgesamt betrachtet weiterhin als der größte nennenswerte Fortschritt vergangener Jahrzehnte. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie ist aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanzen, geringer Fallzahlen, sowie der Untersuchungen als

Subgruppenanalysen zwar eingeschränkt. Die Ergebnisse bestätigen jedoch die Daten der Literatur und den wissenschaftlichen Stand zur Wirksamkeit der kombinierten RCT, Chemotherapie mit TMZ und der Therapie mit CW.

Subgruppenanalysen in Abhängigkeit durchgeführter Therapiemaßnahmen zeigten ein Überleben von 66,2 Monaten bei Patienten ohne CW, die postoperativ Chemotherapie mit Temozolomid erhalten hatten (Tabelle 18). Dieses wenig plausible Ergebnis lässt sich am ehesten im Rahmen geringer Fallzahlen in dieser Gruppe, sowie durch die deutlich voneinander abweichenden zensierten Überlebenszeiten erklären, die das Auftreten statistischer Extreme begünstigen. Dementsprechend sollte diesem Ergebnis weniger Beachtung zukommen.

4.5 Gruppenvergleiche adjuvanter Therapiemaßnahmen

Zur Feststellung von Unterschieden zwischen den Gruppen mit und ohne CW erfolgten Vergleiche der durchgeführten Therapiemaßnahmen. Bei Betrachtung der Patientenzahlen (Tabelle 6) wird deutlich, dass der Anteil von Patienten mit CW unter Patienten mit adjuvanter Therapiemaßnahmen deutlich größer war, als der Anteil von Patienten ohne CW. In der Gruppe von Patienten ohne jegliche weitere Therapie war dementsprechend der Anteil von Patienten ohne CW deutlich größer (Chi^2 $p=0,04$, Tabelle 6). Die Auswertung einzelner Therapiemaßnahmen zeigte darüber hinaus eine signifikante Assoziation zwischen der Implantation von CW und der Therapie mit PCV (Chi^2 , $p=0,05$ Tabelle 6). Insgesamt entsteht der Eindruck, dass Patienten mit CW eine intensivere postoperative Therapie erhalten haben als Patienten ohne CW. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass sich Patienten mit CW in einem besseren Allgemeinzustand befanden haben. Für die Gruppe der Patienten mit CW würde man dementsprechend verlängerte Überlebenszeiten erwarten, was zu Bias führt. Ein direkter Vergleich von Patienten mit und ohne CW ist daher nicht ohne Einbezug weiterer durchgeführter Therapiemaßnahmen sinnvoll.

4.6 Prognostische Marker und Subgruppenanalysen

Im multivariaten Modell der Cox Regression konnten das Alter und der KPS zum Zeitpunkt des Rezidivs als signifikante Einflussfaktoren des Überlebens nachgewiesen werden (Tabelle 19). Das Tumorresektionsausmaß, der MGMT Promotorstatus, und die Therapie mit CW blieben ohne statistische Signifikanz. Zur Beurteilung der Effektivität der Therapie mit CW erfolgten Subgruppenanalysen in Abhängigkeit vorliegender prognostischer Marker wie dem Alter, KPS, Methylierungsstatus und Tumorresektionsausmaß. Das mediane Alter bei Auftreten des Rezidivs in diesem Kollektiv lag bei 63 Jahren und das Risiko zu versterben stieg pro Jahr um 3%. Unter anderem die Autoren Duntze et al. konnten in einer retrospektiven Analyse anhand des Vergleichs von Patienten $>$ und $<$ des medianen Alters (55,4 Jahre) keinen signifikanten Unterschied des Überlebens feststellen

($p=0,788$) (98). Das Patientenalter scheint sich erst in höheren Altersgruppen als negativer prognostischer Marker darzustellen. Um der Fragestellung des klinischen Nutzens einer CW Implantation bei Patienten höheren Alters nachzugehen, wurde der Cut off für Vergleiche des Alters mit einem Alter ≥ 70 und < 70 hier deutlich höher gewählt. In diesem Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Überlebens, während sich anhand von Stratifizierungen der Patienten mit und ohne CW keine signifikanten Unterschiede zeigten (Tabelle 9, Tabelle 10). Es fiel jedoch auf, dass sowohl jüngere als auch ältere Patienten von der Therapie mit CW profitierten (Tabelle 10). Bemerkenswerterweise zeigte sich, dass die Gruppe der ≥ 70 -Jährigen deutlich mehr von einer CW Implantation profitierte als die Gruppe der < 70 -Jährigen (7,1 Monate vs. 4,1 Monate). Bei Betrachtung der Fallzahlen zeigte sich allerdings, dass nur 3 der 36 Patienten bei denen eine Implantation von CW erfolgte über 70 Jahre alt waren, was die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen und der fehlenden statistischen Signifikanz deutlich reduziert. Insgesamt sprechen die Überlebenszeiten jedoch dafür, dass auch bei Patienten höheren Alters ein klinischer Nutzen der Therapie mit CW entsteht. Ein höheres Alter sollte dementsprechend nicht ohne Evaluation weiterer Faktoren als Kontraindikation der Therapie mit CW gewertet werden.

Andere Ergebnisse zeigten sich in den Subgruppenanalysen zum KPS. Der Cut off für Vergleiche wurde bei KPS ≥ 70 und < 70 festgelegt, da hier definitionsgemäß zwischen Selbstversorgern und hilfebedürftigen Patienten unterschieden wird. Der KPS bestätigte sich in diesem Vergleich als signifikanter Marker des Überlebens ab Rezidiv (Tabelle 11). In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Patienten mit besserem KPS (≥ 70) und CW circa 4 Monate länger überlebten als Patienten ohne CW (log rank $p=0,7$), wohingegen Patienten mit schlechterem KPS < 70 nur geringfügig von der Therapie mit CW zu profitiert haben scheinen (ÜR mit CW 6,7 vs. 5,4 Monate ohne CW, $p=0,6$, Tabelle 12). Möglich ist, dass ein lebensverlängernder Effekt durch CW bei Patienten mit schlechterem KPS durch den schlechteren Allgemeinzustand und dessen Folgen maskiert wird. Die Ergebnisse zur Therapie mit CW erscheinen trotz fehlender Signifikanzen glaubhaft. Anhand dieser Daten entsteht daher keine eindeutige Empfehlung zur Therapie mit CW bei Patienten mit reduziertem KPS. Die Bestimmung des präoperativen KPS erfolgte für diese Studie hauptsächlich retrospektiv anhand einer dokumentierten neurologischen Untersuchung bei Aufnahme, sowie anhand selbstbeschriebener Symptome der Patienten, oder durch Beobachtungen Angehöriger. Die Werte des KPS unterliegen daher zwangsläufig Aspekten der Fehlerhaftigkeit und Ungenauigkeit. Eine erneute Bestimmung des KPS zu einem späteren Zeitpunkt des klinischen Verlaufs nach Rezidiv Resektion konnte aufgrund mangelnder Daten nicht erfolgen. Daher besteht letztlich Unklarheit darüber, ob Patienten auch subjektiv von einer Resektion des Rezidivs und einer Implantation von CW profitiert haben. Daten verschiedener Autoren zeigen unterschiedliche Ergebnisse zur Wirkung der Therapie mit CW auf den KPS der Patienten. Während die Autoren Westphal et al. eine signifikante Verbesserung des KPS durch Implantation von

CW nach einem Jahr nachwies, konnte die Studien von Roux et al. und Pallud et al. diesen positiven Effekt der Therapie nicht bestätigen. Letztlich bleibt weiterhin fraglich, ob sich die Therapie auf den Lebenserhalt der Patienten positiv auswirkt und ob ein Unterschied der Effektivität zwischen der Implantation bei Erstresektion und der Implantation bei Resektion des Rezidivs besteht (22, 50, 53). Ein weiterer wichtiger prognostischer Marker ist der MGMT Promotorstatus (17). Er konnte jedoch in diesem Gesamtkollektiv nicht als statistisch signifikanter prognostischer Marker bestätigt werden. Ursprüngliche Daten zur prognostischen Wirkung der Promoter Methylierung stammen aus dem Kollektiv der Studie von Stupp et. al zur Untersuchung der RCT nach Tumorresektion, in der sich ein 6 Monate längeres Überleben bei Vorliegen eines methylierten Promoters nachweisen ließ (6). Unsere Daten zeigen einen kaum messbaren Unterschied des Überlebens von 0,9 Monaten bei Vorliegen eines methylierten Promoters (Log rank $p=0,9$, Tabelle 15). Aufgrund einer noch nicht routinemäßigen Bestimmung des Promoters in den Jahren 2004 und 2005 kommt es in dieser Studie zu fehlenden Werten in 8 Fällen. Bei zwei weiteren Proben konnte aus vorhandenem Material keine molekularbiologische Bestimmung erfolgen, sodass in 10 Fällen kein Methylierungsstatus vorliegt. Daraus resultierende geringe Stichprobenzahlen helfen bei der Erklärung fehlender statistischer Signifikanzen in diesem Kollektiv. Betrachtet man die Kaplan Meyer Überlebenskurven (Abbildung 14) so fällt auf, dass die Kurven sich dreifach kreuzen, was auf größere Varianzen der Überlebenszeiten hindeutet und die Aussagekraft des Log-rank Tests zum Vergleich der Gruppen reduziert. Viele Studien zum Methylierungsstatus konnten jedoch eine verbesserte Wirkung der Chemotherapie mit TMZ bei methyliertem Promotorstatus nachweisen. Bereits Glassner et al. demonstrierten die Wirkung alkylirender Substanzen wie TMZ und Carmustin bei Mäusen mit ausgeschalteter Funktion der O⁶-methylguanine DNA Methyltransferase (99). Die Autoren Hegi et al. zeigten deutlich verlängerte Überlebenszeiten der Patienten mit methyliertem Promotorstatus, wenn eine RCT mit TMZ erfolgte gegenüber einer RT allein (21,7 Monate vs. 15,3 Monate, log rank $p=0,007$), was auf die kombinierte Wirkung der Promotormethylierung und der Chemotherapie mit TMZ hindeutet (17). In dieser Studie wurde die Promotor Methylierung in Kombination mit der Implantation von CW zum Zeitpunkt des Rezidivs untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten mit methyliertem Promoter und Implantation von CW gegenüber Patienten ohne CW (14,3 Monate vs. 8,0 Monate, log rank $p=0,2$, Tabelle 16), was sowohl auf die Wirksamkeit der Therapie mit CW, als auch auf den Effekt der Promotormethylierung hindeutet. Vergleichsweise zeigte sich ein 3,2 Monate kürzeres Überleben der Patienten mit nicht methyliertem Promotorstatus und CW (11,1 Monate mit CW vs. 8,7 Monate ohne CW, log rank $p=0,6$). Bemerkenswert ist hier, dass sich kaum ein Unterschied der Überlebenszeiten für Patienten mit methyliertem und nicht methyliertem Promotor zeigte, wenn jeweils keine Therapie mit CW erfolgt war (8,0 Monate vs. 8,7 Monate), was ein weiterer Hinweis auf den positiven Effekt der Therapie mit CW sein kann. Diese Ergebnisse bestätigen unter anderem die

Ergebnisse von Lechapt-Zalcman et al., die den Effekt der Promotormethylierung bei Patienten mit Erstdiagnose eines Glioblastoms und Erstlinientherapie aus Resektion, CW Implantation und RCT untersucht haben (100). Dort zeigte sich ein um 6,6 Monate verlängertes Überleben der Patienten mit methyliertem Promotor gegenüber Patienten mit nicht methyliertem Promotor (21,7 Monate vs. 15,1 Monate, $p=0,025$). Auch hier kann im Rahmen der retrospektiven Ausrichtung der Studie keine Kausalität abgeleitet werden, aber die Ergebnisse liefern Hinweise auf verlängerte Überlebenszeiten im Rahmen der Therapie. Weitere Subgruppenanalysen in Abhängigkeit durchgeführter Therapiemaßnahmen und dem Promotorstatus waren in diesem Kollektiv aufgrund der Entstehung sehr geringer Fallzahlen nicht sinnvoll. Anhand einer prospektiven Studie wäre es jedoch möglich, die Dauer der Rezidivfreiheit bei Patienten mit methyliertem und nicht methyliertem Promotor nach Resektion mit Implantation von CW und vor dem Beginn weiterer adjuvanter Therapiemaßnahmen, sowie in Abhängigkeit weiterer Therapiemaßnahmen zu untersuchen. So könnte die Gleichheit der Gruppen und das Erreichen adäquater Stichprobenzahlen sichergestellt werden.

Die Datenlage zur Bedeutung der mit CW scheint besonders im Rahmen einer GTR effektiv, während der Nutzen nach STR anhand unserer Daten fragwürdig bleibt. Problematisch bei der Beurteilung ist die Heterogenität der Gruppe von Patienten mit STR. Eine Einteilung zwischen GTR und STR erfolgte basierend auf der radiologischen Beurteilung des postoperativen MRT. Sofern sich postoperativ Tumorrestgewebe zeigte, erfolgte die Einteilung als STR unabhängig der tatsächlichen Größe des Tumors. Dies führt dazu, dass die Gruppe mit STR zwar Patienten mit fast vollständiger Resektion, jedoch ebenso Patienten mit großen Tumorrestvolumina enthält. Ein verlängertes Überleben mit CW nach STR deutet so zwar auf einen Vorteil durch die Therapie mit CW hin. Anhand dieser Daten ist jedoch nicht zu differenzieren, ob Patienten mit großen und kleinen Tumorrestvolumina gleichermaßen profitieren, oder ob Unterschiede bestehen. In Bezug auf die prognostische Wirkung einer GTR ist anzunehmen, dass Patienten mit kleineren Tumorrestvolumina mehr von der Therapie profitieren. Möglich ist, dass der potentielle Nutzen der Therapie mit CW durch den Effekt großer Tumorrestvolumina auch hier maskiert wird. Das unterschiedliche Risikoprofil der Patienten mit GTR und STR, sowie die große Varianz innerhalb der Gruppe mit STR muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine differenzierte Analyse der Effektivität von CW bei unterschiedlichen Tumorgößen erfordert genauere radiologische Untersuchungen zu Tumormassen, sowie größere Stichprobenzahlen, die den Vergleich von Gruppen mit unterschiedlichen Tumorrestvolumina ermöglichen.

Gruppenvergleiche prognostischer Marker

Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Patientenalter und der Implantation von CW ($\text{Chi}^2 p=0,002$). Da eher jüngere Patienten CW erhielten und sich das Alter als prognostischer Marker

bestätigte, ist davon auszugehen, dass dies zu verlängerten Überlebenszeiten der Gruppe mit CW führt. Ergebnisse zum KPS zeigen, dass die Implantation von CW eher bei Patienten mit besserem KPS erfolgte (Mann Whitney - U $p=0,041$). Auch aus diesem Grund ist daher mit verlängerten Überlebenszeiten der Gruppe mit CW zu rechnen. Ergebnisse zur Promotor Methylierung zeigten keine signifikante Assoziation zwischen der Implantation von CW und dem Methylierungsstatus ($\text{Chi}^2 p=0.2$), sodass die Gruppe der Patienten mit CW an dieser Stelle nicht durch das häufigere Vorliegen eines prognostisch günstigeren methylierten Promotorstatus begünstigt wird. Daten zum Tumorresektionsausmaß bestätigten das Tumorresektionsausmaß als (tendenziell) signifikanten Marker des Überlebens. Vergleiche zeigten jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der GTR und der Implantation von CW, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die Gruppe mit CW durch ein besseres Tumorresektionsausmaß begünstigt ist. Aufgrund der Heterogenität der Gruppe mit STR ist jedoch möglich, dass ein bestehender Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß und der Implantation von CW hier nicht erfasst wurde, weil die Gruppe mit STR sowohl Patienten mit großen, als auch mit kleinen Tumorresektionsausmaßen enthält. Dementsprechend ist möglich, dass die Implantation von CW eher bei Patienten mit geringerem Tumorstadium erfolgte.

4.7 Wirtschaftliche und ethische Aspekte

Die Kosten der Therapie mit CW werden in Deutschland vollständig von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Eine englische Studie zu finanziellen Aspekten der Behandlung mit CW aus dem Jahr 2007 zeigte zusätzliche Kosten von 6600 Pfund für die Therapie mit CW, was circa 7000€ entspricht (101). Eine Analyse bei Patienten mit höhergradigen Gliomen (N=193) nach Erhalt von CW zeigte einen möglichen Überlebensgewinn von 2,3 Monaten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,08$) und nicht für Grad 4 Gliome stratifiziert wurde. Rechnerisch zeigte sich ein Zugewinn von 0,122 QALYs (quality-adjusted life-weeks) durch die Therapie mit CW, was sich anhand weiterer Analysen der Kosten und Effektivität als nicht kosteneffektiv darstellte (101). Aufgrund der Zulassung der Therapie mit CW in Deutschland ist anzunehmen, dass ökonomische Aspekte keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Therapie nehmen. Angesichts des weiterhin kontrovers diskutierten Therapieeffektes von CW, sowie der nicht unerheblichen Kosten der Therapie, sollte die Entscheidung zur Therapie jedoch insbesondere hinsichtlich ethischer Aspekte individuell evaluiert werden. Die Forschung vergangener Jahrzehnte hat gezeigt, dass Unklarheit darüber besteht, ob die Effektivität der Therapie in Form eines verlängerten Überlebens ausreichend ist, um die Überlegenheit einer Therapie zu definieren. Neben den Variablen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben hat sich die health-related quality of life (HRQoL) zunehmend als wichtiger Messwert klinischer Studien etabliert (102). Die Datenlage zur HRQoL von Glioblastompatienten ist insgesamt schwach und auch in unserem Kollektiv konnte retrospektiv keine HRQoL bestimmt werden. Da Glioblastompatienten bereits zu

Beginn der Erkrankung eine reduzierte HRQoL aufweisen ist fraglich, ob sich ab dem Zeitpunkt des Rezidivs noch Effekte der Therapie mit CW in Form verbesserter oder zumindest gleichbleibender Lebensqualität nachweisen lassen (102). Möglich ist, dass positive Therapieeffekte durch ein schnelles Voranschreiten der Erkrankung maskiert werden. Problematisch bei der Beurteilung ist darüber hinaus eine im Krankheitsverlauf häufig entstehende Akzeptanz der Erkrankung, die bei tatsächlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht zu einer Verschlechterung der subjektiv empfundenen HRQoL führt. Die schnelle klinische Verschlechterung und nachlassende kognitive Fähigkeiten führen im klinischen Verlauf häufig zu Problemen bei der Entscheidungsfindung angemessener Therapiekonzepte (102). Eine Studie von Winkler et al. zeigte, dass Patienten deren Angehörige in den Entscheidungsprozess über Therapieverfahren involviert waren, häufiger nach verlängerter Dauer des Überlebens strebten, als nach dem Erhalt der Lebensqualität ($p=0,01$) (103). Die Kommunikation mit dem behandelnden Arzt bezüglich limitierender Therapie werde dabei gemieden ($p=0,03$), während Patienten mit Fokus auf den Erhalt ihrer Lebensqualität das Gespräch über limitierende Therapie frühzeitig wünschten ($p=0,00$) (106). Vor diesem Hintergrund sollte der Patientenwille über mögliche Therapiemaßnahmen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose festgestellt werden. Insgesamt stellt sich die Frage, ob sich der in der Literatur diskutierte 2-monatige Überlebensvorteil durch eine Implantation von CW positiv auf den Erhalt der HRQoL auswirkt. Sofern es zur Verlängerung des Überlebens ohne Erhalt der Lebensqualität kommt, bleibt fraglich, ob bei einer Implantation von CW tatsächlich im besten Sinne des Patienten gehandelt wird. Zur Beantwortung dieser Frage sind Untersuchungen der Patienten bezogenen Lebensqualität notwendig.

4.8 Limitation und methodische Schwächen der Studie

Die Therapie mit CW wurde bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastom untersucht, die sich zwischen 2004 und 2016 einer Resektion ihres Rezidivs unterzogen haben. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv aus vorliegenden Patientenakten, deren Daten initial nicht für wissenschaftliche Zwecke gesammelt wurden. Infolgedessen kommt es teilweise zu unvollständigen und fehlenden Daten, was zu Bias führen kann. So stammen beispielsweise Daten zu Symptomen und Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs der Patienten aus Arztkontakten, in denen Erinnerungen der Patienten selbst oder Erinnerungen Angehöriger dokumentiert wurden. Dies führt zur Entstehung von Recall Bias, da es insbesondere im Rahmen zunehmender kognitiver Einschränkungen zu falschen Erinnerungen kommen kann, auf Grundlage derer hier retrospektiv die Bestimmung des KPS und die Feststellung wichtiger Endzeitpunkte wie des Progresses erfolgten. Darüber hinaus führt die subjektive Einschätzung des jeweiligen Untersuchers aufgrund einer Vielzahl an Untersuchern vermutlich zu einer großen Interobserver Variabilität der Ergebnisse. Einen weiteren Nachteil der retrospektiven Datensammlung stellt die teils lückenhafte Dokumentation weiterer Erkrankungen der Patienten die

als Confounder gelten, da sie unweigerlich Einfluss auf den Allgemeinzustand eines Patienten nehmen. In den meisten Fällen war darüber hinaus aus Arztbriefen und Todesanzeigen keine spezifische Todesursache nachzuvollziehen, weshalb nicht eindeutig ist, ob möglicherweise auch nicht-tumorspezifische Ursachen zum Tode geführt haben, oder ob Patienten ausschließlich an den Folgen ihrer Glioblastom Erkrankung verstorben sind.

Die große Zeitspanne der Datensammlung in diesem Kollektiv ist durch zahlreiche Fortschritte in der Glioblastom Therapie geprägt, was zur Heterogenität der Kohorte führt. So führten beispielsweise technische Fortschritte der Bildgebung (Neuronavigation, seit 2003), sowie innovative Resektionstechniken (Fluoreszenz gesteuerte Resektion, seit 2009) zu verbesserten Resektionsausmaßen, von denen nur ein Teil der Kohorte profitieren konnte. Anhand dieser Untersuchung konnte nicht sicher nachgewiesen werden, ob eine Assoziation zwischen dem erreichten Resektionsausmaß und der Implantation von CW bestand. Sofern Patienten mit besserem Resektionsausmaß eher eine Implantation von CW erhielten, liegt ein Selektions Bias vor. Patienten mit CW waren signifikant jünger, zeigten einen besseren KPS und erhielten vermehrt postoperative adjuvante Therapie. Da für diese Risikofaktoren eine unterschiedliche Verteilung zwischen den Gruppen vorlag und diese Faktoren als unabhängige prognostische Marker des Überlebens gelten, sind sie als Confounder zu werten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Entscheidung zur Therapie mit CW jeweils nicht zufällig, sondern in Abhängigkeit vorliegender Risikofaktoren entstanden ist, weshalb univariate Analysen für die statistische Auswertung prinzipiell nicht sinnvoll sind, da sie von der Gleichheit aller weiteren Faktoren ausgehen. Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen wurde daher auch die Multivariate Regression angewandt. Wie auch der Log Rank Test, setzt das Modell jedoch voraus, dass die untersuchten Gruppen und die jeweilige Hazard Ratio über die Zeit konstant bleiben. Leider ist dies oft nicht der Fall, was daran zu erkennen ist, dass sich die Kaplan Meyer Kurven häufig kreuzen und hier nicht von gleichbleibenden Unterschieden über die Zeit ausgegangen werden kann. Dies ist einer der Gründe, weshalb retrospektiv nur Hinweise auf Assoziationen entstehen und keine Kausalität hergestellt werden kann. Als Strategie zur Reduktion oben beschriebener Confounder erfolgten in der Phase der Datenanalyse Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Implantation von CW speziell bei Vorliegen eines gewissen Risikofaktors. Hierbei kommt es jedoch zum Auftreten geringer Fallzahlen, wodurch sich die Power des statistischen Tests maßgeblich reduziert, was bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden muss. Eine fehlende statistische Signifikanz eines Ergebnisses mit geringen Fallzahlen wie beispielsweise innerhalb der Subgruppenanalysen der Therapie mit CW bei Patienten mit methyliertem und nicht methyliertem Promotorstatus kann daher einem Typ 2 Fehler entsprechen, sofern der Test nicht geschafft hat den Unterschied zwischen den Ergebnissen aufzudecken. In der

Annahme, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, wird die H_0 Hypothese dann fälschlicherweise angenommen.

Bei der Beurteilung des progressionsfreien Überlebens zeigt sich eine Vielzahl fehlender Daten, was als Loss of Follow up bezeichnet wird. Das Fehlen dieser Daten beruht vermutlich darauf, dass im klinischen Verlauf der Patienten eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Einhaltung jeweiliger Verlaufskontrollen verhindert hat. Aus statistischer Sicht führt ein großer Anteil fehlender Daten des progressionsfreien Überlebens dazu, dass es bei der Berechnung der Daten aufgrund von Zensierungen zur Rechtsverschiebung der Ergebnisse kommen kann. Berechnete Werte des PFS würden in Folge dessen das tatsächliche PFS übersteigen, da viele Patienten mit vermutlich schlechtem PFS sich der Auswertung entzogen haben.

4.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Versorgungsstudien dieser Art dienen der Beurteilungen durchgeführter Therapiemaßnahmen, wie in diesem Fall einer Implantation von CW, die als adjuvante Therapie im Rahmen des Rezidivs durchgeführt wurde. Es ließen sich verlängerte Überlebenszeiten bei Patienten mit CW zeigen, wobei die längsten Überlebenszeiten mit der Intensität weiterer adjuvanter Therapiemaßnahmen korrelierten. Insbesondere wenn weitere kombinierte Therapiemaßnahmen wie Chemotherapie und erneute Radiotherapie erfolgten, zeigten sich längere Überlebenszeiten, was dem Forschungsstand zum Erfolg kombinierter Therapiemaßnahmen entspricht. Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass auch die Therapie mit CW keinen Durchbruch in der Therapie des Glioblastoms darstellt und allenfalls zu einem Überlebensvorteil weniger Monate führen kann. Die Toleranz der Therapie mit CW in diesem Kollektiv war jedoch gut und das Auftreten unerwünschter Wirkungen begrenzt, weshalb das potentielle Auftreten von Komplikationen nur bedingt Einfluss auf die Entscheidung über die Therapie mit CW nehmen sollte. Eine Beurteilung der Lebensqualität im Rahmen der Therapie konnte anhand vorliegender Daten nicht erfolgen und muss Bestand zukünftiger Arbeiten sein. Die Einführung eines Fragebogens wie den QLQ-BN20 durch die „European Organization for Research and Treatment (EORTC) könnte dabei hilfreich sein, die patientenbezogene Lebensqualität von Tumorpatienten insbesondere im Rahmen adjuvanter Therapiemaßnahmen zu bestimmen. Die prognostischen Marker Resektionsausmaß, KPS und der MGMT Methylierungsstatus sollten mit dem Ziel einer personalisierten Medizin insgesamt eine größere Rolle in der Entscheidung über Therapiemaßnahmen einnehmen. Insbesondere bei Vorliegen mehrerer ungünstiger prognostischer Marker könnte so evidenzbasiert von einer Therapie mit CW abgeraten werden, nicht zuletzt um eine Übertherapie aus Gründen der medizinischen Ohnmacht im Rahmen des Krankheitsbildes zu vermeiden.

Aktuelle Forschungsarbeiten bestätigen die diagnostische Bedeutung molekularer Marker, sowie deren prognostische Bedeutung für das Ansprechen von Therapiemaßnahmen. Möglicherweise kann die Entwicklung von Scores und Checklisten zu prognostischen Markern dazu beitragen, den Nutzen der Therapie zu quantifizieren und die Indikation zur Therapie mit CW oder weiteren adjuvanter Therapiemaßnahmen personalisierter zu stellen. Die Entwicklungen im Bereich der Forschung zu Immuntherapien deuten darauf hin, dass zukünftig mehr Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden. Dies wird vermutlich dazu führen, dass die Häufigkeit der Therapie mit CW aufgrund der durch die Therapie erzeugten biologischen Veränderungen im Tumorgebiet insgesamt zurück gehen wird, um den Einschluss von Patienten in Studien zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Therapiekonzept der Implantation von CW als adjuvante Therapie des Glioblastom Rezidivs anhand einer Kohorte von 73 Patienten untersucht. Bei 36 Patienten erfolgte eine Implantation von CW, die ohne vermehrtes Auftreten unerwünschter Wirkungen erfolgte und damit die Ergebnisse anderer Autoren zur Sicherheit der Anwendung bestätigt. Krampfanfälle (Chi^2 $p=0,6$), Wundheilungsstörungen (Chi^2 $p=0,3$), sowie die Notwendigkeit einer Wundrevision (Chi^2 $p=0,3$), Lumbaldrainage (Chi^2 $p=0,4$) oder Dekompressionskraniektomie (Chi^2 $p=0,7$) waren nicht mit der Implantation von CW assoziiert. Das mediane Überleben ab Rezidivoperation betrug 8,7 Monate und war bei Patienten mit Implantation von CW um 4,7 Monate verlängert (log rank $p=0,3$), während das PFS der Patienten mit CW nahezu keine Veränderung zeigte (0,3 Monate, $p=0,7$). Multivariate Analysen bestätigten das Alter, den KPS und weitere adjuvante Therapiemaßnahmen nach Rezidiv Operation gegenüber keiner weiteren Therapie als signifikante Einflussfaktoren des Überlebens. Die Implantation von CW war mit einem jüngeren Patientenalter ($p=0,002$), einem besseren KPS ($p=0,014$) und einer häufigeren adjuvanten Therapie assoziiert ($p=0,004$), was verlängerte Überlebenszeiten der Patienten mit CW erklären kann. Subgruppenanalysen bei Vorliegen prognostischer Faktoren zeigten die Wirksamkeit der Kombination aus einer Promotor Methylierung und der Therapie mit CW anhand eines verlängerten Überleben von 6,3 Monaten ($p=0,2$), was auf einen synergistischen Effekt hindeutet und dem wissenschaftlichen Stand der prognostischen Bedeutung zur Promotor Methylierung entspricht. Bei Patienten mit vollständiger Tumorresektion und CW zeigte sich ein auffällig verlängertes Überleben von 9,1 Monaten gegenüber Patienten ohne CW, was nahezu statistische Signifikanz erreichte (log rank $p=0,08$), wohingegen der Effekt für Patienten mit STR bei nur 1,4 Monaten lag. Vermutlich ist eine Implantation von CW vor allem im Rahmen einer ausgedehnten Tumorresektion sinnvoll, es sind jedoch weitere Untersuchungen zu unterschiedlichen Resektionsausmaßen notwendig, um differenzierte Aussagen über die Therapieeffektivität bei unterschiedlichen Resektionsausmaßen treffen zu können. Die Therapie mit CW bei Patienten mit KPS unter 70 scheint nicht sinnvoll, da sich ein kaum messbarer Erfolg von 1,3 Monaten zeigte ($p=0,6$). Ob ein subjektiver Effekt der Therapie mit CW vorliegt, konnte anhand unserer Daten nicht bestimmt werden. Auf eine Beurteilung der subjektiven Lebensqualität der Patienten im Rahmen adjuvanter Therapiemaßnahmen sollte daher in folgenden Studien unbedingt geachtet werden.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen müssen geringe Fallzahlen und die auch dadurch fehlenden statistischen Signifikanzen beachtet werden, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Trotzdem besteht anhand dieser Ergebnisse die Empfehlung dazu, die Faktoren Tumorresektionsausmaß, KPS und den MGMT Methylierungsstatus stärker in der Entscheidung über eine Implantation von CW zu berücksichtigen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-oncology*. v1-v100. 2019.
- 2 Schlegel, U., Weller, M., Westphal, M.: *Neuroonkologische Therapie*. Kohlhammer Verlag. 2009.
- 3 Böcker, D., Heitz, H., Kreipe, M.: *Pathologie* 5. Auflage. Seite 254-255. Elsevier. 2012.
- 4 Brüstle, O., Ohgaki, H., Schmitt, H.P., Walter, G.F., Ostertag, H., Kleihues, P.: Primitive neuroectodermal tumors after prophylactic central nervous system irradiation in children. Association with an activated K-ras gene. *Cancer*. 2385–2392. 1992.
- 5 Giese, A., Bjerkvig, R., Berens, M.E., Westphal, M.: Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 1624–1636. 2003.
- 6 Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J. B., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A.A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C.J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Mirimanoff, R.-O.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet. Oncology*. 459–466. 2009.
- 7 Herrlinger, U., Tzaridis, T., Mack, F., Steinbach, J.P., Schlegel, U., Sabel, M., Hau, P., Kortmann, R.-D., Krex, D., Grauer, O., Goldbrunner, R., Schnell, O., Bähr, O., Uhl, M., Seidel, C., Tatabai, G., Kowalski, T., Ringel, F., Schmidt-Graf, F., Suchorska, B., Brehmer, S., Weyerbrock, A., Renovan, M., Bullinger, L., Galldiks, N., Vajkoczy, P., Misch, M., Vatter, H., Stuplich, M., Schäfer, N., Kebir, S., Weller, J., Schaub, C., Stummer, W., Tonn, J.-C., Simon, M., Keil, V.C., Nelles, M., Urbach, H., Coenen, M., Wick, W., Weller, M., Fimmers, R., Schmid, M., Hattingen, E., Pietsch, T., Coch, C., Glas, M.: Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 678–688. 2019.
- 8 Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H.K., Pfister, S.M., Reifenberger, G., Soffietti, R., Deimling, A. von, Ellison, D.W.: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*. 1231–1251. 2021.
- 9 Louis, D.N.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*.
- 10 Brennan, C.W., Verhaak, R.G. W., McKenna, A., Campos, B., Nounshmehr, H., Salama, S.R., Zheng, S., Chakravarty, D., Sanborn, J.Z., Berman, S.H., Beroukhi, R., Bernard, B., Wu, C.-J., Genovese, G., Shmulevich, I., Barnholtz-Sloan, J., Zou, L., Vegesna, R., Shukla, S.A., Ciriello, G., Yung, W.K., Zhang, W., Sougnez, C., Mikkelsen, T., Aldape, K., Bigner, D.D., van Meir, E.G., Prados, M., Sloan, A., Black, K.L., Eschbacher, J., Finocchiaro, G., Friedman, W., Andrews, D.W., Guha, A., Iacocca, M., O'Neill, B.P., Foltz, G., Myers, J., Weisenberger, D.J., Penny, R., Kucherlapati, R., Perou, C.M., Hayes, D.N., Gibbs, R., Marra, M., Mills, G.B., Lander, E., Spellman, P., Wilson, R., Sander, C., Weinstein, J., Meyerson,

- M.,Gabriel, S.,Laird, P.W.,Haussler, D.,Getz, G.,Chin, L.:The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 462–477. 2013.
- 11 Duffau, H.,Taillandier, L.:New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-oncology*. 332–342. 2015.
 - 12 Ohgaki, H.,Kleihues, P.:The Definition of Primary and Secondary GlioblastomaDefinition of Primary and Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research*. 764–772. 2013.
 - 13 Parsons, D.W.,Jones, S.,Zhang, X.,Lin, J.C.-H.,Leary, R.J.,Angenendt, P.,Mankoo, P.,Carter, H.,Siu, I.-M.,Gallia, G.L.:An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008.
 - 14 Yan, H.,Parsons, D.W.,Jin, G.,McLendon, R.,Rasheed, B.A.,Yuan, W.,Kos, I.,Batinic-Haberle, I.,Jones, S.,Riggins, G.J.:IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine*. 765–773. 2009.
 - 15 Sanson, M.,Marie, Y.,Paris, S.,Idbaih, A.,Laffaire, J.,Ducray, F.,El Hallani, S.,Boisselier, B.,Mokhtari, K.,Hoang-Xuan, K.:Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 4150–4154. 2009.
 - 16 Molenaar, R.J.,Verbaan, D.,Lamba, S.,Zanon, C.,Jeuken, J.W. M.,Boots-Sprenger, S.H. E.,Wesseling, P.,Hulsebos, T.J. M.,Troost, D.,Van Tilborg, Angela A:The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro-oncology*. 1263–1273. 2014.
 - 17 Hegi, M.E.,Diserens, A.-C.,Gorlia, T.,Hamou, M.-F.,Tribolet, N. de,Weller, M.,Kros, J.M.,Hainfellner, J.A.,Mason, W.,Mariani, L.,Bromberg, J.E. C.,Hau, P.,Mirimanoff, R.O.,Cairncross, J.G.,Janzer, R.C.,Stupp, R.:MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 997–1003. 2005.
 - 18 Esteller, M.,Herman, J.G.:Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene*. 1–8. 2004.
 - 19 Middleton, M.R.,Margison, G.P.:Improvement of chemotherapy efficacy by inactivation of a DNA-repair pathway. *The Lancet. Oncology*. 37–44. 2003.
 - 20 Lamborn, K.R.,Chang, S.M.,Prados, M.D.:Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology*. 227–235. 2004.
 - 21 Lacroix, M.,Abi-Said, D.,Fourney, D.R.,Gokaslan, Z.L.,Shi, W.,DeMonte, F.,Lang, F.F.,McCutcheon, I.E.,Hassenbusch, S.J.,Holland, E.:A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 190–198. 2001.
 - 22 Roux, A.,Peeters, S.,Zanello, M.,Bou Nassif, R.,Abi Lahoud, G.,Dezamis, E.,Parraga, E.,Lechapt-Zalcman, E.,Dhermain, F.,Dumont, S.,Louvel, G.,Chretien, F.,Sauvageon, X.,Devaux, B.,Oppenheim, C.,Pallud, J.:Extent of resection and Carmustine wafer implantation safely improve survival in patients with a newly diagnosed glioblastoma: a single center experience of the current practice. *Journal of neuro-oncology*. 83–92. 2017.

- 23 Posti, J.P.,Bori, M.,Kauko, T.,Sankinen, M.,Nordberg, J.,Rahi, M.,Frantzén, J.,Vuorinen, V.,Sipilä, J.O. T.:Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta neurologica Scandinavica*. 88–93. 2015.
- 24 KARNOFSKY D. A.:The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. 191–205. 1949.
- 25 Goldmacher, G.V.,Ellingson, B.M.,Boxerman, J.,Barboriak, D.,Pope, W.B.,Gilbert, M.:Standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials. *American Journal of Neuroradiology*. E65-E66. 2015.
- 26 Neuwelt, E.A.:Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery*. 131–142. 2004.
- 27 Smirniotopoulos, J.G.,Murphy, F.M.,Rushing, E.J.,Rees, J.H.,Schroeder, J.W.:Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*. 525–551. 2007.
- 28 Stummer, W.:Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurgical focus*. E8. 2007.
- 29 Stupp, R.,Mason, W.P.,van den Bent, M.J.,Weller, M.,Fisher, B.,Taphoorn, M.J. B.,Belanger, K.,Brandes, A.A.,Marosi, C.,Bogdahn, U.,Curschmann, J.,Janzer, R.C.,Ludwin, S.K.,Gorlia, T.,Allgeier, A.,Lacombe, D.,Cairncross, J.G.,Eisenhauer, E.,Mirimanoff, R.O.:Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 987–996. 2005.
- 30 Shaw, E.G.,Berkey, B.,Coons, S.W.,Bullard, D.,Brachman, D.,Buckner, J.C.,Stelzer, K.J.,Barger, G.R.,Brown, P.D.,Gilbert, M.R.,Mehta, M.:Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 835–841. 2008.
- 31 Brown, T.J.,Brennan, M.C.,Li, M.,Church, E.W.,Brandmeir, N.J.,Rakszawski, K.L.,Patel, A.S.,Rizk, E.B.,Suki, D.,Sawaya, R.:Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*. 1460–1469. 2016.
- 32 Sanai, N.,Polley, M.-Y.,McDermott, M.W.,Parsa, A.T.,Berger, M.S.:An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of neurosurgery*. 3–8. 2011.
- 33 Li, Y.M.,Suki, D.,Hess, K.,Sawaya, R.:The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: can we do better than gross-total resection? *Journal of neurosurgery*. 977–988. 2016.
- 34 Stummer, W.,Pichlmeier, U.,Meinel, T.,Wiestler, O.D.,Zanella, F.,Reulen, H.-J.:Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet. Oncology*. 392–401. 2006.
- 35 Johnson, D.R.,O’Neill, B.P.:Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *Journal of neuro-oncology*. 359–364. 2012.
- 36 D’Atri, S.,Tentori, L.,Lacal, P.M.,Graziani, G.,Pagani, E.,Benincasa, E.,Zambruno, G.,Bonmassar, E.,Jiricny, J.:Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Molecular pharmacology*. 334–341. 1998.
- 37 Ochs, K.,Kaina, B.:Apoptosis induced by DNA Damage O-Methylguanine is Bcl-2 and Caspase-9/3 regulated and Fas/Caspase-8 independent. *Cancer research*. 5815–5824. 2000.

- 38 Liu, L., Markowitz, S., Gerson, S.L.: Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1, 3-bis (2-chloroethyl) nitrosourea. *Cancer research*. 5375–5379. 1996.
- 39 Balana, C., Vaz, M.A., Manuel Sepúlveda, J., Mesia, C., Del Barco, S., Pineda, E., Muñoz-Langa, J., Estival, A., las Peñas, R. de, Fuster, J., Gironés, R., Navarro, L.M., Gil-Gil, M., Alonso, M., Herrero, A., Peralta, S., Olier, C., Perez-Segura, P., Covela, M., Martínez-García, M., Berrocal, A., Gallego, O., Luque, R., Perez-Martín, F.J., Esteve, A., Munne, N., Domenech, M., Villa, S., Sanz, C., Carrato, C.: A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro-oncology*. 1851–1861. 2020.
- 40 Gliome. S2k-Leitlinie. Wick, W. et al. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. 23.08.2022.
- 41 Stevens, M.F. G., Hickman, J.A., Langdon, S.P., Chubb, D., Vickers, L., Stone, R., Baig, G., Goddard, C., Gibson, N.W., Slack, J.A.: Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo [5, 1-d]-1, 2, 3, 5-tetrazin-4 (3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer research*. 5846–5852. 1987.
- 42 Gilbert, M.R., Wang, M., Aldape, K.D., Stupp, R., Hegi, M.E., Jaeckle, K.A., Armstrong, T.S., Wefel, J.S., Won, M., Blumenthal, D.T.: Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 4085. 2013.
- 43 Hochberg, F.H., Pruitt, A.: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 907. 1980.
- 44 Chargari, C., Magne, N., Guy, J.-B., Rancoule, C., Levy, A., Goodman, K.A., Deutsch, E.: Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: overview of a century. *Cancer treatment reviews*. 58–67. 2016.
- 45 Nunna, R.S., Khalid, S.I., Patel, S., Sethi, A., Behbahani, M., Mehta, A.I., Adogwa, O., Byrne, R.W.: Outcomes and Patterns of Care in Elderly Glioblastoma Multiforme Patients: A Population-Based Study of the National Cancer Database. *World Neurosurgery*. 2021.
- 46 Malmström, A., Grønberg, B.H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., Abacioglu, U., Tavelin, B., Lhermitte, B., Hegi, M.E., Rosell, J., Henriksson, R.: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 916–926. 2012.
- 47 Chabner, B.A., Longo, D.L.: *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
- 48 Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P.C., Walker, M., Selker, R., Vick, N.A., Black, K., Sisti, M., Brem, S., Mohr, G.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *The Lancet*. 1008–1012. 1995.
- 49 Patient Selection. gliadel.com. 26.08.2022.
- 50 Westphal, M., Hilt, D.C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P.C., Whittle, I.R., Jääskeläinen, J., Ram, Z.: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology*. 79–88. 2003.

- 51 Valtonen, S., Timonen, U., Toivanen, P., Kalimo, H., Kivipelto, L., Heiskanen, O., Unsgaard, G., Kuurne, T.: Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*. 44-8; discussion 48-9. 1997.
- 52 Hart, M.G., Grant, R., Garside, R., Rogers, G., Somerville, M., Stein, K.: Chemotherapeutic wafers for High Grade Glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. CD007294. 2008.
- 53 Pallud, J., Audureau, E., Noel, G., Corns, R., Lechapt-Zalcman, E., Duntze, J., Pavlov, V., Guyotat, J., Hieu, P.D., Le Reste, P.-J., Faillot, T., Litre, C.-F., Desse, N., Petit, A., Emery, E., Voirin, J., Peltier, J., Caire, F., Vignes, J.-R., Barat, J.-L., Langlois, O., Dezamis, E., Parraga, E., Zanello, M., Nader, E., Lefranc, M., Bauchet, L., Devaux, B., Menei, P., Metellus, P.: Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro-Oncology*. 1609–1619. 2015.
- 54 Della Puppa, A., Rossetto, M., Ciccarino, P., Denaro, L., Rotilio, A., d'Avella, D., Scienza, R.: Carmustine wafer implantation when surgical cavity is communicating with cerebral ventricles: technical considerations on a clinical series. *World Neurosurgery*. 156–159. 2011.
- 55 Bettag, C., Hussein, A., Sachkova, A., Bock, H.C., Mielke, D., Rohde, V., Abboud, T.: Implantation of Carmustine wafers after resection of malignant glioma with and without opening of the ventricular system. *Journal of neuro-oncology*. 519–525. 2021.
- 56 Bonis, P. de, Anile, C., Pompucci, A., Fiorentino, A., Balducci, M., Chiesa, S., Maira, G., Mangiola, A.: Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Acta Neurochirurgica*. 1371–1378. 2012.
- 57 Pan, E., Mitchell, S.B., Tsai, J.S.: A retrospective study of the safety of BCNU wafers with concurrent temozolomide and radiotherapy and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*. 353–357. 2008.
- 58 McGirt, M.J., Than, K.D., Weingart, J.D., Chaichana, K.L., Attenello, F.J., Olivi, A., Lattera, J., Kleinberg, L.R., Grossman, S.A., Brem, H.: Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery*. 583–588. 2009.
- 59 Kirson, E.D., Gurvich, Z., Schneiderman, R., Dekel, E., Itzhaki, A., Wasserman, Y., Schatzberger, R., Palti, Y.: Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer research*. 3288–3295. 2004.
- 60 Stupp, R., Wong, E.T., Kanner, A.A., Steinberg, D., Engelhard, H., Heidecke, V., Kirson, E.D., Taillibert, S., Liebermann, F., Dbalý, V.: NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European journal of cancer*. 2192–2202. 2012.
- 61 Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., Kesari, S., Toms, S.A., Barnett, G.H., Fink, K.L., Silvani, A., Lieberman, F.S., Zhu, J.-J.: Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. 2015.
- 62 Narayana, A., Yamada, J., Berry, S., Shah, P., Hunt, M., Gutin, P.H., Leibel, S.A.: Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 892–897. 2006.

- 63 Jiang, H., Yu, K., Li, M., Cui, Y., Ren, X., Yang, C., Zhao, X., Lin, S.: Classification of progression patterns in glioblastoma: analysis of predictive factors and clinical implications. *Frontiers in Oncology*. 590648. 2020.
- 64 Macdonald, D.R., Cascino, T.L., Schold, S.C., Cairncross, J.G.: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1277–1280. 1990.
- 65 Vogelbaum, M.A., Jost, S., Aghi, M.K., Heimberger, A.B., Sampson, J.H., Wen, P.Y., Macdonald, D.R., van den Bent, M.J., Chang, S.M.: Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 234–244. 2012.
- 66 Sanghera, P., Perry, J., Sahgal, A., Symons, S., Aviv, R., Morrison, M., Lam, K., Davey, P., Tsao, M.N.: Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 36–42. 2010.
- 67 Wick, W., Chinot, O.L., Bendszus, M., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Nishikawa, R., Revil, C., Kerloeguen, Y., Cloughesy, T.: Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 1434–1441. 2016.
- 68 Brandsma, D., Stalpers, L., Taal, W., Sminia, P., van den Bent, M.J.: Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology*. 453–461. 2008.
- 69 Balaña, C., Capellades, J., Pineda, E., Estival, A., Puig, J., Domenech, S., Verger, E., Pujol, T., Martínez-García, M., Oleaga, L., Velarde, J., Mesia, C., Fuentes, R., Marruecos, J., Del Barco, S., Villà, S., Carrato, C., Gallego, O., Gil-Gil, M., Craven-Bartle, J., Alameda, F.: Pseudoprogression as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer medicine*. 2858–2866. 2017.
- 70 Friedman, H.S., Prados, M.D., Wen, P.Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L.E., Yung, W.K.A., Paleologos, N., Nicholas, M.K., Jensen, R., Vredenburgh, J., Huang, J., Zheng, M., Cloughesy, T.: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 4733–4740. 2009.
- 71 Neville, I.S., Dos Santos, A.G., Almeida, C.C., Abaurre, L.B., Wayhs, S.Y., Feher, O., Teixeira, M.J., Lepski, G.: Reoperation for recurrent glioblastomas: What to expect? *Surgical neurology international*. 42. 2021.
- 72 Brada, M., Stenning, S., Gabe, R., Thompson, L.C., Levy, D., Rampling, R., Erridge, S., Saran, F., Gattamaneni, R., Hopkins, K., Beall, S., Collins, V.P., Lee, S.-M.: Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 4601–4608. 2010.
- 73 Arvold, N.D., Reardon, D.A.: Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clinical interventions in aging*. 357–367. 2014.
- 74 Shepherd, S.F., Laing, R.W., Cosgrove, V.P., Warrington, A.P., Hines, F., Ashley, S.E., Brada, M.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 393–398. 1997.

- 75 Scoccianti, S., Francolini, G., Carta, G.A., Greto, D., Detti, B., Simontacchi, G., Visani, L., Baki, M., Poggesi, L., Bonomo, P.: Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: a comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 80–91. 2018.
- 76 Mayer, R., Sminia, P.: Reirradiation tolerance of the human brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1350–1360. 2008.
- 77 Mallick, S., Benson, R., Hakim, A., Rath, G.K.: Management of glioblastoma after recurrence: A changing paradigm. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 199–210. 2016.
- 78 Weller, M., Tabatabai, G., Kästner, B., Felsberg, J., Steinbach, J.P., Wick, A., Schnell, O., Hau, P., Herrlinger, U., Sabel, M.C.: MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clinical Cancer Research*. 2057–2064. 2015.
- 79 Field, K.M., Simes, J., Nowak, A.K., Cher, L., Wheeler, H., Hovey, E.J., Brown, C.S. B., Barnes, E.H., Sawkins, K., Livingstone, A., Freilich, R., Phal, P.M., Fitt, G., Rosenthal, M.A.: Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 1504–1513. 2015.
- 80 Manchado, E., Guillaumot, M., Malumbres, M.: Killing cells by targeting mitosis. *Cell Death & Differentiation*. 369–377. 2012.
- 81 van den Bent, M.J., Carpentier, A.F., Brandes, A.A., Sanson, M., Taphoorn, M.J. B., Bernsen, H.J., Frenay, M., Tijssen, C.C., Grisold, W., Sipos, L.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2715–2722. 2006.
- 82 O'Connor, J.P. B., Carano, R.A. D., Clamp, A.R., Ross, J., Ho, C.C. K., Jackson, A., Parker, G.J. M., Rose, C.J., Peale, F.V., Friesenhahn, M.: Quantifying anti-vascular effects of monoclonal antibodies to VEGF: insights from multi-modality cross species imaging in colorectal cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 6674. 2009.
- 83 Chinot, O.L., Wick, W., Mason, W., Henriksson, R., Saran, F., Nishikawa, R., Carpentier, A.F., Hoang-Xuan, K., Kavan, P., Cernea, D.: Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 709–722. 2014.
- 84 Gilbert, M.R., Dignam, J., Won, M., Blumenthal, D.T., Vogelbaum, M.A., Aldape, K.D., Colman, H., Chakravarti, A., Jeraj, R., Armstrong, T.S.: RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). 2013.
- 85 Galanis, E., Anderson, S.K., Lafky, J.M., Uhm, J.H., Giannini, C., Kumar, S.K., Kimlinger, T.K., Northfelt, D.W., Flynn, P.J., Jaeckle, K.A.: Phase II study of bevacizumab in combination with sorafenib in recurrent glioblastoma (N0776): a north central cancer treatment group trial. *Clinical Cancer Research*. 2013.
- 86 Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., Taphoorn, M., Sahm, F., Harting, I., Brandes, A.A., Taal, W., Domont, J., Idbaih, A.: Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 1954–1963. 2017.
- 87 Shapiro, L.Q., Karimi, S., Gutin, P.H., Iwamoto, F.M., Zhang, Z., Lassman, A.B., Le Abrey, Beal, K.: Patterns of failure following concurrent bevacizumab and hypofractionated stereotactic

radiotherapy for recurrent high-grade glioma. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. S125. 2009.

88 Wen, P.Y.,Weller, M.,Lee, E.Q.,Alexander, B.M.,Barnholtz-Sloan, J.S.,Barthel, F.P.,Batchelor, T.T.,Bindra, R.S.,Chang, S.M.,Chiocca, E.A.:Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 1073–1113. 2020.

89 Heimberger, A.B.,Sampson, J.H.:Immunotherapy coming of age: what will it take to make it standard of care for glioblastoma? *Neuro-oncology*. 3–13. 2010.

90 Beatty, G.L.,Gladney, W.L.:Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*. 687–692. 2015.

91 Bhatia, A.,Kumar, Y.:Cancer-immune equilibrium: questions unanswered. *Cancer Microenvironment*. 209–217. 2011.

92 Biotherapeutics, N.:Study of a drug [DCVax[®]-L] to treat newly diagnosed GBM brain cancer. *ClinicalTrials.gov*. 2000.

93 A Phase III Clinical Trial Evaluating DCVax[®]-L, Autologous Dendritic Cells Pulsed With Tumor Lysate Antigen For The Treatment Of Glioblastoma Multiforme (GBM). Northwest Biotherapeutics Northwest Biotherapeutics. *ClinicalTrials.gov*. RIS. 25.08.2022.

94 David A. Reardon,John H. Sampson,Solmaz Sahebjam,Michael Lim,Joachim M. Baehring,Gordana Vlahovic,Timothy Francis Cloughesy,Lewis C. Strauss,Robert Raymond Latek,Prashni Paliwal,Christopher T. Harbison,Alfredo Daniel Voloschin,Antonio Marcilio Padula Omuro:Safety and activity of nivolumab (nivo) monotherapy and nivo in combination with ipilimumab (ipi) in recurrent glioblastoma (GBM): Updated results from checkmate-143. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. 2016.

95 Omuro, A., Brandes, A.A., Carpentier,A.F., Idbaih, A., Reardon, D.A., Cloughesy, T., Sumrall, A., Baehring, J., van den Bent, M., Bähr, O., Lombardi, G., Mulholland, P., Tabatabai, G., Lassen, U., Sepulveda, J.M., Khasraw, M., Vauleon, E., Muragaki, Y., Di Giacomo, A.M., Butowski, N., Roth, P., Quian, A.ZF., Liu, Y., Von Potter, Chalamandaris, A-G., Tatsuoka, K., Lim, M., Weller, M.: Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial, *Neuro-Oncology*, 2022;, noac099, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099>

96 Sener, U.,Ruff, M.W.,Campian, J.L.:Immunotherapy in Glioblastoma: Current Approaches and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 7046. 2022.

97 Kunwar, S.,Chang, S.,Westphal, M.,Vogelbaum, M.,Sampson, J.,Barnett, G.,Shaffrey, M.,Ram, Z.,Piepmeier, J.,Prados, M.,Croteau, D.,Pedain, C.,Leland, P.,Husain, S.R.,Joshi, B.H.,Puri, R.K.:Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 871–881. 2010.

98 Duntze, J.,Litré, C.-F.,Eap, C.,Théret, E.,Debreuve, A.,Jovenin, N.,Lechapt-Zalcman, E.,Metellus, P.,Colin, P.,Guillamo, J.-S.,Emery, E.,Menei, P.,Rousseaux, P.,Peruzzi, P.:Implanted carmustine wafers followed by concomitant radiochemotherapy to treat newly diagnosed malignant gliomas: prospective, observational, multicenter study on 92 cases. *Annals of surgical oncology*. 2065–2072. 2013.

- 99 Glassner, B.J., Weeda, G., Allan, J.M., Broekhof, J., Carls, N.H. E., Donker, I., Engelward, B.P., Hampson, R.J., Hersmus, R., Hickman, M.J.: DNA repair methyltransferase (Mgmt) knockout mice are sensitive to the lethal effects of chemotherapeutic alkylating agents. *Mutagenesis*. 339–347. 1999.
- 100 Lechapt-Zalcman, E., Levallet, G., Dugue, A.E., Vital, A., Diebold, M.-D., Menei, P., Colin, P., Peruzzi, P., Emery, E., Bernaudin, M.: O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation and low MGMT-encoded protein expression as prognostic markers in glioblastoma patients treated with biodegradable carmustine wafer implants after initial surgery followed by radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide. *Cancer*. 4545–4554. 2012.
- 101 Garside, R., Pitt, M., Anderson, R., Rogers, G., Dyer, M., Mealing, S., Somerville, M., Price, A., Stein, K.: The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. iii-iv, ix. 2007.
- 102 Dirven, L., Aaronson, N.K., Heimans, J.J., Taphoorn, M.J. B.: Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chinese journal of cancer*. 40. 2014.
- 103 Winkler, E.C., Sklenarova, H., Hartmann, M., Heussner, P., Villalobos, M., Jaeger, D., Laryionava, K.: Factors influencing advanced cancer patients' preferences for quality or length of life. 2014.

7 Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel "Die Implantation von Carmustin Wafern als Therapie des rezidivierenden Glioblastoms im klinischen Alltag" in der Universitätsklinik für Neurochirurgie mit Unterstützung durch Prof. Dr. Thomas Schneider ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Hamburg, den 25.11.2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by a series of loops and a horizontal line extending to the right.

9 Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Anlagen

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	<i>Histologischer Schnitt eines Glioblastoms</i>	Seite 6
Abbildung 2:	<i>Verteilung primär maligner Hirntumore</i>	Seite 7
Abbildung 3:	<i>Verteilung primärer Gliome des zentralen Nervensystems</i>	Seite 7
Abbildung 4:	<i>Karnofsky Performance Score</i>	Seite 11
Abbildung 5:	<i>Schädel-MRT-Bilder von Glioblastomen mit Kontrastmittel</i>	Seite 12
Abbildung 6:	<i>Intraoperative Einlage von Carmustin Wafern nach erfolgter Tumorresektion</i>	Seite 17 Seite 17
Abbildung 7:	<i>Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs - Vergleich des Alters mit Cut off bei 70</i>	Seite 31 Seite 31
Abbildung 8:	<i>KPS zum Zeitpunkt der ED und des Rezidivs</i>	Seite 32
Abbildung 9:	<i>Häufigkeit adjuvanter Therapie nach Rezidiv Resektion</i>	Seite 35
Abbildung 10:	<i>ÜR stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 40
Abbildung 11:	<i>ÜR stratifiziert nach Alter</i>	Seite 41
Abbildung 12:	<i>ÜR stratifiziert nach KPS</i>	Seite 42
Abbildung 13:	<i>ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß</i>	Seite 43
Abbildung 14:	<i>ÜR stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus</i>	Seite 44
Abbildung 15:	<i>ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie</i>	Seite 45
Abbildung 16:	<i>PFS stratifiziert nach Therapie mit CW</i>	Seite 49
Abbildung 17:	<i>PFS stratifiziert nach Alter</i>	Seite 51
Abbildung 18:	<i>PFS stratifiziert nach Karnofsky Performance Score</i>	Seite 52
Abbildung 19:	<i>PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß</i>	Seite 53
Abbildung 20:	<i>PFS stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus</i>	Seite 54
Abbildung 21:	<i>PFS stratifiziert nach adjuvanter Therapie</i>	Seite 55

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Klassifikation der ZNS Tumore, WHO 2021</i>	Seite 9
Tabelle 2:	<i>Marker und Graduierung diffuser Gliome vom Erwachsenentyp</i>	Seite 9
Tabelle 3:	<i>Alter bei Rezidiv 1 Vergleich des Alters mit Cut off bei 70</i>	Seite 31
Tabelle 4:	<i>Vergleiche prognostischer Faktoren zwischen Patienten mit und ohne CW</i>	Seite 33 Seite 33
Tabelle 5:	<i>Erstlinientherapie stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 34
Tabelle 6:	<i>Häufigkeit adjuvanter Therapie stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 36
Tabelle 7:	<i>Unerwünschte Wirkungen stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 38
Tabelle 8:	<i>ÜR Rezidiv stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 40
Tabelle 9:	<i>ÜR stratifiziert nach Alter</i>	Seite 41
Tabelle 10:	<i>ÜR stratifiziert nach Alter und CW Therapie</i>	Seite 41
Tabelle 11:	<i>ÜR stratifiziert nach KPS</i>	Seite 42
Tabelle 12:	<i>ÜR stratifiziert nach KPS und CW Therapie</i>	Seite 42
Tabelle 13:	<i>ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß</i>	Seite 43
Tabelle 14:	<i>ÜR stratifiziert nach Resektionsausmaß und CW Therapie</i>	Seite 43
Tabelle 15:	<i>ÜR stratifiziert nach Promotor Methylierungsstatus</i>	Seite 44
Tabelle 16:	<i>ÜR stratifiziert nach MGMT Methylierungsstatus und CW Therapie</i>	Seite 44
Tabelle 17:	<i>ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie</i>	Seite 45
Tabelle 18:	<i>ÜR stratifiziert nach adjuvanter Therapie und CW Therapie</i>	Seite 46
Tabelle 19:	<i>Multivariate Cox Regression – Einflussfaktoren des ÜR</i>	Seite 48
Tabelle 20:	<i>PFS stratifiziert nach CW Therapie</i>	Seite 50
Tabelle 21:	<i>PFS stratifiziert nach Alter</i>	Seite 51
Tabelle 22:	<i>PFS stratifiziert nach Karnofsky Performance Score</i>	Seite 52
Tabelle 23:	<i>PFS stratifiziert nach KPS und CW Therapie</i>	Seite 52
Tabelle 24:	<i>PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß</i>	Seite 53
Tabelle 25:	<i>PFS stratifiziert nach Resektionsausmaß und CW Therapie</i>	Seite 53
Tabelle 26:	<i>PFS stratifiziert nach MGMT Methylierungsstatus</i>	Seite 54
Tabelle 27:	<i>PFS stratifiziert nach MGMT Promotor Methylierungsstatus und CW Therapie</i>	Seite 54 Seite 54
Tabelle 28:	<i>PFS stratifiziert nach adjuvanter Therapie</i>	Seite 55
Tabelle 29:	<i>Multivariate Cox Regression - Einflussfaktoren des PFS</i>	Seite 56