

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark)

**Hypofraktionierte stereotaktische Re-Bestrahlung:
Therapieergebnisse bei rezidiertem malignen Gliom**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg

von Carolin Juliane Lübke

geboren am 07. April 1988 in Merseburg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
2. PD Dr. med. Christian Scheller
3. Prof. Dr. med. Oliver Kölbl (Regensburg)

Datum der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 05.05.2015

Datum der öffentlichen Verteidigung: 17.12.2015

Referat

Höhermaligne Gliome stellen bezogen auf alle malignen Erkrankungen eine seltene Subgruppe dar. Sie zeichnen sich jedoch durch eine meist infauste Prognose aus. Vor allem die Rezidivsituation ist während der Behandlung mit besonderen Herausforderungen verbunden.

Die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) stellt mittlerweile einen Therapiestandard in der Behandlung rezidivierter Gliome dar. In einem kurzen Zeitraum können hohe Einzeldosen (ED) in einem genau definierten Zielgebiet unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes appliziert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der HFSRT auf das Gesamtüberleben und die progressionsfreie Zeit zu untersuchen. Hierzu wurden 35 Patienten retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren betrachtet, welche in der Rezidivsituation ausschließlich ein Gliom WHO III° oder IV° aufwiesen. Diese erhielten eine Gesamtdosis (GD) von 20-39 Gy mit Einzeldosen von 3-5 Gy in 5-13 Fraktionen. Das mediane Gesamtüberleben nach HFSRT betrug in der Patientenpopulation 8,8 Monate. Dieses Ergebnis deckte sich mit denen anderer Arbeiten mit ähnlichem Setting. Das progressionsfreie Intervall betrug im Median 3,8 Monate und lag nur gering unter den Ergebnissen der verglichenen Studien. Signifikante Unterschiede im Überleben bezüglich Patientencharakteristika waren nur hinsichtlich des Planning target volume (PTV) bei der HFSRT festzustellen (medianes Gesamtüberleben bei PTV bis 35,8 ml: 9,9 Monate; medianes Gesamtüberleben bei PTV größer 35,8ml: 6,4 Monate; $p=0,024$). Signifikante Unterschiede im Überleben bezüglich Behandlungscharakteristika konnten hinsichtlich der nach HFSRT verabreichten Chemotherapie-Serien sowie der Dosierung gezeigt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der Arbeit in Zusammenschau mit der zu diesem Thema vorliegenden Literatur, wird deutlich, dass die HFSRT auch zukünftig im Rahmen der multimodalen Therapie mit Weiterentwicklungen systemischer Wirkstoffe einen wichtigen Baustein darstellen wird.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie maligner Gliome	1
1.2	Klassifikation der Gliome nach WHO	2
1.3	Ätiologie und Pathogenese	4
1.4	Klinik	4
1.5	Diagnostik	5
1.6	Aktuelle Therapiemöglichkeiten und Prognose	6
1.6.1	Gliome WHO Grad III	8
1.6.2	Gliome WHO Grad IV	8
1.6.3	Rezidiv	8
1.6.4	Prognose	9
1.7	Die Rolle der HFSRT	9
2	Zielstellung	11
3	Patienten und Methoden	12
3.1	Studiendesign	12
3.2	Patientenauswahl	12
3.2.1	Einschlusskriterien	12
3.2.2	Ausschlusskriterien	13
3.2.3	Datenauswertung	13
3.3	Untersuchungsparameter	13
3.3.1	allgemeine Merkmale	13
3.3.2	Diagnostik- und Therapiemerkmale vor HFSRT	13
3.3.3	HFSRT	14
3.3.4	Nachbeobachtung	14
3.4	Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik	15
3.5	Datenverarbeitung	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Patientencharakteristik	17
4.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	17
4.1.2	Histologie bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation	17
4.1.3	Symptome bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation	19
4.1.4	Karnofsky- Index	20
4.2	Therapiecharakteristik	20

4.2.1 Bestrahlungscharakteristik	20
4.2.2 Operative Therapie vor HFSRT	23
4.2.3 Chemotherapie vor HFSRT	24
4.3 Überleben nach HFSRT	26
4.3.1 Überleben gesamt	26
4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von Patientencharakteristika	27
4.3.3 Überleben in Abhängigkeit von Tumormerkmalen	30
4.3.4 Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsmerkmale	33
4.3.5 Überleben in Abhängigkeit der OP- Merkmale	35
4.3.6 Überleben abhängig von Chemotherapie.....	38
4.4 Progressions-/ rezidivfreie Zeit.....	42
5 Diskussion	43
5.1 Die Rolle der HFSRT beim Rezidiv maligner Gliome	43
5.2 Diskussion der Ergebnisse	43
5.3.1 Patientencharakteristika	43
5.3.2 Überleben hinsichtlich Patientencharakteristika	44
5.3.3 Überleben hinsichtlich Bestrahlungscharakteristika	46
5.3.4 Überleben hinsichtlich nochmaliger operativer Therapien	47
5.3.5 Überleben hinsichtlich nochmaliger Chemotherapie	47
5.3 Limitation	48
5.5 Ausblick	49
6 Zusammenfassung	51
7 Literaturverzeichnis.....	53
8 Thesen	60

Abkürzungsverzeichnis

BG	Berufsgenossenschaft
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CT	Computertomographie
CCT	Cranielle Computertomographie
ED	Einzel dosis
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GD	Gesamtdosis
HD	Hochdosis
HFSRT	Hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie
KI	Karnofsky-Index
KOF	Körperoberfläche
m	männlich
MDM2	Murine double minute 2
MRT	Magnetresonanztomographie
NH	Nitrosoharnstoffe
o.g.	oben genannt
OP	Operation
OS	Overall survival
PCV	Procarbazin – Lomustin – Vincristin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTEN	Phosphatase und Tensin-Homolog
PTV	Planning target volume
TEM	Temodal

TTP	Time to progression
UEW	Unerwünschte Wirkungen
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie maligner Gliome

Maligne hirneigene Tumore stellen bezogen auf alle malignen Erkrankungen eine seltene Subgruppe dar. Dennoch gilt diesen Tumoren ein besonderes Interesse, das sich auf dem hohen Malignitäts- und Mortalitätsgrad gründet. Laut dem Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), dem US-amerikanischen Krebsregister mit der größten Datensammlung für Hirntumore liegt die Inzidenz maligner Gliome bei 6-7/100.000 Einwohner. Die Inzidenz des Glioblastoms beträgt 3-4/100.000 Einwohner [1]; [2]. Bezogen auf alle ZNS-Tumore handelt es sich in ca. 1/4 der Fälle um Gliome, wobei überwiegend ein Auftreten von Gliomen Grad III und IV nach WHO zu verzeichnen ist. Männer sind mit 1,2-1,6:1 etwas häufiger betroffen als Frauen. Das Erkrankungsalter mit der höchsten Häufigkeit liegt bei 40-60 Jahren, wobei ein Auftreten in jedem Alter möglich ist. Bei Kindern stellen maligne Gliome jedoch eine Seltenheit dar [1-8]. Die folgenden Abbildungen zeigen die Verteilung primärer ZNS-Tumore/Hirntumore und der Gliome anhand der histologischen Subtypen [1].

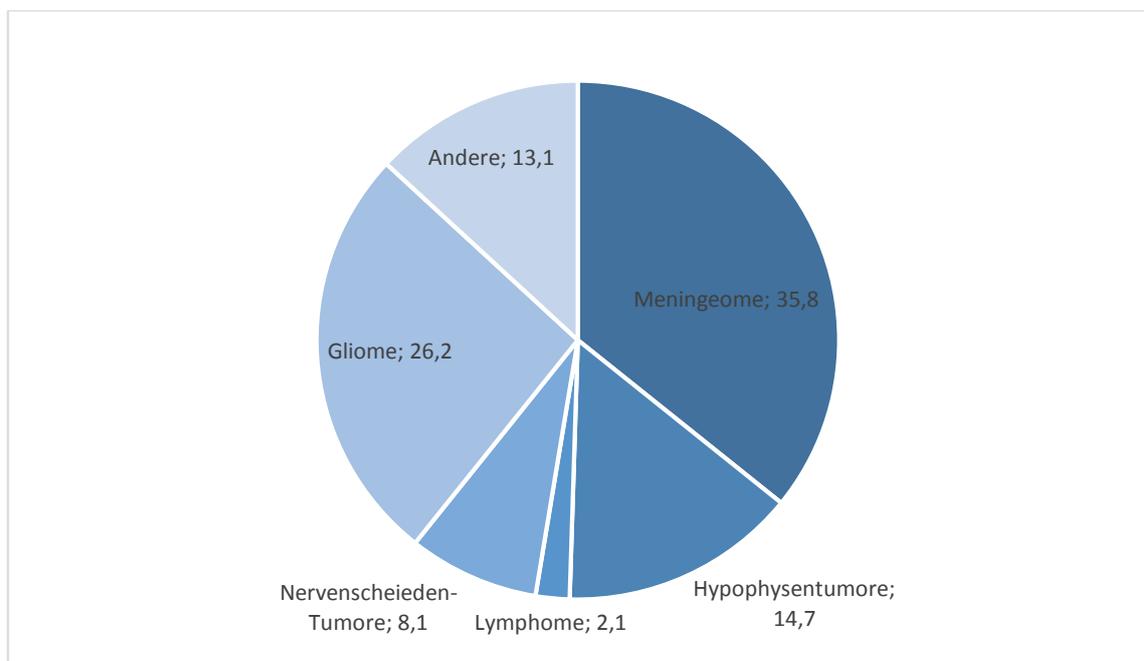


Abb. 1 Verteilung primärer ZNS-Tumore/Hirntumore nach Histologie

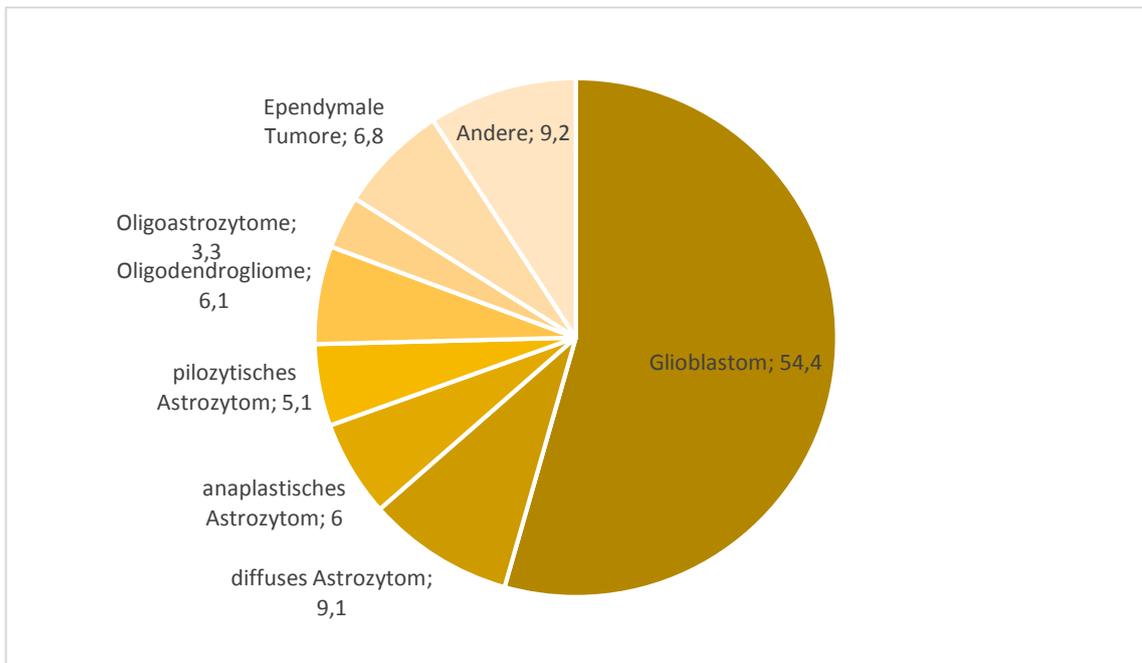


Abb. 2 Verteilung der Gliome nach Histologie- Subtypen

1.2 Klassifikation der Gliome nach WHO

Gliome sind hirneigene Tumore, ausgehend von den Stützzellen des Hirnparenchyms. Ihre Zelldifferenzierung ist astrozytären, oligodendroglialen, ependymalen oder gemischten Ursprungs. Grundlage für die heute gültige Einteilung der Gliome durch die WHO ist die Klassifikation durch Bailey und Cushing aus dem Jahr 1926. Die Einteilung erfolgt aufgrund von histopathologischen Merkmalen wie Zelldichte, Zell- und Kernpolymorphie, mitotischer Aktivität, Differenzierungsgrad und Gewebsnekrosen [6, 9]. Unterschieden werden vier Grade, je nach Ausprägung der Malignität durch die Einteilungskriterien. Anhand der Klassifikation können Einschätzungen bezüglich des Wachstumsverhaltens des Tumors und damit der Prognose erleichtert werden [10]. Tab. 1 zeigt eine vereinfachte Darstellung der Gliome nach der WHO- Klassifikation [10].

Tab. 1 Einteilung der Gliome in Malignitätsgrade nach der WHO- Klassifikation

WHO °I	Pilozytisches Astrozytom Subependymom Myxopapilläres Ependymom
WHO °II	Pilomyxoides Astrozytom Diffuses Astrozytom Oligodendrogliom Oligoastrozytom Ependymom
WHO °III	Anaplastisches Astrozytom Anaplastisches Oligodendrogliom Anaplastisches Oligoastrozytom Anaplastisches Ependymom
WHO °IV	Glioblastom (Riesenzellglioblastom, Gliosarkom)

Grad I-Tumore weisen eine niedrige Proliferationsrate auf, sind gut abgrenzbar und können durch eine komplette chirurgische Resektion prinzipiell geheilt werden. Grad II-Tumore zeichnen sich durch ein langsames, jedoch infiltratives Wachstum aus, bei dem es zu Lokalrezidiven und auch im Laufe zu einer malignen Progression kommen kann. Grad III-Tumore zeigen eine starke Kernpolymorphie sowie eine hohe Proliferationsrate und weisen somit stärkere Malignitätskriterien auf. Grad IV-Tumore sind durch ihr schnelles und infiltratives Wachstum als hochmaligne einzustufen. Sie sind gekennzeichnet durch eine hohe Zelldichte, Tumorgewebnekrosen und Gefäßproliferationen [10]. Es besteht die Möglichkeit einer Ausbreitung über das Corpus callosum auf die andere Hemisphäre, was als Schmetterlingsgliom bezeichnet wird. Aufgrund des sehr variablen Erscheinungsbildes mit makroskopisch sichtbaren Blutungen, Verkalkungen, Nekrosen und perifokalem Ödem entstand die Bezeichnung des Glioblastoma multiforme [11].

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bislang ist die allgemeine Ätiologie und Pathogenese maligner Gliome nicht hinreichend geklärt. Über 90% treten sporadisch auf. In seltenen Fällen gibt es Hinweise auf eine erbliche Komponente, bei der es sich gehäuft um Tumorsyndrome handelt, die bspw. durch Keimbahnmutationen der Tumorsuppressorgene bedingt sind [9, 12, 13].

Entwicklungsbedingt können zwei Subtypen des Glioblastoms unterschieden werden: Ein primäres, de novo entstandenes und ein sekundäres, durch Tumorprogression aus niedrigeren Tumorgaden (WHO Grad II und III) entstandenes Glioblastom. Zu 95% sind Glioblastome primärer Genese und treten vor allem bei älteren Patienten (60-70 Jahre) auf, wohingegen sekundäre Gliome eher bei jüngeren Patienten (40-60Jahre) auftreten [9, 13, 14]. Beide weisen typische Genveränderungen auf. Beim primären Glioblastom ist gehäuft eine Überexpression des EGFR zu finden, darüber hinaus Mutationen im PTEN- Gen, Deletionen im P16 Suppressorgen und Amplifikationen im MDM2-Gen. Das sekundäre Glioblastom hingegen zeigt Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 sowie eine Überexpression des plättchenaktivierenden Wachstumsfaktors alpha [13].

Zwar ist bei malignen Gliomen ein lokal infiltratives Wachstum erkennbar, jedoch ist das Auftreten von Metastasen eine Seltenheit (nur in 1% spinale Abtropfmetastasen) [8, 15]. Hirneigene Tumore weisen im Gegensatz zu Tumoren anderer Organsysteme eine Besonderheit auf. Durch die Nähe zu neuroanatomisch relevanten Strukturen kann es schon bei kleinen Läsionen zu entsprechenden neurologischen Ausfällen kommen. Durch ein Tumorwachstum erhöht sich zudem der intrakranielle Druck, was sich auf die Durchblutung und das Sauerstoffangebot auswirkt. Rezidive maligner Gliome treten fast ausschließlich lokal im selben Gebiet auf [16].

1.4 Klinik

Die klinische Symptomatik stellt sich je nach Größe und Lokalisation des Tumors sehr unterschiedlich dar. Aufgrund des schnellen Wachstums maligner Gliome treten Beschwerden insbesondere bei Vorhandensein eines Glioblastoms innerhalb weniger Monate auf und nehmen oft an Häufigkeit und Intensität zu. Frühsymptome sind daher nur schwer zu erfassen. Typische Erscheinungen, die vor allem auf einen Anstieg des intrakraniellen Hirndruckes zurückzuführen sind, sind unspezifische Kopfschmerzen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Diese treten bei ca. der Hälfte der Patienten auf und werden im Laufe der Erkrankung zunehmend stärker. Durch den nächtlichen Anstieg

des intrakraniellen Drucks sind Nüchternerbrechen als auch starke Kopfschmerzen am Morgen gehäuft zu beobachten. Bei ca. 20% treten epileptische Anfälle als Zeichen einer Hirnfunktionsstörung auf. Diese können fokal oder auch (sekundär) generalisiert sein und sind im Verlauf häufig progredient. Weitere fokal-neurologische Auffälligkeiten wie Motorik- und Sensibilitätsstörungen, Sprach- oder auch Sehstörungen treten je nach Lokalisation des Tumors ebenso auf [17-19]. Die neurologische Symptomatik kann mehr oder weniger stark ausgeprägt sein und entsteht primär nach Schädigung des Hirngewebes durch Druck, Infiltration neuronaler Strukturen oder ist selten auch ischämisch bedingt. Häufig ist zudem eine zunehmende Persönlichkeitsveränderung u.a. mit Störung der Gedächtnisfunktion, Stimmungslage, Affektveränderung oder auch Verlust kognitiver Fähigkeiten auffällig. Diese wird oft vom Umfeld des Patienten wahrgenommen und kann ohne weitere neurologische Ausfallsymptomatik den Hinweis auf das Vorhandensein eines malignen Glioms geben. Eine Fehlinterpretation dieser uncharakteristischen Auffälligkeiten mit Suche nach einer nichtorganischen Ursache kommt nicht selten vor. Je nach Lokalisation des Tumors kann es aufgrund des raschen Wachstums auch zu einer akuten Einklemmungssymptomatik kommen, die dann ein intensivmedizinisches Management erfordert [17].

1.5 Diagnostik

Es gibt verschiedene bildgebende Möglichkeiten, maligne Gliome zu diagnostizieren bzw. einen konkreten Verdacht zu stellen, wobei das MRT am sensitivsten ist und die Methode der Wahl darstellt [20]. Eine weitere, vor allem in der Notfalldiagnostik angewandte Möglichkeit bietet die CCT. Bei dieser ist eine bessere Darstellung knöcherner Strukturen möglich, wohingegen bei einer MRT das Weichteilgewebe besser beurteilt werden kann [21]. Gliome können sich bildgebend sehr unterschiedlich darstellen. Vor allem Glioblastome können in der CCT im Vergleich zum gesunden Hirnparenchym durch Densitätsunterschiede mit irregulären Grenzen auffallen und sind nach Kontrastmittelgabe durch ein ring- oder girlandenförmiges Kontrastmittel-Enhancement und umgebendes perifokales Ödem erkenntlich. Dieses erstreckt sich meist um eine hypodense Zone und entspricht zumeist einer zentralen Nekrose. Das kontrastmittelangereicherte Areal stellt nicht unbedingt die maximale Tumorausdehnung dar, sondern einen Bereich mit gestörter Blut- Hirn-Schrankenfunktion [22]. Die mittels MRT erzeugten Bilder unterscheiden sich im Kontrast je nach Wichtung (T1, T2, FLAIR). Gegenstand aktueller Untersuchungen ist der klinische Einsatz anderer bildgebender

Methoden wie SPECT, PET, MRS, fMRT. Besteht der Verdacht auf einen malignen primär intrazerebralen Tumor, müssen differentialdiagnostisch andere intrakranielle Prozesse ausgeschlossen werden. Hierzu gehören insbesondere Metastasen, Abszesse und andere intrakranielle Tumore wie bspw. Meningeome oder Akustikusneurinome. Zudem ist es schwierig, bildgebend eine Unterscheidung zwischen einem Tumorrezidiv und einer Nekrose einer zuvor durchgeführten Strahlentherapie bei malignem Gliom zu treffen [23].

Eine endgültige Abklärung der Verdachtsdiagnose kann nur histologisch, entweder mittels stereotaktischer Biopsieentnahme oder im Rahmen einer operativen Tumorentfernung erfolgen. Anhand der Histologie kann dann ein neuroonkologisches Therapiekonzept erstellt werden.

1.6 Aktuelle Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die Therapie maligner Gliome basiert im Allgemeinen auf einem multimodalen Konzept bestehend aus operativer Tumorentfernung, Strahlentherapie und Chemotherapie [2]. Je nach Graduierung des Tumors nach WHO wird von den aktuellen Leitlinien eine Therapie(-kombination) empfohlen. Ein operativer Eingriff, entweder in Form einer stereotaktischen Biopsie oder als offene Tumorresektion ist in Bezug auf das Erstellen eines Therapiekonzepts abhängig von der gewonnenen Histologie essentiell. Dieser wird in Abhängigkeit vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie der Lokalisation und bildgebenden Verdachtsdiagnose mehr oder weniger radikal mit Schonung des umgebenden Hirnparenchyms durchgeführt. Der Stellenwert der Radikalität einer operativen Tumorentfernung wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Studien haben jedoch ergeben, dass diese einen positiven Prädiktor für das weitere Überleben darstellt [7, 24-27]. Es sollte eine weitest mögliche Tumorresektion, im Optimalfall in Form einer makroskopischen Kompletentfernung, angestrebt werden. Da zum Zeitpunkt einer Operation die Infiltrationstiefe des Tumors die makroskopisch sichtbare Tumorausdehnung in der Regel bereits überschreitet, ist die Radikalität der operativen Entfernung limitiert. Um eine bestmögliche Funktionserhaltung anzustreben, werden mikrochirurgische Operationstechniken angewandt, wobei in funktionell wichtigen Gehirnarealen zusätzlich ein Neuromonitoring durchgeführt werden kann. Neuronavigation, Ultraschall, als auch die MRT bieten Möglichkeiten zur besseren Tumorlokalisation intraoperativ. Postoperativ sollte innerhalb der nächsten 72 Stunden eine CCT oder MRT mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, um den Grad der

Tumorresektion als auch eventuelle Frühkomplikationen des Eingriffs zu erkennen [2]. Bei älteren Patienten mit einem niedrigen KI, einem ungünstig lokalisierten Tumor oder auch multiplen Läsionen kann eine stereotaktische Biopsie bevorzugt durchgeführt werden, um zumindest eine diagnostische Sicherung zu erreichen.

Ein weiterer wichtiger Teil des Therapiekonzeptes bei Gliomen stellt die Strahlentherapie dar. Da Gliome primär unifokal wachsen, ist eine lokale Tumorkontrolle anzustreben [2]. Trotz einer nur mäßigen Strahlensensibilität ist eine verlängerte Überlebenszeit bei besserer Lebensqualität und nur geringen unerwünschten Wirkungen während der Strahlentherapie zu beobachten. Die Durchführung richtet sich wie auch die operative Maßnahme nach der Graduierung des Tumors, als auch nach dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Eine zuvor durchgeführte Tumorresektion ist ebenfalls von Bedeutung. Eine lokale Strahlentherapie liefert vor allem bei einer geringen Resttumormasse eine bessere Prognose. Das aktuelle Standardkonzept besteht aus der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einer Gesamtdosis von 54-60 Gy mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy [2]. Diese wird in der Regel innerhalb von sechs Wochen durchgeführt. Eine Ganzhirnbestrahlung stellt mittlerweile eine obsoleete Maßnahme dar, da hierdurch im Vergleich zur „involved field-Bestrahlung“ keine Vorteile bezüglich des Überlebens nachgewiesen werden konnten. Zudem war ein häufigeres Auftreten von Akut- und Spätfolgen zu verzeichnen [28].

Bis vor einigen Jahren bestand die Standardtherapie aus der Operation und der Strahlentherapie. Das Durchführen einer zusätzlichen Chemotherapie war bis zur EORTC-Studie im Jahr 2005 umstritten [29, 30]. Aktuell wird zur Strahlentherapie mit begleitender und adjuvanter Chemotherapie geraten [2]. Als Chemotherapeutikum wird zumeist das Alkylanz Temozolomid (Temodal®) eingesetzt, welches in der Kombination mit einer Radiotherapie additive und synergistische Effekte zeigte [31, 32]. Diese stellten sich im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls als auch der Überlebensrate verglichen mit den Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten, dar [29, 30]. Eine andere Gruppe von Chemotherapeutika, die früher häufiger verwendet wurde, jedoch durch die positiven Ergebnisse von Temodal® in Studien verdrängt wurde, stellen die Nitrosoharnstoffe dar. Zu diesen zählen ACNU, BCNU und CCNU (CCNU mit Procarbazin und Vincristin als PCV-Schema).

Neure Therapieprinzipien mit Ansätzen als „Target-Therapie“ sind Gegenstand aktueller Forschung.

1.6.1 Gliome WHO Grad III

Bei anaplastischen Astrozytomen WHO III° wird die stereotaktische Biopsie oder operative Tumorresektion mit anschließender Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit 54-60 Gy, wobei 60Gy anzustreben sind, zu Einzeldosen mit je 1,8-2 Gy als Standardtherapie empfohlen [33]. Zudem sollte, wenn aufgrund des Alters und Allgemeinzustandes des Patienten möglich, eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem o.g. PCV-Schema zeitgleich zur Bestrahlung und nach Bestrahlungsende durchgeführt werden [2]. Bei anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen WHO III° gelten für die Therapie im Allgemeinen die gleichen Prinzipien wie bei anaplastischen Astrozytomen WHO III° [34].

1.6.2 Gliome WHO Grad IV

Beim Glioblastom WHO IV° ist die operative Tumorresektion mit größtmöglicher Radikalität als positivem Prädiktor bei Schonung des umgebenden Hirnparenchyms und bestmöglichem Funktionserhalt primär der wichtigste therapeutische Schritt [35]. Anschließend sollte eine lokale Strahlentherapie des Tumors, ebenso wie bei WHO III° Tumoren, mit 54-60 Gy und Einzeldosen zu je 1,8-2 Gy durchgeführt werden. Bei älteren Patienten mit niedrigem KI und bei Patienten mit schlechten prognostischen Markern kann auch eine Strahlentherapie mit einer geringeren GD als palliative Strategie erfolgen und hierdurch die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden [36]. Begleitend zur Strahlentherapie und anschließend nach Beendigung dieser als Erhaltungstherapie sollte eine Chemotherapie mit Temodal® erfolgen [2, 37].

1.6.3 Rezidiv

Bei malignen Gliomen kommt es im Regelfall entweder zu einem Rezidiv, wenn in der Primärtherapie eine makroskopisch komplette Tumorentfernung erzielt wurde oder bei nur unzureichender Entfernung zu einem Tumorprogress. Häufig ist beim Auftreten von Rezidiven eine höhere Graduierung des Tumor festzustellen [14]. Zur Diagnostik wird bei fehlender klinischer Symptomatik im ersten Jahr nach der Primärbehandlung eines malignen Glioms eine CT- oder MRT- Kontrolle, bei Gliomen WHO III° mindestens alle vier Monate und beim Glioblastom mindestens alle drei Monate empfohlen [2]. Bei längerem Verlauf ohne Rezidiv oder Progression kann das Kontrollintervall verlängert

werden. Im Fall eines Rezidivs wird zuerst die Indikation zur nochmaligen Operation geprüft. Vor allem bei einer guten Tumorlokalisation, einer großen Raumforderung und längerem Intervall zur Erst-Operation lassen sich hierdurch gute Ergebnisse erzielen. Ebenso ist eine erneute Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Vorbelastung möglich. Diese erfolgt zumeist stereotaktisch mit 6-7 x 5 Gy, oder 10-13 x 3 Gy [38]. Der Nutzen einer Chemotherapie mit Temodal® oder nach dem PCV-Schema ist ebenso belegt [39, 40].

1.6.4 Prognose

Durch die limitierte Behandlungsmöglichkeit maligner Gliome ist deren Prognose infaust [1]. Trotz optimal ausgeschöpfter Therapieoptionen besteht bei einem Gliom WHO III° eine 5-Jahres-Überlebensrate von 27 %. Im Gegensatz hierzu beträgt beim Glioblastom die 5- Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit nur 5% [1, 2]. Wird der Primärtumor erfolgreich durch o.g. Therapiemöglichkeiten behandelt, so tritt ein Rezidiv bzw. ein Tumorprogress dennoch meist innerhalb weniger Monate auf. Rezidive sind bis auf Ausnahmen im Gebiet des Primärtumors lokalisiert [16]. In einigen Fällen ist durch die verbleibenden Therapieoptionen bei Auftreten eines Rezidivs eine Tumorkontrolle über eine gewisse Zeit möglich. Ebenso gibt es Langzeitüberlebende, deren Krankheitsverläufe Inhalt klinischer Untersuchungen und Forschung ist. Auch bei dieser Tumorentität gibt es verschiedene Risiko- bzw. Prognosefaktoren. Hierzu zählen bspw. der KI und das Alter. Je niedriger der KI und je älter der Patient ist, desto schlechter fällt die Prognose für das weitere Überleben aus [12]. Ebenso prognoseentscheidend ist der Grad der neurochirurgischen Tumorresektion. Inhalt aktueller Studien und eventuell ein guter Behandlungsansatz in der Zukunft stellen wie o.g. target-spezifische Therapien dar.

1.7 Die Rolle der HFSRT

Bei der Bestrahlung intrakranieller Tumore ist die Schonung des gesunden umgebenden Gewebes von besonderer Wichtigkeit. Auch der Schutz hochsensibler Risikoorgane und -strukturen wie des Nervus opticus findet Beachtung. Zur Einhaltung dieser Voraussetzungen eignet sich das Prinzip der stereotaktischen Strahlentherapie. Für die optimale Zielführung wird zunächst ein Planungs-CCT angefertigt, welches mit einem MRT in gleicher Position fusioniert wird. Durch Fixation des Patienten auf dem Bestrahlungstisch durch eine extra angefertigte Maske wird eine in jeder Sitzung

identische Position geschaffen. Mehrere Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen schonen zum einen das umgebende Gewebe, erreichen jedoch im Isozentrum eine hohe Strahlendosis. Durch den Einsatz von Mikro-Multileaf-Kollimatoren mit justierbaren Bleilamellen als Aufsatz für den Linearbeschleuniger wird eine enge Anpassung des Hochdosisbereichs auf das Zielvolumen erreicht (Abb. 3).

Da Rezidive dieser Tumore fast ausschließlich im ehemaligen Hochdosisbereich der Planungsfelder auftreten ist eine erneute volldosierte Bestrahlung in Abwägung der Nebenwirkungen und Schonung des umliegenden gesunden Areals nicht mehr möglich. Daher besteht in der Rezidivsituation bei Astrozytomen III^o WHO und Glioblastomen IV^o WHO eine Indikation zur hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung. Hierbei sind die Einzeldosen höher, die Fraktionierung jedoch niedriger.

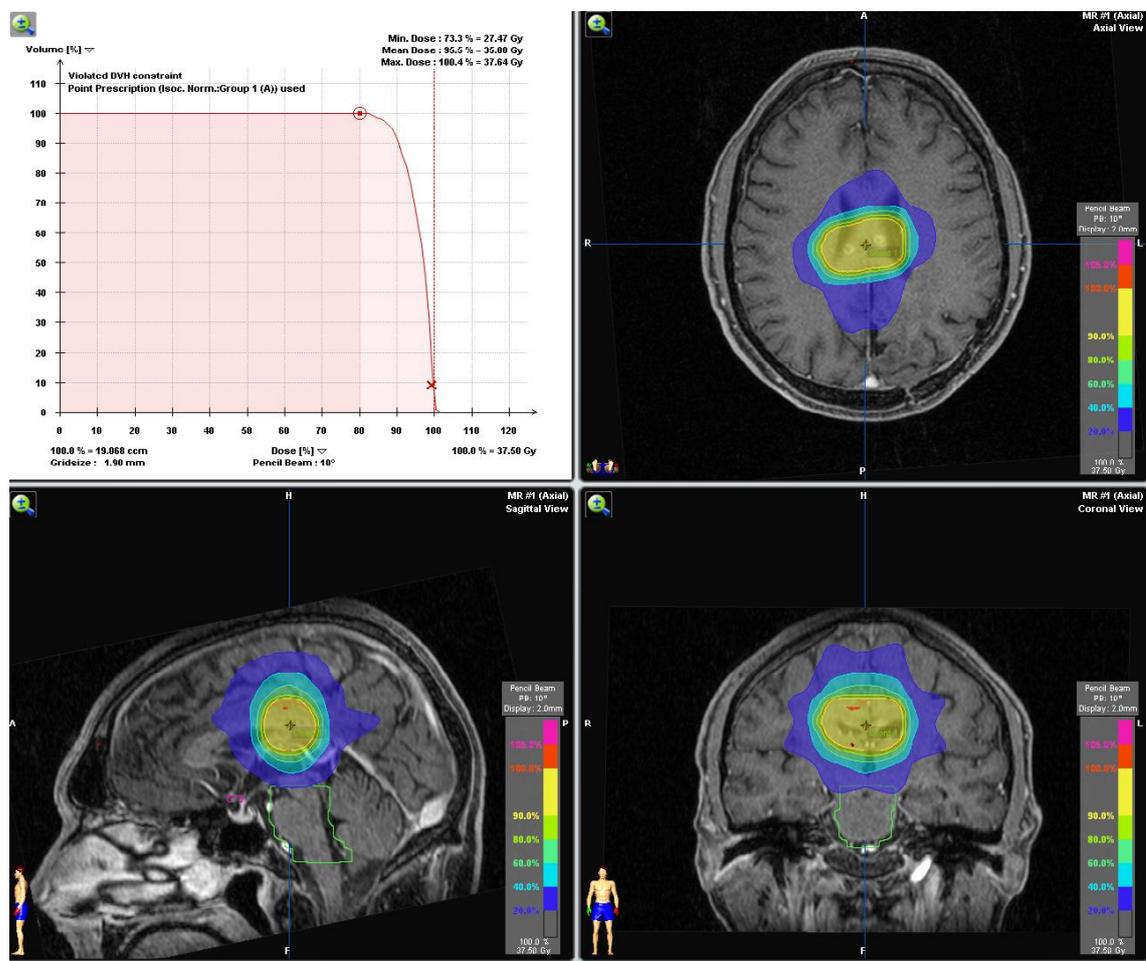


Abb. 3 Planung der HFSRT bei einem Patienten mit einem Balkenrezidiv eines Glioblastoms

2 Zielstellung

1. Wie sind die Therapieergebnisse bei Patienten mit HFSRT bei rezidiviertem malignen Gliom bezüglich des Überlebens und der rezidiv- bzw. progressionsfreien Zeit?
2. Sind Unterschiede im Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit verschiedener Variablen bezüglich Patienten- und Therapiecharakteristika festzustellen?
3. Sind die Ergebnisse mit den Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichbar?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die dieser Promotion zugrunde liegende Kohortenstudie basiert auf retrospektiv erfassten Daten bezüglich eines Patientenkollektivs, welches in einem definierten Zeitraum von 10 Jahren eine hypofraktionierte stereotaktische Re-Bestrahlung bei einem Rezidiv eines malignen Glioms III° oder IV° nach WHO erhielt. Verglichen werden sollen die Therapieergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach HFSRT und die rezidiv- bzw. progressionsfreie Zeit mit Ergebnissen aus vorherigen Studien mit anderen Therapiestrategien.

3.2 Patientenauswahl

Um ein geeignetes Patientenkollektiv zu erstellen, wurden zunächst alle Patienten ausgewählt, bei denen ein Rezidiv eines malignen Glioms diagnostiziert wurde und die in einem Zeitraum vom Januar 2002 bis einschließlich Juli 2011 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer hypofraktionierten stereotaktischen Re-Bestrahlung unterzogen wurden.

3.2.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten die Rezidivdiagnose eines anaplastischen Astrozytoms WHO III° oder Glioblastoms WHO IV° sowie ein Zustand nach Primärbestrahlung bei Erstdiagnose oder vorherigen Rezidiven. Es wurden zudem nur die Patienten einbezogen, die eine HFSRT erhielten.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen die Patienten in der Rezidivdiagnose ein Gliom I° oder II° nach WHO aufwiesen. Ebenso galt eine Einzeitbestrahlung (Radio-Chirurgie) als Ausschlusskriterium.

3.2.3 Datenauswertung

Zunächst erfolgte eine detaillierte manuelle Auswertung der Krankenakten des Archivs der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie. Zur Komplettierung der Daten war zudem eine Einsichtnahme und Auswertung der Akten beteiligter Fachrichtungen notwendig. Hierzu wurde der Zugang zu den Akten der Neurochirurgie des BG Klinikums Bergmannstrost als auch der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gewährt. Ergänzende Informationen erhielten wir von fünf Onkologen im Großraum Halle/Saale, die die Patienten ambulant betreuten. Diese erhielten per Post einen Fragebogen zur Angabe weiterer durchgeführter Therapien. Zur Erfassung von Todesdaten wurden Auskunftsschreiben an die örtlichen Einwohnermeldeämter verschickt.

3.3 Untersuchungsparameter

3.3.1 allgemeine Merkmale

Zur übersichtlichen Erfassung der gesamten Daten wurde eine Checkliste erstellt. Diese enthielt zunächst allgemeine Patientencharakteristika. Zu diesen zählten der Name und Vorname des Patienten, das Geburtsdatum, Geschlecht sowie relevante Vorerkrankungen.

3.3.2 Diagnostik- und Therapiemerkmale vor HFSRT

Weiterhin wurden bezüglich der Erstdiagnose das Datum der Diagnosestellung, die Lokalisation des Tumors, symptomatische Beschwerden, der Karnofsky-Index, Anzahl

und Befunde bildgebender Verfahren (CT/MRT) ermittelt. Die resultierenden Therapiemöglichkeiten wurden wie folgt erfasst. Fand eine operative Therapie statt, wurde zunächst festgestellt, ob eine vollständige Entfernung, eine Teilresektion oder nur eine Biopsie des Glioms durchgeführt wurde. Zudem wurden Ort und Datum der Operation ermittelt. Wurde eine operative Entfernung bzw. eine Probeentnahme durchgeführt, so konnte eine genaue Histologie des Tumors erfasst werden. Die Fälle, bei denen keine Gewebeentnahme erfolgte, erhielten eine bildgebende Einschätzung zur graduellen Einteilung des Tumors nach WHO-Schema mittels CT und/oder MRT. Wurde bei der Erstdiagnose des malignen Glioms eine Chemotherapie veranlasst, so wurde dies ebenfalls in der Checkliste notiert. Erfasst wurden hier die Substanzklasse des Chemotherapeutikums, sowie die verabreichte Dosis und das Zeitintervall der Therapie (Angabe in Zyklen). Für die zunächst durchgeführte Primärbestrahlung wurden die verabreichte Gesamtdosis mit Einzeldosis und Fraktionierung zusammengetragen. Es wurde zudem das PTV erfasst. Unerwünschte Wirkungen während der Dauer der Bestrahlung, Strahlenfolgen und eine durch bestimmte Beschwerden notwendige Cortisongabe wurden registriert. Bezüglich der bei einigen Patienten der Studiengruppe eingetretenen 1., 2. oder 3. Rezidivsituation vor einer Re- Bestrahlung wurden dieselben Merkmale der veranlassten Therapien wie in der Situation der Therapie bei Primärdiagnose zusammengetragen.

3.3.3 HFSRT

Das Hauptaugenmerk der Studie lag auf der hypofraktionierten stereotaktischen Re-Bestrahlung in der Rezidivsituation maligner Gliome. Bezüglich der Re-Bestrahlung wurden wie auch bei der Erstbestrahlung die Gesamtdosis mit erhaltener Einzeldosis und Fraktionierung angegeben. Das ermittelte PTV wurde in ml registriert. Während oder kurz nach der Therapie auftretende Nebenwirkungen wie auch eine eventuell notwendige Verabreichung von Cortison mit Dosis pro Tag wurden vermerkt.

3.3.4 Nachbeobachtung

Zur Nachbeobachtung wurde die Anzahl der nach HFSRT durchgeführten Bildgebungen mittels CT und MRT ermittelt, als auch die Zeit bis zur Progression des vorbestehenden Tumors bzw. bis zum Auftreten eines Rezidivs. Wurde eine nochmalige operative Therapie oder eine systemische Behandlung mittels Chemotherapeutikum durchgeführt,

so wurde dies erfasst. Zuletzt wurde das Sterbedatum (wenn möglich mit Ursachennennung) vermerkt. Ist der Patient zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht verstorben, so wurde die letzte ambulante oder stationäre Vorstellung in einer der oben aufgeführten Kliniken oder Praxen mit Angabe des Datums vermerkt.

3.4 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

Um bei der Bestrahlungsplanung eine bestmögliche Zielführung in das Tumorgebiet zu erreichen, fand folgendes Verfahren seine Anwendung. Zunächst wurde ein hochauflösendes, ultradünnschichtiges craniales Planungs-CT angefertigt. Danach erfolgte die Aufnahme eines Planungs-MRTs in gleicher Position. Die Bilder beider Untersuchungen wurden zur Konturierung des Zielvolumens übereinander projiziert. Im Rahmen der physikalischen Bestrahlungsplanung erfolgten die Festlegung geeigneter Einstrahlwinkel und die Erstellung des Isodosen-Plans. Zur Einhaltung der oben genannten Voraussetzungen für die stereotaktische Bestrahlung war es zudem notwendig, dass der Patient in jeder Bestrahlungssitzung die gleiche Lage einnahm und sich während der Bestrahlung nicht oder nur so wenig wie möglich bewegen konnte. Um dies zu erreichen wurde eine Fixationsmaske mit umgebenden Plexiglasrahmen angefertigt, die den Kopf des Patienten in Position brachte und hielt. Auf dem Plexiglasrahmen waren Markierungen eingezeichnet, welche dazu dienten, vor Bestrahlungsbeginn mittels Laser die ursprünglich bei der Planung ausgerichtete Kopflage und damit die korrekte Position des Isozentrums zu ermitteln. Dies erfolgte in allen drei räumlichen Ebenen. Weiterhin wurde ein sogenannter Mikro-Multileaf-Kollimator der Firma BrainLab als Aufsatz für den Linearbeschleuniger eingesetzt. Die justierbaren nur 3 mm breiten Bleilamellen ließen computergesteuert eine präzisierte Abstimmung der Bestrahlungsfelder auf das Zielgebiet in jedem Winkel zu. Um einen hohen Dosisabfall vom Zielgebiet hin zum gesunden Gewebe zu erreichen, wurden mehrere Bestrahlungsfelder aus sämtlichen Richtungen definiert. Die Bestrahlung erfolgte bei allen Patienten mittels des Linearbeschleunigers Siemens MX mit 6 MeV. Im gesamten Patientenkollektiv wurden die Tumore primär in voller Dosis bestrahlt. Je nach Allgemeinzustand des Patienten wurde die Behandlung aufgrund der höheren Einzeldosis stationär, in einigen Fällen auch ambulant durchgeführt. Eine Bestrahlungssitzung dauerte ca. 20-30 Minuten und war soweit möglich täglich eingeplant.

3.5 Datenverarbeitung

Um eine Übersicht herzustellen, wurden die mit der Checkliste erfassten Daten in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 (Microsoft, Version 14.0) transferiert. Zur Datenverarbeitung und Auswertung wurden die relevanten Merkmale in das Statistikprogramm STATISTICA (StatSoft, Version 9) importiert.

Für die Beschreibung von Variablen wurde der Median berechnet. Zum einen wurden Häufigkeitstabellen zur Übersicht der Patientencharakteristika erstellt. Für die Darstellung der Überlebenskurven wurden Kaplan-Meier Kurven verwendet. Ein Ergebnis konnte als signifikant eingestuft werden, wenn es eine Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95% aufwies und p somit $< 0,05$ war (Signifikanzniveau $\alpha=0,05$). Sämtliche in den Ergebnistabellen angegebenen Werte wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

4 Ergebnisse

Von den 35 retrospektiv betrachteten Fällen werden im Folgenden die Ergebnisse bezüglich der Patienten- und Therapiecharakteristik betrachtet. Im Anschluss werden die Überlebensdaten im Allgemeinen als auch in Abhängigkeit bestimmter Faktoren beschrieben.

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 35 betrachteten Fällen waren 34,3 % weiblich (n=12) und 65,7% männlich (n=23). Das mediane Alter bei Stellung der Erstdiagnose betrug 54 Jahre. Geschlechtsspezifisch betrachtet waren die Frauen bei Diagnosestellung 53 Jahre und die Männer 54 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der HFSRT betrug der Medianwert des Patientenalters 55,5 Jahre. Das minimale Alter zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung betrug 25 Jahre, der älteste Patient war 79 Jahre alt.

4.1.2 Histologie bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation

Es wurden nur die Krankheitsverläufe betrachtet, bei denen in der Rezidivsituation ein Gliom WHO III° oder IV° nachzuweisen war. Dies wurde in der Mehrzahl histologisch gesichert. War eine Operation und auch eine Biopsieentnahme nicht möglich, so musste der Tumorgrad bildgebend mittels CCT und/oder MRT eingeschätzt werden. Dies war jedoch nur in der Rezidivsituation der Fall, da alle Patienten bei der Erstdiagnose eine histologische Sicherung erhielten. Durch den möglicherweise stattgefundenen Tumorprogress in der Rezidivsituation war die initiale Histologie bei Erstdiagnose in einigen Fällen abweichend und entsprechend nach WHO niedriger graduiert. Wie in Tab. 2 ersichtlich, wiesen initial 2,9 % (n=1) einen Tumor WHO I° auf. Bei 5,7 % (n=2) konnte ein Gliom WHO II° diagnostiziert werden. In der Mehrzahl (n=32) wurde jedoch ein höhergradiges Gliom festgestellt. So wiesen 25,7 % (n=9) ein Gliom WHO III° auf und 65,7 % (n=23) ein Gliom WHO IV°. In der Rezidivsituation lag die Verteilung anders, hier war ein Tumorprogress ausgehend vom Primärtumor zu beobachten. Bei allen Patienten (n=35) trat der Rezidivtumor lokal im Bereich des Primärtumors auf. Da bei einigen

Patienten nach der HFSRT nochmals eine Operation durchgeführt wurde, wurde die letzte Histologie, egal ob diese vor oder nach der HFSRT gewonnen wurde, erfasst. So war hier nur noch ein Auftreten höhermaligner Gliome zu verzeichnen. 22,9 % (n=8) wiesen ein Gliom WHO III° auf und 77,1 % (n=27) ein Gliom WHO IV°.

Tab. 2 Tumorgraduierungen nach der WHO-Klassifikation bei ED und letzte Histologie

	WHO I°	WHO II°	WHO III°	WHO IV°
Tumorgrad ED	2,9 % (n=1)	5,7 % (n=2)	25,7 % (n=9)	65,7 % (n=23)
Letzte Histologie	0 % (n=0)	0 % (n=0)	22,9 % (n=8)	77,1 % (n= 27)

Da nicht alle Patienten bei der Erstdiagnose eine primäre Bestrahlung und in der Rezidivdiagnose eine HFSRT erhielten, sondern womöglich vor der HFSRT mehrere Rezidivdiagnosen mit anderen Behandlungsstrategien liegen konnten, wurde auch die Anzahl der Rezidive erfasst (Tab. 3). 82,9 % (n=29) wiesen nur ein Rezidiv auf, sodass in diesen Fällen bei der Erstdiagnose eine Bestrahlung erfolgte und in der Rezidivsituation die HFSRT. Bei 14,3 % (n=5) wurden vor der HFSRT zwei Rezidive diagnostiziert und bei 2,9 % (n=1) drei Rezidive.

Tab. 3 Anzahl der Rezidive vor HFSRT

	1	2	3
Anzahl Rezidive vor HFSRT	82,9 % (n= 29)	14,3 % (n=5)	2,9 % (n=1)

Wie eingangs beschrieben, tritt die Mehrzahl der Gliome frontal oder temporal auf. Dies war auch in unserer Patientenpopulation der Fall. Nur bei 14,3 % (n=5) war der Tumor woanders lokalisiert. Auch in der Rezidivsituation stellte sich o.g. Bild dar, da das Rezidiv bei den betrachteten Fällen immer lokal im selben Areal auftrat.

4.1.3 Symptome bei Erstdiagnose und in der Rezidivsituation

Je nach Größe und Lokalisation des Glioms stellten sich die Symptome bei der Erstdiagnose und bei Auftreten eines Rezidivs von Patient zu Patient sehr unterschiedlich dar (Tab. 4). Die Mehrzahl der Patienten klagte über seit einiger Zeit persistierende Kopfschmerzen (40,0 %; n=14) oder auch über das Auftreten von Krampfanfällen (37,1 %; n=13). Diese waren zum Teil fokalen Ursprungs, bei einigen Patienten aber auch (sekundär) generalisiert. Bei 28,6 % (n=10) fiel zudem eine Persönlichkeitsveränderung auf. Diese äußerte sich meist in Form von Gedächtnisverlusten und Stimmungsveränderungen, die teilweise das soziale Leben stark beeinträchtigten. Häufig (37,1 %, n=13) klagten Patienten auch über das Vorhandensein von Sensibilitäts- oder Motorikstörungen, in seltenen Fällen bis hin zur Parese oder Plegie. Seltener auftretende Symptome waren Sprach- und Sehstörungen. 8,6 % (n=3) klagten initial über Sprachstörungen und nur 5,7 % (n=2) über Sehstörungen.

Tab. 4 Symptommhäufigkeit bei ED des Glioms

Symptome	Häufigkeit
Kopfschmerzen	40,0 % (n= 14)
Krampfanfälle	37,1 % (n= 13)
Sensibilitäts-/Motorikstörungen	37,1 % (n= 13)
Persönlichkeitsveränderung	28,6 % (n= 10)
Sprachstörung	8,6 % (n= 3)
Sehstörung	5,7 % (n= 2)

Bei 51,4% (n=18) trat initial ein Komplex aus mehreren Symptomen auf. Da die Rezidive ausschließlich im Gebiet des Primärtumors entstanden, waren die beschriebenen Symptome bei Auftreten eines Rezidivs ähnlich, jedoch meist stärker ausgeprägt. Hierbei traten seltener einzelne Symptome, als vielmehr ein Symptomkomplex auf.

4.1.4 Karnofsky- Index

Die Patienten, bei denen in der Rezidivsituation noch eine adäquate Therapie veranlasst wurde, wiesen meist einen guten Karnofsky- Index auf (Tab. 5). Bei Stellung der Erstdiagnose betrug der Median des KI 80 % mit einem Minimum von 70 % und einem Maximum von 90 %. Somit waren alle Patienten noch in der Lage, sich selbst zu versorgen, wenn auch das Nachgehen normaler Aktivitäten oder Arbeit nicht immer möglich war. In der Mehrzahl der Fälle kam es nur zu geringen Einschränkungen bezüglich des Alltagslebens. Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose vor der HFSRT betrug der Median des KI ebenfalls 80 % mit einem Minimum von 60 % und einem Maximum von 90 %. Somit war eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens und des Nachgehens alltäglicher Aktivitäten sowie der Selbstversorgung nicht signifikant.

Tab. 5 KI bei ED und HFSRT

	Median	Minimum	Maximum
KI bei ED	80 %	70 %	90 %
KI vor HFSRT	80 %	60 %	90 %

4.2 Therapiecharakteristik

4.2.1 Bestrahlungscharakteristik

Alle Bestrahlungen wurden hypofraktioniert und stereotaktisch geplant und durchgeführt. Der Ablauf der Bestrahlungsplanung und die Bestrahlung selbst wurde im Abschnitt Material und Methoden genauer erläutert. In allen Fällen wurde eine Re-Bestrahlung desselben Hirnareals, welches schon primär in voller Dosis (zumeist 54-60 Gy) bestrahlt wurde, veranlasst. Der Medianwert der verabreichten Gesamtdosis betrug in der Studienpopulation 30 Gy mit einem Minimum von 20 Gy und einem Maximum von 39 Gy. 54,3 % (n=19) der Patienten wurden mit dem üblichen Bestrahlungs- Schema von 6x5 Gy behandelt. Ein weiterhin häufig verwendetes Konzept bestand in dem Verabreichen von Einzeldosen zu je 3,5 Gy mit 10 Fraktionen und somit einer Gesamtdosis von 35 Gy. Dies wurde bei 20,0 % (n=7) angewandt. Ein Patient erhielt die gleiche GD von 35 Gy, jedoch mit einer geringeren Fraktionierung von 7x5 Gy. 11,4 % (n=4) erhielten 12x3 Gy mit einer Gesamtdosis von 36 Gy. Ein Patient (2,9 %) wurde mit

einer GD von 39 Gy in Einzeldosen zu je 3 Gy therapiert. Somit erhielten 37,1 % (n=13) ein Bestrahlungskonzept mit einer GD oberhalb des Medianwertes. Bei 3 Patienten (8,6 %) wurde ein Konzept mit einer niedrigeren GD unterhalb des Medianwerts angewandt. Hier bekamen 2 Patienten (5,7 %) insgesamt 25 Gy mit einem Schema von 5x5 Gy verabreicht und ein Patient (2,9 %) eine GD von 20 Gy mit einer Fraktionierung von 5x4 Gy. Die einzelnen Bestrahlungskonzepte sind in Tab. 6 ersichtlich.

Tab. 6 Für die HFSRT verwendete Bestrahlungs-Schemata

	GD in Gy	ED in Gy	Fraktionen
Schema 1	20	4	5
Schema 2	25	5	5
Schema 3	30	5	6
Schema 4	35	3,5	10
Schema 5	35	5	7
Schema 6	36	3	12
Schema 7	39	3	13

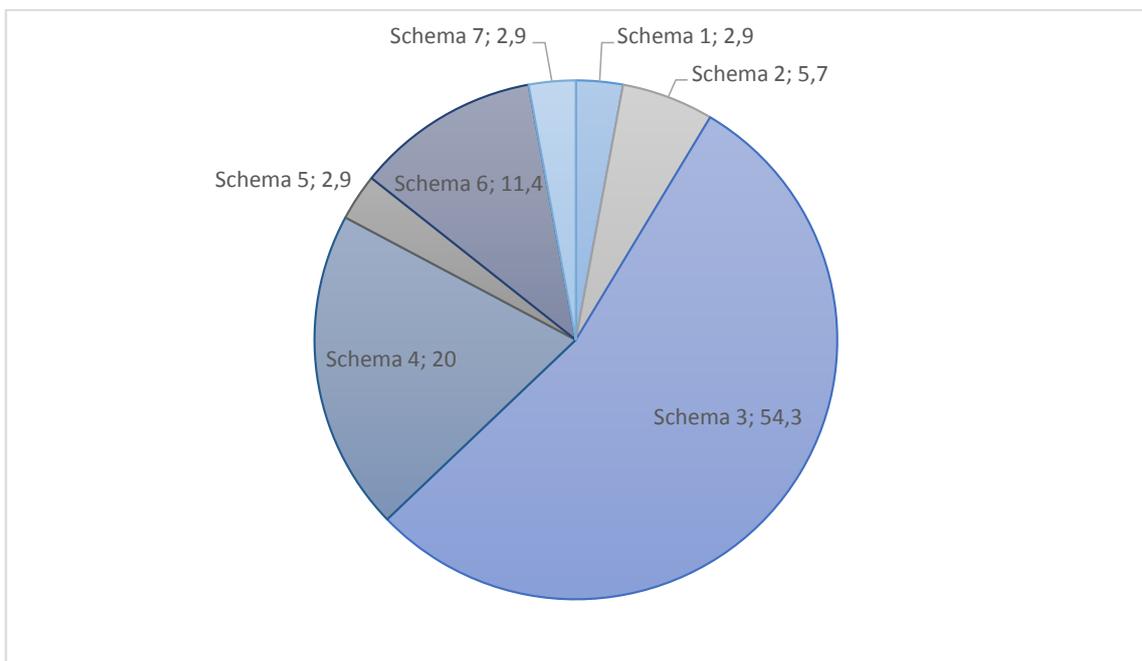


Abb. 4 Verteilung der Bestrahlungs- Schemata bei HFSRT

Durch die Zugabe eines geringen Sicherheitsabstandes von 3 mm berücksichtigt das Planungs- Zielvolumen potentielle physiologische Lageveränderung bspw. durch die Atmung oder auch eine nicht exakte Lagereproduktion des Patienten bei der Bestrahlung. Diese wird durch verschiedene Maßnahmen (in 3.4 erläutert) so gering wie möglich gehalten. Je nach Tumorgröße waren die Planungszielvolumina in der Patientenpopulation sehr unterschiedlich groß. Das kleinste PTV betrug 8,9 ml und das größte 147,2 ml. Der Medianwert betrug 35,8 ml.

Bis auf Ausnahmen waren die auftretenden unerwünschten Wirkungen für die Patienten gut tolerabel und die Therapie ohne bestehende Kontraindikationen auch ambulant durchführbar. Traten stärkere Nebenwirkungen auf, so wurden diese akut medikamentös therapiert. In den meisten Fällen (60,0 %; n=21) traten keine nennenswerten Nebenwirkungen während der Therapie auf. 22,9 % (n=8) klagten über Müdigkeit, 11,4 % (n=4) über Nausea. Bei jeweils einem Patienten traten Kopfschmerzen und Schwindel auf. Gravierendere Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen.

Tab. 7 Auftreten unerwünschter Wirkungen während HFSRT

	UEW bei HFSRT
Keine	60,0 % (n= 21)
Müdigkeit	22,9 % (n=8)
Nausea	11,4 % (n=4)
Kopfschmerzen	2,9 % (n=1)
Schwindel	2,9 % (n=1)

In einigen Fällen wurde entweder als Prophylaxe oder bei Angabe von Beschwerden Dexamethason verabreicht. Dieses sollte das bestehende Hirnödem und die hieraus resultierende Kopfschmerz-, Schwindel- und Übelkeit- Symptomatik verringern. Je nach Stärke der Beschwerden wurde dies aufdosiert und nach Beendigung der Strahlentherapie entweder wieder ausgeschlichen oder bei Beschwerdepersistenz niedrig dosiert weitergeführt. Der Median der verabreichten Dexamethasondosis betrug 4,5 mg pro Tag. Insgesamt wurde bei 22,9 % (n=8) komplett auf eine Gabe von Glucocorticoiden verzichtet. Die Höchstdosis pro Tag betrug 24 mg, was bei drei Patienten (8,6 %) der Fall war. Durch eine Dosiserhöhung wurde in allen Fällen zumindest eine Beschwerdebesserung erreicht.

4.2.2 Operative Therapie vor HFSRT

Wie oben erwähnt, stellt die Operation laut Leitlinie eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen dar. Alle Patienten erhielten bei der Erstdiagnose eine operative Maßnahme, entweder in Form einer stereotaktischen Biopsie, die weniger zur Therapie, sondern eher zur Diagnosesicherung beitrug oder in Form einer operativen Tumorentfernung. Eine Übersicht der operativen Maßnahmen stellt Tab. 8 dar. Bei 40,0 % (n= 14) fand eine makroskopisch komplette Tumorsektion statt. 48,6 % (n= 17) der Patienten erhielten zumindest eine Teilextirpation des Glioms. Bei 8,6 % (n=3) wurde nur eine Biopsie durchgeführt, da aufgrund der eingangs erwähnten Kontraindikationen keine Operation möglich war. In einem Fall war aus den Akten nicht ersichtlich, welche Form der operativen Therapie durchgeführt wurde, sodass eine Zuordnung hier nicht möglich war. Dennoch wurde dieser Fall mit den restlichen Daten in die Studie aufgenommen. In der Rezidivsituation wurde in einigen Fällen eine erneute operative Maßnahme entsprechend der aktuellen Leitlinien versucht. Bei 20,0 % (n=7) wurde eine makroskopisch komplette Tumorsektion erreicht und bei 25,7 % (n=9) eine Teilresektion. In keinem der Fälle wurde eine bioptische Sicherung durchgeführt. Die Mehrzahl der Fälle mit 51,4 % (n=18) erhielt keine nochmalige Operation.

Tab. 8 OP ED und 1. Rezidiv

	OP ED	OP 1. Rezidiv
Makroskopische Komplettresektion	40,0 % (n=14)	20,0 % (n= 7)
Teilextirpation	48,6 % (n=17)	25,7 % (n= 9)
Biospie	8,6 % (n=3)	0 % (n= 0)
Keine OP	0 % (n= 0)	51,4 % (n= 18)
OP (Resektionsgrad unbekannt)	2,9 % (n= 1)	2,9 % (n= 1)

Da vor HFSRT mehrere Rezidive auftreten konnten und demnach auch mehrere Operationen durchgeführt werden konnten, wurde auch die Gesamtzahl aller Operationen vor der HFSRT vom Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Diese ist in Tab. 9 ersichtlich. In mehr als der Hälfte der Fälle (51,4 %; n=18) wurde nur eine Operation durchgeführt. 40,0 % (n=14) erhielten nach der ersten Operation noch eine Re-OP. Bei 5,7 % (n=2) erfolgten drei und bei 2,9 % (n=1) sogar vier OP's vor der HFSRT.

Tab. 9 Anzahl operativer Eingriffe vor HFSRT

	1	2	3	4
OP vor HFSRT	51,4 % (n= 18)	40,0 % (n= 14)	5,7 % (n= 2)	2,9 % (n=1)

Bei einigen Patienten wurde nach der Re-Bestrahlung bei Diagnose eines weiteren Rezidivs oder eines Tumorprogresses erneut eine Operation oder eine Chemotherapie durchgeführt. 17,1 % (n=6) erhielten nochmals eine operative Therapie. 37,1 % (n=13) wurden während des gesamten Krankheitsverlaufs einer OP unterzogen. Bei 51,4 % (n=18) wurde eine Re-OP veranlasst. 8,6 % wurden dem Versuch der Tumorbehandlung durch eine dritte Operation zugeführt und bei einem Patienten (2,9 %) erfolgten insgesamt vier OP's.

Tab. 10 Anzahl der Operationen gesamt

	1	2	3	4
OP's gesamt	37,1 % (n=13)	51,4 % (n=18)	8,6 % (n= 3)	2,9 % (n=1)

4.2.3 Chemotherapie vor HFSRT

Eine weitere wichtige Therapieoption stellt die Gabe einer Chemotherapie dar. Wenn eine Chemotherapie veranlasst wurde, so wurde diese in bestimmte Kategorien eingeteilt, wie in Tab. 11 ersichtlich ist. Die Patienten erhielten entweder Temodal® als Normal-Schema (28 Tage- Zyklus mit 3-wöchiger Pause) oder Hochdosis-Schema (week on/week off), eine Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen oder nach dem PCV-Schema. Initial erhielten 91,4 % (n=32) eine Chemotherapie. 80,0 % (n= 28) aller Patienten erhielten Temodal® als Normalschema und 11,4% (n=4) Nitrosoharnstoffe. Bei 8,6 % (n=3) wurde in der Primärbehandlung keine Chemotherapie verabreicht. Nach Auftreten des Rezidivs stellte sich die Sachlage anders dar. Hier erhielt knapp die Hälfte (48,6 %; n=17) keine chemotherapeutische Behandlung. 34,3 % (n=12) bekamen Temodal® als Normal-Schema und 5,7 % (n=3) als Hochdosis-Schema. Ein Patient (2,9%) erhielt eine Therapie nach dem PCV-Schema.

Tab. 11 Chemotherapie bei ED und Rezidiv

	Chemotherapie bei ED	Chemotherapie bei 1. Rezidiv
Temodal® (Normal-Schema)	80,0 % (n= 28)	34,3 % (n= 12)
Temodal® (Hochdosis-Schema)	0 % (n= 0)	8,6 % (n= 3)
Nitrosoharnstoffe	11,4 % (n= 4)	5,7 % (n= 2)
PCV-Schema	0 % (n= 0)	2,9 % (n= 1)
Keine	8,6 % (n= 3)	48,6 % (n= 17)

Zudem wurde die Gesamtzahl der durchgeführten Chemotherapie-Serien vor der HFSRT erfasst (Tab. 12). Ein Patient erhielt zu keinem Zeitpunkt eine Chemotherapie. Mehr als die Hälfte (65,7 %; n= 23) erhielten eine Chemotherapie, bei 28,6 % (n=10) wurden zwei Serien durchgeführt. Ein Patient (2,9 %) erhielt drei Chemotherapie- Serien im Verlauf vor der HFSRT.

Tab. 12 Anzahl der Chemotherapie- Serien vor HFSRT

	0	1	2	3
Chemotherapie- Serien vor HFSRT	2,9 % (n= 1)	65,7 % (n=23)	28,6 % (n= 10)	2,9 % (n= 1)

25,7 % (n=9) der Patienten erhielten nach der HFSRT keine weitere Chemotherapie. In den übrigen Fällen (74,3 %; n=26) wurde ein erneuter Versuch mittels Temodal® unternommen. 25,7 % (n=9) aller Patienten wurden mit Temodal® nach dem Normal-Schema behandelt. 48,6 % (n=17) erhielten eine Temozolomid-Therapie nach dem Hochdosis-Schema. Somit wurde bei 34,6 % der Patienten, die nochmals eine Chemotherapie erhielten, eine Therapie mit Temodal® nach dem Normal- Schema und bei 65,4 % nach dem Hochdosis-Schema durchgeführt. In einigen Fällen wurden anschließend weitere Serien mit Temodal® durchgeführt. So erhielten 17,1 % (n=6) zwei weitere Serien und ein Patient (2,9 %) sogar drei weitere Serien Chemotherapie nach der HFSRT. Bei 54,3 % (n=19) wurde nach einer Serie Temodal® nach HFSRT keine weitere Chemotherapie veranlasst. Die Anzahl der nach HFSRT verabreichten Chemotherapie- Serien und die Dosis-Schemata der Temodaltherapie sind in Tab. 13 und 14 dargestellt.

Tab. 13 Anzahl der verabreichten Chemotherapie- Serien nach HFSRT

	0	1	2	3
Chemo- Serien nach HFSRT	25,7 % (n=9)	54,3 % (n= 19)	17,1 % (n= 6)	2,9 % (n= 1)

Tab. 14 Temodal®- Schema der nach HFSRT chemotherapierten Patienten

	Normal- Schema	Hochdosis- Schema
Chemotherapie nach HFSRT mit Temodal®	34,6 % (n= 9)	65,4 % (n= 17)

4.3 Überleben nach HFSRT

In den folgenden Kapiteln wird das Überleben der Patienten nach stereotaktischer Re-Bestrahlung dargestellt. Zunächst erfolgt die Betrachtung des Überlebens gesamt, danach in Abhängigkeit einzelner Variablen. Die Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Diese dienen zur Analyse der Überlebenszeiten beginnend vom Datum der HFSRT bis zum Endpunkt, dem Tod des Patienten. In dieser Arbeit wird die Überlebenszeit in Monaten angegeben. Auf der Ordinate sind die Patientenzahlen in Prozent dargestellt. Neben den Überlebenskurven wurden für die einzelnen Gruppen die Medianwerte des Überlebens in Monaten ermittelt.

4.3.1 Überleben gesamt

In der Abb. 4 ist die Überlebenszeit der gesamten Patientenpopulation dargestellt. Es wurden alle Fälle betrachtet, die von Januar 2002 bis Juli 2011 eine HFSRT erhielten. Der Zeitraum der Nachbeobachtung erstreckte sich bis Juli 2012. Bei den einzelnen Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit mindestens ein Jahr. Zum Ende der Datenerfassung lebten von insgesamt 35 Patienten noch 6. 29 Patienten verstarben. Die mediane Überlebenszeit der gesamten Gruppe betrug 8,8 Monate.

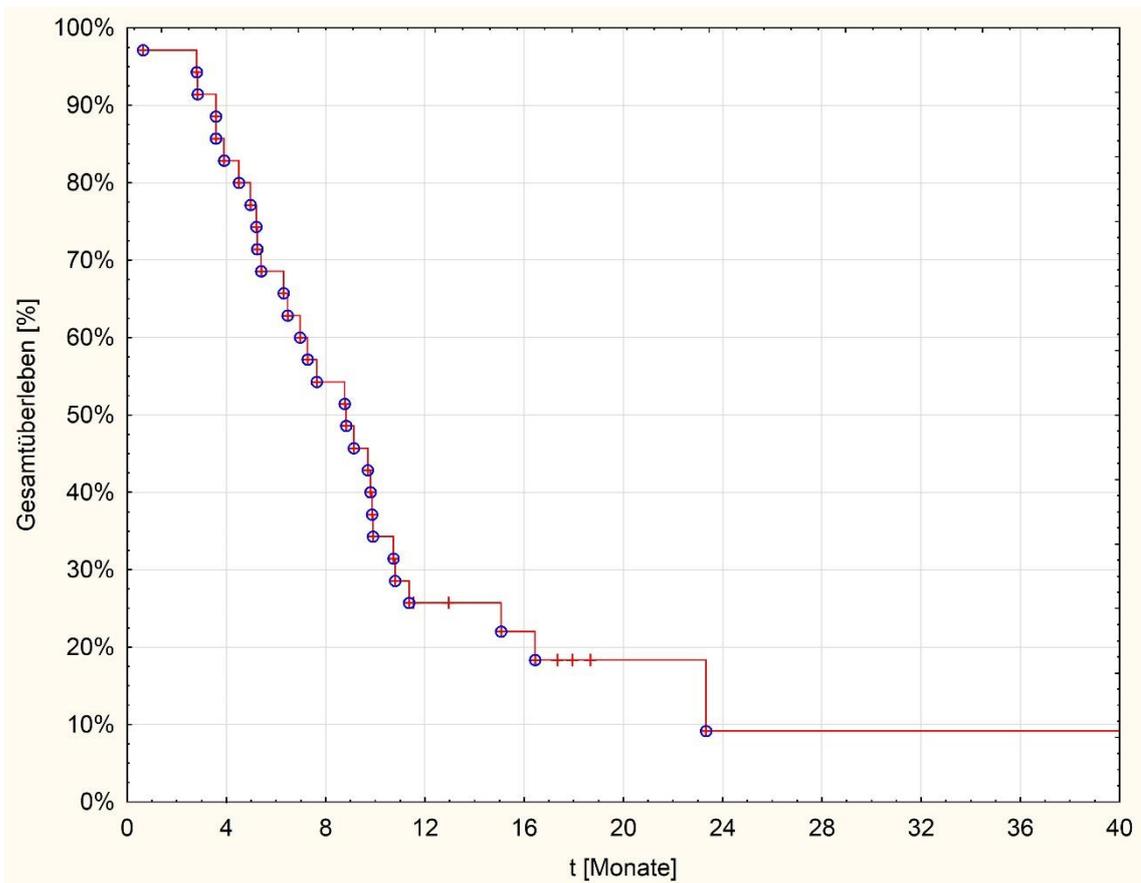


Abb. 5 Gesamtüberleben nach hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (Median: 8,8 Monate)

4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

Nachdem zuvor das Überleben der gesamten Patientenpopulation dargestellt wurde, erfolgt nun die Betrachtung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit einzelner Variablen. Hierzu wurden zunächst die Patienteneigenschaften herangezogen. Es bestanden in der vorliegenden Kohorte Unterschiede in der Überlebenszeit bezüglich Geschlecht, Alter und Allgemeinzustand der Patienten. In Abb. 5 ist die Überlebenskurve in Abhängigkeit des Geschlechts dargestellt. Während das männliche Geschlecht eine mediane Überlebenszeit von 8,0 Monaten aufwies, zeigte sich bei den Frauen ein Medianwert von 9,1 Monaten. Das weibliche Geschlecht hat in der vorliegenden Patientenpopulation also einen geringen Überlebensvorteil von 1,1 Monaten. Anzumerken ist hierbei, dass ca. 2/3 der Patienten (65,7 %, n=23) männlich waren.

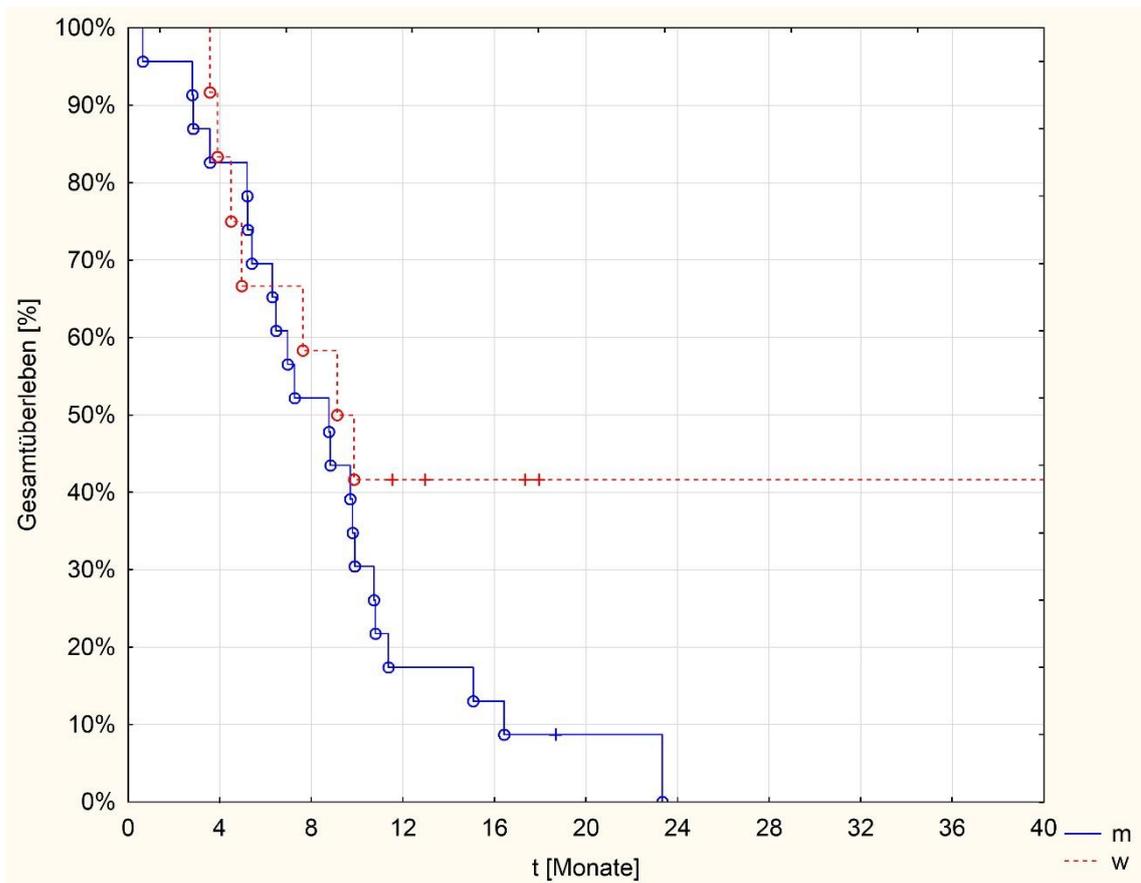


Abb. 6 Gesamtüberleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit des Geschlechts (Median Männer: 8,0 Monate; Median Frauen: 9,1 Monate; $p=0,09614$)

Im Folgenden ist die Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Zur Einteilung der Patienten in zwei Gruppen wurde der Median des Alters zum Zeitpunkt der HFSRT herangezogen. Gruppe 1 beinhaltet die Patienten, deren Alter geringer oder gleich dem Median war (56 Jahre). Gruppe 2 zeigt die Patienten mit einem Alter über 56 Jahre. Es ist zu verzeichnen, dass die Patienten mit einem Alter größer dem Median eine Überlebenszeit von 7,2 Monate aufwiesen. Die zu vergleichende jüngere Gruppe zeigte ein Überleben nach HFSRT von 8,8 Monaten.

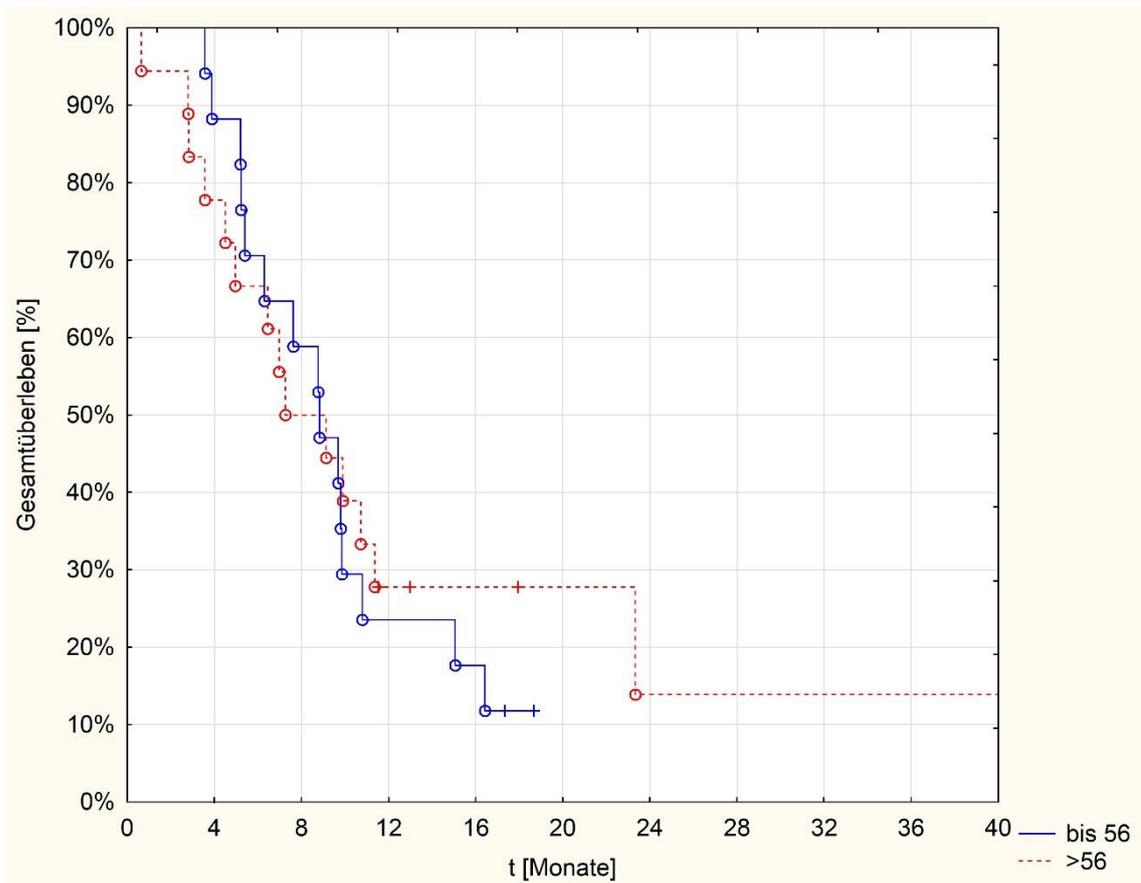


Abb. 7 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Alter (Median bis 56: 8,8 Monate ; Median > 56: 7,2 Monate; $p=0,68507$)

Weiterhin wurde das Allgemeinbefinden sowie die selbstständige Versorgung im Alltag als Prognosefaktor untersucht. Als Marker wurde der Karnofsky- Index zum Zeitpunkt des Beginns der HFSRT verwendet. Hier wurde der Median verwendet, um zwei Gruppen zu generieren. Dieser lag bei 80 %. Gruppe 1 mit einem KI von max. 80 % zeigte eine mittlere Überlebenszeit von 7,3 Monaten. Gruppe 2 mit einem höheren KI hingegen wies ein Überleben von 9,0 Monaten auf.

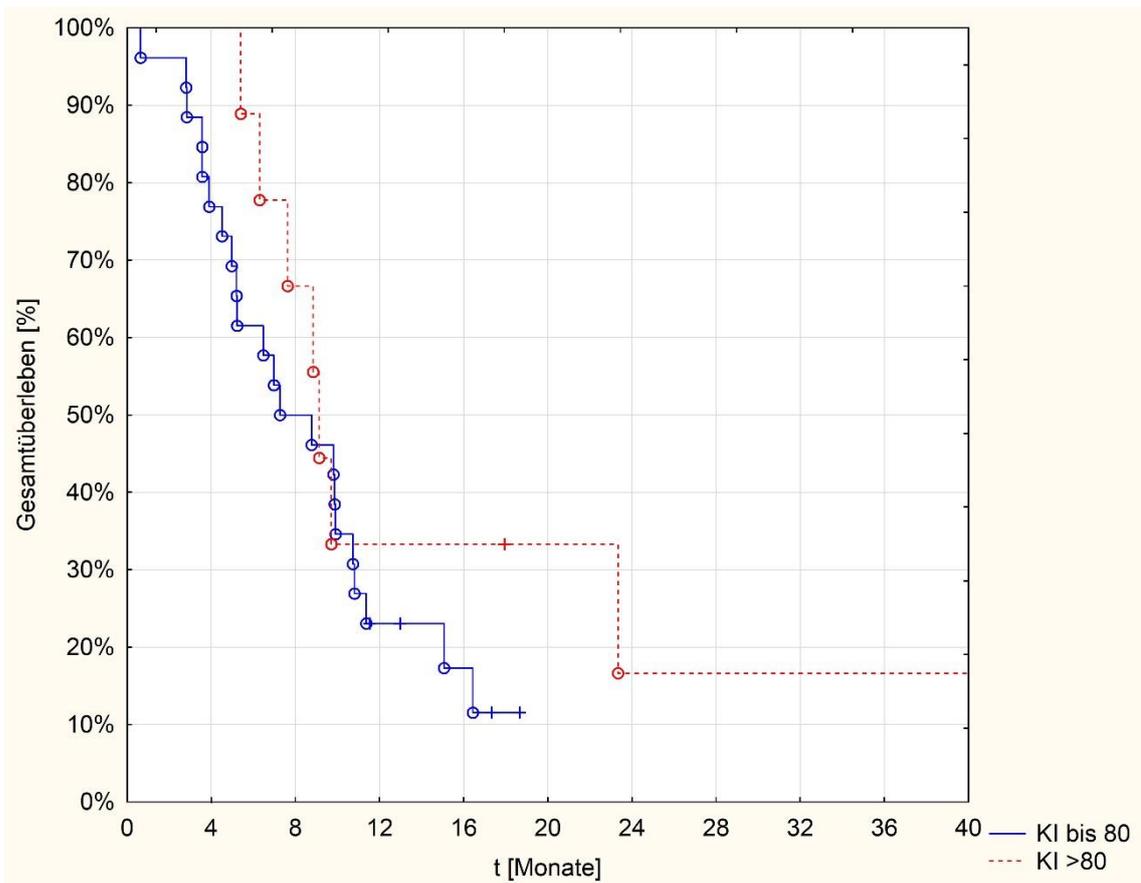


Abb. 8 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit des KI in % zum Zeitpunkt des Beginns der Hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (Median für KI bis 80: 7,3 Monate; Median für KI > 80: 9,0 Monate; $p=0,26542$)

4.3.3 Überleben in Abhängigkeit von Tumormerkmalen

Abb. 8 zeigt die Überlebenskurve in Abhängigkeit vom initialen WHO- Grad des Tumors. Das mediane Überleben bei Patienten mit einem Tumor IV° nach WHO betrug 8,8 Monate, bei den Patienten mit einem Tumor WHO III° 7,6 Monate. Die Patienten mit einem initialen Befund eines Tumors WHO II° zeigten eine mediane Überlebenszeit von 10,2 Monaten. Das Überleben des Patienten mit dem initialen Tumor WHO I° betrug 16,4 Monate nach HFSRT.

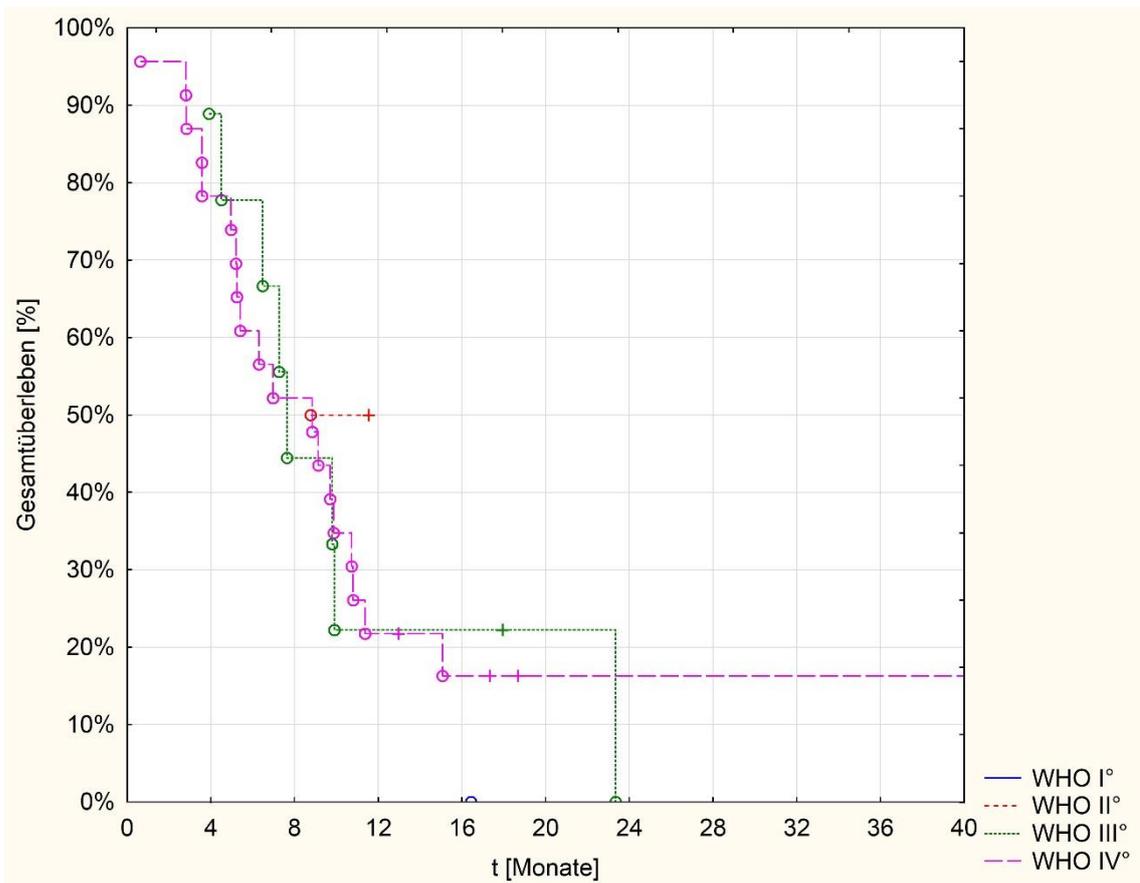


Abb. 9 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der initialen Histologie mit Einteilung nach WHO- Klassifikation (Median für WHO I°: 16,4 Monate; Median für WHO II°: 10,2 Monate; Median für WHO III°: 7,6 Monate; Median für WHO IV°: 8,8 Monate; $p = 0,54404$)

Nachfolgend wurde die Abhängigkeit des Überlebens hinsichtlich der letzten vorliegenden Histologie analysiert. Da die letzten histologischen Befunde ausschließlich WHO III° oder IV° Tumore enthielten, waren nur noch zwei Gruppen zu vergleichen. Patienten mit einem WHO III° Tumor zeigten ein medianes Überleben von 10,7 Monaten, Patienten mit einem WHO IV° Tumor eine Überlebenszeit von 8,8 Monaten.

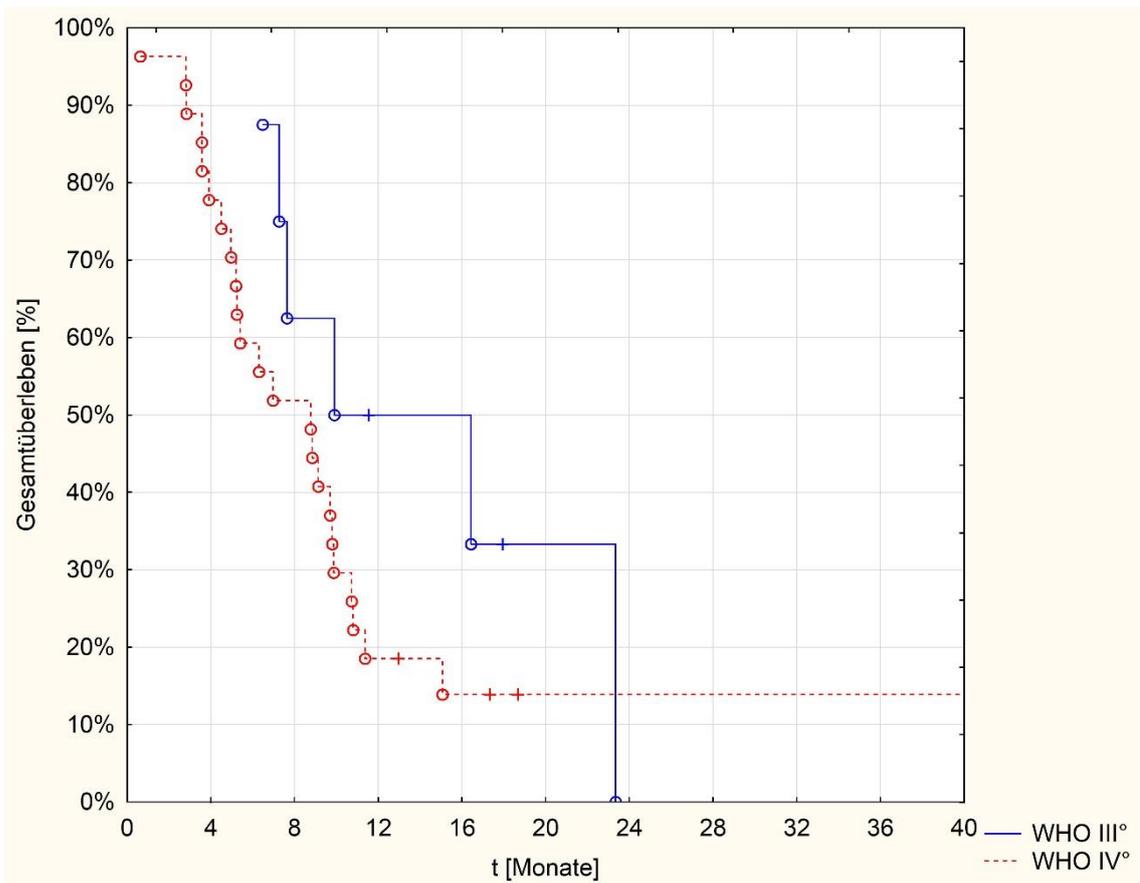


Abb. 10 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der zuletzt vorliegenden Histologie mit Einteilung nach WHO- Klassifikation (Median für WHO III°: 10,7 Monate; Median für WHO IV°: 8,8 Monate, $p=0,0691$)

Weiterhin wurde die Anzahl der Rezidive vor der HFSRT bezüglich des Überlebens betrachtet. Hier wurden drei Gruppen unterschieden, bei denen jeweils ein, zwei oder vier Rezidive vor der Re- Bestrahlung auftraten. Die Mehrzahl der Patienten wies ein Rezidiv auf ($n=29$) und zeigte eine mediane Überlebenszeit von 7,3 Monaten. Die Patienten mit zwei Rezidiven vor der HFSRT zeigten einen Medianwert von 10,8 Monaten. In einem Fall wurden vor der HFSRT vier Rezidive diagnostiziert, dieser überlebte 16,4 Monate.

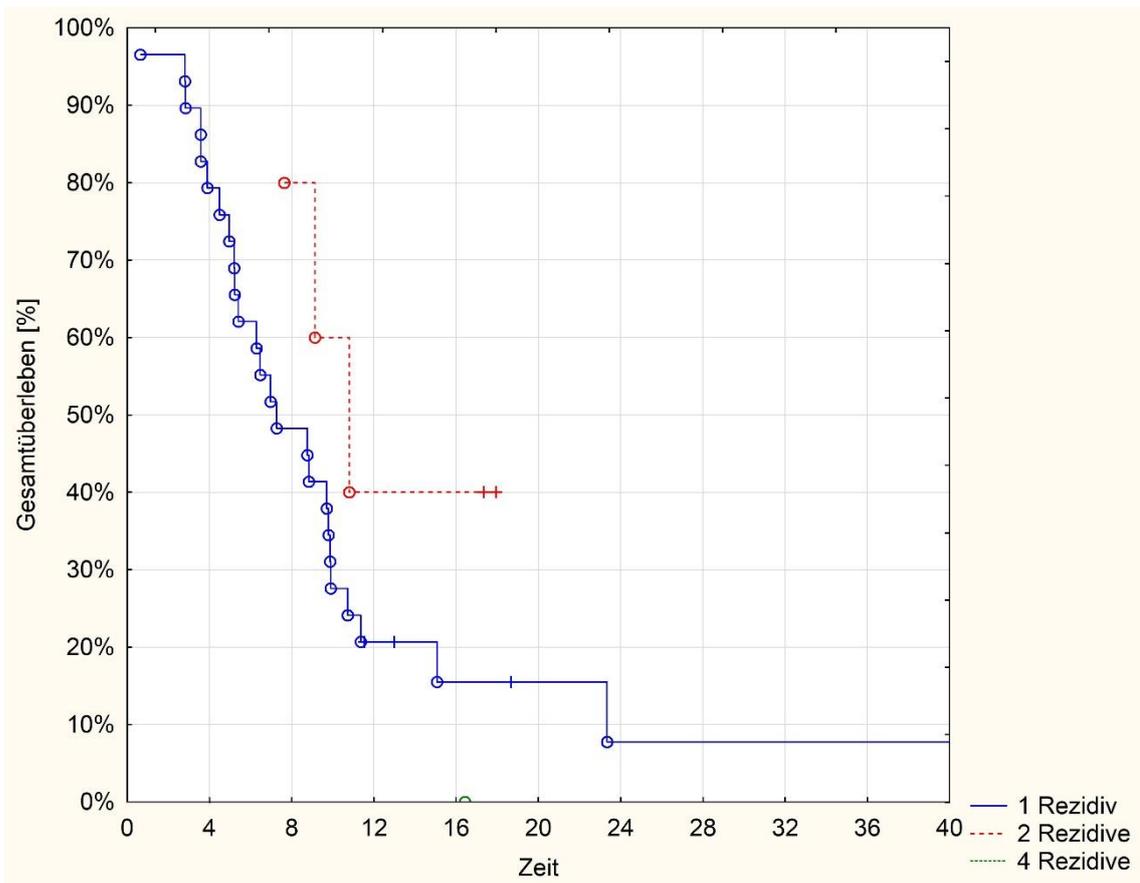


Abb. 11 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der Rezidiv- Anzahl vor Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (Median für 1 Rezidiv: 7,3 Monate, Median für 2 Rezidive: 10,8 Monate, Median für 4 Rezidive: 16,4 Monate; $p= 0,13088$)

4.3.4. Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsmerkmale

Zunächst wurde die primäre Strahlentherapie betrachtet. In Abb.11 ist die Überlebenskurve in Abhängigkeit der Gesamtdosis der initial durchgeführten Strahlentherapie dargestellt. Der Medianwert der verabreichten GD betrug 59,4 Gy. Es wurden zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe erhielt initial eine GD kleiner oder gleich dem Median. Die Überlebenszeit betrug in dieser Gruppe 7,0 Monate. Im Gegensatz hierzu wies die Gruppe der Patienten mit einer initialen GD über 59,4 Gy ein Überleben von 9,8 Monaten auf.

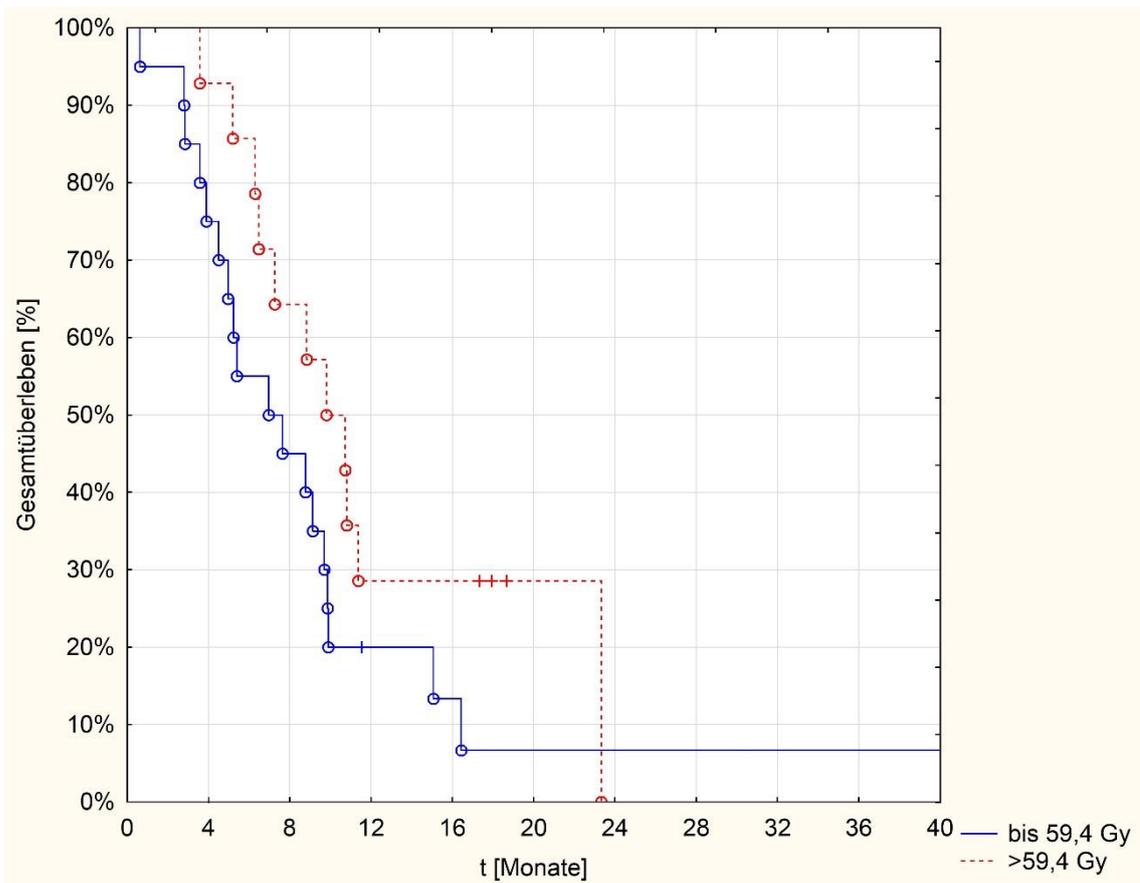


Abb. 12 Überleben in Monaten nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der verabreichten Gesamtdosis bei primärer Bestrahlung (Median bis 59,4 Gy: 7,0 Monate; Median > 59,4 Gy: 9,8 Monate, $p= 0,14031$)

In Abb. 12 ist das Überleben hinsichtlich der verabreichten Gesamtdosis der HFSRT dargestellt. Es wurden zwei Untergruppen gebildet, die sich anhand des Medianwertes der GD unterschieden. Der Medianwert des GD betrug 30 Gy. Gruppe 1 erhielt eine GD größer dem Median und zeigte eine Überlebenszeit nach HFSRT von 6,9 Monaten. Die zweite Gruppe, die mit einer GD von bis zu 30 Gy bestrahlt wurde, wies hingegen ein Überleben von 9,9 Monaten auf.

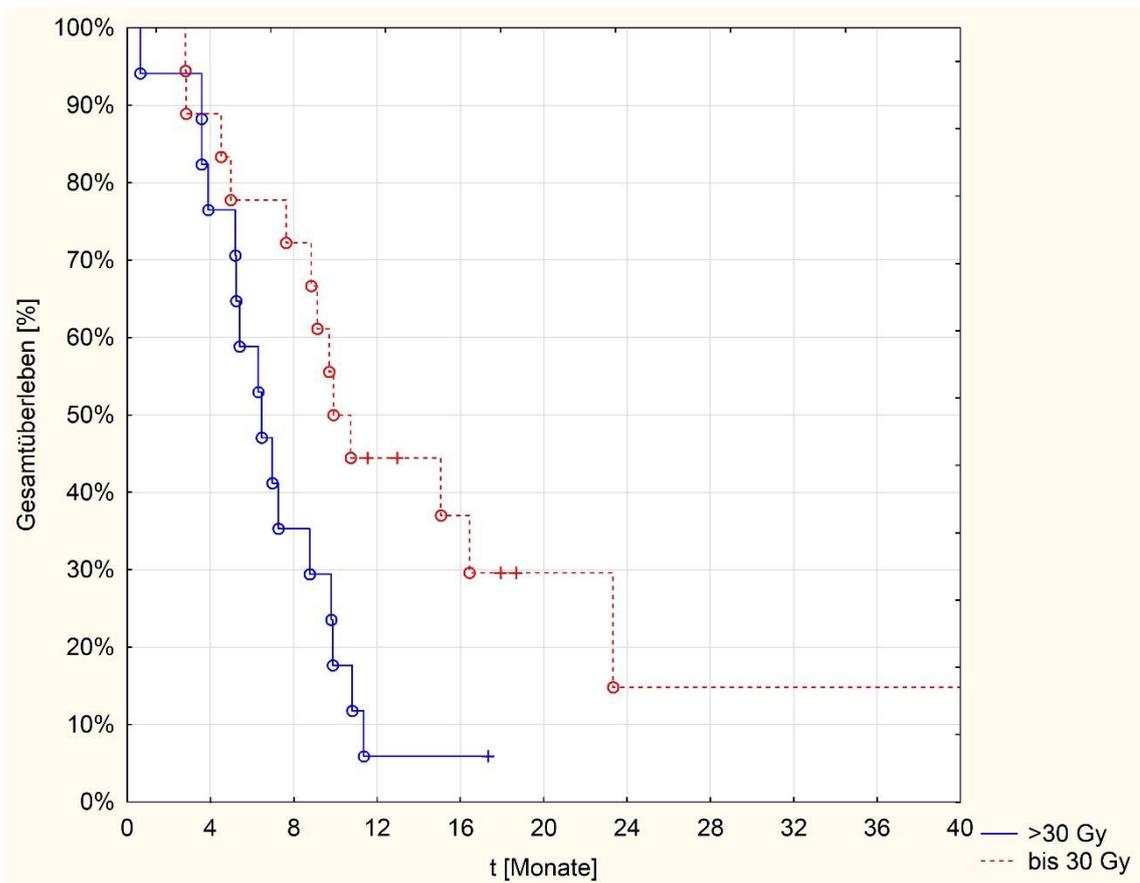


Abb. 13 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der bei Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie verabreichten Gesamtdosis (Median > 30 Gy: 6,9 Monate, Median bis 30 Gy: 9,9 Monate; $p=0,10659$)

Nachfolgend wurde die unterschiedliche Größe der Planungsvolumina betrachtet. Auch hier wurde der Median zur Einteilung der Patientenpopulation in zwei Gruppen verwendet. Die Fälle mit einem PTV kleiner oder gleich 35,8 ml überlebten 9,9 Monate. In der Untergruppe, in der das PTV größer als 35,8 ml war, war eine Überlebenszeit von 6,4 Monaten zu beobachten ($p=0,024$).

4.3.5 Überleben in Abhängigkeit der OP- Merkmale

Im Folgenden wird die Überlebenszeit der Patienten abhängig der unterschiedlichen Operationsmerkmale verglichen. Hierbei sind sowohl Therapien in Bezug auf die Primärdiagnose als auch im Rezidivfall und nach HFSRT eingeschlossen worden. Zunächst wurde die Auswirkung der Gesamtzahl an operativen Eingriffen vor der HFSRT analysiert. Hierzu wurde die Patientenpopulation in vier Gruppen unterteilt. Patienten mit nur einer OP vor HFSRT zeigten ein medianes Überleben nach HFSRT von 8,5

Monaten, Patienten mit zwei Operationen überlebten 8,2 Monate. Patienten, die im Vorfeld drei OP's zugeführt wurden, zeigten eine Überlebenszeit von 14,1 Monaten. Ein Patient erhielt vier Operationen vor HFSRT und wies eine Überlebenszeit von 16,4 Monaten auf. Die Überlebenskurve der einzelnen Gruppen ist in Abb. 13 dargestellt.

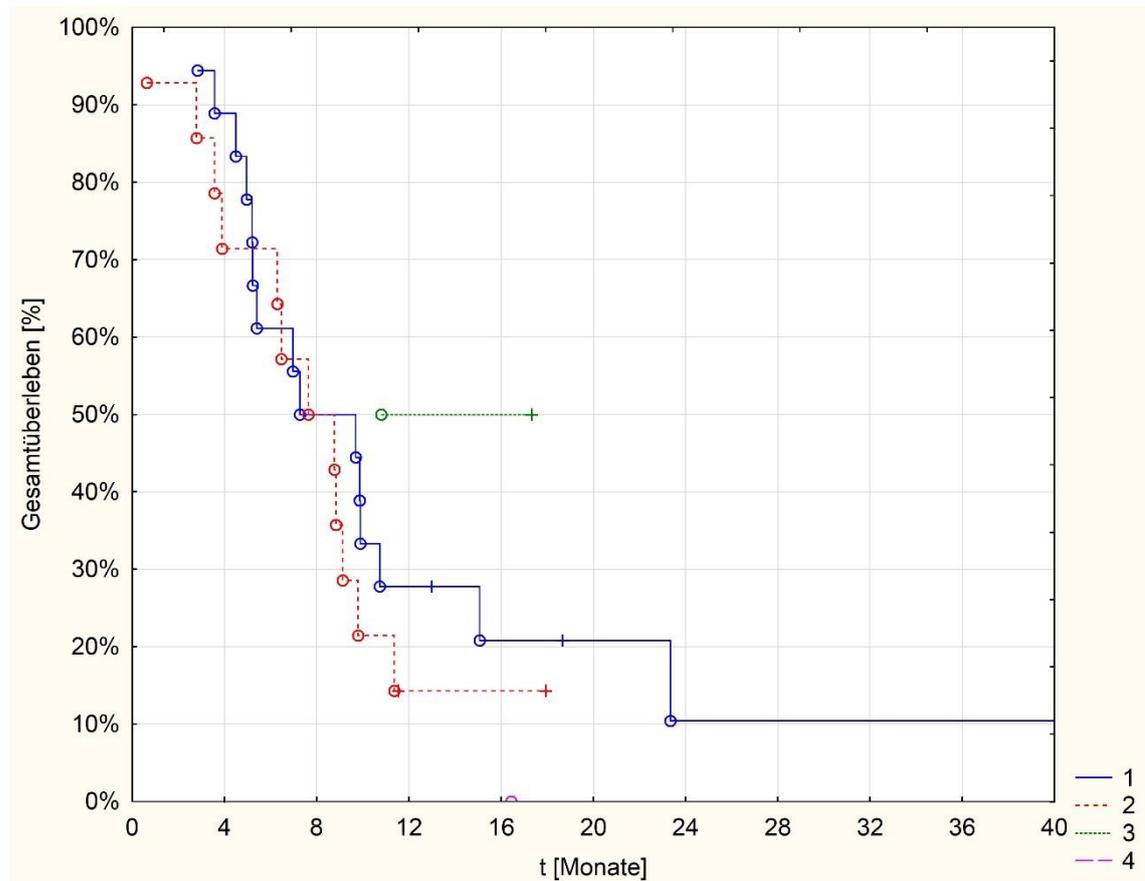


Abb. 14 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der OP- Anzahl vor Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (Median für 1: 8,5 Monate; Median für 2: 8,2 Monate; Median für 3: 14,1 Monate; Median für 4: 16,4 Monate; $p=0,25457$)

Einige Patienten erhielten nach der HFSRT noch weitere Therapieversuche mittels OP. So zeigte sich bei den Patienten, die nach der HFSRT eine nochmalige OP erhielten ein Überleben von 16,9 Monaten. Die Gruppe ohne einen weiteren operativen Eingriff wies im Gegenzug dazu eine Überlebenszeit von 8,8 Monaten auf.

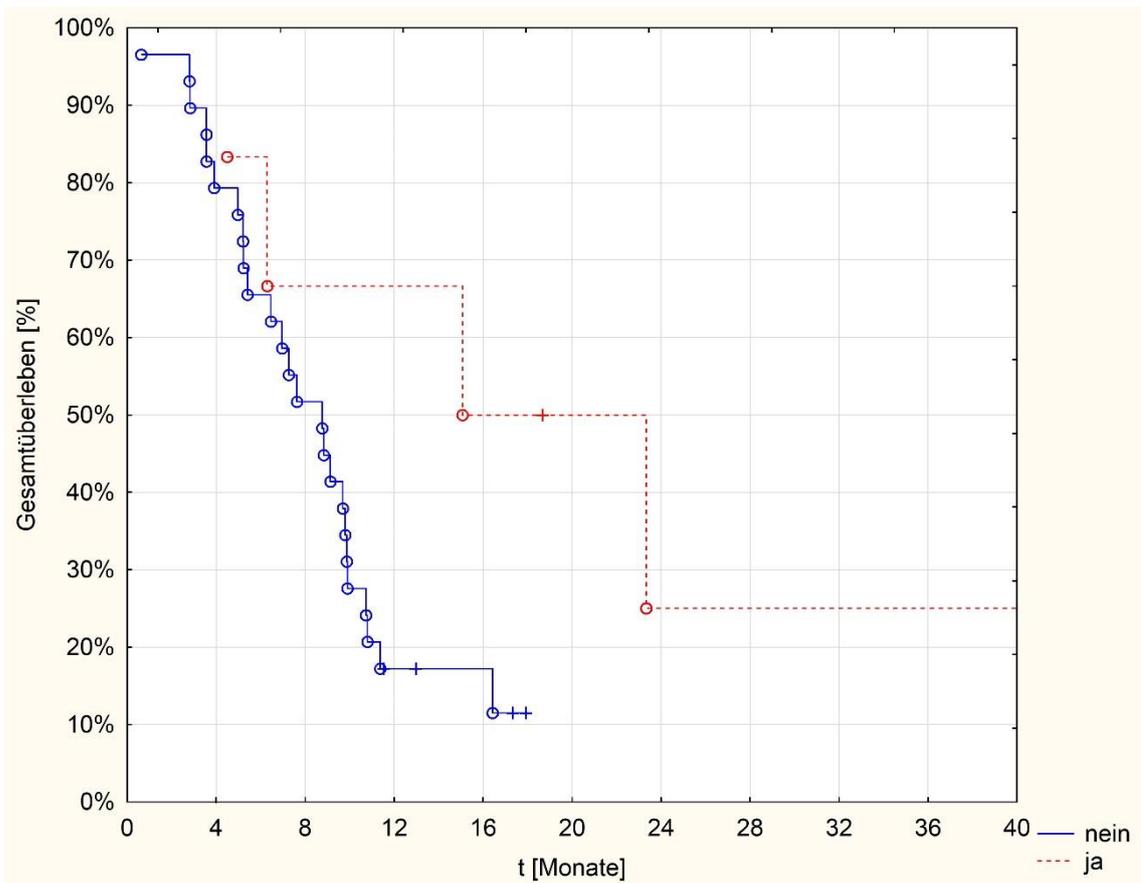


Abb. 15 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit erneuter operativer Therapien nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie (Median für nein: 8,8 Monate; Median für ja: 16,9 Monate; $p=0,12877$)

Betrachtet man die Gesamtzahl an operativen Eingriffen, so werden auch hier Unterschiede im Überleben sichtbar. Patienten mit insgesamt einem operativen Eingriff überlebten 7,0 Monate, Patienten mit zwei Eingriffen 9,0 Monate und Patienten mit drei OP's sogar 10,8 Monate. In einem Fall wurden insgesamt vier Operationen durchgeführt. Hier war eine Überlebenszeit von 16,4 Monaten festzustellen.

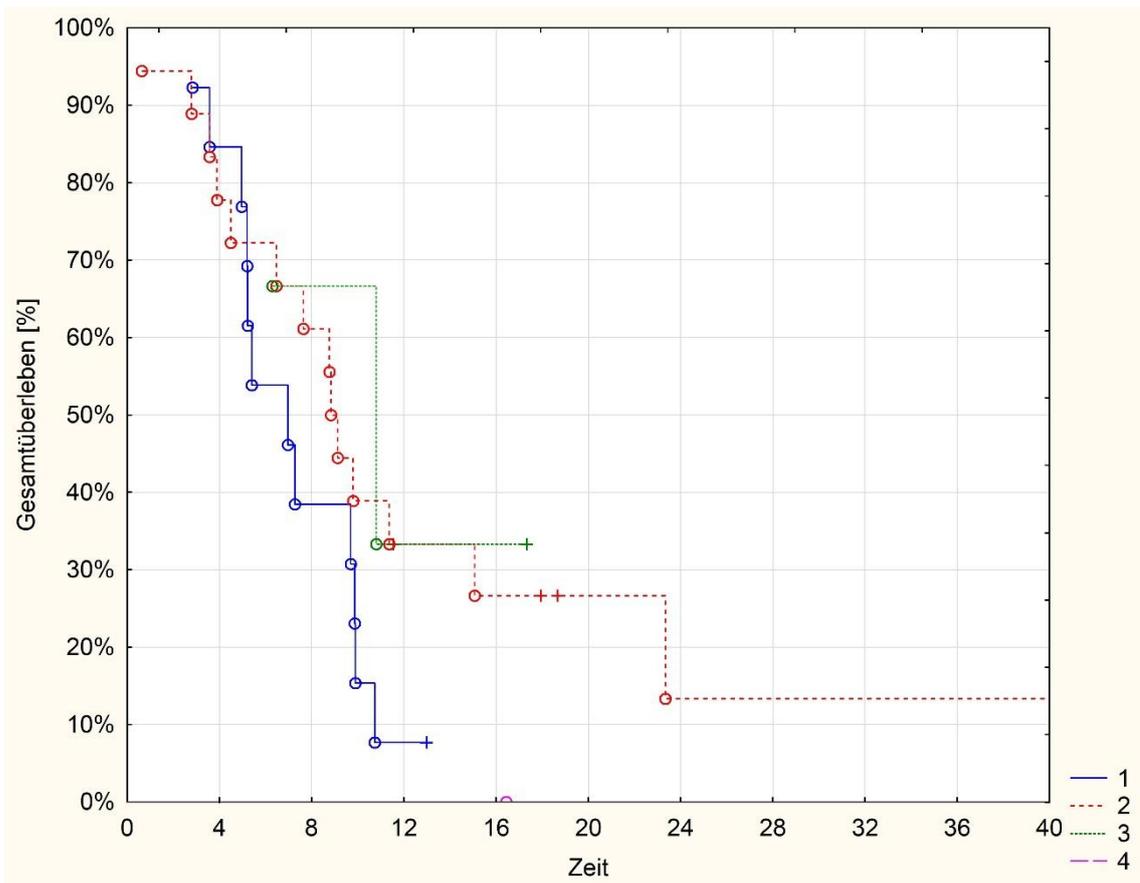


Abb. 16 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der Anzahl insgesamt durchgeführter operativer Therapien (Median für 1: 7,0 Monate; Median für 2: 9,0 Monate; Median für 3: 10,8 Monate; Wert für 4: 16,4 Monate; $p = 0,3701$)

4.3.6 Überleben abhängig von Chemotherapie

Als letzte Therapieoption wurde die Durchführung einer Chemotherapie initial als auch im Rezidivfall vor der HFSRT betrachtet. Bei der initial verabreichten Chemotherapie wurden drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 erhielt Temodal[®] (Normal-Schema) als Chemotherapeutikum und Gruppe 2 Nitrosoharnstoffe. Gruppe 3 erhielt initial keine Chemotherapie. Die Gruppe, die eine Behandlung mit Temodal[®] erhielt zeigte ein medianes Überleben nach HFSRT von 8,8 Monaten. Die mit Nitrosoharnstoffen therapierten Patienten hingegen überlebten im Mittel nur 4,7 Monate nach HFSRT. Die Patienten, die initial keine Chemotherapie erhielten, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 16,4 Monaten auf. Die Überlebenskurven sind in Abb. 16 dargestellt.

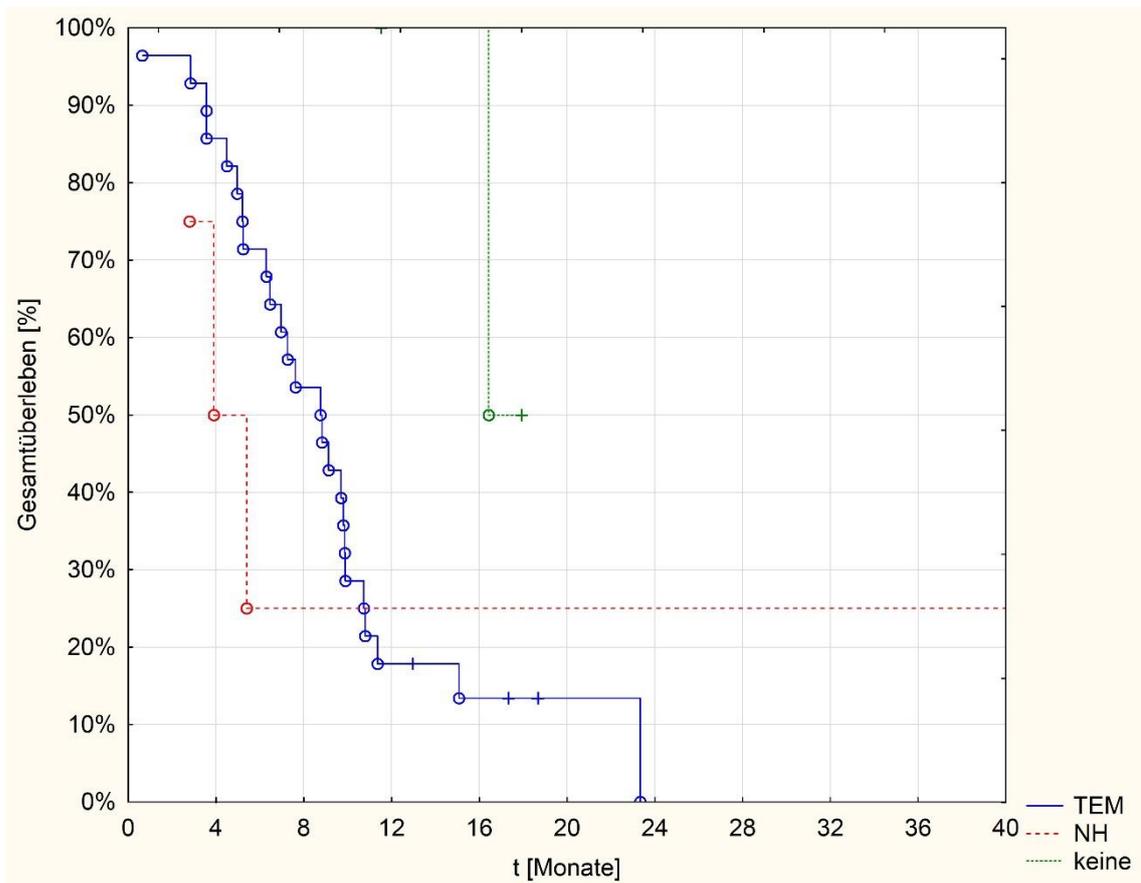


Abb. 17 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der initial verabreichten Chemotherapie (Median für TEM: 8,8 Monate; Median für NH: 4,7 Monate; Median für keine: 16,4 Monate; $p=0,05624$)

Des Weiteren wurde die Behandlung mittels Chemotherapie in der Rezidivsituation betrachtet. Hierzu wurde die Population in fünf Untergruppen eingeteilt. Gruppe 1 bekam Temodal® als Normal- Schema verabreicht, Gruppe 2 Temodal® als Hochdosis- Schema. Gruppe 3 erhielt Nitrosoharnstoffe, Gruppe 4 eine Chemotherapie nach dem PCV- Schema und Gruppe 5 keine Chemotherapie. In Abb. 17 ist das Überleben der einzelnen Gruppen nach HFSRT dargestellt. Gruppe 1 zeigte ein medianes Überleben von 7,5 Monaten. Die Gruppe, die Temodal® als Hochdosis erhielt, zeigt hingegen eine Überlebenszeit von 9,1 Monaten im Median. Gruppe 3 weist auch hier wieder eine geringe Überlebenszeit von 3,5 Monaten auf. Ein Patient erhielt eine Chemotherapie nach dem PCV- Schema und überlebte 18 Monate nach HFSRT. Die Patienten, bei denen in der Rezidivsituation keine Chemotherapie durchgeführt wurde zeigten ein medianes Überleben von 9,7 Monaten.

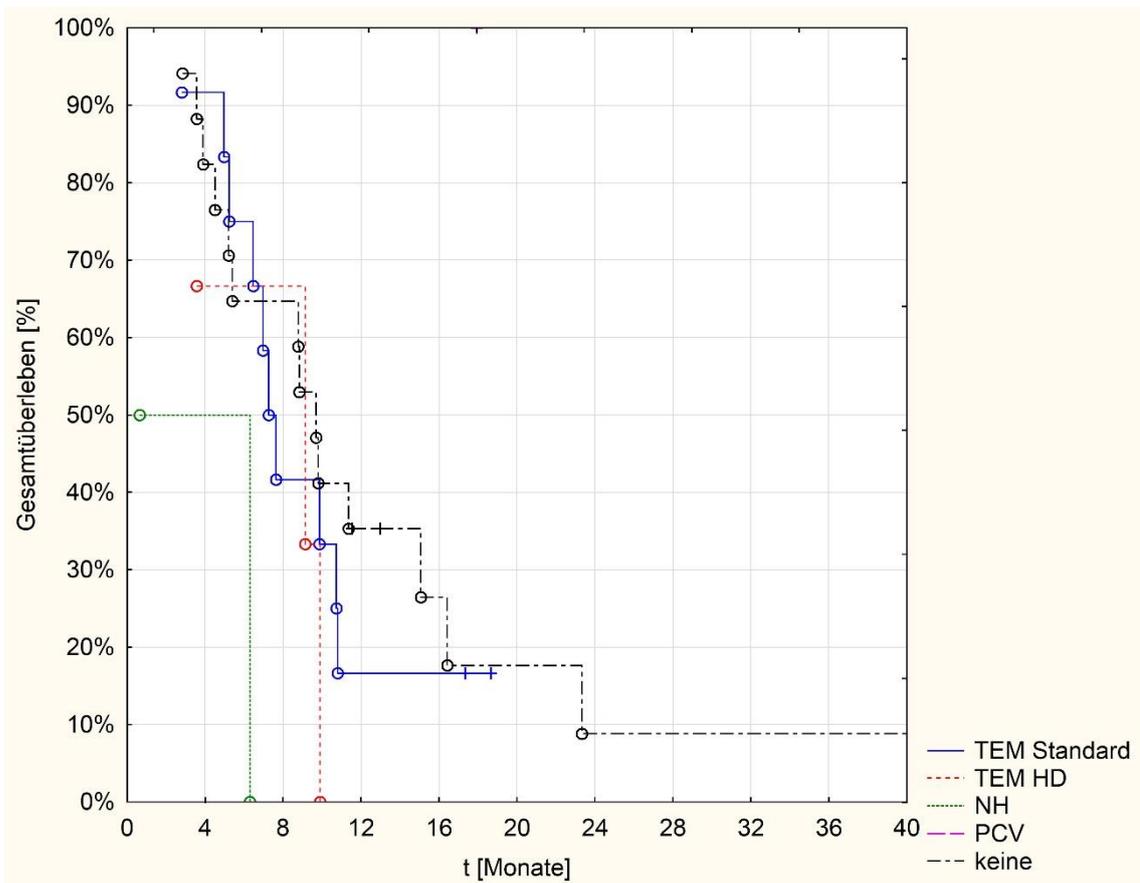


Abb. 18 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapie bei Rezidiv (Median für TEM Standard: 7,5 Monate; Median für TEM HD: 9,1 Monate; Median für NH: 3,5 Monate; Wert für PCV: 18,0 Monate; Median für keine: 9,7 Monate; $p=0,30398$)

Die Mehrzahl der Patienten ($n=26$) erhielt nach der HFSRT noch mind. eine Chemotherapie- Serie. In allen Fällen wurde diese mit Temodal[®], entweder als Normal-Schema oder Hochdosis- Schema durchgeführt. Patienten ohne weitere Chemotherapie zeigten das geringste Überleben (Median 3,9 Monate). Bei den Patienten, die eine weitere Temodal[®]- Therapie erhielten, wurde eine Überlebenszeit von 9,1 Monaten beobachtet. Eine weitere Erhöhung der Überlebenszeit auf 10,3 Monate war bei den Patienten zu sehen, die zwei weitere Serien Chemotherapie erhielten. Ein Patient bekam insgesamt drei nachfolgende Chemotherapie- Serien. Er überlebte 16,4 Monate nach HFSRT.

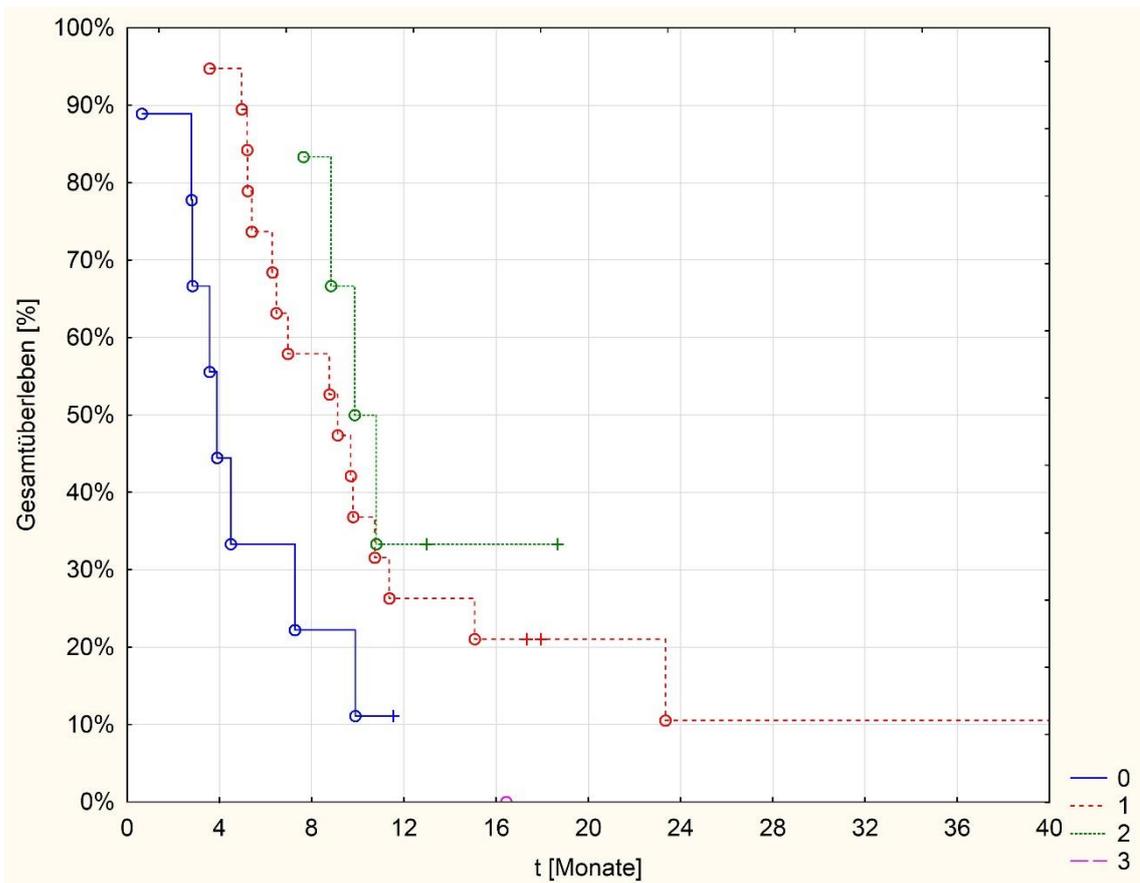


Abb. 19 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der nach HFSRT verabreichten Chemotherapie- Serien (Median für 0: 3,9 Monate; Median für 1: 9,1 Monate; Median für 2: 10,3 Monate; Wert für 3: 16,4 Monate; $p= 0,03393$)

Es wurde zudem nicht nur die Anzahl weiterer Chemotherapien betrachtet, sondern auch das Überleben hinsichtlich der Art des Wirkstoffes und der Dosis, mit der dieser verabreicht wurde. Ein medianes Überleben von 11,4 Monaten nach HFSRT war bei den Patienten zu beobachten, die eine Temodal®- Therapie im Normaldosis- Schema erhielten. Die andere Gruppe, die mit einem Hochdosis- Schema des gleichen Wirkstoffes therapiert wurde, zeigte eine Überlebenszeit von 9,7 Monaten. Patienten ohne weitere Chemotherapie überlebten im Median 3,9 Monate.

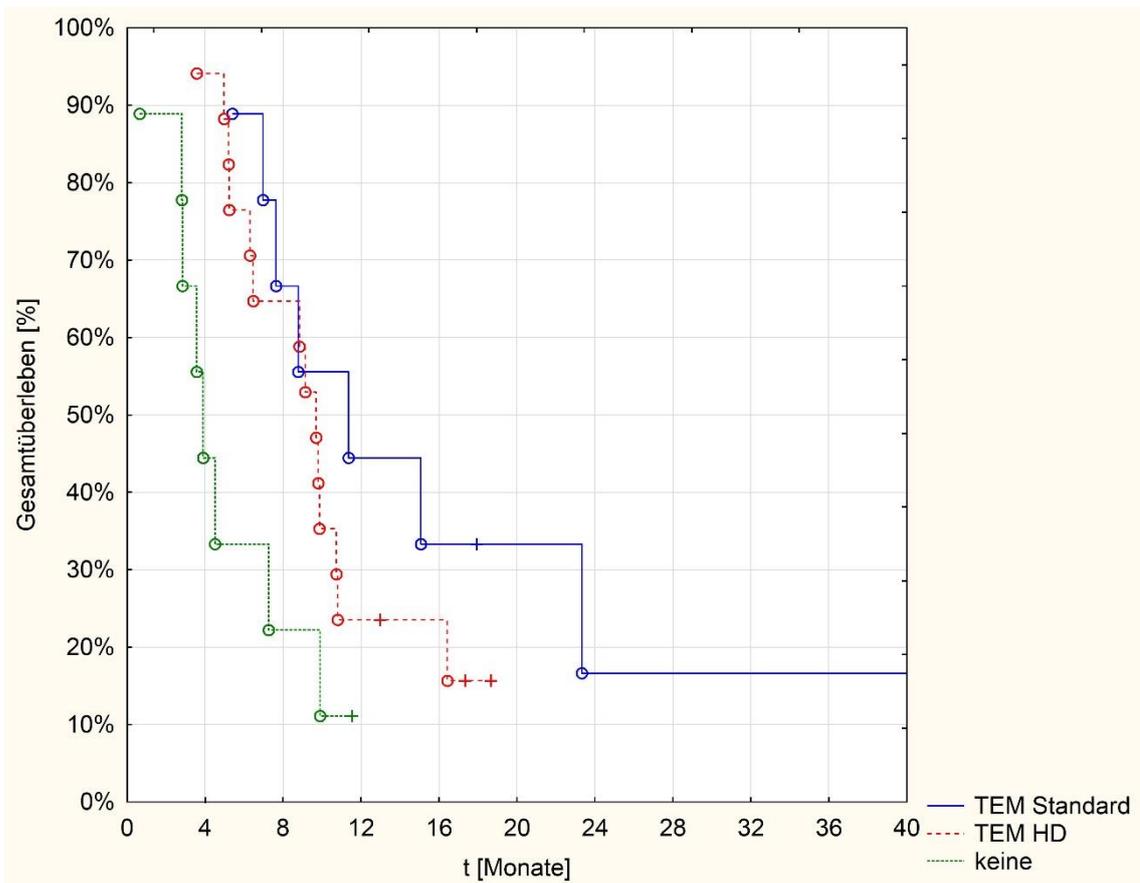


Abb. 20 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der Dosis des verabreichten Wirkstoffes der nach HFSRT veranlassten Chemotherapie (Median für TEM Standard: 11,4 Monate; Median für TEM HD: 9,7 Monate; Median für keine: 3,9 Monate; $p=0,02075$)

4.4 Progressions-/ rezidivfreie Zeit

Nicht bei allen Patienten war ein vollständiges Follow Up möglich. Zum einen war dies durch eine fehlende Compliance einiger weniger Patienten bedingt, wodurch nur unregelmäßige oder zum Teil auch keine bildgebenden Kontrollen erfolgten. Wurde eine regelmäßige Kontrolle mittels CT oder MRT durchgeführt, so war wie eingangs beschrieben nicht immer eindeutig zwischen einer Strahlennekrose oder einem Rezidiv bzw. Progress zu unterscheiden. Daher wurden nur die Fälle betrachtet, bei denen eine eindeutige positive Aussage bzgl. eines Rezidivs oder Progresses gestellt wurde. Dies traf bei 29 Patienten zu. Die minimale Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs/Progresses betrug 0,8 Monate, die maximale Zeit 7,4 Monate. Der Medianwert betrug 3,8 Monate.

5 Diskussion

5.1 Die Rolle der HFSRT beim Rezidiv maligner Gliome

Wie eingangs beschrieben, stellen maligne Gliome WHO °III und °IV eine seltene Subgruppe aller malignen Erkrankungen dar. Unter den neuroepithelialen Tumoren jedoch machen sie etwa die Hälfte aus [1]. Dieser Tumorentität gilt aufgrund des hohen Malignitäts- und Mortalitätsgrad ein besonderes Interesse v.a. hinsichtlich möglicher palliativer und auch kurativer Therapien. Da die Bestrahlung einen wichtigen Teil der drei Haupttherapieansätze darstellt, wurde diese in der vorliegenden Arbeit neben den operativen Therapien und der Chemotherapie gesondert betrachtet. Seit geraumer Zeit gibt es die Möglichkeit, bei Auftreten eines Gliom- Rezidivs das Gebiet hypofraktioniert und stereotaktisch zu bestrahlen. Bei geringen Nebenwirkungen zeichnet sich diese u.a. durch eine kurze Behandlungszeit aus. Daher stellt sich die Frage, ob durch diese gut verträgliche Therapiemöglichkeit eine Verlängerung der Überlebenszeit und der rezidiv- bzw. progressionsfreien Zeit zu erzielen ist. Und falls ja, sind Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit verschiedener Variablen wie Patienten- oder Therapiecharakteristika zu beobachten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patientencharakteristika

Zunächst wurden das Patientenalter sowie die Geschlechtsverteilung erhoben. Die Geschlechtsverteilung von 12 weiblichen und 23 männlichen Fällen zeigte ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 1,9:1. Dies entsprach annähernd dem in der Literatur angegebenen Wert von 1,2-1,6:1 [1], sowie dem Verhältnis, welches in anderen Studien beobachtet wurde [41-45]. Bezüglich der Altersverteilung war zu beobachten, dass der Medianwert der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Frauen 53 Jahre und bei Männern 54 Jahre betrug und diesbezüglich eine repräsentative Gruppe darstellte. Die in der Literatur angegebenen Werte für das durchschnittliche Erkrankungsalter liegen zwischen 40 und 60 Jahren [1]. Da innerhalb kurzer Zeit ein Rezidiv bzw. Progress auftrat, betrug der Medianwert des Alters bei Rezidivdiagnose

entsprechend 55,5 Jahre, was sich wiederum mit anderen Studien deckte [38, 41, 42, 44].

Die Fälle, die bei Auftreten des Rezidivs noch eine adäquate Therapie bekamen, wiesen einen Karnofsky- Index von mindestens 60% auf. Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose vor der HFSRT betrug der Median des KI 80 % (Minimum 60%, Maximum 90%). In vergleichbaren Studien lag der KI in einem ähnlichen Bereich, in fast allen Fällen zumindest bei 60% [42, 43, 46].

Einen wichtigen Prognosefaktor stellt die histologische Graduierung des Tumors dar. In der Studienpopulation wies ein Patient initial ein Gliom WHO°I auf, zwei Patienten ein Gliom WHO°II. Bei neun Patienten konnte ein Gliom WHO°III und bei 23 Patienten ein Gliom WHO°IV diagnostiziert werden. Dies deckt sich auch mit Patientenpopulationen anderer Studien. So waren bei Henke et al. und Combs et al. eine ähnliche histologische Verteilung zu sehen [43, 44].

Betrachtet man die zuletzt erfasste Histologie, sah die Verteilung anders aus. Hier war nur noch ein Auftreten von Gliomen WHO°III (n=8) und WHO°IV (n=27), mit einem deutlichen Überwiegen des Glioblastom- Anteils festzustellen. Andere Studien zeigten eine ähnliche Verteilung. So wiesen z.B. bei Baumert et al. zwei Patienten ein Gliom WHO°III und 15 Patienten ein Gliom WHO°IV auf [45]. Auch die Studie von Fogh et al. schloss 42 Patienten mit einem Gliom WHO°III und 105 Patienten mit einem Gliom WHO°IV ein [38]. Auch Henke et al. zeigte solch ein Verteilungsmuster mit 29 WHO °IV Tumoren und zwei WHO°III Tumoren [43].

Weiterhin wurde die Anzahl der Rezidive vor HFSRT erfasst. In dieser Studie hatten 29 Patienten ein Rezidiv, fünf Patienten zwei und ein Patient drei Rezidive vor HFSRT. Bezüglich der Rezidivanzahl vor HFSRT ist nur wenig vergleichbares Material zu finden, da die meisten Studien dies nicht explizit betrachtet haben. In unserer Studie zeigten nur 17,2 % mehrere Rezidive in der Vorgeschichte.

5.3.2 Überleben hinsichtlich Patientencharakteristika

Von den 35 betrachteten Fällen lebten zum Ende der Datenerfassung noch sechs Patienten. 29 Patienten verstarben in der Beobachtungszeit. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,8 Monate. Andere Studien mit einem vergleichbaren Setting kamen auf ähnliche Ergebnisse. Scholtyssek et al. untersuchten eine ähnliche Patientenpopulation, die auch eine HFSRT erhielten, jedoch mit einer medianen GD von 36 Gy und beobachteten ein OS von 7,7 Monaten [41]. In einer Studie von Henke et al.

zeigte sich bei 31 Patienten mit HFSRT mit einer GD von durchschnittlich 20Gy ein mittleres OS von 10, 2 Monaten [43]. Studien mit einer größeren Patientenpopulation lieferten zum Teil noch bessere Ergebnisse. So konnte z.B. Fogh et al. ein medianes OS von 11 Monaten nach HFSRT mit einer medianen GD von 35 Gy feststellen [38]. Fokas et al. fanden ein medianes OS von 9 Monaten [42]. Unsere Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens reihen sich demnach in die Bandbreite der Ergebnisse vorangegangener Studien ein und sind somit als repräsentativ einzuschätzen.

Betrachtet man das Überleben hinsichtlich des Geschlechts, so überlebten die Frauen 9,1 Monate und die Männer 8,0 Monate nach HFSRT. In der Literatur finden sich Studien, die einen Überlebensvorteil sowohl bei Männern als auch bei Frauen nachweisen [47-49]. Die meisten Autoren konnten jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Überlebenszeiten feststellen [50-52]. Das Patientenalter hat grundsätzlich einen prognostischen Wert. So zeigten in unserer Studie Patienten, die über 55,5 Jahre waren ein medianes OS von 7,2 Monaten, jüngere Patienten hingegen ein OS von 8,8 Monaten. Jüngere Patienten überlebten also tendenziell länger. Vorangegangene Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So fand z.B. eine Studie von Scholtyssek et al. mit 64 Patienten ein medianes OS bei Patienten < 50 Jahren von 9,4 Monaten und bei älteren Patienten von nur 5,8 Monaten [41]. Somit decken sich unsere Ergebnisse in diesem Fall mit denen anderer Studien.

Als letztes Patientencharakteristikum wurde der KI betrachtet. Patienten mit einem höheren KI zeigten ein besseres Überleben. Bei einem KI von >80% zu Beginn der HFSRT wurde ein Überleben von 9,0 Monaten beobachtet. Patienten mit einem niedrigeren KI überlebten 7,3 Monate. Auch dies deckt sich mit Literaturangaben, in denen der KI als prognostischer Marker betrachtet wurde. Auch Scholtyssek et al. fanden ein geringeres Überleben bei Patienten mit einem KI <70% heraus (5,0 Monate). Patienten mit einem höheren KI zeigten hier ein medianes OS von 8,1 Monaten [41]. Ebenso beschrieben Fokas et al. dass ein KI von über 70% zu einem signifikant längerem Überleben führte [42]. Dies bestätigt die ursprüngliche Annahme, dass der Wert des KI im positiven Verhältnis zum Überleben nach HFSRT steht.

Betrachtet man das Überleben hinsichtlich der histologischen Graduierung, so stellten sich hier deutliche Unterschiede dar. Die zuletzt gewonnenen Histologien zeigten nur noch Gliome WHO°III und WHO°IV. Patienten mit einem Glioblastom wiesen ein medianes OS von 8,8 Monaten, Patienten mit einem Gliom WHO°III ein medianes OS von 10,7 Monaten auf. Ähnliche Ergebnisse konnten in anderen Studien gezeigt werden. Hierdurch wird die Aggressivität des Glioblastom im Vergleich zu anderen Gliomen deutlich. Scholtyssek et al. beobachteten in ihrer Studie ein medianes OS von 7,4

Monaten beim GBM und 11,2 Monate bei Gliomen WHO°III. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie von Fogh et al. mit einem medianen OS von 8 Monaten für das GBM und 11 Monaten für Gliome WHO°III [38]. Der histologische Tumorgrad stellt also eindeutig einen prognostischen Faktor dar.

5.3.3 Überleben hinsichtlich Bestrahlungscharakteristika

Weiterhin konnte das Überleben in Bezug auf die bei HFSRT verabreichte GD sowie dem PTV betrachtet werden. Generell stellt die HFSRT mittlerweile ein wichtiges therapeutisches Werkzeug bei der Behandlung von Gliomrezidiven dar. Sie ist zurzeit nicht aus dem multimodalen Therapieansatz wegzudenken. Es ist beschrieben, dass erst ab einer kumulativen Dosis von >100 Gy lokal ein Nekroserisiko besteht, wobei auch höhere Einzeldosen dieses Risiko nicht steigern [53]. Höhere Strahlendosen führen eher zu einer toxischen Wirkung als zu einem zusätzlichen Effekt hinsichtlich der Tumorzerstörung. Da die Patienten in der primären Bestrahlung max. 60 Gy ausgesetzt waren, war eine Re-Bestrahlung in allen Fällen vertretbar. Allerdings waren Unterschiede im Überleben abhängig von der GD zu beobachten. In unserer Studie zeigten Patienten mit einer GD >30 Gy bei HFSRT ein medianes OS von 6,9 Monaten. Patienten mit einer geringeren GD hatten ein medianes OS von 9,9 Monaten. In anderen Studien konnte jedoch eher das Gegenteil gezeigt werden. So zeigte eine Studie mit 19 Patienten ein medianes OS bei Patienten mit einer GD von < 30Gy bei HFSRT von 7,4 Monaten im Gegensatz zu Patienten mit einer höheren GD (OS 11,1 Monate) [54]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie von Fogh et al. die das mediane OS von Patienten mit einer GD bis zu 35 Gy (10 Monate) mit denen einer höheren GD verglich (11 Monate) [38]. Das Ergebnis unserer Studie könnte somit mit der relativ kleinen Fallzahl zusammenhängen. Zudem war das Ergebnis nicht signifikant.

Als weiteres Kriterium der Bestrahlung wurde das PTV betrachtet. Hier konnte ebenfalls ein Überlebensunterschied beobachtet werden. So zeigten Patienten mit einem PTV bis 35,8ml ein medianes OS von 9,9 Monaten. Patienten mit einem größeren PTV starben in der Regel eher (medianes OS von 6,4 Monaten). Zum selben Ergebnis kamen auch andere Studien. So konnten z.B. Henke et al. zeigen, dass das mediane OS für Patienten mit einem PTV < 30 ml ein medianes OS von 25,2 Monate aufwies. Patienten mit einem größeren PTV hatten ein OS von 9,7 Monaten [43]. Das PTV bei HFSRT stellt also ebenfalls einen prognostischen Marker dar.

5.3.4 Überleben hinsichtlich nochmaliger operativer Therapien

Betrachtet man das Überleben hinsichtlich weiterer nach der HFSRT durchgeführter Therapien, so sah man in unserer Studie auch hier Unterschiede. Sechs Patienten erhielten nochmals einen operativen Eingriff und wiesen ein medianes OS von 16,9 Monaten auf. Patienten ohne weitere OP hatten ein medianes OS von 8,8 Monaten. Dieser Überlebensvorteil könnte darauf beruhen, dass Patienten bei denen eine nochmalige OP möglich war, zunächst einen guten AZ und zudem eine günstige Tumorkonstellation mit guter Lokalisation und Größenbegrenzung aufwiesen. Da die operative Therapie immer noch eine der wichtigsten Möglichkeiten zur Behandlung des Gliomrezidivs darstellt, kann hierdurch eine Verlängerung des OS erzielt werden.

5.3.5 Überleben hinsichtlich nochmaliger Chemotherapie

Eine weitere Therapiemöglichkeit nach HFSRT besteht in der Gabe einer Chemotherapie. Diese wurde in unserem Kollektiv mit Temodal® als Normalschema oder Hochdosisschema durchgeführt. Patienten, die nochmals eine Chemotherapie erhielten, zeigten ein medianes OS von 9,1 Monaten. Ohne diese lag das mediane OS nur bei 3,9 Monaten. Patienten, die sogar zwei Chemotherapieserien erhielten, lebten noch 10,3 Monate. Ein Patient mit drei Serien überlebte 16,4 Monate. Die Gabe einer nochmaligen Chemotherapie verlängerte das Überleben unseres Patientenkollektivs also relevant. In anderen Studien war tendenziell ein ähnlicher Effekt zu beobachten. So zeigte eine Studie mit 19 Patienten ein weniger stark ausgeprägtes Ergebnis. Patienten mit nochmaliger Chemotherapie hatten ein medianes OS von 9,3 Monaten. Patienten ohne Chemotherapie nach HFSRT überlebten 8,9 Monate [54]. Eine Studie mit 64 Patienten zeigte ein stärker ausgeprägtes Ergebnis. Hier hatten Patienten mit Chemotherapie nach HFSRT (in diesem Falle nur mit Temodal®, wie auch in unserem Kollektiv) ein medianes OS von sogar 27 Monaten. Im Gegensatz hierzu zeigten Patienten ohne weitere Chemotherapie ein medianes OS von 6,6 Monaten [41]. Die Gabe einer weiteren Chemotherapie hat somit ebenfalls einen großen Einfluss auf das Überleben nach HFSRT. Sie stellt demnach als systemische Therapie im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts beim Gliomrezidiv eine wichtige therapeutische Option dar. Temodal® gilt mittlerweile als Therapie der Wahl in der Behandlung rezidivierender maligner Gliome und zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika [2, 55].

Einen letzten wichtigen Betrachtungspunkt stellt die progressions- bzw. rezidivfreie Zeit nach HFSRT dar. Mit dem Auftreten eines erneuten Rezidivs ist auch nach adäquater

Therapie des Gliomrezidivs bereits nach sehr kurzer Zeit zu rechnen. Daher sind Verlängerungen der rezidivfreien Zeit von einigen Wochen bzw. Monaten schon von großer Bedeutung. In unserer Studie konnte eine mediane PTT von 3,8 Monaten festgestellt werden (Minimum 0,8 Monate, Maximum 7,4 Monate). Vergleicht man dieses Ergebnis mit anderen Studien, so ist bei uns eine leicht geringere PTT zu verzeichnen. So erzielten z.B. Scholtyssek et al. 4,3 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs/ einer Progression [41]. Minniti et al. beschrieben eine progressionsfreie Zeit von median sechs Monaten [46].

5.3 Limitation

Zunächst ist zu betonen, dass die Grundlage der Studie eine reine Analyse retrospektiver Daten war und somit eine wesentlich geringere Aussagekraft als bspw. bei einer randomisierten prospektiven Studie besteht. Zudem stammen die Daten nur von einem Standort. Somit ist auch hier die Aussagekraft geringer einzuschätzen, als bei Multicenterstudien. Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist sicherlich die eingeschränkte Größe des Patientenkollektivs. Gliome stellen bezogen auf alle malignen Erkrankungen immer noch eine Seltenheit dar. Daher muss man die vorliegende Fallzahl relativ im Verhältnis zu den behandelten Patienten sehen. Pro Jahr erkranken in Deutschland etwas über 2000 Menschen an einem Glioblastom und ca. 5000 an einem Astrozytom [1, 10]. Ein Teil dieser Fälle erhält in vollem Umfang die oben beschriebenen Therapien. Aufgrund des relativ schlechten Outcomes gibt es jedoch auch Patienten, die eine Therapie primär ablehnen bzw. Patienten, die durch ihren schlechten Allgemeinzustand keiner oder nur einer supportiven/palliativen Therapie zugänglich sind. In dieser Arbeit wurden nur die Patienten betrachtet, die nach der Primärtherapie ein Rezidiv bzw. einen Progress bekamen und einer HFSRT zugeführt wurden. Aufgrund der hohen Mortalität verstarb ein Teil der Patienten, bevor eine HFSRT bei Rezidiv/Progress in Betracht gezogen werden konnte. Daraus leitet sich die geringe Fallzahl ab. Ein adäquates Follow Up der Patienten nach HFSRT gestaltete sich zum Teil schwierig. In einigen Fällen wurden aufgrund mangelnder Compliance wegen des schlechten Outcomes oder auch unzureichendem AZ keine oder nur wenige Kontrolluntersuchungen wahrgenommen. Somit konnte bei manchen Patienten der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs oder Progresses nicht oder nur ungenau festgestellt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind generelle Aussagen nur bedingt möglich. Allerdings sind Trends erkennbar und in einigen Fällen auch signifikante Aussagen zu treffen. Trotzdem trägt die Arbeit wichtige Daten zur Forschung dieser

seltener Erkrankung bei, welche evtl. später in Metaanalysen zusammenhängend mit Ergebnissen anderer Arbeiten betrachtet werden können. Verglichen mit anderen Studien ist letztlich der relativ lange Beobachtungszeitraum zu erwähnen.

5.5 Ausblick

Maligne Gliome sind und bleiben Tumorentitäten mit hohen Malignitäts- und Mortalitätseigenschaften, deren adäquate Behandlung eine Herausforderung darstellt. Es ist noch nicht gelungen, die Pathogenese dieser Erkrankungen vollständig zu verstehen. Es ist jedoch bekannt, dass maligne Gliome keine lokale, sondern eine systemische Erkrankung des Körpers sind. Die einzelnen Therapiemöglichkeiten sind von großer Bedeutung. Jedoch sind diese allein nicht ausreichend wirksam. Die zurzeit bestmögliche Therapie stellt ein multimodales Behandlungskonzept aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie dar. Diese sind momentan nicht aus der Therapie rezidivierter maligner Gliome wegzudenken. In Zukunft könnte die Kombination neuer Behandlungsmethoden mit dem zurzeit verwendeten multimodalen Konzept stehen. Die gut bekannten Therapieoptionen können zudem auch noch verbessert und weiterentwickelt werden. Somit kann auf lokaler Ebene zum einen das Operationsverfahren ausgebaut werden (im Sinne von besserem Resektionsgrad sowie Vermeidung einer Tumorverschleppung etc.). Auch andere Bestrahlungskonzepte mit Änderung der Dosierungen, Fraktionierungen, Gesamtdosen werden ausprobiert um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Als systemische Therapie bleibt die Chemotherapie Mittel der Wahl. Mit der Entwicklung von Temodal[®] wurde ein großer Schritt in der Behandlung maligner Gliome gemacht. Auch hier sind Verbesserungen durch Veränderungen der Dosierungsschemata denkbar.

In der aktuellen Literatur gibt es zudem Ansätze, Bevacizumab als Endothelproliferationsinhibitor mit anderen Chemotherapeutika und der Strahlentherapie zu kombinieren. Hinsichtlich dieses Therapieansatzes bei rezidiviertem Glioblastom findet sich z.B. folgende Arbeit [56]. Hier fanden die Autoren eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls sowie bildgebend eine gesteigerte Tumorregression. Aussagen zum Einfluss von Bevacizumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Rezidivpatienten konnten nicht getroffen werden. Hier waren die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie ausstehend. Einig waren sich die meisten Autoren, die Patientin streng zu selektieren, da es Hinweise gab, dass die Kombination mit Bevacizumab das Risiko von Blutungen und Wundheilungsstörungen erhöhte [57]. Bevacizumab kombiniert mit Irinotecan führte als „Secondline-treatment“ zudem zu

relevanten toxischen Nebenwirkungen ohne einen Einfluss auf das Gesamtüberleben verglichen mit der Kontrollgruppe zu haben [58]. Hier wurden allerdings lediglich 16 Patienten retrospektiv betrachtet. Eine Arbeit mit einem deutlich größeren und zudem randomisierten Patientenkollektiv verglich Bevacizumab und Strahlentherapie mit Temodal bei neudiagnostizierten Gliomen. Chinot und Kollegen untersuchten insgesamt 921 Patienten. Die Autoren konnten hier ein verlängertes progressionsfreies Intervall in der Bevacizumab-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe herausarbeiten (10,6 vs. 6,2 Monate) [59]. Allerdings konnten die Autoren auch in dieser Studie keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen. Es fand sich jedoch ein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten. Doch auch hier kam es in der Bevacizumab-Gruppe zu mehr relevanten Nebenwirkungen. Zusammenfassend lässt sich nach bisherigem Literaturstand feststellen, dass Bevacizumab eine neue Behandlungskomponente in der multimodalen Therapie höhermaligner Gliome darstellen könnte. Diesbezüglich bleiben die noch ausstehenden Daten einiger laufender Studien abzuwarten. Patienten sollten bei nachgewiesenem höheren Nebenwirkungsprofil nach strengen Kriterien ausgesucht werden.

6 Zusammenfassung

Maligne Gliome stellen eine seltene Tumorentität dar. Wegen ihrer derzeit noch infausten Prognose gilt den Behandlungskonzepten jedoch besonderes Augenmerk. Die Behandlung bei Erstdiagnose umfasst vor allem ein multimodales Therapiekonzept aus Operation, Strahlen- und Chemotherapie. Neue zusätzliche Therapiemöglichkeiten werden untersucht. Da es in der überwiegenden Zahl der Fälle nach kurzer Zeit zu einem Rezidiv kommt, stellt besonders die Therapie in der Rezidivsituation eine Herausforderung dar.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Therapieergebnisse hinsichtlich Überleben und progressionsfreier Zeit bei Patienten mit rezidiviertem malignen Gliom III° und IV° nach WHO nach Durchführung einer hypofraktionierten stereotaktischen Re-Bestrahlung (HFSRT) zu betrachten. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit der dazu vorhandenen Literatur verglichen. Ein Vorteil der HFSRT ist, dass unter Schonung des gesunden Gewebes und hochsensibler Risikoorgane eine optimale Zielführung im Tumorgebiet erreicht wird. Ein Auftreten unerwünschter Wirkungen wird hierbei selten beobachtet. Weiterhin wurde die Überlebenszeit nach HFSRT in Abhängigkeit verschiedener Patienten- und Therapiecharakteristika betrachtet.

In einem definierten Zeitraum von Januar 2002 bis Juli 2011 wurden alle Patienten erfasst, die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine HFSRT bei rezidiviertem malignen Gliom III° oder IV° nach WHO erhielten.

Insgesamt wurden 35 Patienten beobachtet, wovon 34,3% (n=12) weiblich und 65,7% (n=23) männlich waren. Das mediane Alter bei HFSRT betrug 56 Jahre. Die Symptomatik, welche zur Diagnose führte, zeigte sich in den meisten Fällen als Kopfschmerz, Krampfanfall, Ausfall im Bereich Sensibilität oder Motorik und als Persönlichkeitsveränderung. Häufig trat ein Symptomkomplex auf.

Bei der HFSRT wurden verschiedene Therapiekonzepte verwendet. Es wurden Gesamtdosen von 20 bis 39 Gy in 5 bis 13 Fraktionen verabreicht. Das PTV betrug im Median 35,8ml (8,9ml bis 147,2ml). Zumeist traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Einige wenige Patienten klagten jedoch über Müdigkeit und Nausea. Vor der HFSRT erhielten alle Patienten mindestens einen operativen Eingriff. Ebenso wurde bei der Mehrzahl der Patienten (97,1%, n=34) eine Chemotherapie im Vorfeld durchgeführt, zumeist mit Temozolomid.

Hinsichtlich der Nachbeobachtung konnte ein medianes Überleben der gesamten Patientenpopulation von 8,8 Monaten erhoben werden. Zum Ende der Datenerfassung lebten noch 6 Patienten, 29 waren verstorben.

Betrachtet man das Überleben in Abhängigkeit verschiedener Patientencharakteristika, so konnten folgende Unterschiede herausgearbeitet werden. Frauen überlebten im Median 9,1 Monate nach HFSRT, Männer hingegen nur 8,0 Monate ($p=0,09614$). Patienten über 56 Jahre zeigten ein medianes Überleben nach HFSRT von 7,2 Monaten. Bei jüngeren Patienten lag dieses bei 8,8 Monaten ($p=0,68507$). Im Allgemeinen war bei höherem Tumorgrad eine geringere Überlebenszeit zu beobachten.

Bezogen auf Therapiecharakteristika konnten folgende Unterschiede im Überleben nach HFSRT gezeigt werden. Signifikant war ein Überlebensvorteil bei Patienten mit einem PTV bei HFSRT kleiner oder gleich 35,8 ml. Diese überlebten im Median 9,9 Monate nach HFSRT, Patienten mit einem größeren PTV 6,4 Monate ($p=0,024$). Wurden Patienten nochmals operiert, so überlebten diese im Median 16,9 Monate, Patienten ohne einen weiteren operativen Eingriff 8,8 Monate ($p=0,12877$). Ein weiterer Überlebensvorteil wurde bei nochmaliger Durchführung einer Chemotherapie nach HFSRT beobachtet. So überlebten Patienten ohne weitere Chemotherapie im Median 3,9 Monate. Patienten erhielten nach HFSRT maximal drei Chemotherapie-Serien und überlebten im Median 16,4 Monate ($p=0,03393$). Zuletzt wurde die rezidiv- bzw. progressionsfreie Zeit nach HFSRT erhoben. Diese betrug im Median 3,8 Monate.

In Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich festhalten, dass die Graduierung des Tumors bei Erstdiagnose als auch in der Rezidivsituation ein wichtiger Prognosefaktor ist. Ebenso sind Alter und Allgemeinbefinden der Patienten von Relevanz. Weiterhin ist das PTV bei HFSRT prognoseentscheidend. Darüber hinaus korrelierte die Anzahl der nach HFSRT durchgeführten operativen Eingriffe und Chemotherapie-Serien positiv mit dem medianen Überleben.

7 Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology* 2013, 15 Suppl 2:ii1-56.
2. S2k Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Registernr.: 030/099; AWMF online
3. Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987, 59(9):1617-1625.
4. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *Journal of neurosurgery* 1998, 88(1):1-10.
5. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, Farina R, Farinotti M, Fariselli L, Finocchiaro G et al: Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-oncology* 2008, 10(1):79-87.
6. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK: The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2002, 61(3):215-225; discussion 226-219.
7. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery* 2001, 95(2):190-198.
8. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blomer U: Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surgical neurology* 2005, 63(2):162-169; discussion 169.

9. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, Hahn WC, Ligon KL, Louis DN, Brennan C et al: Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & development* 2007, 21(21):2683-2710.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 2007, 114(2):97-109.
11. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY: Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003, 361(9354):323-331.
12. Ohgaki H, Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2005, 64(6):479-489.
13. Kleihues P, Ohgaki H: Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncology* 1999, 1(1):44-51.
14. Ohgaki H, Kleihues P: Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology* 2007, 170(5):1445-1453.
15. Buhl R, Barth H, Hugo HH, Hutzelmann A, Mehdorn HM: Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme. *Acta neurochirurgica* 1998, 140(10):1001-1005.
16. Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, Fike JR, Israel MA, Kun LE, Levin VA, Marton LJ, Packer RJ, Pegg AE et al: Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. *Journal of neuro-oncology* 1993, 16(3):243-272.
17. DeAngelis LM: Brain tumors. *The New England journal of medicine* 2001, 344(2):114-123.
18. Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993, 43(9):1678-1683.

19. Wen PY, Kesari S: Malignant gliomas in adults. *The New England journal of medicine* 2008, 359(5):492-507.
20. Ten Haken RK, Thornton AF, Jr., Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, Kessler ML, McShan DL: A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1992, 25(2):121-133.
21. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A: Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *Journal of neuro-oncology* 1999, 44(3):275-281.
22. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ: Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Journal of neurosurgery* 1987, 66(6):865-874.
23. Zhou J, Tryggestad E, Wen Z, Lal B, Zhou T, Grossman R, Wang S, Yan K, Fu DX, Ford E et al: Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides. *Nature medicine* 2011, 17(1):130-134.
24. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P: Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Annals of neurology* 1999, 46(2):183-188.
25. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002, 20(5):1375-1382.
26. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A et al: Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of neurosurgery* 2003, 99(3):467-473.

27. Sanai N, Berger MS: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008, 62(4):753-764; discussion 264-756.
28. Weller M: [Changes in survival by combined radio-chemotherapy]. *Krankenpflege Journal* 2004, 42(5-6):156.
29. Stupp R, Weber DC: The role of radio- and chemotherapy in glioblastoma. *Onkologie* 2005, 28(6-7):315-317.
30. Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME: Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Current neurology and neuroscience reports* 2005, 5(3):198-206.
31. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES: In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anti-cancer drugs* 1997, 8(1):92-97.
32. van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ: Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000, 47(3):779-784.
33. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2002, 64(3):259-273.
34. Wick W, Weller M: Classification and management of anaplastic gliomas. *Current opinion in neurology* 2009, 22(6):650-656.
35. Stummer W, Tonn JC: [How useful are microsurgical operations in the treatment concept for glioblastoma multiforme]. *MMW Fortschritte der Medizin* 2004, 146(14):28-30.
36. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C et al: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2004, 22(9):1583-1588.

37. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K: Temozolomide for high grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews 2008(4):CD007415.
38. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B et al: Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010, 28(18):3048-3053.
39. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M: PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neurology 2006, 66(4):587-589.
40. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K et al: Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010, 28(30):4601-4608.
41. Scholtyssek F, Zwiener I, Schlamann A, Seidel C, Meixensberger J, Bauer M, Hoffmann KT, Combs SE, von Bueren AO, Kortmann RD et al: Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort. Radiation oncology (London, England) 2013, 8(1):161.
42. Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhardt-Cabillic R: Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] 2009, 185(4):235-240.
43. Henke G, Paulsen F, Steinbach JP, Ganswindt U, Isijanov H, Kortmann RD, Bamberg M, Belka C: Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] 2009, 185(2):113-119.

44. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D: Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23(34):8863-8869.
45. Baumert BG, Lutterbach J, Bernays R, Davis JB, Heppner FL: Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003, 67(2):183-190.
46. Minniti G, Scaringi C, De Sanctis V, Lanzetta G, Falco T, Di Stefano D, Esposito V, Enrici RM: Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology* 2013, 111(2):187-194.
47. Hinkelbein W, Bruggmoser G, Schmidt M, Wannemacher M: [Short-term irradiation of glioblastomas with high-dose single fractions]. *Strahlentherapie* 1984, 160(5):301-308.
48. Sheline GE: Radiotherapy for high grade gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1990, 18(4):793-803.
49. Kallio M, Sankila R, Jaaskelainen J, Karjalainen S, Hakulinen T: A population-based study on the incidence and survival rates of 3857 glioma patients diagnosed from 1953 to 1984. *Cancer* 1991, 68(6):1394-1400.
50. Kallio M: Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. *Acta neurologica Scandinavica* 1990, 81(6):541-549.
51. Salminen E, Nuutinen JM, Huhtala S: Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1996, 32A(11):1918-1923.
52. Shibamoto Y, Nishimura Y, Tsutsui K, Sasai K, Takahashi M, Abe M: Comparison of accelerated hyperfractionated radiotherapy and conventional radiotherapy for supratentorial malignant glioma. *Japanese journal of clinical oncology* 1997, 27(1):31-36.

53. Seewald D: Neuerliche Radiotherapie beim Rezidiv des Glioblastoma multiforme. Wien Med Wochenschr, Springer Verlag 2011((2011) 161/1–2):22–25.
54. Vordermark D, Kolbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flentje M: Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. BMC cancer 2005, 5:55.
55. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W: Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? Neuro-oncology 2013, 15(1):4-27.
56. Chinot OL, Reardon DA: The future of antiangiogenic treatment in glioblastoma. Current opinion in neurology 2014, 27(6):675-682.
57. Abrams DA, Hanson JA, Brown JM, Hsu FP, Delashaw JB, Jr., Bota DA: Timing of surgery and bevacizumab therapy in neurosurgical patients with recurrent high grade glioma. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2015, 22(1):35-39.
58. Rovere RK: Bevacizumab as secondline treatment of glioblastoma - worth the effort? Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti 2014, 27(3):219-220.
59. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D et al: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. The New England journal of medicine 2014, 370(8):709-722.

8 Thesen

1. Die hypofraktionierte stereotaktische Re-Bestrahlung (HFSRT) stellt in der Rezidivsituation des malignen Glioms eine wichtige Therapieoption dar.
2. Das mediane Gesamtüberleben nach HFSRT betrug in der Patientenpopulation 8,8 Monate und deckte sich mit den Ergebnissen vorliegender Studien.
3. Das progressionsfreie Intervall betrug im Median 3,8 Monate und lag etwas unter den Ergebnissen vergleichener Studien.
4. Die HFSRT stellt bei geringen Nebenwirkungen eine gut verträgliche Therapievariante dar.
5. Signifikante Unterschiede im Überleben nach HFSRT bezüglich Patientencharakteristika waren nur hinsichtlich des Planning target volume (PTV) festzustellen (medianes Überleben bei PTV bis 35,8ml: 9,9 Monate; Überleben bei größerem PTV: 6,4 Monate)
6. Signifikante Unterschiede im Überleben nach HFSRT zeigten sich hinsichtlich Therapiecharakteristika wie danach verabreichter Chemotherapie-Serien und deren Dosierung.
7. Aufgrund der guten Therapieoption wird die HFSRT auch in Zukunft mit hoher Wahrscheinlichkeit einen wichtigen Baustein bei der Therapie rezidivierter maligner Gliome darstellen.

Anlage

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Verteilung primärer ZNS- Tumore/Hirntumore nach Histologie
- Abb. 2 Verteilung der Gliome nach Histologie- Subtypen
- Abb. 3 Planung der HFSRT bei einem Patienten mit einem Balkenrezidiv eines Glioblastoms
- Abb. 4 Verteilung der Bestrahlungs- Schemata bei HFSRT
- Abb. 5 Gesamtüberleben nach hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie
- Abb. 6 Gesamtüberleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit des Geschlechts
- Abb. 7 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 8 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit des KI in % zum Zeitpunkt des Beginns der Hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie
- Abb. 9 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der initialen Histologie mit Einteilung nach WHO-Klassifikation
- Abb. 10 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der zuletzt vorliegenden Histologie mit Einteilung nach WHO- Klassifikation
- Abb. 11 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der Rezidiv- Anzahl vor Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie
- Abb. 12 Überleben in Monaten nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der verabreichten Gesamtdosis bei primärer Bestrahlung
- Abb. 13 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der bei Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie verabreichten Gesamtdosis

- Abb. 14 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der OP- Anzahl vor Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie
- Abb. 15 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit erneuter operativer Therapien nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie
- Abb. 16 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der Anzahl insgesamt durchgeführter operativer Therapien
- Abb. 17 Überleben nach Hypofraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie in Abhängigkeit der initial verabreichten Chemotherapie
- Abb. 18 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapie bei Rezidiv
- Abb. 19 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der nach HFSRT verabreichten Chemotherapie- Serien
- Abb. 20 Überleben nach HFSRT in Abhängigkeit der Dosis des verabreichten Wirkstoffes der nach HFSRT veranlassten Chemotherapie

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Einteilung der Gliome in Malignitätsgrade nach der WHO- Klassifikation
- Tab. 2 Tumorgraduierungen nach der WHO-Klassifikation bei ED und letzte Histologie
- Tab. 3 Anzahl der Rezidive vor HFSRT
- Tab. 4 Symptommhäufigkeit bei ED des Glioms
- Tab. 5 KI bei ED und HFSRT
- Tab. 6 Für die HFSRT verwendete Bestrahlungs-Schemata
- Tab. 7 Auftreten unerwünschter Wirkungen während HFSRT
- Tab. 8 OP ED und 1. Rezidiv
- Tab. 9 Anzahl operativer Eingriffe vor HFSRT
- Tab. 10 Anzahl der Operationen gesamt

Tab. 11	Chemotherapie bei ED und Rezidiv
Tab. 12	Anzahl der Chemotherapie- Serien vor HFSRT
Tab. 13	Anzahl der verabreichten Chemotherapie- Serien nach HFSRT
Tab. 14	Temodal [®] - Schema der nach HFSRT chemotherapierten Patienten

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carolin Juliane Lübke
Geburtsdatum: 07.04.1988
Geburtsort: Merseburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Anschrift: August- Bebel- Str. 12
04275 Leipzig
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

09/1995 – 08/1999 Grundschule Merseburg-West
09/1999 – 08/2001 Sekundarschule Merseburg-West
09/2001 – 07/2007 Domgymnasium Merseburg
Abschluss: Abitur

Studium

10/2007-11/2013 Studium der Humanmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2009 1. Ärztliche Prüfung
11/2013 2. Ärztliche Prüfung
(Abschluss: Staatsexamen)
seit 03/2014 Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe Weißenfels

Leipzig, 06.04.2015

Carolin Juliane Lübke

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

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

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Leipzig, 06.04.2015

Carolin Juliane Lübke

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat und die vorliegende Arbeit somit den ersten von mir unternommenen Promotionsversuch darstellt.

Leipzig, 06.04.2015

Carolin Juliane Lübke

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dirk Vordermark für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie für die überaus gute Betreuung und die mir entgegengebrachte Geduld, Hilfe und Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern der Neurochirurgie BG Kliniken Bergmannstrost sowie der Neurochirurgie Universitätsklinik Halle, welche mir Zugang zu den Patientenakten gewährt haben. Ebenso danke ich den Mitarbeitern der onkologischen Praxen im Umkreis Halle, die mir wichtigen Informationen bezüglich der Nachbeobachtung vieler Patienten bereitgestellt haben.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums in allen Belangen unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die tatkräftige Unterstützung, Motivation und ihr entgegengebrachtes Verständnis.