

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Ch. Rube

Strahlentherapie des Glioblastoms
- Ergebnisse und prognostische Faktoren bei
hyperfraktionierter und konventioneller
Strahlentherapie-

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2010

vorgelegt von: Lamia Al-Mukadam

geb. am: 05.03.1986 in Minden

Inhalt

1. Zusammenfassung / Summary	5
2. Einleitung	8
2.1. Grundlagen und Charakteristik des Glioblastoms	8
2.2. Therapie	10
2.3. Zielsetzung und Relevanz	12
3. Patientengut und Methode	14
3.1. Patientengut	14
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	14
3.1.2. Lokalisation und Seitenverteilung	15
3.1.4. Histologie und Grading	17
3.1.5. Latenz zwischen Diagnosestellung und Radiatio	17
3.1.6. Vorbehandlung	18
3.1.7. Allgemeinzustand vor Beginn der Strahlentherapie	19
3.1.8. Zweittumoren	20
3.2. Bildgebende Diagnostik	20
3.3. Methodik	21
3.3.1. Bestrahlungstechnik	21
3.3.2. Dosierung und Fraktionierung	21
3.3.3. Zusätzliche Therapie	22
3.3.4. Patientennachsorge	23
3.3.5. CT- und MRT-Analyse	24
3.3.6. Statistische Methoden	24

4. Ergebnisse	25
4.1. Behandlungsverlauf: Abbruch und Unterbrechung	25
4.2. Morphologische Befunde	25
4.2.1. Analyse von Tumorgröße und -verhalten	25
4.2.2. Analyse des perifokalen Ödems	26
4.2.3. Analyse der Mittellinienverlagerung	27
4.3. Zustand der Patienten	28
4.3.1. Änderung des Allgemeinzustandes nach Radiatio	28
4.3.2. Ödemtherapie mit Corticosteroiden	28
4.3.3. Weiterbehandlung nach Progression / Tumorrezidiv	30
4.4. Überleben	30
4.4.1. Progressionsfreies Überleben	30
4.4.2. Überleben von Teilkollektiven	31
4.4.2.1. Fraktionierung	31
4.4.2.2. Vorbehandlung	33
4.4.2.3. Altersgruppen	34
4.4.2.4. Allgemeinzustand vor Therapiebeginn	35
4.5. Multivariate Analyse der Prognosefaktoren	36
5. Diskussion	37
5.1. Wertung von Patientengut und Methode	37
5.1.1. Patientenkollektiv	37
5.1.2. Therapie	38
5.2. Wertung der Ergebnisse	40
5.2.1. Überleben des Gesamtkollektivs	40
5.2.2. Überleben von Teilkollektiven: Prognosefaktoren	44
5.2.2.1. Bedeutung der Fraktionierung	47
5.2.2.2. Bedeutung der Vorbehandlung	49
5.2.2.3. Bedeutung des Alters	49
5.2.2.4. Bedeutung des Allgemeinzustandes	50
5.2.2.5. Bedeutung der Latenz	51
5.3. Ausblick im Kontext der Literatur und Schlussfolgerung	52

5.3.1. Chemotherapie	52
5.3.2. Lokale Tumorthherapie	53
5.3.3. „Targeted Therapy“	54
5.3.4. Andere Substanzen und Verfahren	55
5.3.5. Supportive Therapie	56
5.3.6. Verlaufsbeurteilung	57
5.3.7. Schlussfolgerung	58
6. Literaturverzeichnis	60
7. Anhang	77
7.1. Abkürzungen	77
7.2. Tabellenverzeichnis	78
7.3. Abbildungsverzeichnis	79
8. Dank	80
9. Lebenslauf	81

1. Zusammenfassung / Summary

STRAHLENTHERAPIE DES GLIOBLASTOMS

- ERGEBNISSE UND PROGNOTISCHE FAKTOREN BEI HYPERFRAKTIONIRTER UND KONVENTIONELLER STRAHLENTHERAPIE -

Einleitung: Die vorliegende retrospektive Studie stellt die Ergebnisse der Bestrahlung von Patienten mit Glioblastom dar und bewertet sie hinsichtlich möglicher prognostischer Faktoren. Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Vergleich des konventionellen mit einem hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlungsprotokoll.

Patientengut und Methode: 272 Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom wurden von 1984 bis 2007 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar bestrahlt. Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren, der Karnofsky-Index bei 70 %; 55,5 % der Patienten hatten eine Tumoresektion. Es wurden zwei verschiedene Fraktionierungsprotokolle angewandt, bei denen an fünf Tagen in der Woche bestrahlt wurde und eine Gesamtreferenzdosis von 60 Gy verabreicht wurde. Das konventionelle Schema sah eine Bestrahlung mit 2 Gy täglich vor, zu dieser Gruppe gehörten 37,1 % der Patienten. Bei dem hyperfraktionierten akzelerierten Schema, das bei 62,9 % der Patienten angewandt wurde, erfolgte die Bestrahlung zweimal täglich mit je 1,5 Gy. Es wurde keine neoadjuvante oder konkomitante Chemotherapie verabreicht. Anhand der Analysen von Follow-ups wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten durch Kaplan-Meier-Kurven ermittelt und eine multivariate Analyse mit dem Cox-Regressions-Modell erstellt.

Ergebnisse: Das mediane progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 4,6 Monaten, das Gesamtüberleben bei 6,8 Monaten. Hier konnte ein schwach signifikanter Unterschied ($p = 0,0474$) der beiden Protokolle dokumentiert werden. Die hyperfraktioniert bestrahlte Gruppe zeigte ein medianes Überleben von 7,2 gegenüber 6,4 Monaten bei der konventionell bestrahlten Gruppe. In der multivariaten Analyse konnte die Signifikanz nicht bestätigt werden. Als prognostisch günstig wurden geringeres Patientenalter, wenig Steroidbedarf vor der Strahlentherapie und eine vorangegangene Resektion identifiziert. Der Abbruch der Radiatio war prognostisch ungünstig.

Schlussfolgerung: Die hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie kann bei Patienten, die einer Radiochemotherapie nicht zugänglich sind, eine sinnvolle therapeutische Alternative darstellen, da eine Verkürzung der Gesamttherapiedauer um ein Drittel bei gleicher bis leicht besserer Überlebensdauer erreicht wird, was bei der limitierten Prognose als besonders sinnvoll erscheint.

RADIOTHERAPY OF GLIOBLASTOMA
- RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS OF HYPERFRACTIONATED
AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY -

Introduction: This present retrospective study shows the treatment results of radiotherapy in patients with glioblastoma in order to identify prognostic factors. Special attention was paid to the comparison of conventional to hyperfractionated accelerated radiotherapy.

Patients and Methods: Between 1984 and 2007, 272 patients with glioblastoma confirmed by histology were treated at the Saarland University Hospital, Department of Radiotherapy and Radiooncology. The mean age was 61 years, mean Karnowsky performance index was 70 %, 55.5 % of patients had undergone tumour resection. Two different fractionation schedules were used up to a total dose of 60 Gy. 37.1 % patients underwent conventional irradiation applying daily single doses of 2 Gy, the remaining 62.9 % of the patients received hyperfractionated irradiation applying single doses of 1.5 Gy two times a day. The patients had no neoadjuvant or concomitant chemotherapy. By observing follow-up records the patients' outcome survival probabilities were estimated using the method of Kaplan and Meier. Multivariate analysis was performed using the Cox regression hazard model.

Results: Median survival of the whole patient group was 6.8 months. There was a marginally significant difference to be documented between the two treatment regimens ($p = 0,0474$): the hyperfractionated arm of the study showed a median survival of 7.2 months compared to 6.4 months in the conventionally fractionated arm. The multivariate analysis couldn't show any significance for this. Younger age, lower doses of steroids before irradiation and tumour resection as pre-treatment appeared to be independent favourable prognostic parameters. Interruption of radiotherapy was an unfavourable prognostic factor.

Conclusion: Hyperfractionated radiotherapy may be an alternative for patients not suited for radiochemotherapy. Total treatment time is shortened by one third without affecting prognosis which may be recommendable bearing in mind the limited survival time of those patients.

2. Einleitung

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist ein schnell wachsender Tumor, dessen mittlere Überlebenszeit gering ist und unbehandelt nur in der Größenordnung von Monaten liegt. Die Suche nach geeigneten Behandlungen, durch die die Patienten Lebenszeit und höhere Lebensqualität gewinnen, ist in den letzten zwanzig Jahren vorangetrieben worden und lässt durch neue Behandlungsoptionen auf Verbesserungen der Prognose hoffen. Doch nicht alle Neuerungen sind für jeden Patienten relevant, weshalb die Optimierung bewährter Behandlungsschemata ein weiteres Ziel bleibt.

2.1. Grundlagen und Charakteristik des Glioblastoms

Glioblastome stellen die häufigsten malignen Hirntumore bei Erwachsenen dar, mit einer Inzidenz von 2,9 - 3,5 pro Jahr auf 100.000 Einwohner in Europa und Nordamerika und einer deutlichen Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Verhältnis 3:2) (OHGAKI u. KLEIHUES 2005). Es hat es einen Anteil von 50 - 60 % an allen astrozytischen Tumoren, der Anteil an allen intrakranialen Neoplasien beträgt 12 - 15 % (ZÜLCH 1986). Laut DOHRMANN et al. (1976) kommen 8,8 % der Glioblastome bei Kindern vor, wobei dieser Anteil mittlerweile geringer ist, denn es werden Trends beobachtet, wonach die Inzidenz bei älteren Patienten zunimmt (HESS et al. 2004), was eine Folge der verbesserten bildgebenden Diagnostik sein könnte.

Der Häufigkeitsgipfel des Erkrankungsalters der Patienten liegt zwischen 45 und 70 Jahren, hier wurde beobachtet, dass sekundäre Gliome, die durch Entdifferenzierung eines WHO-Grad II- oder -Grad III-Glioms entstehen, eher bei Patienten jüngeren Alters auftreten, während die älteren Betroffenen meist ein Glioblastom primärer „de novo“-Pathogenese aufweisen. Die beiden Varianten unterscheiden sich auch in den genetischen Ursachen. Die „de novo“-Pathogenese macht etwa 95 % der Fälle aus (KLEIHUES et al. 2007).

Erstmals benannt wurde das Glioblastoma multiforme 1926 von BAILEY und CUSHING, wobei die Wortherkunft aus der Annahme einer Pathogenese aus primitiven Vorstufen

von Gliazellen sowie makroskopischen Beobachtungen einer inhomogenen, multiformen Masse mit Nekrosen, Einblutungen und Zysten herrührt.

KERNOHAN und MABON unterteilten 1949 die Gliome in vier mögliche Grade, hier wurde das Glioblastoma multiforme als Astrozytom Grad III und IV eingestuft. DAUMAS-DUPORT et al. schufen 1988 ein sehr objektives Gradingschema mit hohem prognostischem Wert, welches sich international aber nicht durchsetzen konnte. In Deutschland wird die Einteilung der WHO verwendet, die erstmals 1979 von ZÜLCH herausgegeben wurde, und deren aktuelle vierte Auflage 2007 von LOUIS et al. veröffentlicht wurde. Glioblastome sind demnach Astrozytome Grad IV und werden den high-grade-Astrozytomen zugeordnet, wobei sie von dem Astrozytom Grad III (Anaplastisches Astrozytom) abzugrenzen sind.

Glioblastome erscheinen überwiegend in supratentoriellen Regionen, wobei sie in allen Lappen, am häufigsten aber temporal beobachtet werden. Die bevorzugte Lage ist in der subkortikalen weißen Substanz mit Ausdehnung in Kortex und Basalganglien. Primäre Multizentrität kommt in 3 – 6 % der Fälle vor. Ein weiteres charakteristisches Bild ist hierbei das „Schmetterlingsglioblastom“, welches sich über den Balken in beide Hemisphären erstreckt. Infratentoriell werden Glioblastome selten, zum Beispiel in Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark diagnostiziert.

Glioblastome entstehen durch pathologische Vermehrung von veränderten Astrozyten. Genetische Alterationen sind Mutationen von Tumorsuppressorgenen wie p16, p53, PTEN, RB sowie Deaktivierung tumorsuppressorisch wirksamer Chromosomen 10p, 10q, 19q und Aktivierung von Onkogenen wie EGF/R, MDM2, PDGF/R (OHGAKI u. KLEIHUES 2007). Es kommt in der Folge zu Tumornekrosen (flächenhaft oder typischerweise strichförmig mit perifokaler Zelldichtesteigerung).

Als Varianten kommen Gliosarkome, Riesenzellglioblastome und Glioblastome mit oligodendrogialer Komponente vor (HOMMA et al. 2006), letztere sind prognostisch vorteilhaft (VORDERMARK et al. 2006).

2.2. Therapie

Die Therapieoptionen für das Glioblastom sind begrenzt. In der Mehrzahl der Fälle werden klinische Symptome wie anhaltende Kopfschmerzen, neu auftretende epileptische Anfälle oder auch lokalisationsbedingte fokale neurologische Ausfälle durch ein perifokales Hirnödem ausgelöst, welches symptomatisch mit Corticoiden wie Dexamethason behandelt wird.

Die möglichst radikale Resektion des Tumors, aber auch eine Tumorreduktion stellt eine wichtige Säule der Behandlung dar. Der Fortgang des Malignoms kann nicht dauerhaft verhindert werden, da auch bei sehr radikaler Operation einzelne Tumorzellen beispielsweise im umliegenden Ödem überleben und aggressiv bleiben.

Die adjuvante Radiatio wurde als wirkungsvolle Therapie zur Verlängerung der absoluten sowie rezidivfreien Überlebenszeit identifiziert und wird in diesem Sinne seit den 50er Jahren genutzt (UIHLEIN et al. 1966), erst durch Verwendung eines Telekobaltgerätes und seit 1987 mit dem Einsatz von Linearbeschleunigern. Die früher durchgeführte Ganzhirnbestrahlung geht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Sie zeigte keinen Vorteil gegenüber der kleinvolumigen konformalen Radiotherapie bezüglich auftretender Rezidive, zumal diese zu 80 - 90 % im primären Tumorbett auftreten (WALLNER et al. 1989).

Standard ist heute eine CT- und MRT gestützt dreidimensional geplante hochkonformale Mehrfeldertechnik. Hierzu wird in Planungsposition (mit Gesichtsmaske) ein Computertomogramm des Neurokraniums angefertigt (mit Kontrastmittel), zusätzlich ein Kernspintomogramm. Beide Untersuchungen werden im Planungsrechner fusioniert und dienen zur exakten Festlegung des Zielvolumens bzw. Kennzeichnung der Risikoorgane (z.B. Auge, N.opticus, Chiasma opticum, Hirnstamm). Das Planungszielvolumen umfasst den im MRT sichtbaren KM-affinen Tumor und einen Sicherheitsaum von ca. 2cm, der die scheinbare Ödemregion erfasst. Anatomische Barrieren wie zum Beispiel die Falx cerebri lassen nach medial geringere Sicherheitsräume zu.

Das Resultat ist in der Mehrzahl der Fälle eine Mehrfeldertechnik, teilweise auch mit non-koplanaren Feldern (sogenannte Vertexfelder) oder eine intensitätsmodulierte

Strahlentherapie (IMRT). Es wird meist mit einer Gesamtreferenzdosis (GRD) von 60 Gy und täglichen Einzelfraktionen von 2 Gy bestrahlt (SCHRATTER-SEHN 2006).

Die Fraktionierung, also die Aufteilung der Gesamtdosis auf kleine Einzeldosen, erlaubt es gesunden Zellen, sich zwischen den einzelnen Fraktionen zu erholen. Die Schädigung der Tumorzellen akkumuliert sich hingegen, da diese eine schlechtere Reparaturfähigkeit für durch Radiatio verursachte DNA-Schäden zeigen. Das konventionelle Schema sieht hier eine tägliche Dosis von 2 Gy vor, was bei fünf Bestrahlungen pro Woche zu einer Gesamtbestrahlungszeit von sechs Wochen führt.

In den 80er und 90er Jahren wurden vermehrt Versuche unternommen, diese Gesamtbestrahlungszeit zu reduzieren. Die Mittel hierzu waren die Hyperfraktionierung, also die Verabreichung reduzierter Einzeldosen, zur Erhaltung der Gesamttherapiedauer gewöhnlich mehrmals pro Tag, und die Akzelerierung, die als Reduktion der Gesamtbestrahlungszeit durch die Applikation konventioneller Einzelfraktionen mehrmals täglich zu verstehen ist. NIEDER et al. zeigten in ihrer Studie von 1999, dass diese Verkürzung der Strahlentherapie auf vier Wochen durch Verabreichung von zwei Fraktionen täglich zu je 1,5 Gy keinen Überlebensnachteil bringt.

Dennoch blieb es bei der konventionellen Fraktionierung als regulärem Vorgehen und die Versuche, die Glioblastombehandlung zu optimieren wandten sich verstärkt dem Thema Chemotherapie zu. Seit der Studie von STUPP et al. 2005 für die EORTC/NCIC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada) über die konkomitant und adjuvant zur Strahlentherapie verabreichte Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ) ist diese Behandlung mit dem oralen Alkylans Standard.

Da das Wiederauftreten des Glioblastoms nach einer bestimmten progressionsfreien Zeit die Regel ist, sind für die Patienten mit rekurrenten Glioblastomen die verschiedensten Therapien erprobt worden, wobei die Chemotherapie mit TMZ (WICK A et al. 2007 und BRANDES et al. 2009) die vorherrschende Rolle einnimmt. Weitere Chemotherapeutika sind Nitrosoharnstoffe, Vincaalkaloide und Cytosinalkaloide, die in den letzten Zeit vor allem in ihrer Wirksamkeit TMZ gegenüber erprobt werden (SPIEGEL et al. 2007).

Auch eine erneute Tumorresektion kommt in Frage, genauso wie die Re-Radiatio, die durchaus mit konventioneller Photonenbestrahlung stattfinden kann. Hier kann ein akzeleriertes Protokoll mit kürzerer Gesamtzeit diskutiert werden, wobei die Toxizität wegen der geringen Überlebenschancen in Kauf genommen wird, oder auch stereotaktische Bestrahlung (COMBS et al. 2008, FOKAS et al. 2009, MAYER u. SMINIA 2008, NIEDER et al. 2008, SCHRATTER-SEHN 2006). Oft wird auch bei Z.n. Vorbestrahlung eine 3D-geplante Re-Radiatio mit reduzierter Gesamt- und Einzeldosis (z.B. einer GRD von 30,6 Gy bei täglichen Fraktionen von 1,8 Gy) angewandt.

2.3. Zielsetzung und Relevanz

Die ungünstige Prognose macht eine Optimierung und Prüfung der zahlreichen Behandlungsprotokolle unerlässlich. Zwar bedeutet die konkomitante Radiochemotherapie eine erhebliche Verbesserung der Standards, dennoch ist sie nicht jedem Patienten zugänglich bzw. förderlich.

Die Kontraindikation kann körperlicher Natur sein, wie bei schweren Begleiterkrankungen. Beispiele sind ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus 2, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, eine schlecht eingestellte Hypertonie oder sonstige, den Allgemeinzustand schwer beeinträchtigende Erkrankungen. Unverträglichkeiten auf in TMZ enthaltene Substanzen sind ebenso Kontraindikationen wie vorangegangene Thrombozytopenien vom Grad IV. Ein Problem dürfte auch die mangelnde „Compliance“ des seelisch stark unter Druck stehenden Patienten einer Chemotherapie gegenüber sein. So ist eine alleinige Radiotherapie im Einzelfall gerechtfertigt.

Aus dem Bereich der molekularen Forschung sind Ergebnisse präsentiert worden, die klarmachen, dass jeder Patient individuell auf chemische Agenzien reagiert bzw. von ihnen profitiert. Die Erkenntnis, dass vor allem Patienten mit bestimmten epigenetischen Veränderungen wie dem Silencing des Promotors des DNA-Reparaturenzyms O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) von einer Chemotherapie mit TMZ profitieren, lässt auch vermuten, dass negative Prädiktoren identifiziert werden können (HEGI et al. 2004, 2008).

Die Radiatio als erprobte, nicht invasive Therapie bleibt eine Alternative, bei der nicht immer das günstigste Vorgehen bezüglich Bestrahlungsdauer und Fraktionierungsmuster feststeht, was die Vielzahl an praktizierten Bestrahlungs-Protokollen beweist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Behandlung von Glioblastom-Patienten von 1984 bis 2007 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, wobei ein Vergleich der Resultate mit der internationalen wissenschaftlichen Literatur erfolgt. Vorrangig untersucht wird die Bedeutung eines hyperfraktionierten akzelerierten im Vergleich zu dem konventionellen Fraktionierungsprotokoll, was einer Reevaluation der Ergebnisse von NIEDER et. al (1999) anhand eines deutlich größeren Patientenkollektives und damit zu erwartender sicherer statistischer Aussage entspricht.

Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei den auszumachenden prognostischen Faktoren, die eine wertvolle Rolle bei der Therapieentscheidung spielen können.

3. Patientengut und Methode

3.1. Patientengut

In den Jahren 1984 - 2007 wurden 272 Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme bestrahlt, deren vorliegende Daten analysiert wurden. Dabei erfolgte die Analyse der Bestrahlungsdaten und der klinischen Befunde vor und nach der Radiatio.

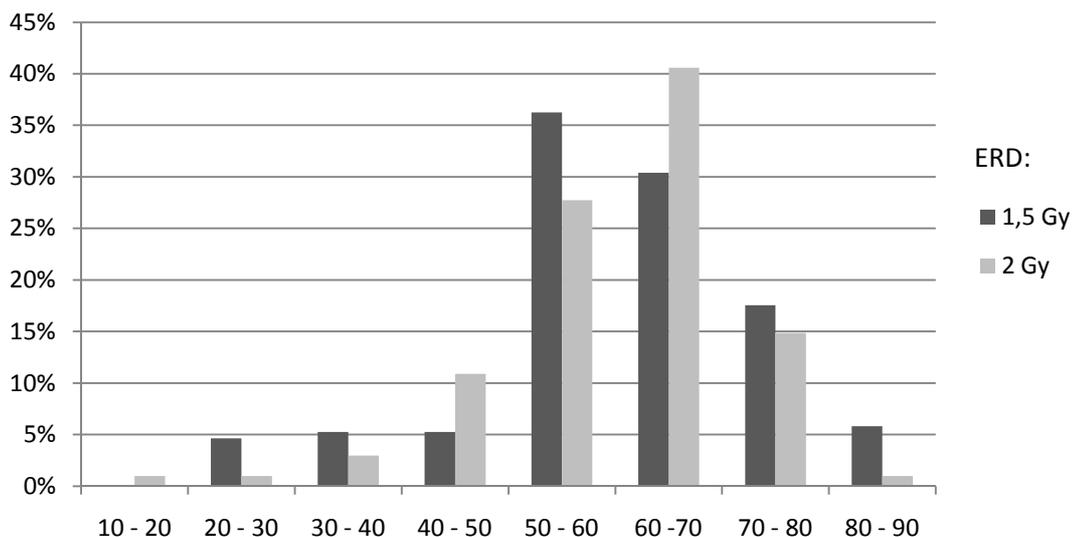
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die betreffenden Patienten waren zwischen 17 und 83 Jahren alt. Kinder wurden nicht in die Studie mit einbezogen. Das mediane Alter unseres Patientenkollektivs betrug 60,8 Jahre, wobei dieser Wert bei den beiden verschieden bestrahlten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war. Für die hyperfraktioniert bestrahlte Gruppe (zwei Fraktionen täglich zu je 1,5 Gy) betrug das mediane Alter 59,6 Jahre und für die konventionell bestrahlte Gruppe (eine Fraktion täglich zu 2 Gy) 62,0 Jahre.

In der 1,5 Gy-Gruppe waren 89 Patienten (52,0 %) und in der 2 Gy-Gruppe 44 Patienten (43,6 %) jünger als 60 Jahre.

Abbildung 1: Altersverteilung des hyperfraktioniert bestrahlten (ERD = 1,5 Gy, n = 171) und des konventionell bestrahlten Kollektivs (ERD = 2 Gy, n = 101)

Anteil der Patienten

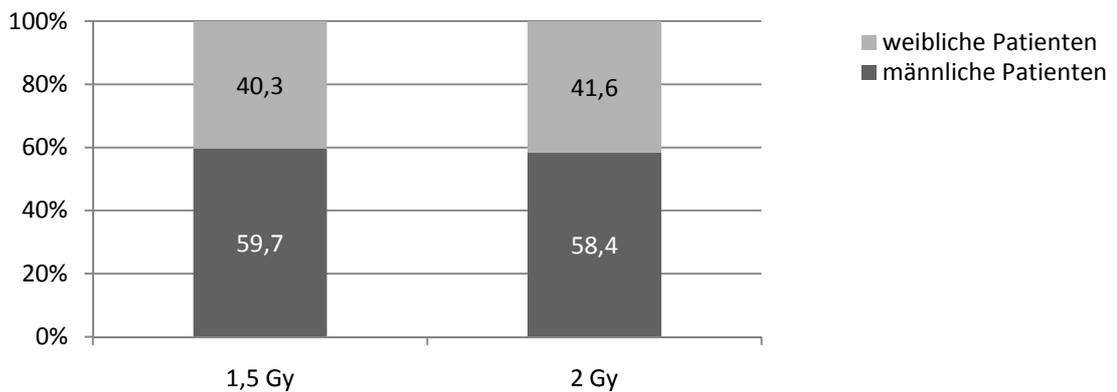


Alter der Patienten (Jahre)

Die Geschlechterverteilung mit 161 (59,2 %) männlichen und 111 (40,8 %) weiblichen Patienten entspricht dem Verhältnis von 3:2. Die verschiedenen bestrahlten Teilkollektive sind hinsichtlich dessen nicht signifikant verschieden, wie Abbildung 2 zeigt.

Abbildung 2: Geschlechterverteilung des hyperfraktioniert bestrahlten (ERD = 1,5 Gy, n = 171) und des konventionell bestrahlten Kollektivs (ERD = 2 Gy, n = 101)

Anteil der Patienten

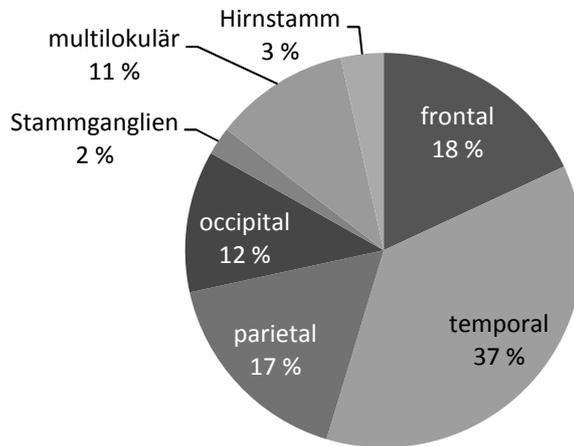


3.1.2. Lokalisation und Seitenverteilung

Ein bevorzugtes Auftreten des Glioblastoms im Temporallappen konnte beobachtet werden, gefolgt von Frontal- und Parietallappen, wobei die genau Aufschlüsselung der Lokalisationen in der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe der Abbildung 3 zu entnehmen ist. Abbildung 4 zeigt die Tumorlokalisationen in der konventionell bestrahlten Gruppe. Der Unterschied zwischen den Teilkollektiven ist signifikant ($p = 0,003$).

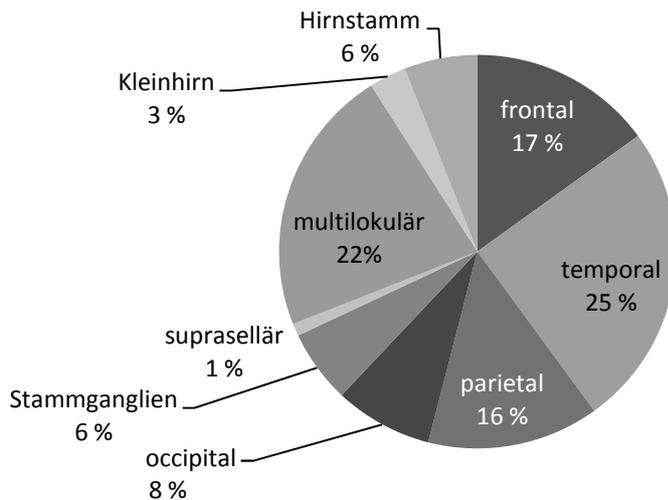
Abbildung 3: Tumorlokalisation in der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe

Tumore wurden, wenn sie im Grenzbereich zweier Lappen lagen, demjenigen zugeschrieben, auf dem die Majorität des Tumolvolumens zu finden war. Gab es mehrere Herde, die über zwei verschiedene Lappen bzw. diffus verteilt waren, wurde dies als multilokulär eingeteilt.



n = 171

Abbildung 4: Tumorlokalisation in der in der konventionell bestrahlten Gruppe



n = 101

3.1.4. Histologie und Grading

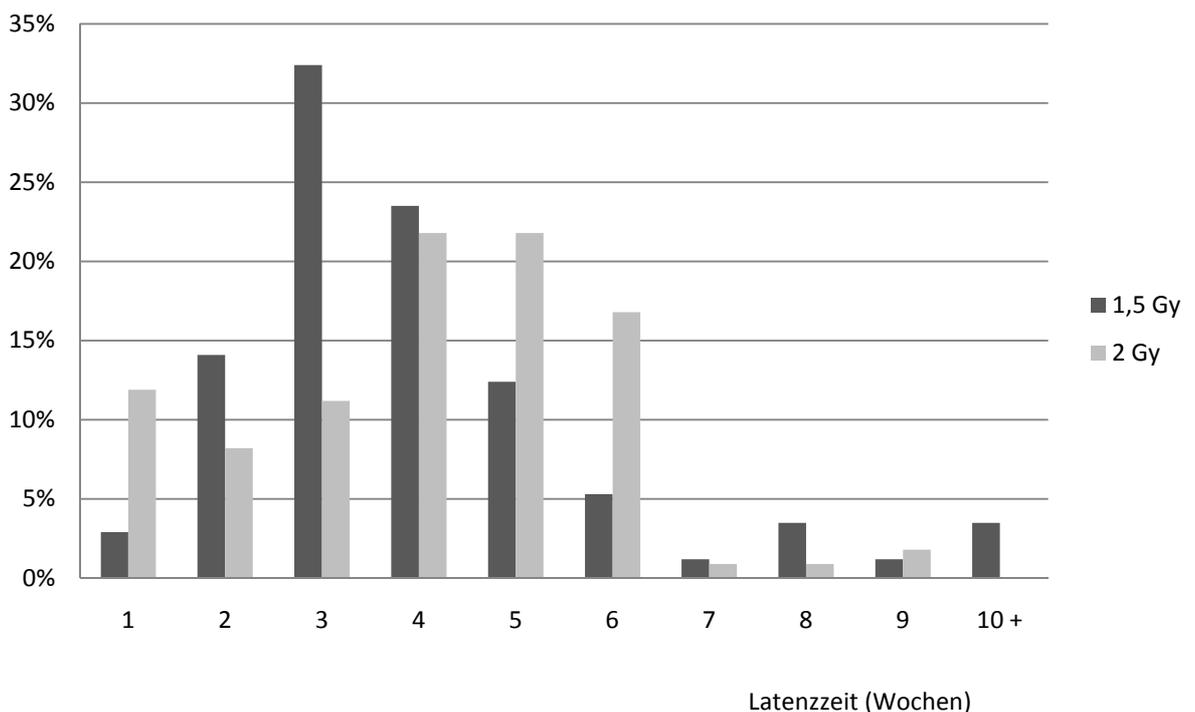
Die histologische Diagnose gemäß WHO-System wurde durch Begutachtung von stereotaktischen Probeentnahmen oder Operationspräparaten gestellt, wobei nur Astrozytome nach WHO-Grad IV berücksichtigt wurden, aber nicht, wenn ein Upgrading von weniger malignen Astrozytomen stattgefunden hatte.

3.1.5. Latenz zwischen Diagnosestellung und Radiatio

Im Gesamtkollektiv betrug die Latenzzeit von histologischer Diagnosesicherung zum Bestrahlungsbeginn 25 Tage, 26 Tage bei der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe und 22 Tage bei der konventionell bestrahlten Gruppe, was keinen signifikanten Unterschied darstellt. Der Anteil der Patienten, die innerhalb von sechs Wochen nach Diagnosesicherung bestrahlt wurde, betrug in der ersten Gruppe 89,5 %, im zweiten Teilkollektiv 96,0 %.

Abbildung 5: Verteilung der Latenzzeiten zwischen Histologie und Beginn der Bestrahlung des hyperfraktioniert bestrahlten (ERD = 1,5 Gy, n = 171) und des konventionell bestrahlten Kollektivs (ERD = 2 Gy, n = 101)

Anteil der Patienten



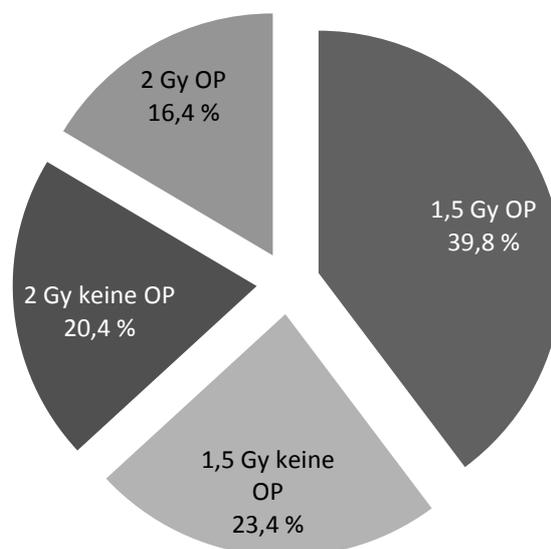
3.1.6. Vorbehandlung

Bei 151 (55,5 %) Patienten des Gesamtkollektivs erfolgte eine operative Vorbehandlung, wobei dies in der etwas größeren 1,5 Gy-Gruppe 106 (62,0 %), in der 2 Gy-Gruppe dagegen 45 Patienten (44,6 %) waren, dies entspricht einem signifikanten Unterschied ($p = 0,004$). Die Voroperierten wurden gemäß dem Ausmaß der operativen Resektion unterschieden.

In der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe wurden 63% der Patienten operiert, die verbleibenden 37% erhielten lediglich eine Biopsie. Von den operierten Patienten unterzogen sich 66 Patienten, also 62,3 % einer makroskopisch kompletten oder subtotalen Resektion, bei 40 Patienten wurde der Tumor nur teilweise reseziert, was 37,7 % der Voroperierten dieser Gruppe entspricht. Bei einem Patienten konnte das Ausmaß der Resektion nicht mehr eruiert werden.

In der konventionell fraktionierten Gruppe wurden 45% der Patienten operiert (Vergleich: $p=0,004$). Die nähere Aufschlüsselung des Operationsausmaßes ergab in dieser Gruppe, dass 28 (62,2 %) Patienten makroskopisch komplett bzw. subtotal reseziert wurden, bei 17 (37,8 %) Patienten erfolgte eine Teilresektion. Die Verteilung der Operationsarten zwischen den verschiedenen bestrahlten Gruppen ist somit signifikant verschieden ($p = 0,014$).

Abbildung 6: Übersicht über die Zusammensetzung des Gesamtkollektiv ($n = 272$) bezüglich operativer Bestrahlung und ERD



3.1.7. Allgemeinzustand vor Beginn der Strahlentherapie

Die Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung, bezogen auf die Symptome der Malignompatienten wurde anhand des in Deutschland gebräuchlichen Karnofsky-Index („Karnofsky performance status scale“, KPS) beurteilt. Diese Skala reicht von maximal 100 % (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 % (Tod). Dies ist eine Annäherung an die Operationalisierung des abstrakten Begriffs der Lebensqualität. Der KPS von 70 % wird dabei meist als grobe Grenze zwischen gutem und schlechtem Allgemeinzustand eines Krebspatienten verstanden.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde er bei der Erstvorstellung und bei jeder Nachsorgeuntersuchung erhoben.

Im Median betrug er zu Therapiebeginn bei dem Gesamtkollektiv und bei den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven 70 %. Er lag in einem Intervall zwischen 20 % und 100 %.

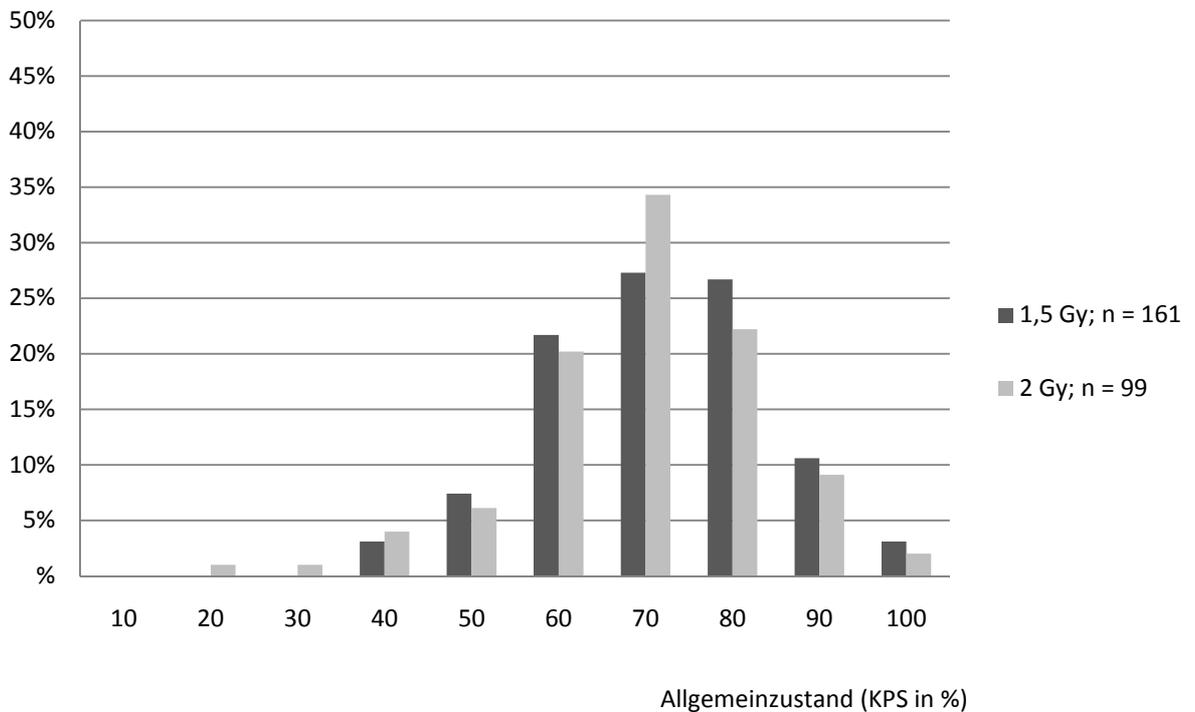
Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant.

Tabelle 1: Definitionen des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten anhand der Karnofsky- Kategorien

Karnofsky-Index	Definition
100 %	keine Beschwerden; keine Zeichen der Krankheit
90 %	fähig zu normaler Aktivität; kaum oder geringe Symptome
80 %	normale Aktivität mit Anstrengung möglich; deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung oft in Anspruch genommen
40 %	behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20 %	schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	sterbend

Abbildung 7: Verteilung der Karnofsky-Indices vor der Therapie bei den verschiedenen bestrahlten Gruppen

Anteil der Patienten



3.1.8. Zweittumoren

Neun Patienten (8,5 %) waren zuvor schon Tumorpatienten gewesen, es handelte sich dabei immer um einen extrakraniellen Tumor, wie Hodentumoren oder Nierenzellkarzinome, die in keinerlei Beziehung zu dem späteren Glioblastom standen. Hierbei waren die verschiedenen bestrahlten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

3.2. Bildgebende Diagnostik

Bei dem untersuchten Kollektiv wurde immer die Computertomographie zur Beurteilung des Tumorausmaßes, des postoperativen Erfolges und der Tumorentwicklung nach Radiatio genutzt. Seit den 90er Jahren setzte sich langsam die Kernspintomographie zur Beurteilung von Glioblastomen durch. In der strahlentherapeutischen Planung wird das MRT seit sechs bis sieben Jahren mit einbezogen, dennoch liegt hier immer ein CT vor. Sämtliche in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiodiagnostik und der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie vorliegenden CTs oder MRTs einer Verlaufsserie der Patientendokumentation wurden berücksichtigt.

3.3. Methodik

3.3.1. Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden mit Teletherapie behandelt, wobei die Strahlung von außen auf den Körper des Patienten einwirkt. Heute ist der Standard, wie bereits ausgeführt, die dreidimensional konformale Strahlentherapie oder IMRT, diese Behandlung wurde auch bei der Mehrheit des Kollektivs angewandt.

Bei 249 Patienten (91,5 %) wurde eine lokale Strahlentherapie mit dem Linearbeschleuniger durchgeführt, wobei ein 2 cm Abstand von den computer-tomographisch bzw. magnetresonanztomographisch bestimmten Tumorgrenzen eingehalten wurde. Die Lagerung wurde durch individuell angepasste Lagerungsmasken gewährleistet und die Haltung des Patienten während der Planung in Hinsicht auf die nötige Reproduzierbarkeit festgelegt.

Überwiegend wurde reine Photonenstrahlung verwendet, bei 36 Patienten allerdings (13,2 %) eine Kombination aus Photonen und Elektronen mit in einem einseitigen Stehfeld bestrahlt.

In 23 Fällen (8,5 %) wurde Gammastrahlung verabreicht.

3.3.2. Dosierung und Fraktionierung

Bei der lokalen Radiatio des Glioblastoms in der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Homburg/Saar können in den letzten 20 Jahren zwei häufig verwendete Bestrahlungsprotokolle unterschieden werden, ein konventionelle fraktioniertes, welches 101 Patienten (37,1 %) umfasste, und ein hyperfraktioniertes akzeleriertes Protokoll mit 171 Patienten (62,9 %).

Die lokale Strahlentherapie erfolgte an fünf Tagen der Woche, bei dem hyperfraktionierten Kollektiv mit zwei Fraktionen der ERD 1,5 Gy täglich mit einem Intervall von mindesten sechs Stunden, bei dem konventionell bestrahlten Kollektiv mit einer Fraktion der ERD 2 Gy pro Tag.

So dauert im Prinzip die Strahlentherapie bei der angestrebten GRD von 60 Gy für die 1,5 Gy-Gruppe mit 40 Fraktionen vier Wochen, für die 2 Gy-Gruppe mit ihren 30 Fraktionen sechs Wochen.

Die tatsächliche mediane Gesamtbestrahlungszeit betrug für die hyperfraktioniert bestrahlte Gruppe im Mittel 28 Tage, für die konventionell bestrahlte Gruppe im Mittel 40 Tage.

Die GRD wurde hierbei nicht immer erreicht, da die Radiatio auch teilweise abgebrochen werden musste, was größtenteils gesundheitlichen Gründen wie einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustandes zuzuordnen war. Die GRD von mindestens 60 Gy wurde in der 1,5 Gy-Gruppe in 87,7 % der Fälle erreicht, von der 2 Gy-Gruppe in 80,2 % der Fälle, was keinen signifikanten Unterschied ausmacht.

So lag die verabreichte Gesamtdosis in dem Intervall von 4,5 Gy bis 66,5 Gy, wobei eine Überschreitung der üblichen 60 Gy darauf beruhte, dass individuell, z.B. zur Kompensation von Bestrahlungspausen mehr Fraktionen verabreicht wurden. Dies betraf 4,4 % aller Patienten, wobei sich auch hier kein Unterschied zwischen den Teilkollektiven mit verschiedenen Bestrahlungsprotokollen zeigte.

3.3.3. Zusätzliche Therapie

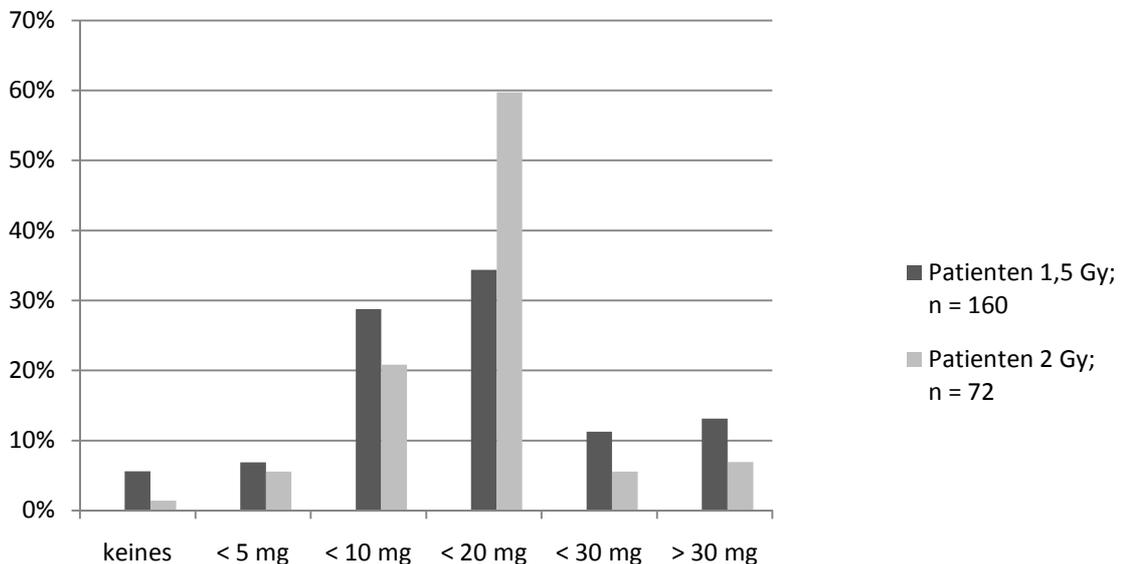
Symptomatisch wurden die Patienten vor allem durch ihre oft ausgeprägten perifokalen Ödeme, weswegen die meisten neben Osmodiuretika vor allem mit Corticosteroiden behandelt wurden.

Die Einnahme erfolgte oft mehrmals täglich mit Dexamethason, dieses war vor, während und nach der Radiatio eine wichtige Säule der medikamentösen Therapie, die Dosierung wurde der aktuellen Symptomatik des Patienten angepasst.

Die Kategorisierung des Steroidbedarfs zu Beginn der Strahlentherapie für die 1,5 Gy- und die 2 Gy-Gruppe wird aus Abbildung 8 ersichtlich. Die Unterschiede der dargestellten Verteilungen sind nicht signifikant. Die prozentualen Angaben beziehen sich hierbei auf die 232 Patienten, deren damaliger Steroidbedarf bekannt ist. Der mediane Dexamethasonbedarf lag bei 10-20 mg täglich.

Abbildung 8: Steroidbedarf des Patientengutes zu Therapiebeginn bei den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven

Anteil der Patienten



Corticoiddosis

3.3.4. Patientennachsorge

Die Nachuntersuchungen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Homburg/Saar fanden im dreimonatigen Intervall nach Bestrahlungsende statt, eine Bildgebung mittels CT bzw. MRT wurde alle drei bis sechs Monate zur Tumorbeurteilung durchgeführt. Hierbei waren Nachuntersuchungen auch oft von der Symptomatik des Patienten abhängig und wurden auch verschoben oder voverlegt. Das Follow-up beinhaltet hierbei die klinische und bildgebende Untersuchung mit Betonung des neurologischen und psychopathologischen Status.

Außerdem wurden Informationen, wie Untersuchungsbefunde und Bildgebung von Patienten, die in die Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes nach ihrer dort erfolgten Resektion zur Nachuntersuchung kamen oder wegen Progression oder Rezidiv weiterbehandelt wurden, mit einbezogen.

Bei den Patienten, die nicht zu ihren Nachsorgeterminen erschienen oder deren Datenlage nicht ausreichend war, wurden die fehlenden Informationen bei den betreffenden Einwohnermeldeämtern sowie durch Befragung des behandelnden Hausarztes erhoben, sodass umfassende Daten zu Allgemeinzustand, weiterführender Therapie sowie Überlebensdaten zum weiteren Verlauf genutzt werden konnten.

3.3.5. CT- und MRT-Analyse

Anhand von vorliegenden radiologischen Befunden wurden die Tumorlokalisierung und der Tumordurchmesser, das Tumorödem und die Mittellinienverlagerung des Malignoms vor, während und nach der Radiotherapie beurteilt und in ihrem Verlauf beobachtet. Bei lückenhafter und unklarer Dokumentation wurden die MRTs und CTs reevaluiert und die Messdaten erhoben, dies war in circa 10 % der Fälle indiziert.

Kontrastmittelauffälligkeit, Ventrikelkompression, zystische Veränderungen und andere tumorassoziierte Bildinhalte wurden nicht beurteilt, da eine standardisierte Erhebung nicht möglich war.

3.3.6. Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank für medizinische Statistiken (medlog®) gesammelt. So erfolgte die Auswertung bezüglich Alter, Allgemeinzustand und Geschlecht der Patienten, Tumorcharakteristiken, Bestrahlungsdaten und Follow-up-Ergebnissen wie Tumorverhalten, zusätzlicher Behandlung, Corticoidbedarf und vor allem Überleben.

Die Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden anhand der Kaplan-Meier-Schätzung erhoben und illustriert, verglichen wurden die Kurven mittels Rangsummentest nach Mantel-Haenszel. Die Tests nach Spearman und Kendall dienten der univariaten Analyse von beeinflussenden Faktoren für das Überleben, durch das Cox-Proportional-Hazard-Modell erfolgte die multivariate Analyse.

4. Ergebnisse

4.1. Behandlungsverlauf: Abbruch und Unterbrechung

Zu Unterbrechungen der Strahlentherapie kann es kommen, durch Feiertage, durch persönliche Verhinderung des Patienten oder durch technische Defekte, wobei diese Unterbrechungen deutlich weniger als fünf Tage lang dauern und als „minor interruption“ registriert werden.

Diejenigen Patienten, die die angestrebten 60 Gy auch wirklich erhielten, machten in der 1,5 Gy-Gruppe 87,7 % aus, in der 2 Gy-Gruppe 80,2 %, was keinen signifikanten Unterschied darstellt. Teils waren persönliche Gründe die Ursache für Abbrüche oder längere, d. h. länger als 5 Tage währende Pausen, meist verschlechterte sich allerdings der Allgemeinzustand, wie es bei 42,9 % der Abbrecher in der 1,5 Gy-Gruppe und von 50,0 % der Abbrecher in der 2 Gy-Gruppe angegeben wurde, hierbei gibt es keinen signifikanten Unterschied.

4.2. Morphologische Befunde

4.2.1. Analyse von Tumorgröße und -verhalten

Bei 241 Patienten (88,6 %) ließ sich vor Therapiebeginn die Tumorgröße abgrenzen, die mit dem größten Tumordurchmesser dokumentiert wurde, wobei bei mehreren gut abgrenzbaren Foci die Größe des größten Herdes dokumentiert wurde, was nur einer groben Annäherung entspricht.

Der minimale Tumordurchmesser betrug hierbei 7 mm, der maximale 120 mm, mit einem medianen Wert von 42 mm bei der 1,5 Gy-Gruppe und dem Median von 44 mm bei der 2 Gy-Gruppe, der Unterschied ist nicht signifikant.

Nach der Radiatio wurde das Verhalten des Glioms dahingehend beurteilt, ob eine „progressive disease“ gemäß RECIST-Kriterien eintrat, also eine Vergrößerung um mehr als 20 % der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden oder ein Auftreten neuer Herde.

Das im Verlauf beobachtete schlechteste Tumorverhalten zeigte bei 158 Patienten (58,1 %) eine solche progrediente Erkrankung, wobei sich hier zwischen den verschiedenen bestrahlten Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. In der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe wurden 64,1 %, in der konventionell bestrahlten

Gruppe 76,3 % der Kategorie „progressive disease“ zugeordnet. Bei 40 Patienten (14,7 % des Gesamtkollektivs) lag keine Information über das weitere Tumorverhalten vor.

Das Tumorverhalten und Gesamtüberleben konnte in keinerlei Beziehung zu der Tumorgröße vor Bestrahlung gesetzt werden.

4.2.2. Analyse des perifokalen Ödems

Bei 238 (87,5 %) Patienten konnte zu Therapiebeginn das Ausmaß des perifokalen Ödems evaluiert werden. Davon wiesen 18 (7,6 %) keines auf, bei 220 Patienten war dagegen vor Therapiebeginn die Abgrenzung des perifokalen Ödems möglich, welches in die aus Tabelle 2 ersichtlichen Kategorien eingeteilt wurde. Die Teilkollektive zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 2: Ödemgröße zu Therapiebeginn bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven

Kategorie der Größe des Ödems	Gesamtkollektiv: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 1,5 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 2 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)
Ödem bis 1 cm Durchmesser	64 (29,1 %)	43 (31,2 %)	21 (25,6 %)
Ödem über 1 cm Durchmesser	112 (50,9 %)	67 (48,6 %)	45 (54,9 %)
halbe Hemisphäre	41 (18,6 %)	26 (18,8 %)	15 (18,3 %)
ganze Hemisphäre	3 (1,4 %)	2 (1,4 %)	1 (1,2 %)

Während und nach der Therapie wurde die Entwicklung des Ödems dokumentiert und den in Tabelle 3 aufgeführten Kategorien zugeteilt, wobei der schlechteste Wert in die Verlaufsbeurteilung aufgenommen wurde. Hierbei lagen von 131 Patienten (48,2 %) die Daten vor. Die Teilkollektive zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 3: Entwicklung des Ödems nach Therapieende anhand des schlechtesten Wertes bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven

Kategorie des Verlaufs des Ödems	Gesamtkollektiv: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 1,5 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 2 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)
Ödem vollst. gebessert	8 (6,1 %)	8 (10,3 %)	0
Ödem deutlich gebessert	15 (11,5 %)	10 (12,8 %)	5 (9,4 %)
Ödem leicht gebessert	7 (5,3 %)	6 (7,7 %)	1 (1,9 %)
Ödem unverändert	36 (27,5 %)	18 (23,1 %)	18 (34,0 %)
Ödem verschlechtert	65 (49,6 %)	36 (46,1 %)	29 (54,7 %)

4.2.3. Analyse der Mittellinienverlagerung

Die Mittellinienverlagerung dient als indirektes Raumforderungszeichen im Gehirn. Zu Therapiebeginn stellte sie sich wie folgt dar, wobei bei 101 Patienten diese Daten erhoben wurden. Die Teilkollektive zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Tabelle 4: Mittellinienverlagerung zu Therapiebeginn bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven

Kategorie des Ausmaßes der Mittellinienverlagerung	Gesamtkollektiv: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 1,5 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 2 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)
Keine	59 (58,4 %)	24 (63,2 %)	35 (55,6 %)
Bis 1 cm	39 (38,6 %)	13 (34,2 %)	26 (41,3 %)
Über 1 cm	3 (3,0 %)	1 (2,6 %)	2 (3,2 %)

4.3. Zustand der Patienten

4.3.1. Änderung des Allgemeinzustandes nach Radiatio

Wenn man den geringsten Wert des Karnofsky-Index nach Radiatio zugrunde legt, ergeben sich Werte zwischen 0 % und 100 %, im Median 50 %, für die 1,5 Gy-Gruppe 50 % und für die 2 Gy-Gruppe 60 %. Hier zeigte sich eine Signifikanz ($p = 0,026$).

Die Änderung zwischen dem KPS vor (vgl. 3.1.7.) und dem schlechtesten Wert nach Radiatio betrug im Median -10 %, wobei dieser Wert in der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe -20 % betrug, in der konventionell bestrahlten Gruppe dagegen 0 %, die Änderung des Allgemeinzustandes war also signifikant verschieden für die beiden Kollektive ($p < 0,001$).

4.3.2. Ödemtherapie mit Corticosteroiden

Die mediane Dexamethason-Tagesdosis, mit der den meist ödembedingten Symptomen begegnet wird, lag vor Therapiebeginn zwischen 10 und 20 mg und bewegte sich in dem Intervall von 0 bis 32 mg. Sie war bei 232 Patienten bekannt, dies entspricht 85,3 %. Die Verteilung der Corticoideinnahme vor Therapiebeginn wurde bereits in Abbildung 8 beschrieben.

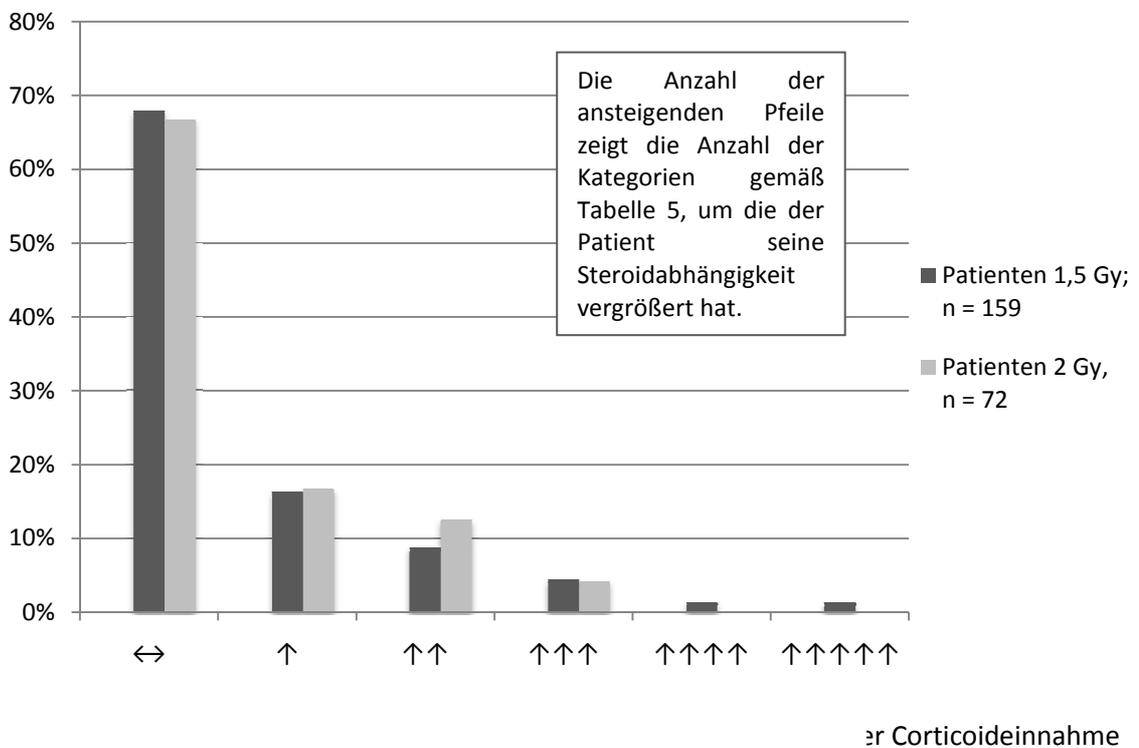
Der größte Steroidbedarf nach Therapieende zeigte sich wie in Tabelle 5 beschrieben, wobei hier bei 238 Patienten (87,5 %) die Dosis bekannt war. Alle Anteile beziehen sich auf das jeweilige Kollektiv, der Unterschied ist nicht signifikant.

Der Verlauf der Cortisoneinnahme, der als indirekter Marker für das Befinden des Glioblastom-Patienten gewertet werden kann, gestaltete sich wie aus Abbildung 9 ersichtlich, wobei dem Verlauf des Steroidbedarfs die Differenz zwischen der Dosis vor und der größten Dosis nach der Strahlentherapie zugrunde liegt. Der Wert war bei 231 Patienten bekannt (85,0 %). Zwischen den verschiedenen bestrahlten Gruppen besteht hier kein signifikanter Unterschied, denn im Median blieb der Steroidbedarf sowohl des Gesamtkollektivs als auch der Teilkollektive unverändert.

Tabelle 5: Verteilung des größten Corticoidbedarfs nach Therapieende bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven

Kategorie des Ausmaßes der Corticoid-Menge	Gesamtkollektiv: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 1,5 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)	Teilkollektiv mit ERD 2 Gy: Anzahl der Patienten (Anteil)
keines	5 (2,1 %)	4 (2,4 %)	1 (1,4 %)
< 5mg	6 (2,5 %)	6 (3,6 %)	0
< 10mg	35 (14,7 %)	26 (15,8 %)	9 (12,3 %)
< 20mg	101 (42,4 %)	63 (38,2 %)	38 (52,1 %)
< 30mg	34 (14,3 %)	25 (15,2 %)	9 (12,3 %)
> 30mg	57 (23,9 %)	41 (24,8 %)	16 (21,9 %)

Abbildung 9: Verlauf der Corticoideinnahme bei den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven



4.3.3. Weiterbehandlung nach Progression / Tumorrezidiv

Bei 189 Patienten (69,5 %) lagen Informationen zu zusätzlichen Behandlungen vor, wobei 61,3 % laut Aktenlage und Rechercheergebnissen nach der Radiatio keine weitere Therapie absolvierten. Die Weiterbehandlung nach Progression und Tumorrezidiv umschloss vor allem Chemotherapie, was 9 Patienten (3,3 %) in Anspruch nahmen, Re-Radiatio war nur bei einem Patienten (0,3 %) und Re-Operation bei 3 Patienten (1,1 %) dokumentiert. Eine Rehabilitationstherapie wurde von 8 Patienten (2,9 %) in Anspruch genommen. Auf eine statistische Auswertung von Teilkollektiven und Korrelation mit Tumorverhalten oder Patientenüberleben wird wegen der geringen Zahlen, die unrealistisch erscheinen und deren vermutete wahre Größe im Nachhinein nicht mehr nachvollzogen werden konnte, verzichtet.

4.4. Überleben

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 6,8 Monaten. Überleben heißt hierbei immer Überleben ab Beginn der Radiatio. Das kürzeste Überleben war der Tod schon während der Therapie. Das längste Überleben betrug 64,1 Monate (5,4 Jahre). Gemäß Kaplan-Meier liegen die 1-Jahresüberlebensrate bei 21,5 % und die 2-Jahresüberlebensrate bei 4,4 %.

4.4.1. Progressionsfreies Überleben

Das mediane empirische progressionsfreie Überleben betrug 4,6 Monate. Das maximale progressionsfreie Überleben lag bei 34,5 Monaten.

Gemäß Kaplan-Meier lagen die progressionsfreie 1-Jahresüberlebensrate bei 10,0 % und die progressionsfreie 2-Jahresüberlebensrate bei 1,1 %. Höhere Werte in Bezug auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ergeben sich aus dem Umstand, dass bei weitaus weniger Patienten der Zeitpunkt des Tumorprogresses erhoben werden konnte als das Sterbedatum und so weniger Patienten berücksichtigt werden konnten.

4.4.2. Überleben von Teilkollektiven

4.4.2.1. Fraktionierung

Die Betrachtung des Gesamtüberlebens der Patienten, die akzeleriert hyperfraktioniert (2 x 1,5 Gy/Tag) bzw. konventionell (1 x 2 Gy/ Tag) bestrahlt wurden, zeigt einen sehr schwach signifikanten Unterschied ($p = 0,0474$).

Bezüglich des progressfreien Überlebens zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Die genauen Werte für das jeweilige mediane Überleben können Tabelle 6 entnommen werden.

Die 1- und die 2-Jahres-Überlebensrate der mit 1,5 Gy Bestrahlten betrug 21,9 % und 4,7 %. Dagegen waren die 1- und die 2-Jahres-Überlebensrate für die mit konventioneller Fraktionierung Behandelten 18,8 % und 4,0 %.

Die progressfreien 1- und 2-Jahres-Überlebensrate der hyperfraktioniert Bestrahlten lag bei 11,8 % und 0,4 %. Die progressfreien 1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei konventioneller Fraktionierung betrug 6,9 % und 1,0 %.

Abbildung 10: Gesamtüberleben der hyperfraktioniert bestrahlten und der konventionell bestrahlten Gruppe (nach Kaplan-Meier)

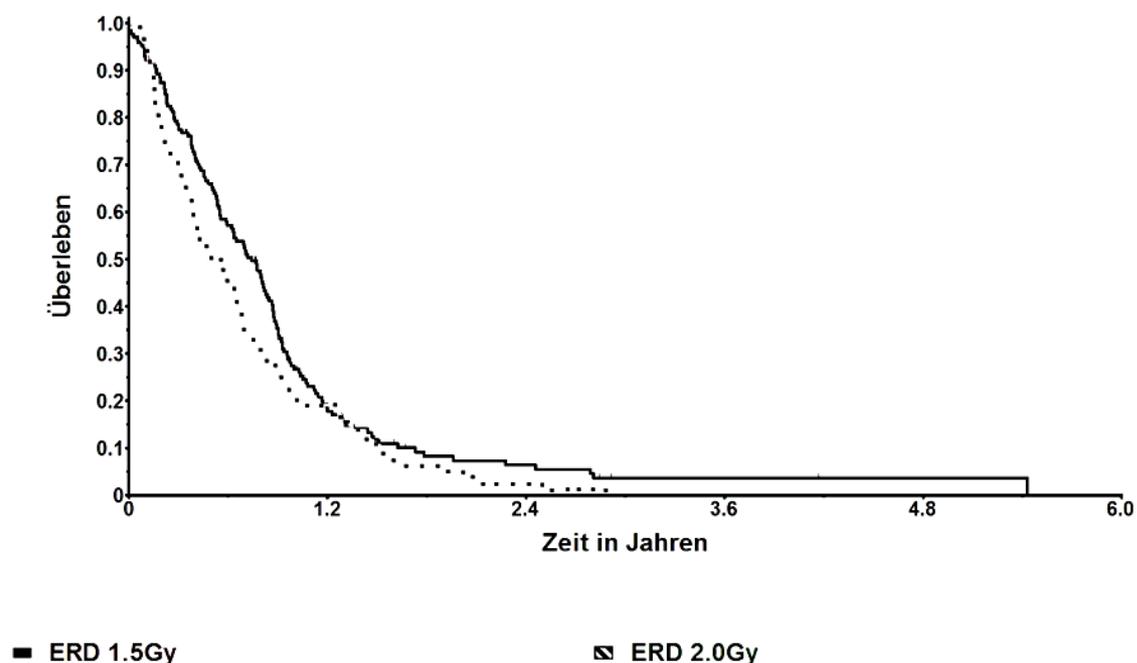


Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben der hyperfraktioniert bestrahlten und der konventionell bestrahlten Gruppe (nach Kaplan-Meier)

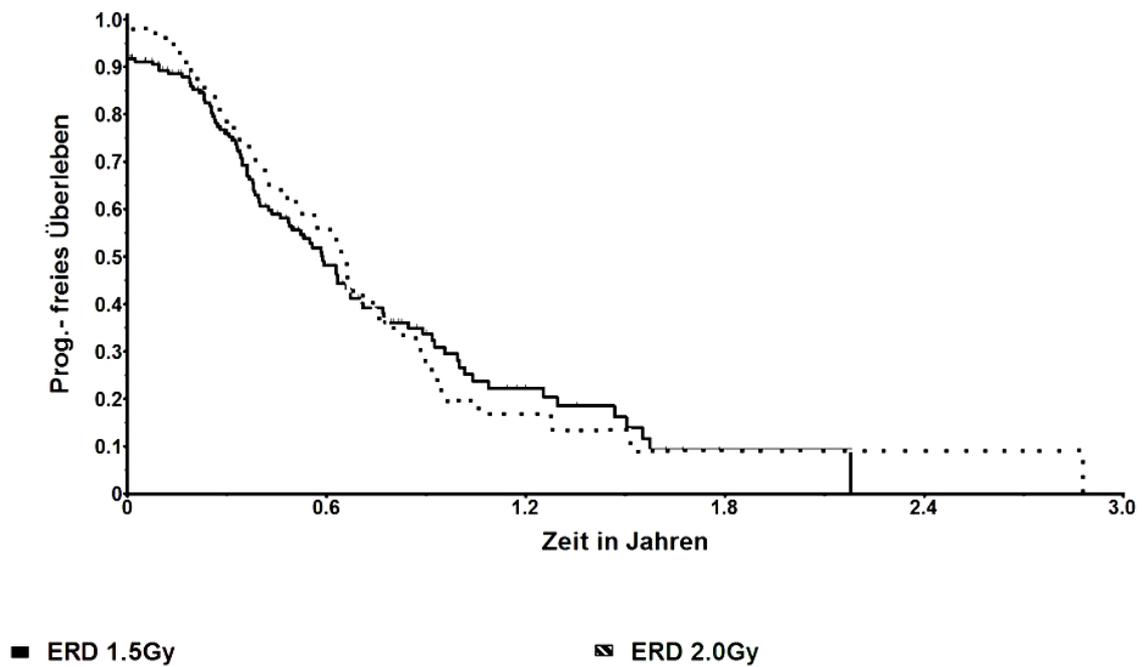


Tabelle 6: Überlebensunterschiede für die verschieden bestrahlten Teilkollektive

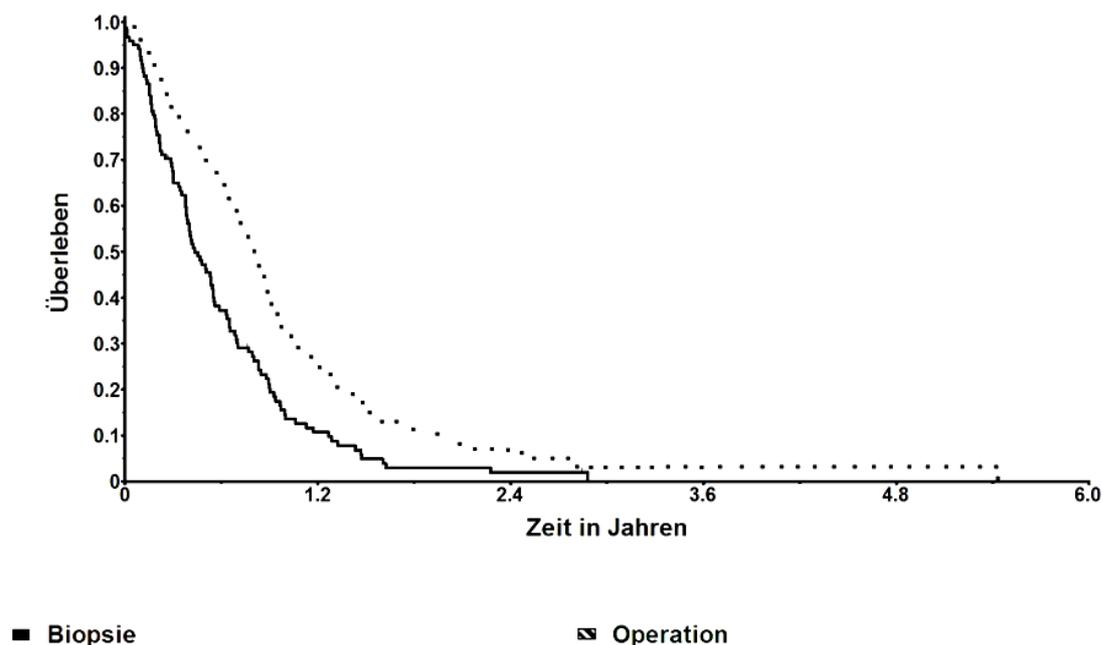
Fraktionierung	Medianes Überleben	Medianes progressionsfreies Überleben
40 Fraktionen zu 1,5 Gy	7,2 Monate	4,6 Monate
30 Fraktionen zu 2 Gy	6,4 Monate	4,8 Monate

4.4.2.2. Vorbehandlung

Patienten mit Glioblastomen haben ein wesentlich besseres Outcome, wenn sie chirurgisch vorbehandelt werden. Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Auswertung. Die mediane Überlebenszeit der Operierten betrug 8,8 Monate, die der Nicht-Operierten 5,0 Monate, wobei die Operation eine Teilresektion, subtotale oder makroskopisch komplette Tumorentfernung beinhaltete. Der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Bei der näheren Aufschlüsselung, ob die makroskopisch kompletten Resektionen einen signifikanten Vorteil gegenüber den unvollständigeren Operationsverfahren zeigten, musste diese Fragestellung verneint werden.

Abbildung 12: Gesamtüberleben der voroperierten Patienten und der nicht-voroperierten Patienten (nach Kaplan-Meier)

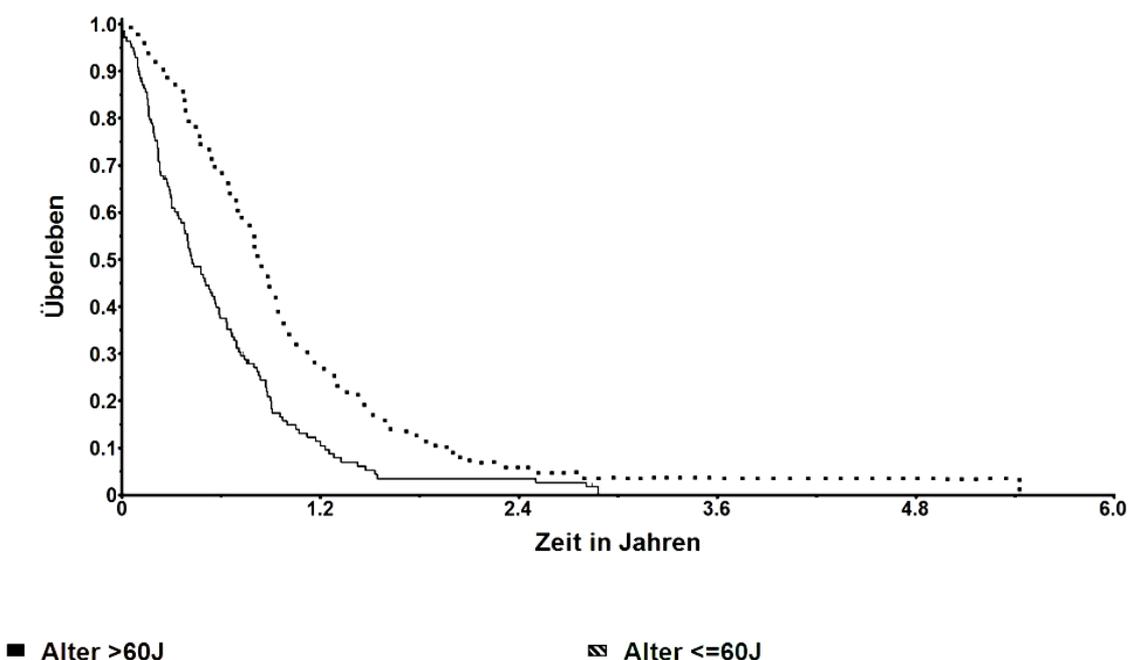


4.4.2.3. Altersgruppen

Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektiv bei Bestrahlungsbeginn lag bei 61 Jahren, was zu einer Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit denjenigen, die jünger als bzw. maximal 60 Jahre alt waren (132 Patienten) und jene des Alters über 60 (140 Patienten) führte, um das Alter als prognostischen Faktor zu untersuchen.

Der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,0001$), wobei das mediane Überleben der Gruppe der Älteren 4,8 Monate betrug, das mediane Überleben der Jüngeren dagegen 9,4 Monate.

Abbildung 13: Gesamtüberleben der jüngeren Patienten und der älteren Patienten (nach Kaplan-Meier)

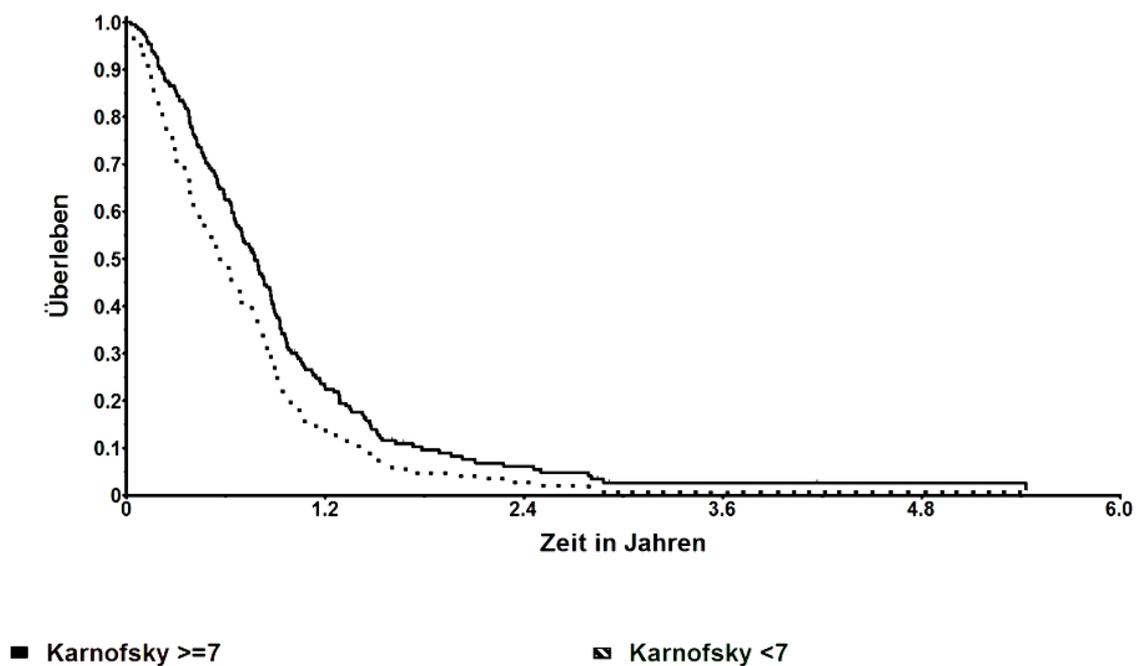


4.4.2.4. Allgemeinzustand vor Therapiebeginn

Bei 260 Patienten (95,6 %) war der Allgemeinzustand als Karnofsky-Wert vor der Radiatio bekannt. 84 Patienten (entspricht 32,3 % der bekannten Daten) hatten einen KPS unter 70 % zu Therapiebeginn, 176 Patienten einen KPS von 70 % und mehr (67,7 %).

Das mediane Überleben der Gruppe mit dem schlechteren Allgemeinzustand betrug 9,3 Monate, jenes der Patienten mit einem guten KPS (mindestens 70 %) betrug 9,8 Monate. Dies spiegelte einen Überlebensvorteil letzterer in dem untersuchten Kollektiv wider ($p = 0,0015$).

Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand gegenüber dessen der Patienten mit besserem Allgemeinzustand zu Bestrahlungsbeginn (nach Kaplan-Meier)



4.5. Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

In die multivariate Analyse unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells wurden folgende Faktoren mit einbezogen:

- Alter des Patienten
- Steroidverbrauch zu Beginn der Radiatio
- Änderung der Steroidabhängigkeit im Verlauf der Strahlentherapie
- Einzelreferenzdosis
- tatsächlich verabreichte Gesamtreferenzdosis
- Karnofsky-Index zu Therapiebeginn
- Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Beginn der Radiatio
- Vorbehandlung als erfolgte Resektion

Folgende Parameter wurden als signifikant erkannt:

- Alter des Patienten zu Beginn der Radiatio ($p < 0,0001$)
- tatsächlich verabreichte Gesamtreferenzdosis ($p < 0,0001$)
- Vorbehandlung als erfolgte Resektion ($p = 0,0104$)
- die Steroidabhängigkeit zu Beginn der Radiatio ($p = 0,0477$)

So sind also ein höheres Lebensalter, ein größerer Corticoidbedarf, eine geringere verabreichte Gesamtstrahlendosis und eine nicht erfolgte operative Tumorentfernung prognostisch ungünstig.

Die verschiedenen Einzelreferenzdosen entsprechend der Unterscheidung der beiden Bestrahlungsprotokolle mit Patienten, die akzeleriert hyperfraktioniert ($2 \times 1,5$ Gy/Tag) und konventionell (1×2 Gy/ Tag) bestrahlt wurden, zeigten hier keinen signifikanten Überlebensunterschied.

5. Diskussion

5.1. Wertung von Patientengut und Methode

5.1.1. Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Fall-Kontrollstudie wurden 272 Patienten in einem Zeitraum von fast 24 Jahren untersucht, die von März 1984 bis Dezember 2007 mit einer Strahlentherapie des Gehirns im Institut für Strahlentherapie der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar behandelt wurden.

Die Fallzahl ist als nicht allzu gering einzustufen, zeigt doch der Vergleich ähnlicher Studien, dass nur wenige (IWAMOTO et al. 2009 a, LUTTERBACH et al. 2003, STUPP et al. 2005) mit mehr Patienten, die an einem nachgewiesenen Grad IV Astrozytom erkrankt waren, aufwarten können.

Oft wurde in Studien ein Gesamtkollektiv mit allen „High-grade“-Gliomen untersucht (CORSA et al. 2006, FULTON et al. 1992), wobei dann die Fallzahlen des Glioblastoms zwar die Majorität ausmachten, oft aber weniger als 100 Patienten beinhalteten (AFFRONTI et al. 2009, SLOTMAN et al. 1996).

Die mittlere Fallzahl betrug in den in Tabelle 7 vorgestellte Studien 128 Patienten, wobei hierbei nur die an Glioblastomen Erkrankten beachtet wurden. Die Aussagekräftigkeit dieses Wertes ist hinfällig, nimmt man von der Tatsache Notiz, dass sich die Gruppengröße in einem weiten Intervall zwischen 9 und 573 erstreckte.

Auch ist der vorliegende Beobachtungszeitraum überdurchschnittlich groß, wobei Vorergebnisse des Kollektivs schon von NIEDER et al. 1999 veröffentlicht wurden.

Der mittlere Beobachtungszeitraum der in Tabelle 7 vorgestellten Studien beträgt 5,3 Jahre und lag zwischen einem und 20 Jahren (FLOYD et al. 2004, LUTTERBACH et al. 2003).

Das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie lag bei 61 Jahren, wobei die in der Literatur angegebenen Werte hierfür schwanken. So findet sich ein mittleres Alter von 65 Jahren bei CHANG EL et al. (2003), 59 Jahren bei LUTTERBACH et al. (2003) und 53 Jahre bei OHGAKI und KLEIHUES (2005). Über die Gründe hierfür kann nur gemutmaßt werden, wobei beschrieben wird, dass die Inzidenz regional schwanken kann (OHGAKI u. KLEIHUES

2005), aber auch die Patientenselektion klinischer Krebsstudien bezüglich des Patientenalters nicht immer repräsentativ zu sein scheint (HUTCHINS et al. 1999).

Bei dem beobachteten Kollektiv lag in Bezug auf die Lokalisation des Tumors ein beobachteter Schwerpunkt im Temporallappen, gefolgt von Frontal- und Parietallappen, dies deckt sich auch mit den Beobachtungen von OHGAKI und KLEIHUES 2005.

Die häufigere Erkrankung von Männern, die sich in dem beobachteten Geschlechterverhältnis von 3:2 widerspiegelt, entspricht den in der Literatur gefundenen Werten. Hier veröffentlichten z.B. auch OHGAKI und KLEIHUES (2005) ein Verhältnis von 3:2, basierend auf den Analysen von 1003 Biopsien bei an GBM erkrankten Patienten.

5.1.2. Therapie

Die Bestrahlung wird seit 1986 durch Linearbeschleuniger mit perkutaner Photonenmegavolttherapie mit 6 MV durchgeführt und erfolgte davor mit einem Telekobaltgerät. Dieser technische Wechsel entsprach den gängigen Standards (CONSTANTINOVICI u. CRISTESCU 1989).

Bei 62,9 % der Patienten wurde ein konventionelles Behandlungsschema mit 2 Gy ERD durchgeführt, bei 37,1 % ein hyperfraktioniertes mit 1,5 Gy ERD.

Die GRD von 60 Gy konnte in der 1,5-Gy-Gruppe in 80,2 % der Fälle erreicht werden, bei der 2-Gy-Gruppe waren es 87,7 %. Diese Gesamtdosis entspricht der Weltliteratur weitestgehend. Versuche mit größeren Bestrahlungsdosen, wie bei NAKAGAWA et al. (1998) oder FULTON et al. (1992) hatten nicht zu einem signifikanten Vorteil geführt.

Die durchschnittliche Latenz betrug 26 Tage (1,5 Gy-Gruppe) und 22 Tage (2 Gy-Gruppe), was der verbreiteten Größenordnung dieses Parameters entspricht (BLUMENTHAL et al. 2009)

Tabelle 7 : Studiendesigns klinischer Studien zur Radiatio von Glioblastomen

Autor	Zeitraum	N (GBM)	(Postoperative) Therapie	GRD (Gy)	ERD (Gy)
AFFRONTI, 2009	2000-2004	85	+/- BCNU-Wafer + RT + cCT (TMZ) + aCT (CCNU > TMZ > Irinotecan)	60	2
ATHANASSIOU, 2005	2000-2002	110	RT +/- cCT (TZM)	60	2
BRADA, 1999	1987-1997	137	hyperRT	55	2 x 1,65
CARDINALE, 1998	1993-1995	9	RT + 3 stereotakt. Boosts à 12 Gy	80	2
CHANG EL, 2003	1988-2001	59	hypoRT	50	2,5
CHO, 1999	1991-1998	42	RT: SRS	17	-
			FSRT	37,5	2,5
CORSA, 2006	1994-2001	93	RT +/- (cCT+aCT) RT +/- aCT (TZM)	60	2
DE SANCTIS, 2006	1999-2004	64	RT + aCT RT + cCT + aCT (TZM)	60	2
FLOYD, 2004	1999-2000	20	hypoRT	50	5
FULTON, 1992	1981-1988	202	hyperRT + aCT (CCNU)	61,4 71,2 80	3 x 1,2 3 x 1,2 3 x 1,2
GLINSKI, 1993	1984-1989	44	RT (GanzhirnRT) hypoRT (GanzhirnRT + 10 Gy lokal)	50 50	2 4; 2
HULSHOF, 2001	1988-1998	198	RT + Boost RT HypoRT HypoRT ≠RT	60 66 40 28	2 2 5; 8 7
IWAMOTO, 2009 a	1997-2007	391	RT +/- cCT +/- aCT (TZM/BCNU)	60	2
JEREMIC, 1999	1987-1993	47	hypoRT	45	3
JEREMIC, 2003	1988-1993	175	hyperRT +prCT +cCT +aCT		

Autor	Zeitraum	N (GBM)	(Postoperative) Therapie	GRD (Gy)	ERD (Gy)
KOCHER, 2008	2002-2004	65	RT +/- cCT (TZM)	60	2
LUTTERBACH, 2003	1980-2000	415	RT (nur Biopsie vorangegangen)	60	2
			RT	60	2
			hypoRT	42	3,5
			hyperRT	54	3 x 1,5
NIEDER, 1999	1988-1996	158	RT (inkl. 40 Gy GanzhirnRT)	60	2
			hyperRT (inkl. 46,8 Gy GanzhirnRT)	78	2 x 1,3 2
			hyperRT	60	x 1,5
PRADOS, 2001		231	hyperRT +/- DFMO	70,4	2 x 1,6
			RT +/- DFMO	59,4	1,8
RHEE, 2009	2003-2005	119	RT + aCT (NUBC)	60	2
			RT + aCT (TMZ)	60	2
ROA, 2004	1996-2001	100	RT	60	2
			hypoRT	40	2,6
SHIBAMOTO, 1997	1988-1993	71	RT + prCT + aCT (ACNU)	64,8	1,8
			hyperRT + prCT + aCT (ACNU)	69	2 x 1,5
SILVANI, 2009	2003-2005	160	RT + cCT (BCNU+CDDP)		
SLOTMAN, 1996	1990-1993	30	hypoRT	42	3
STUPP, 2005	2000-2002	573	RT	60	2
			RT + cCT + aCT (TMZ)		
SULTANEM, 2004	1998-2001	25	hypoRT	PTV: 40	2
				GTV: 60	3

Um bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten wurde in obenstehender Tabelle nur der jeweils erste Autor einer Studie genannt.

Abkürzungen vgl.: 7.1. Abkürzungsverzeichnis S. 77

5.2. Wertung der Ergebnisse

5.2.1. Überleben des Gesamtkollektivs

In der vorliegenden Studie lag das mediane Überleben nach Therapiebeginn bei 6,8 Monaten. Bei vergleichbaren Studien bewegten sich die Ergebnisse in einem Intervall von 4 bis 18 Monaten. Somit liegt vorliegende Studie in einem empirisch vergleichbaren Kontext.

Die prozentualen Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen in unten genannten Studien für die 1-Jahres-Überlebensrate zwischen 24 % und 80 % und für die 2-Jahres-Überlebensrate zwischen 3 % und 42 % (eigene Ergebnisse: 1-Jahresüberlebensrate: 21,5 %, 2-Jahresüberlebensrate: 4,4 %). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind in diesem Vergleich als unterdurchschnittlich zu bewerten.

Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass in der vorliegenden Studie Überleben ab dem Bestrahlungsbeginn berechnet wurde, in anderen Studien aber auch des Öfteren ab Diagnosestellung. Außerdem beinhalteten besagte Studien verschiedene Protokolle einer zusätzlichen Chemotherapie, was nachweislich das Überleben verlängerte (CORSÁ et al. 2006, KOCHER et al. 2008, STUPP et al. 2005). Der Vergleich der Überlebenszeiten und der jeweiligen Therapie wird in Tabelle 8 dargestellt.

Als „long-term survivors“ werden Patienten, die drei oder mehr Jahre nach Diagnosestellung noch leben, gemeinhin bezeichnet. Auch in der vorliegenden Studie gab es eine Patientin, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebte, und somit ein Überleben von 5,4 Jahren seit Bestrahlungsbeginn zeigte.

HOTTINGER et al. (2009) benennen den Anteil der Langzeit-Überlebenden an den Patienten, die mindestens zweimal zum Follow-up in das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kamen, mit 11 %. Ihr medianes Überleben lag bei 9,2 Jahren; es ist fraglich, inwiefern unbekannte pathophysiologische Mechanismen oder auch histologische Fehldiagnosen ihren Anteil daran hatten.

Allerdings kann angemerkt werden, dass sich mehrere Studien mit diesem Thema befassen und beispielsweise LIN et al. 2003 sehr positive Überlebenschancen für diejenigen sehen, die bereits ein Jahr überstanden haben. Es ist anzunehmen, dass es sich um Ausnahmen handelt, SCOTT et al. (1998) sprechen z.B. in ihrer Studie, die Daten von 279 Patienten analysiert von 1,8 % 3-Jahres-Überlebenden.

Zum allgemeinen Vergleich beschränkt sich deswegen Tabelle 8 auf die Dokumentation des medianen und des 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebens.

Tabelle 8 : Ergebnisse klinischer Studien zur Radiatio von Glioblastomen

Autor	N [nur GBM]	(Postoperative) Therapie	Medianes ÜL	Prozentuales ÜL	
			(Monate)	1 Jahr	2 Jahre
AFFRONTI, 2009	85	BCNU-Wafer + RT + cCT (TMZ) + aCT (CCNU>TMZ>Irinotecan)	84 Wo	81 %	47 %
		≠BCNU-Wafer	73 Wo	69 %	29 %
ATHANASSIOU, 2005	110	RT + cCT	13,4	56,3 %	
		RT – cCT (TZM)	7,7	15,7 %	
BRADA, 1999 *	137	hyperRT	10	38 %	14 %
CARDINALE, 1998	9	RT + Boost	16	50 %	40 %
CHANG EL, 2003	59	hypoRT	7		
CHO, 1999 *	42	RT: SRS	11	42 %	14 %
		FSRT	12	50 %	
CORSA, 2006	93	RT	14	55 %	8 %
		RT + aCT	18	74 %	29 %
		RT + cCT + aCT (TZM)	16	73 %	30 %
DE SANCTIS, 2006	64	RT + aCT	18	} 69 %	} 24 %
		RT + cCT + aCT (TZM)	17,4		
FLOYD, 2004	20	hypoRT	7		
FULTON, 1992*	202	hyperRT mit GRD 61,4 Gy	46 Wo	41 %	21 %
		hyperRT mit GRD 71,2 Gy	38 Wo	34 %	11 %
		hyperRT mit GRD 80 Gy	45 Wo	47 %	18 %
		alle + aCT (CCNU)			
GLINSKI, 1993	44	RT	10	40%	10%
		HypoRT	18	80%	23%
HULSHOF, 2001**	198 (Pat. mit KPS ↑ erhielten GRD ↑)	RT mit GRD 60 Gy + Boost	16	64%	28%
		RT mit GRD 66 Gy	7	22%	10%
		hypoRT mit GRD 40 Gy	5,6	4%	0%
		hypoRT mit GRD 28	6,6	8%	2%
		≠RT	1,8	4%	0%
IWAMOTO, 2009 a **	394 (≥ 65 Jahre)	RT +/- cCT +/- aCT (TMZ/BCNU)	} 8,6		
JEREMIC, 1999 **	47 (≥ 70 Jahre, KPS 50-70 %)	hypoRT	9	39%	6,8%
JEREMIC, 2003	175	hyperRT + prCT	} 14	} 57%	} 34%
		+ cCT			
		+aCT			

Autor	N [nur GBM]	(Postoperative) Therapie	Medianes ÜL	Prozentuales ÜL	
			(Monate)	1 Jahr	2 Jahre
KEIME-GUIBERT, 2007 **	85 (≥ 70 Jahre, KPS ≥ 70 %)	RT	29,1 Wo	15%	0%
		≠RT	16,9 Wo	0%	0%
KOCHER, 2008	65	RT + cCT (TMZ)	14,6	72%	23%
		RT – cCT (TMZ)	17,1	74%	15%
LUTTERBACH, 2003	415	RT (nur Biopsie vorangegangen)	8,2	27%	3%
		RT			
		hypoRT			
		hyperRT			
NIEDER, 1999	158	RT (inkl. 40 Gy GanzhirnRT)	8	19%	5%
		hyperRT (inkl. 46,8 Gy GanzhirnRT)	7	29%	
		hyperRT	10	29%	
PRADOS, 2001	231	hyperRT + DFMO	42 Wo		5%
		hyperRT - DFMO	40 Wo		7%
		RT + DFMO	44 Wo		7%
		RT – DFMO	37 Wo		11%
RHEE, 2009	119	RT + aCT (NUBC)	14,5		14,8%
		RT + aCT (TMZ)	18,2		29,3%
ROA, 2004 **	100 (≥ 60 Jahre)	RT mit GRD 60 Gy	5,1	10 %	0 %
		RT mit GRD 40 Gy	5,6	15 %	3 %
SHIBAMOTO, 1997	71	RT + prCT + aCT (ACNU)	12,5	55 %	24 %
		hyperRT + prCT + aCT (ACNU)	13	35 %	14 %
SILVANI, 2009	160	RT + cCT (BCNU + CDDP)	15,6	44 %	
SLOTMAN, 1996	30	hypoRT	36 Wo	24 %	
STUPP, 2005	573	RT	12,1	50,6 %	10,4 %
		RT + cCT + aCT (TMZ)	14,6	61,1 %	26,5 %
SULTANEM, 2004	25	hypoRT	9,5	40 %	

* Überleben bezieht sich auf HGG

**Überleben von Patientenselektion beeinflusst

Um bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten wurde in obenstehender Tabelle nur der jeweils erste Autor einer Studie genannt.

Abkürzungen vgl.: 7.1. Abkürzungsverzeichnis S. 77

5.2.2. Überleben von Teilkollektiven: Prognosefaktoren

Die Kenntnis der prädiktiven Faktoren und der verantwortungsvolle Umgang mit diesen Informationen müssen für eine individuelle Betreuung und Aufklärung eine wichtige Rolle spielen, da dies die Lebensqualität der Krebspatienten maßgeblich mit beeinflusst (HALKETT et al. 2009).

Die RPA-Klassifikation („recursive partitioning analysis“), die auf Daten über klinische Parameter basiert, die im Mittel 20 Jahre alt sind, galt bisher als Standard bei der Abschätzung der Lebenserwartung von Glioblastom-Patienten (CURRAN et al. 1993). 2003 teilten SHAW et al. Glioblastom-Patienten in drei prognostische Subgruppen ein, RPA III, IV und V/VI. Neue Entwicklungen in der Therapie, die in den letzten fünf Jahren stattfanden, sind dementsprechend in dieser Klassifikation nicht berücksichtigt. Die von GORLIA et al. 2008 veröffentlichten Nomogramme waren also nötig, um zeitgemäß das Überleben einschätzen zu können. Dennoch bleibt der RPA-Klassifikation ihre Bedeutung (MIRIMANOFF et al. 2006).

Die einzelnen prädiktiven Parameter zu beurteilen ist jedoch schwierig, da es beispielsweise naheliegend ist, dass die jungen fitten Patienten eher für eine radikale Tumorresektion -die bei kleinem Tumor besser gelingt- in Frage kommen. Offen bleibt hier die Frage nach der Kausalität für ein besseres Outcome. Die Faktoren sind eng zusammenhängend und vorwiegend in Hinblick auf Patientenselektion in ihrer Interpretation problematisch, was auch der Vergleichbarkeit in nicht randomisierten Studien zu Lasten geht, die meist lediglich statistische Korrelationen aufzeigen können.

Im eigenen Kollektiv zeigten sich jüngeres Alter (≤ 60 Jahre) zum Therapiezeitpunkt und erfolgte operative Vorbehandlung in Form einer Resektion als prognostisch günstig. Dies wurde durch die multivariate Analyse bestätigt.

In der multivariaten Analyse wurden außerdem die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis, d.h. kein erfolgter Abbruch der Strahlentherapie, und die Höhe der Steroidabhängigkeit zu Beginn der Radiotherapie als Prognosefaktoren identifiziert.

Die zentrale Frage, ob das Gesamtüberleben der Patienten, die akzeleriert hyperfraktioniert (2 x 1,5 Gy/Tag) bzw. konventionell (1 x 2 Gy/ Tag) bestrahlt wurden, verschieden war, kann nicht klar beantwortet werden. In der univariaten Analyse zeigt einen sehr schwach signifikanten Unterschied ($p = 0,0474$), der in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden konnte.

Auch die Bedeutung des KPS vor Radiatio zeigte sich nicht eindeutig. In der univariaten Analyse wurde ein Überlebensvorteil derer mit einem KPS von mindestens 70 % dokumentiert, was in der multivariaten Analyse nicht bestätigt wurde.

In dieser Untersuchung identifizierten sich auch die Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Beginn der Radiatio und die Änderung der Steroidabhängigkeit im Verlauf der Strahlentherapie als nicht signifikant. Diese Parameter wurden in Hinblick auf vorangegangene Ergebnisse in der Literatur (Tabelle 9) untersucht.

Hier zeigte sich eine gute Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse.

Die von LUTTERBACH et al. 2003 gefundene Beziehung zwischen Anämie und Prognose konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden.

Maßgeblich müssen die Erkenntnisse von GORLIA et al. (2008) beachtet werden. Hier wurde zwar keine direkte Beziehung zwischen Alter und MGMT-Promotor-Methylierungsstatus gefunden, aber die Kenntnis des Letzteren löst seitdem das Alter als Prognosefaktor als wesentlich eindeutiger ab. GORLIA schlussfolgert, dass durch Bestimmung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus besonders aussichtsreiche ältere Patienten identifiziert werden könnten, die von der simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid profitieren. Der Umkehrschluss, dass nämlich ältere Patienten mit negativem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus so wenige Vorteile von einer Temozolomid-Therapie haben, dass man sie ihnen ersparen könnte, wird vermieden. Doch die Frage bleibt relevant, auch vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen. So warnen beispielsweise GERBER et al. (2007) eindeutig davor, TMZ zu verordnen, wenn der Benefit für den Patienten prognostisch fraglich ist

Tabelle 9 : Literaturübersicht über Prognoseparameter bei der strahlentherapeutischen Behandlung des Glioblastoms

Autor	(Postoperative) Therapie	Signifikante Prognoseparameter
BRADA, 1999	RT	Alter, Ausmaß der Resektion
BUCKNER, 2003	RT	Ausmaß der Resektion, Alter, KPS, mentaler Status bei Patienten unter 42 Jahren
CHO, 1999	RT (SRS, FSRT)	Alter, KPS, TumorgroÙe
CURRAN, 1993	RT +/- CT	Alter >50 Jahre: KPS entscheidend - wenn gut: RT dose und Ausmaß der Resektion entscheidend - wenn schlecht: mentaler Status entscheidend
	RT	Operabilität, Alter
GORLIA, 2008	RT +/- CT	MGMT –Promotormethylierung, Alter, KPS, Ausmaß der Resektion, mentaler Status > Entwicklung von Nomogrammen für Pat. mit Radiochemotherapie
HOHWIELER SCHLOSS, 1989	RT	Alter, Steroidabhängigkeit
HULSHOF, 2001	RT	Alter, neurolog. Status, Ausmaß der Resektion, postop. TumorgroÙe , Verschlechterung des Zustandes des Pat. vor Beginn der Strahlentherapie
IRWIN, 2007	RT	Alter, KPS, Ausmaß der Resektion, RT-Dosis, Latenz bis zum Beginn der RT
IWAMOTO, 2009 a	RT +/- CT	Alter, KPS, Ausmaß der Resektion
JEREMIC, 1999	hypoRT	[Pat.kollektiv ≥ 60 Jahre, KPS 50 - 70 %] Geschlecht, TumorgroÙe, Ausmaß der Resektion
JEREMIC, 2003	hyperRT + prCT/ + cCT/ +aCT	Alter, KPS, TumorgroÙe, Ausmaß der Resektion, Lokalisation
KITA, 2009	BSC +/- (OP +/--RT)	OP +/- RT: Alter
LUTTERBACH, 2003	RT	Alter, KPS, Lokalisation, Hb-, LDH-Level
MCGIRT, 2009	RT +/- cCT/Gliadel	Ausmaß der Resektion
NIEDER, 1999	RT hyperRT	Alter, KPS, Steroidabhängigkeit während der Bestrahlung
QUARANTA, 2007	RT + cCT + aCT	Labormedizin: EGFR-Serumspiegel

Autor	(Postoperative) Therapie	Signifikante Prognoseparameter
RENI, 2001	RT (Ganzhirn + lokal)	GRD > 60 Gy lokal günstig, KPS, Ausmaß der Resektion, Ausmaß des Bestrahlungsfeldes, CT
SPENCE, 2008	RT+/- CCT (TMZ/BCNU)	Radiologie: Größe und Intensität der Hypoxie
STARK, 2005	RT	Alter, KPS, GRD > 54Gy, Ausmaß der Resektion, Re-OP bei Rezidiv
STARK, 2007	RT	[Pat.kollektiv ≥ 60 Jahre]: Ausmaß der Resektion, RT, Re-OP bei Rezidiv
VALÉRY, 2001	RT +/- aCT	Radiologie: Ausmaß der Grenzfläche zwischen Tumor und gesundem Gewebe (surface of tumour volume), nicht aber Tumolvolumen

Um bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten wurde in obenstehender Tabelle nur der jeweils erste Autor einer Studie genannt.

Abkürzungen vgl.: 7.1. Abkürzungsverzeichnis S. 77

5.2.2.1. Bedeutung der Fraktionierung

In der vorliegenden Studie wurden 272 Patienten bestrahlt, 37,1 % in einem Bestrahlungsschema mit einer ERD von 2 Gy und einer GRD von 60 Gy, 62,9 % zweimal täglich mit einer ERD von 1,5 Gy bis zu einer GRD von ebenfalls 60 Gy.

Die tragende Fragestellung der vorliegenden Studie lag darin, Unterschiede der Ergebnisse bei den verschiedenen Bestrahlungsprotokollen zu detektieren. Es wurde durch den Rangsummentest nach Mantel-Haenszel ein leichter Überlebensvorteil der hyperfraktionierten akzelerierten Radiatio detektiert ($p = 0,0474$). Dass dieses Ergebnis nicht allzu verlässlich ist, zeigt der Umstand, dass er in der multivariaten Analyse nicht bestätigt wurde. Er ist wohl vor allem darauf zurückzuführen, dass in der hyperfraktioniert behandelten Gruppe deutlich mehr Patienten vor der Bestrahlung operiert worden waren als in der konventionell behandelten Gruppe. Doch auch wenn ein Überlebensvorteil der 1,5 Gy-Gruppe fraglich sein mag, so scheint ein Überlebensnachteil doch sehr unwahrscheinlich, was auch eine Erkenntnis darstellt.

.Dieses Ergebnis zeigt an, dass für die Bestrahlung des Patienten seinen Wünschen und palliativen Bedürfnissen entsprochen werden kann, also die Gesamtbestrahlungsdauer statt sechs auch vier Wochen dauern kann, ambulant oder stationär sein kann, je nach

Anzahl der täglich verabreichten Fraktionen und dem logistischen Potenzial des entsprechenden strahlentherapeutischen Instituts.

Das ist durchaus nicht überraschend, wird doch aus der Annahme dessen schon seit Jahren ein Nebeneinander der beiden Therapieprotokolle praktiziert. Der Umstand, dass die Studie retrospektiv ist und nicht mit randomisierter Patientenauswahl aufwarten kann, ist dennoch kein grober Nachteil, gelingt doch so die Qualitätssicherung durch Evaluierung bereits praktizierter Bestrahlungsschemata.

Die Vergleichbarkeit des hyperfraktionierten und des konventionellen Schemas war zuvor schon durch NIEDER et al. 1999 belegt worden. Es wurden keine Unterschiede in Überleben, klinischem Verlauf oder Toxizität gefunden, auch mögliche Vorteile einer kürzeren Strahlentherapie betont.

Von der therapeutischen Freiheit, die Bestrahlungszeit zu verkürzen, konnten auch GENC et al. (2000) durch ihre Verabreichung von zweimal täglich 2 Gy bis zu einer GRD von 60 Gy Gebrauch machen. Verglichen mit konventioneller Radiatio wurde hier kein Einfluss der akzelerierten Hyperfraktionierung auf das Überleben nachgewiesen.

Ähnlich sind auch die Ergebnisse von BRADA et al. (1999) zu werten, die zweimal täglich 137 GBM-Patienten mit 1,65 Gy bis zu einer GRD von 55 Gy bestrahlten.

Besondere Bedeutung erlangt dieser Umstand bei denjenigen Patienten, die aufgrund ihrer ungünstigen prognostischen Faktoren weniger durchschnittliche Lebenszeit bleibt. Interessant sind in diesem Kontext Studien (BAUMAN GS et al. 1994, CLARKE et al. 2008, HOEGLER u. DAVEY 1997, LOPEZ et al. 2008), die die therapeutische Freiheit der Gestaltung der Radiatio für eine besondere Behandlung Älterer nutzen wollen.

BAUMAN GS et al. propagieren hier ein Vorgehen mit einer geringeren GRD (30 Gy) und wenigen Fraktionen (10 Fraktionen à 3 Gy).

MINNITI et al. (2008) schlagen in diesem Kontext die kombinierte Radiochemotherapie für Ältere vor, die die Bedingung eines guten Allgemeinzustandes erfüllen, und eine hypofraktionierte Strahlentherapie gefolgt von einer TMZ-Therapie für diejenigen mit schlechteren prognostischen Werten.

Den speziellen gerontoonkologischen Protokollen widersprechen IWAMOTO et al. (2009 a). Es solle auch Älteren eine Therapie ermöglicht werden, die dem Standardvorgehen möglichst nahe komme. Die Studie belegt dies mit signifikanten Überlebensvorteilen und nimmt eine Gegenposition zu den zuvor aufgeführten Beispielen ein.

Der Diskurs bleibt auch unter Beachtung der eigenen Ergebnisse relevant.

5.2.2.2. Bedeutung der Vorbehandlung

Durch die Mantel-Haenszel- Analyse wurde auch die Vorbehandlung im Sinne einer erfolgten operativen Behandlung als prognostisch sehr günstig identifiziert ($p < 0,0001$).

GORLIA et al. (2008) analysieren in ihrer EORTC/NCIC-Studie, dass ein Patient umso wahrscheinlicher überlebt, je radikaler er operiert wurde. Wie aus Tabelle 9 ersichtlich wird, hat sich dies oft als Ergebnis herausgestellt.

Eigene Resultate zeigen, dass 44,5 % der Patienten nach einer alleinigen Biopsie bestrahlt wurden, hier lag das mediane Überleben bei 5 Monaten, bei den 55,5 % der Patienten, die sich einer Resektion unterzogen hatten, bei 8,8 Monaten. Das Ausmaß der Resektion stellte sich im eigenen Kollektiv allerdings nicht als prognostisch relevant dar.

5.2.2.3. Bedeutung des Alters

Dass das Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt als prognostisch relevanter Faktor identifiziert wurde ($p < 0,0001$), lässt sich gut in den fachliteraturspezifischen Kontext einordnen, wird doch sowohl von SHAW et al. (2003) das Patientenalter für die Einordnung in die RPA-Klassen herangezogen als auch von GORLIA et al. 2008 für die Entwicklung der Nomogramme erneut aufgegriffen.

Diese prognostischen Instrumente ziehen bei dem Alter von 50 Jahren eine prognostische Grenze.

Oft wird allerdings auch die Vollendung des 60. Lebensjahres zur Abgrenzung der „älteren Patienten“ genutzt, wie dies z.B. ROA et al. in ihrer Studie von 2004 tun.

Auch in der vorliegenden Studie wurden das Gesamtkollektiv in die Gruppe der maximal 60jährigen, und jene, die älter als 60 Jahre waren, eingeteilt.

Auch wenn man „Ältere“ erst ab einem Alter von 65 Jahren (IWAMOTO et al. 2009 a) oder 70 Jahren (JEREMIC et al. 1999, KEIME-GUIBERT et al. 2007) so nennt, ist ein Überlebensnachteil immer erwiesen.

5.2.2.4. Bedeutung des Allgemeinzustandes

Der Karnofsky-Index (KARNOFSKY u. BURCHENAL 1949) ist die meist verwendete Skala bei der Bewertung des Allgemeinzustandes bei Glioblastompatienten.

In der vorliegenden Studie lag der Karnofsky-Index als Maß für den Allgemeinzustand vor Therapiebeginn für beide Patientenkollektive im Mittel bei 70 %, nach der Therapie zeigte sich im Verlauf ein Mittel des schlechtesten beobachteten Allgemeinzustandes von 50 %. Hierbei war der Unterschied der verschiedenen bestrahlten Gruppen vor der Radiatio nicht signifikant gewesen. Nach der Strahlentherapie zeigte jedoch die konventionell bestrahlte Gruppe einen besseren KPS ($p = 0,026$). Auch die Analyse der Änderung des KPS über die Strahlentherapie bestätigte, dass der Zustand der mit 2 Gy bestrahlten Patienten stabiler geblieben war, und der KPS im Schnitt nur 10 % abgesunken war. Der KPS der hyperfraktioniert akzeleriert bestrahlten Gruppe war im Median um 20 % gesunken ($p < 0,001$). Trotzdem zeigte gerade diese Gruppe ein etwas besseres Überleben.

Die Unterscheidung zwischen gutem und schlechtem Allgemeinzustand wird häufig zwischen 70 % und 80 % gezogen (JEREMIC et al. 2003), was empirisch ermittelt wurde und auch sinnvoll ist, da dieser Wert per definitionem auch der Marke entspricht, ab der ein Patient noch zu normaler Aktivität, wenn auch mit Anstrengung fähig ist (vgl. Tabelle 1).

Ein Überlebensvorteil der Patienten mit einem KPS von mindestens 70 % zu Bestrahlungsbeginn ($p = 0,0015$) konnte in der vorliegenden Studie durch das Cox-Regressionsmodell gezeigt werden. In der multivariaten Analyse wurde dies nicht bestätigt.

Der Allgemeinzustand als prognostischer Faktor hat sich in der Weltliteratur klar etabliert (GORLIA et al. 2008, NIEDER et al. 1999, STARK et al. 2005).

STARK et al. sprechen in ihrer 2010 veröffentlichten Studie, die verschiedenen Performance-Scores für das Glioblastom vergleicht von einer hohen Korrelation zwischen KPS und Überlebenskurven. Sie empfehlen hierbei eine Einteilung in drei Subgruppen um eine genauere Therapieempfehlung auf der Prognostik basierend geben zu können. Der KPS habe so eine höhere Aussagekraft als der andere anerkannte prädiktive Faktor, das Patientenalter.

5.2.2.5. Bedeutung der Latenz

Zur Bedeutung der Latenz zwischen Diagnosestellung und Bestrahlungsbeginn lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studie diese durchschnittlich bei 25 Tagen lag. Diese Variable konnte keinen prognostischen Wert im Cox-Regressionsmodell zeigen.

Dies entspricht den Ergebnissen von NOËL et al., die 2008 zu demselben Schluss gekommen waren, nachdem IRWIN et al. in ihrer Publikation von 2007 ein anderes Resultat präsentiert hatten, nachdem längere Latenzen mit kürzerem Überleben einhergehen.

BLUMENTHAL et al. (2009) stellen zwar fest, innerhalb von sechs Wochen zwischen Operation und Radiatio gebe es keine signifikanten Unterschiede für das Outcome der Patienten, dokumentieren aber das überraschende Ergebnis, dass Patienten, die länger als vier Wochen auf die Strahlentherapie gewartet hätten, länger überlebten als jene, die sofort nach der Operation bestrahlt wurden.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass es günstiger ist, wenn sich das gesunde Hirngewebe sich nach dem invasiven Eingriff von der mechanischen Noxe „erholen“ kann, bevor es durch die physikalische erneut belastet wird. Doch hier muss auf experimentelle Nachweise gewartet werden.

5.3. Ausblick im Kontext der Literatur und Schlussfolgerung

5.3.1. Chemotherapie

In den meisten Studien der letzten Jahre wird der mit der Radiotherapie simultane Einsatz von Chemotherapeutika als prognostisch günstig beurteilt.

Gerade das oral sehr gut verfügbare und schnell liquorgängige Temozolomid (PATEL et al. 2003) wurde schnell als sehr effektiv erkannt (YUNG 2001), zumal es anderen Alkylanzien im direkten Vergleich klar überlegen war (YUNG et al. 2000).

Die einflussreiche EORTC/RTOG-Studie von STUPP et al. hat 2005 den Benefit der konkomitante Chemotherapie endgültig bewiesen. Hier wurde für die simultan zur Strahlentherapie mit TMZ therapierten Patienten eine Überlebenszeit von 14,6 Monaten gegenüber 12,1 Monaten bei alleiniger Radiotherapie erreicht und es konnte sogar ein 5-Jahresüberleben von 9,8 % (STUPP et al. 2009) bewiesen werden.

SPIEGEL et al. fassten in ihrer Metaanalyse von 2007 zusammen, dass Nitrosoharnstoffe, sowie lokale Carmustin-Therapie (Gliadel®) und Temozolomid das Überleben effektiv verlängern, aber die systemischen Nitrosoharnstoffe ihren Benefit vor Ablauf von zwei Jahren wieder einbüßen. Nach der Beobachtung des Wirkungsoptimums von Gliadel® und Temozolomid forderten sie weitere Untersuchungen der Kombination dieser beiden Chemotherapeutika.

Ein Einfluss der TMZ-Therapie auf Größe und Lokalisation von Rezidiv-Tumoren konnte allerdings nicht bestätigt werden (WICK W et al. 2009).

Die Standards haben sich seit 2005 zu dieser Radio-Chemotherapie geändert, die zwar kostenintensiv (WASSERFALLEN et al. 2004) ist, jedoch gesundheitsökonomisch Sinn macht (LAMERS et al. 2008, UYL-DE GROOT et al. 2009).

Doch sind nach den Ergebnissen von HEGI et al. von 2004 und 2008 zum prädiktiven Wert des MGMT-Silencing auch neue Erkenntnisse hinsichtlich möglicher Einschränkungen, die sich auf das individuelle epigenetische Profil des Patienten beziehen, zu erwarten (NAGANE et al. 2009, WELLER et al. 2010).

So werden neben den Bemühungen, durch Dosisescalation von TMZ das Reparaturprotein MGMT bei denjenigen Patienten mit rekurrentem GBM, deren MGMT-Status prognostisch ungünstig ist, zu verbrauchen (WICK A et al. 2007) auch andere Versuche unternommen, eine chemotherapeutische Alternative für diese Patienten zu finden.

SILVANI et al. (2009), die dies durch eine konkomitanten Therapie mit Cisplatin und Carmustin versuchten, konnten in Bezug auf die Überlebenszeiten mit TMZ vergleichbare Ergebnisse vorweisen. Die Behandlung brachte jedoch eine sehr starke Toxizität mit sich, welche als nicht tolerierbar eingestuft wurde.

Auch ZUSTOVICH et al. (2009) therapierten mit Cisplatin, hier aber in Kombination mit TMZ Patienten, die stark vorbehandelt GBM-Rezidive entwickelt hatten. Zusammenfassend wurde von einem Synergismus der beiden Substanzen berichtet.

Topotecan dagegen hat sich nicht als Alternative erwiesen: PIROTH et al. konnten hier 2007 keinen Überlebensvorteil bestätigen, auch GRABENBAUER et al. kamen 2009 nur zu dem Ergebnis, es gebe lediglich einen leichten Vorteil in Bezug auf das progressfreie Überleben, nicht aber auf das Gesamtüberleben.

5.3.2. Lokale Tumorthherapie

Neben dem Einsatz von Brachytherapie durch das low-dose-rate GliaSite®-System (CHAN et al. 2005, GABAYAN et al. 2006, JOHANNESSEN et al. 1999, WELSH et al. 2007), welches auch gesundheitsökonomisch günstig erscheint (JOHANNESSEN et al. 2002) wird auch high-dose-rate Brachytherapie bei GBM-Rezidiven erfolgreich angewendet (TSELIS et al. 2007), wobei die intraoperative Anwendung dieser Technik bei FABRINI et al. (2009) ein Gesamtüberleben von 21,7 Monaten zeigte.

Die Therapie der 21 Patienten war bei Erstdiagnose durch Tumorresektion und adjuvanter Radiochemotherapie erfolgt, nach Diagnose des Rezidivs erfolgte eine zweite Operation mit Verabreichung von 18 Gy im Tumorbett.

Dem Benefit von intraoperativer Radiotherapie (IORT) für neu diagnostizierte GBM dagegen werden von NEMOTO et al. (2002) klar widersprochen, da hier kein Überlebensvorteil gegenüber alleiniger externer Bestrahlung sichtbar wird.

Auch Radiochirurgie, wie mit Gamma-Knife oder CyberKnife, und fraktionierte stereotaktische Bestrahlung (FSRT) werden für GBM-Rezidive erfolgreich angewendet, gerade wenn die Tumore gut abgrenzbar sind und umliegendes, vorbestrahltes Gewebe geschützt werden muss (CHO et al. 1999, PATEL et al. 2009), bei neu diagnostizierten Glioblastomen (NWOKEDI et al. 2002, YOSHIKAWA et al. 2006) ist ein wirklicher Vorteil externer fraktionierter Strahlentherapie gegenüber bisher nicht erwiesen worden.

Vielversprechender erscheint hier die lokale Chemotherapie mit Carmustin, die sich jedoch nur sporadisch für die Behandlung von Rezidiven durchgesetzt hat. WESTPHAL et al. zeigten 2003 in ihrer Phase III-Studie die Verträglichkeit und den Überlebensvorteil von Patienten mit neu diagnostiziertem GBM, die neben Tumorresektion und adjuvanter Radiatio auch lokale Chemotherapie mit BCNU (Gliadel®) erhielten.

5.3.3. „Targeted Therapy“

Auch werden unter dem Schlagwort der „Targeted Therapy“ Verfahren, bei denen mit monoklonalen Antikörpern oder „small molecules“ das Glioblastom angegriffen wird, erprobt.

Eine Phase II-Studie von VAN DEN BENT et al. (2009 a) erzielte enttäuschende Ergebnisse mit der Blockierung von EGFR durch Erlotinib, auch die Inhibierung des PDGF-Rezeptors durch Imatinib brachte eher ernüchternde Resultate (RAYMOND et al. 2008, WEN et al. 2006).

Erfolge zeigte vor allem die Erprobung der Inhibierung von VEGF durch Bevacizumab (CHAMBERLAIN u. JOHNSTON 2010, GUTIN et al. 2009, REARDON et al. 2008), einer Substanz, die vorwiegend antödematös wirkt (NGHIEMPHU et al. 2009) und vor allem älteren Patienten, und denjenigen mit schlechterem klinischen Zustand zugute kommen könnte, wie DEANGELIS (2010) resümierte. Bezug genommen wird hierbei vor allem auf die Phase II- Studie aus dem Jahre 2009 von FRIEDMANN et al., die die Wirkung von Bevacizumab mit der von Bevacizumab und Irinotecan bei Patienten mit rekurrentem GBM vergleicht. Beide Ansätze zeigen ähnlich gute Überlebensraten, die alleinige Gabe von Bevacizumab zeigt jedoch eine viel bessere Verträglichkeit.

Doch sollte dies nicht zu unkritischem Enthusiasmus verleiten, wurde doch experimentell festgestellt, dass das Wachstum des Tumors selbst von VEGF-Inhibitoren nicht vermindert werden kann (KAMOON et al. 2009).

5.3.4. Andere Substanzen und Verfahren

Interessant scheinen auch die Ergebnisse einer Phase II-Studie mit 72 Patienten von 2009, die sich die Bedeutung des Glutamat-Pathway für die Invasion von Astrozytomen (PIAO et al. 2009) zunutze machen wollte und sich auf experimentelle Studien berief, bei denen Gliom-Zellen in Wachstum und Verbreitung entscheidend gehemmt werden konnten (LYONS et al. 2007, YOSHIDA et al. 2006): Der AMPA-Rezeptorblocker Talampanel, den GROSSMAN et al. (2009) zusätzlich zur Radiochemotherapie verabreichten, scheint ohne signifikante Zunahme der Toxizität ein längeres Überleben möglich zu machen, das mediane Überleben lag hier bei 20,3 Monaten gegenüber 14,6 Monaten bei STUPP et al. (2005) und auch das 2-Jahres-Überleben lag deutlich höher.

Die Hemmung der Angiogenese wurde mithilfe von Thalidomid (MARX et al. 2001), auch in Kombination mit Temozolomid (BAUMAN F et al. 2004) erforscht, aber als nicht vorteilhaft gegenüber der alleinigen Verabreichung von TMZ erkannt (RIVA et al. 2007). Lenalidomid als Alternative wurde bisher nur in Bezug auf sein therapeutisches Fenster erforscht (DRAPPATZ et al. 2009).

Ein anderer Ansatz, die Erprobung des Radiosensitizers Eflornithin, einem Medikament, das ursprünglich der Behandlung der Schlafkrankheit diene, konnte sich nicht bewähren (PRADOS et al. 2001). Zuvor wurden als Radiosensitizer Nitroimidazole (Misonidazole), welche die Tumorgewebeoxygenierung in hypoxischen Tumoren verbessern und damit auch die Radiosensitivität erhöhen, verwendet. HUNCHAREK kam 1998 durch Metaanalysen, die randomisierte Studien über Misonidazol und konventionelle Photonenbestrahlung mit alleiniger Strahlentherapie verglichen, zu dem Schluss, dass lediglich ein minimaler 1-Jahres Überlebensvorteil von 8 % demonstriert werden könne.

Vor allem in Japan wird der Bor-Neutroneneinfangtherapie (Boron Neutron Capture Therapy) als Ansatz für die Behandlung des GBM einige Aufmerksamkeit entgegengebracht (MATSUDA et al. 2009, MIYATAKE et al. 2009). Hier werden Bor-Verbindungen in die Tumorzellen eingeschleust und dann mit langsamen thermischen Neutronen zur Spaltung gebracht, wobei Energie und Teilchen (Helium- und Lithium-Kerne) freiwerden. In Europa scheint dies aber als nicht sehr vielversprechend beurteilt zu werden (LINZ 2008). Eine Therapie mit Protonen oder schweren Ionen kann bei gegebener Indikation (z.B. Lokalrezidiv nach Vorbestrahlung) durchaus sinnvoll sein.

In Deutschland wird in dem Kontext der Einschleusung kleinster Teilchen an einem anderen experimentellen Ansatz geforscht. Bei der Thermotheorie mit magnetischen Nanopartikeln werden Tumorzellen durch lokal eingebrachte Wärme, die im magnetischen Wechselfeld entsteht, direkt geschädigt. Ein weiterer Effekt ist gesteigerte Vulnerabilität gegenüber einer begleitenden Radiotherapie (HADJIPANAYIS et al. 2008, JORDAN et al. 2006, MAIER-HAUFF et al. 2007).

5.3.5. Supportive Therapie

Die supportive Therapie, die vor allem die Milderung von Symptomen und die Erhaltung neurologischer Funktionen beinhaltet, umfasst zur Zeit vor allem Corticosteroide und Antikonvulsiva, wobei sich neben den klassischen Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Valproat immer mehr die moderne Substanzen, wie Levetiracetam, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramate anbieten. Sie zeigen geringere Neben- und Wechselwirkungen (BRODIE u. FRENCH 2003, HILDEBRAND 2004, VECHT et al. 2003), die Studienlage wird jedoch noch nicht als ausreichend beurteilt (CRAMER et al. 1999).

Weitere Entwicklungen könnten die kognitiven Defizite betreffen, die Patienten beeinträchtigen, die sich nach erfolgreicher Therapie in einem progressfreien Intervall befinden. Hier haben GEHRING et al. in ihrer randomisierten Studie von 2009 gezeigt, dass systematisches kognitives Training Beeinträchtigungen auf diesem Gebiet signifikant reduziert und auch der mentalen Fatigue entgegenwirken kann. Als günstiges und risikofreies Instrument könnte geistige Rehabilitation in der Zukunft auch eine Rolle in der onkologischen Betreuung von Glioblastom-Patienten spielen, gerade da dem Ziel der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine größere zukünftige Rolle bei der Gestaltung von Glioblastom-Therapien zukommen könnte (TAPHOORN u. BOTTOMLEY 2005).

5.3.6. Verlaufsbeurteilung

Die Frage nach dem sinnvollen Ausmaß einer Radiatio versuchen einige Studien mit der Erprobung von Verlaufsdiagnostik zu beantworten, wobei das MRT vor allem morphologische und funktionelle Informationen wie Lokalisation, vaskuläre Permeabilität, Zelldichte und Tumordurchblutung bietet, das PET die Abschätzung molekularer Prozesse, wie Glukoseverbrauch, Expression von Nukleosiden und Aminosäuretransportern ermöglicht sowie Veränderungen von DNA und Proteinsynthese detektieren kann (ULLRICH et al. 2007). Hier soll die individuelle Tumorantwort festgestellt werden, interessant sind in diesem Kontext die Ergebnisse von ALEXANDER et al. (2006), die vorschlagen, in der Mitte des Verlaufes der Strahlentherapie mit Hilfe einer Kernspinspektroskopie über die das Muster der weiteren Durchführung zu entscheiden. CAO et al. (2006) befürworten eine Verlaufsbeurteilung mittels Perfusions-MRT, das radioresistente Regionen im Tumor identifizieren soll, um diese stärker zu bestrahlen.

Bei diesen technisch komplexen und teuren Möglichkeiten sollte jedoch Nutzen und Finanzierbarkeit sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, auch wenn Möglichkeiten und Fortschritt verheißungsvoll erscheinen.

Verkompliziert werden die Bewertungen von Ergebnissen vor allem auch bei der Radiochemotherapie beispielsweise durch Probleme der bildtechnischen Beurteilung, wie sie TAAL et al. 2008 mit der Pseudoprogession nach Radiochemotherapie mit Temozolomid beschrieben (BRANDSMA et al. 2008, PECA et al. 2009).

Laut STUPP et al. 2008 sind besonders häufig Träger des hypermethylierten MGMT-Promoters, diejenigen also, die von Temozolomid am meisten profitieren, betroffen.

BRANDSMA und VAN DEN BENT gingen 2009 außerdem auf die Pseudoresponse bei der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ein, ein Risiko, vor dem auch durch IWAMOTO et al. (2009 b) gewarnt wurde. Dies hat auch die „Neuro-Oncology Working Group“ zu einer Re-Evaluation der Response-Kriterien für High-grade Gliome (CHANG SM et al. 2009, VAN

DEN BENT et al. 2009 b) in Bezug auf die Kriterien von MACDONALD et al. von 1990 veranlasst.

5.3.7. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zur strahlentherapeutischen Glioblastom-Behandlung ohne neoadjuvante oder konkomitante Chemotherapie in den Jahre 1984 bis 2007 decken sich weitgehend mit den aus anderen Studien bekannten Daten.

Geringeres Alter und operative Vorbehandlung konnten als prognostische Faktoren in der uni- sowie multivariaten Analyse bestätigt werden, der Allgemeinzustand vor Strahlentherapiebeginn zeigte sich in der univariaten Analyse als bedeutsam.

Eine vollständig durchgeführte Strahlentherapie, bei der tatsächlich die geplante Gesamtstrahlendosis verabreicht wurde sowie eine geringe Corticoidabhängigkeit zu Beginn der Radiatio wurden in der multivariaten Analyse zusätzlich als prognostisch günstig erkannt.

Andere aus der Literatur bekannte Faktoren wie Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Strahlentherapie oder Ausmaß der Tumorresektion hatten hingegen keine signifikante Bedeutung.

Interessant ist, dass bei dem Vergleich der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven die akzelerierte hyperfraktionierte Bestrahlung im Vergleich mit der konventionellen einen sehr leichten Überlebensvorteil nach sich zu ziehen scheint, der sich in der multivariaten Analyse allerdings nicht darstellt.

Auch wenn wenn dieser Überlebensvorteil fraglich ist, zeigt sich zumindest kein Überlebensnachteil der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung.

So wird bei der alleinigen Radiatio hinsichtlich des Fraktionierungsschemas und der Gesamtbestrahlungsdauer eine organisatorische Freiheit bei der Konzeption der Therapie bestätigt, die es gestattet, dem Patienten angesichts seiner ohnehin limitierten Prognose mit einer verkürzten Gesamttherapiedauer entgegenzukommen.

Wie die multimodalen Studien vermuten lassen, kann eine schnelle und starke Entwicklung personalisierter Therapieregimes erwartet werden (STUPP u. HEGI 2007), in dem sich die Strahlentherapie als bewährter, mit anderen Therapien kombinierbarer und in der Durchführung flexibler Faktor ihren Stellenwert bewahren wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Affronti ML, Heery CR, Herndon JE 2nd, Rich JN, Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS (2009) Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer* 115: 3501-3511.
2. Alexander A, Murtha A, Abdulkarim B, Mehta V, Wheatley M, Murray B, Riauka T, Hanson J, Fulton D, McEwan A, Ro W (2006) Prognostic significance of serial magnetic resonance spectroscopies over the course of radiation therapy for patients with malignant glioma. *Clin Invest Med* 29: 301-311.
3. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevidis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P (2005) Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23: 2372-2377.
4. Bailey P, Cushing H (1925) Microchemical Color Reactions as an Aid to the Identification and Classification of Brain Tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 11: 82-84.
5. Bauman F, Bjeljak M, Kollias SS, Baumert BG, Brandner S, Rousson V, Yonekawa Y, Bernays RL (2004) Combined Thalidomide and Temozolomide Treatment in Patients with Glioblastoma Multiforme. *J Neuro-Oncol*, 67 : 191-200.
6. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ, Halperin EC, MacDonald DR, Cairncross GJ (1994) A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 835-839.
7. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran JW, Souhami L, Michalski JM, Rogers CL, Corn BW (2009) Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol* 27: 733-739.
8. Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, Hines F, Traish D, Ashle S (1999) Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 287-292.

9. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, Amistà P, Gardiman M, Labianca R, Bianchini C, Ermani M, Reni M (2009) Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 64 : 769-775.
10. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9: 453-461.
11. Brandsma D, van den Bent MJ (2009) Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* [Epub ahead of print]
12. Brodie MJ, French JA (2003) Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord* 5: 65-72.
13. Buckner JC (2003) Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 30: 10-14.
14. Cao Y, Tsien CI, Nagesh V, Junck L, Ten Haken R, Ross BD, Chenevert TL, Lawrence TS (2006) Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 876-885.
15. Cardinale RM, Schmidt-Ullrich RK, Benedict SH, Zwicker RD, Han DC, Broaddus WC (1998) Accelerated radiotherapy regimen for malignant gliomas using stereotactic concomitant boosts for dose escalation. *Radiat Oncol Investig* 6: 175-181.
16. Chamberlain MC, Johnston SK (2010) Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 96: 259–269.
17. Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S, Alahakone D, Detorie NA, Wharam MD, Kleinberg L (2005) Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with Gliasite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1133-1139.
18. Chang EL, Yi W, Allen PK, Levin VA, Sawaya RE, Maor MH (2003) Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 519-528.
19. Chang SM, Clarke J, Wen P (2009) Novel imaging response assessment for drug therapies in recurrent malignant glioma. *Asco educational book 2009*: 107–111.

20. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark H (1999) Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1133-1141.
21. Clarke JW, Chang EL, Levin VA, Mayr NA, Hong E, Cavaliere R, Lo SS (2008) Optimizing radiotherapy schedules for elderly glioblastoma multiforme patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 8: 733-741.
22. Combs SE, Bischof M, Welzel T, Hof H, Oertel S, Debus J, Schulz-Ertner D (2008) Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas. *J Neurooncol* 89: 205-210.
23. Constantinovici A, Cristescu AM (1989) Efficiency of the radio-chemo-surgical. Treatment in cerebral astrocytomas. *Zentralbl Neurochir* 50: 109-114.
24. Corsa P, Parisi S, Raguso A, Troiano M, Perrone A, Cossa S, Munafò T, Piombino M, Spagnoletti G, Borgia F (2006) Temozolomide and radiotherapy as first-line treatment of high-grade gliomas. *Tumori* 92: 299-305.
25. Cramer JA, Fisher R, Ben Menachem E, French J, Mattson RH (1999) New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 40: 590-600.
26. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE (1993) Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85: 704-710.
27. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P (1988) Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62: 2152-2165.
28. DeAngelis LM (2010) Neuro-oncology: new hope for patients with gliomas. *Lancet Neurol* 9: 17-18.
29. De Sanctis V, Mazarella G, Osti MF, Valeriani M, Alfó M, Salvati M, Banelli E, Tombolini V, Enrici RM (2006) Radiotherapy and sequential temozolomide compared with radiotherapy with concomitant and sequential temozolomide in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs* 17: 969-975.
30. Dohrmann GJ, Farwell Jr, Flannery JT (1976) Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg* 44: 442-448.

31. Drappatz J, Wong ET, Schiff D, Kesari S, Batchelor TT, Doherty L, Lafrankie DC, Ramakrishna N, Weiss S, Smith ST, Ciampa A, Zimmerman J, Ostrowsky L, David K, Norden A, Barron L, Sceppa C, Black PM, Wen PY (2009) A pilot safety study of lenalidomide and radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 222-227.
32. Fabrini MG, Perrone F, De Franco L, Pasqualetti F, Grespi S, Vannozzi R, Cionini L (2009) Perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 185: 524-529.
33. Floyd NS, Woo SY, Teh BS, Prado C, Mai WY, Trask T, Gildenberg PL, Holoye P, Augspurger ME, Carpenter LS, Lu HH, Chiu JK, Grant WH 3rd, Butler EB (2004) Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 721-726.
34. Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhardt-Cabillic R (2009) Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 185: 235-240.
35. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733-4740.
36. Fritz P, Becker F, Kutting H, Zum Winkel K (1989) Ergebnisse der lokalen Strahlentherapie und modifizierten Ganzhirnbestrahlung von Astrozytomen. *Strahlenther Onkol* 165: 571-577.
37. Fulton DS, Urtasun RC, Scott-Brown I, Johnson ES, Mielke B, Curry B, Huyser-Wierenga D, Hanson J, Feldstein M (1992) Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neuro Oncol* 14: 63-72.
38. Gabayan AJ, Green SB, Sanan A, Jenrette J, Schultz C, Papagikos M, Tatter SP, Patel A, Amin P, Lustig R, Bastin K, Watson G, Burri S, Stea B (2006) GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 58: 701-709.
39. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, van den Bent MJ, Beute GN, Enting RH, Kappelle AC, Boogerd W, Veninga T, Twijnstra A, Boerman

- DH, Taphoorn MJ, Aaronson NK (2009) Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 27: 3712–3722.
40. Genc M, Zorlu AF, Atahan IL (2000) Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 56: 233-238.
 41. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L (2007) The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 9: 47-52.
 42. Glinski B (1993) Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in malignant gliomas. A preliminary report on a randomized trial. *J Neurooncol* 16: 167-172.
 43. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R (2008) Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 9: 29-38.
 44. Grabenbauer GG, Gerber KD, Ganslandt O, Richter A, Klautke G, Birkmann J, Meyer M (2009) Effects of concurrent topotecan and radiation on 6-month progression-free survival in the primary treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 164-169.
 45. Grossman SA, Ye X, Chamberlain M, Mikkelsen T, Batchelor T, Desideri S, Piantadosi S, Fisher J, Fine HA (2009) Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 27: 4155-4161.
 46. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 156-163.
 47. Hadjipanayis CG, Bonder MJ, Balakrishnan S, Wang X, Mao H, Hadjipanayis GC (2008) Metallic iron nanoparticles for MRI contrast enhancement and local hyperthermia. *Small* 4: 1925-1929.

48. Halkett GK, Lobb EA, Oldham L, Nowak A (2009) The information and support needs of patients diagnosed with High Grade Glioma. *Patient Educ Couns* [Epub ahead of print]
49. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R (2004) Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Cancer Res* 10: 1871-1874.
50. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR (2008) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26: 4189-4199.
51. Hess KR, Broglio KR, Bondy ML (2004) Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer* 101: 2293-2299.
52. Hildebrand J (2004) Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 16: 314-317.
53. Hoegler DB, Davey P (1997) A prospective study of short course radiotherapy in elderly patients with malignant glioma. *J Neurooncol* 33: 201-204.
54. Hohwieler Schloss M, Freidberg SR, Heatley GJ, Lo TC (1989) Glucocorticoid dependency as a prognostic factor in radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Oncol* 28: 51-55.
55. Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, Yonekawa Y, Di Patre PL, Franceschi S, Ohgaki H (2006) Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 846-854
56. Hottinger AF, Yoon H, DeAngelis LM, Abrey LE (2009) Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol* [Epub ahead of print]
57. Hulshof MCCM, Koot RW, Schimmel EC, Dekker F, Bosch DA, González González D (2001) Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. *Strahlenther Onkol* 177: 283-290.
58. Huncharek M (1998) Meta-analytic re.evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 18: 1935-1941
59. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341: 2061-2067

60. Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D (2007) Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol* 85: 339-343.
61. Iwamoto FM, Cooper AR, Reiner AS, Nayak L, Abfrey LE (2009 a) Glioblastoma in the elderly: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007). *Cancer* 115: 3758-3766.
62. Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, DeAngelis LM, Lassman AB (2009 b) Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology* 73: 1200–1206.
63. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J (1999) Short-course radiotherapy in elderly and frail patients with glioblastoma multiforme. A phase II study. *J Neurooncol* 44: 85-90.
64. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J (2003) Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 129: 477-484.
65. Johannesen TB, Watne K, Lote K, Norum J, Hennig R, Tverå K, Hirschberg H (1999) Intracavity Fractionated Balloon Brachytherapy in Glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 127-133
66. Johannesen TB, Norum J, Lote K, Scheie D, Hirschberg H (2002) A cost-minimising analysis of standard radiotherapy and two experimental therapies in glioblastoma. *Radiother Oncol* 62: 227-231.
67. Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, van Landeghem FK, Waldoefner N, Teichgraeber U, Pinkernelle J, Bruhn H, Neumann F, Thiesen B, von Deimling A, Felix R (2006) The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *J Neurooncol* 78: 7–14.
68. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, Batchelor TT, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Fukumura D, Sorensen AG, Jain RK (2009) Edema control by cediranib, a vascularendothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 27: 2542–2552.
69. Karnofsky DA, Burchenal JH (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLeod CM (ed) *Evaluation of Chemotherapeutic Agent*. Columbia Press, New York, pp 191–205.

70. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillemin JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazon JJ, Bissery A, Delattre JY (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356: 1527-1535.
71. Kernohan JW, Mabon RF (1949) A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clin Proc* 24: 71-75.
72. Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lütolf UM, Ohgaki H (2009) Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology* 33: 17-22.
73. Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, Brat DJ, Biernat W, Bigner DD, Nakazato Y, Plate KH, Giangaspero F, Von Deimling A, Ohgaki H, Cavenee WK (2007) Glioblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC Press, Lyon, pp 33-47
74. Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Rühl U, Steingraber M, Niewald M, Staar S, Stuschke M, Becker G, Fishedick AR, Herfarth K, Grauthoff H, Müller RP (2008) Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 184: 572-579.
75. Lamers LM, Stupp R, van den Bent MJ, Al MJ, Gorlia T, Wasserfallen JB, Mittmann N, Jin Seung S, Crott R, Uyl-de Groot CA (2008) Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. *Cancer* 112: 1337-1344.
76. Lin CL, Lieu AS, Lee KS, Yang YH, Kuo TH, Hung MH, Loh JK, Yen CP, Chang CZ, Howng SL, Hwang SL (2003) The conditional probabilities of survival in patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. *Surg Neurol*. 60:402-406.
77. Linz U (2008) Boron neutron capture therapy for glioblastoma: is it worth pursuing? *Technol Cancer Res Treat* 7: 83-88.
78. Lopez S, Taillibert S, Idbah A, Simon JM, Mazon JJ (2008) Faut-il irradier les glioblastomes chez les patients âgés? *Cancer Radiother* 12: 827-830.
79. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007) *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC Press, Lyon.

80. Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger (2003) Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 179: 8-15.
81. Lyons SA, Chung WJ, Weaver AK, Ogunrinu T, Sontheimer H (2007) Autocrine glutamate signaling promotes glioma cell invasion. *Cancer Res* 67: 9463–9471.
82. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 7:1277-1280.
83. Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, Gneveckow U, Wust P, Thiesen B, Feussner A, von Deimling A, Waldoefner N, Felix R, Jordan A (2007) Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 81: 53-60.
84. Marx GM, Pavlakis N, McCowatt S, Boyle FM, Levi JA, Bell DR, Cook R, Biggs M, Little N, Wheeler HR (2001) Phase II study of thalidomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 54: 31-38.
85. Matsuda M, Yamamoto T, Kumada H, Nakai K, Shirakawa M, Tsurubuchi T, Matsumura A (2009) Dose distribution and clinical response of glioblastoma treated with boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isot* 67: 19-21.
86. Mayer R, Sminia P (2008) Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1350-1360.
87. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR (2009) Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 110: 156-162.
88. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, Osti MF, De Paula U, Lanzetta G, Tombolini V, Maurizi Enrici R (2008) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 88: 97-103.
89. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Rasio D, Lanzetta G, Bozzao A, Osti MF, Salvati M, Valeriani M, Cantore GP, Maurizi Enrici R (2009) Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 91: 95-100.

90. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R (2006) Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24: 2563-2569.
91. Miyatake S, Kawabata S, Yokoyama K, Kuroiwa T, Michiue H, Sakurai Y, Kumada H, Suzuki M, Maruhashi A, Kirihata M, Onoc K (2009) Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *Appl Radiat Isot* 67: 22-24.
92. Nagane M, Nozue K, Shimizu S, Waha A, Miyazaki H, Kurita H, Homori M, Fujioka Y, Shiokawa Y (2009) Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly diagnosed glioblastoma--analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neurooncol* 92: 227-232.
93. Nakagawa K, Aoki Y, Fujimaki T, Tago M, Terahara A, Karasawa K, Sakata K, Sasaki Y, Matsutani M, Akanuma A (1998) High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 1141-1149.
94. Nemoto K, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takai Y, Yamada S, Kumabe T (2002) Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas. *BMC Cancer* 2: 1.
95. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, Than T, Graham C, Lai A, Green RM, Pope WB, Liau LM, Mischel PS, Nelson SF, Elashoff R, Cloughesy TF (2009) Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology* 72: 1217-1222.
96. Nieder C, Nestle U, Ketter R, Kolles H, Gentner SJ, Steudel WI, Schnabel K (1999) Hyperfractionated and accelerated-hyperfractionated radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol Investig* 7: 36-41.
97. Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M (2008) Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol* 31: 300-305.

98. Noël G, Quetin P, Heymann S, Karamanoukian D, Schott R (2009) [Diagnostic and treatment delays do not modify the treatment outcome of patients with multiform glioblastoma]. *Cancer Radiother* 13: 17-23.
99. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, Herman J, Amin P, Chin LS (2002) Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 50: 41-46.
100. Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-489.
101. Ohgaki H, Kleihues P (2007) Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 170: 1445-1453.
102. Patel M, McCully C, Godwin K, Balis FM (2003) Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous temozolomide in non-human primates. *J Neurooncol* 61: 203–207.
103. Patel M, Siddiqui F, Jin JY, Mikkelsen T, Rosenblum M, Movsas B, Ryu S (2009) Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol* 92: 185-191.
104. Peca C, Pacelli R, Elefante A, Del Basso De Caro ML, Vergara P, Mariniello G, Giamundo A, Maiuri F (2009) Early clinical and neuroradiological worsening after radiotherapy and concomitant temozolomide in patients with glioblastoma: tumour progression or radionecrosis? *Clin Neurol Neurosurg* 111: 331-334.
105. Piao Y, Lu L, De Groot J (2009) AMPA receptors promote perivascular glioma invasion via beta1 integrin-dependent adhesion to the extracellular matrix. *Neuro Oncol* 11: 260-273.
106. Piroth MD, Gagel B, Pinkawa M, Stanzel S, Asadpour B, Eble MJ (2007) Postoperative radiotherapy of glioblastoma multiforme. Analysis and critical assessment of different treatment strategies and predictive factors. *Strahlenther Onkol* 183: 695-702.

107. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, Page M, Malec M, Davis RL, Gutin PH, Lamborn K, Wilson CB, Phillips TL, Larson DA (2001) Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 71-77.
108. Quaranta M, Divella R, Daniele A, Di Tardo S, Venneri MT, Lolli I, Troccoli G (2007) Epidermal growth factor receptor serum levels and prognostic value in malignant gliomas. *Tumori* 93: 275-280.
109. Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PM, Frenay M, Rampling R, Stupp R, Kros JM, Heinrich MC, Gorlia T, Lacombe D, van den Bent MJ (2008) Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol* 26:4659–4665.
110. Reardon DA, Desjardins A, Rich JN, Vredenburgh JJ (2008) The emerging role of anti-angiogenic therapy for malignant glioma. *Curr Treat Options Oncol* 9: 1-22.
111. Reni M, Cozzarini C, Panucci MG, Ceresoli GL, Ferreri AJ, Fiorino C, Truci G, Falini A, Tartara F, Terreni MR, Verusio C, Villa E (2001) Irradiation fields and doses in glioblastoma multiforme: are current standards adequate? *Tumori* 87: 85-90.
112. Rhee DJ, Kong DS, Kim WS, Park KB, Lee JI, Suh YL, Song SY, Kim ST, Lim DH, Park K, Kim JH, Nam DH (2009) Efficacy of temozolomide as adjuvant chemotherapy after postsurgical radiotherapy alone for glioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 748-751.
113. Riva M, Imbesi F, Beghi E, Galli C, Citterio A, Trapani P, Sterzi R, Collice M (2007) Temozolomide and thalidomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 27: 1067-1071.
114. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22: 1583-1588.

115. Schratte-Sehn A (2006) Maligne Gliome – Radiotherapie. *Wien Med Wochenschr* 156: 342-345.
116. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, Sutherland G, Cairncross JG, Forsyth P (1998) Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. *Can J Neurol Sci* 25: 197-201.
117. Shaw EG, Seiferheld W, Scott C, Coughlin C, Leibel S, Curran W, Mehta M (2003) Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 135-136.
118. Shibamoto Y, Nishimura Y, Tsutsui K, Sasai K, Takahashi M, Abe M (1997) Comparison of accelerated hyperfractionated radiotherapy and conventional radiotherapy for supratentorial malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 27: 31-36.
119. Silvani A, Gaviani P, Lamperti EA, Eoli M, Falcone C, Dimeco F, Milanesi IM, Erbetta A, Boiardi A, Fariselli L, Salmaggi A (2009) Cisplatin and BCNU chemotherapy in primary glioblastoma patients. *J Neurooncol* 94: 57-62.
120. Slotman BJ, Kralendonk JH, van Alphen HA, Kamphorst W, Karim AB (1996) Hypofractionated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of treatment and impact of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 895-898.
121. Spence AM, Muzi M, Swanson KR, O'Sullivan F, Rockhill JK, Rajendran JG, Adamsen TC, Link JM, Swanson PE, Yagle KJ, Rostomily RC, Silbergeld DL, Krohn KA (2008) Regional hypoxia in glioblastoma multiforme quantified with [18F]fluoromisonidazole positron emission tomography before radiotherapy: correlation with time to progression and survival. *Clin Cancer Res* 14: 2623-2630.
122. Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, Chamberlain MC (2007) Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *CNS Drugs* 21: 775-787.
123. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U (2005) Glioblastoma multiforme--report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol* 63: 162-169.
124. Stark AM, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM (2007) Glioblastoma--the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev* 30: 56-61.

125. Stark AM, Stepper W, Mehdorn HM (2010) Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *Eur J Cancer Care* 19: 39-44.
126. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996.
127. Stupp R, Hegi ME (2007) Methylguanine methyltransferase testing in glioblastoma: when and how? *J Clin Oncol* 25: 1459-1460.
128. Stupp R, Hottinger AF, van den Bent MJ, Dietrich PY, Brandes AA (2008) Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *Ann Oncol* 19: 209-216.
129. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-466.
130. Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, Corns R, Leblanc R, Parker W, Shenouda G, Souhami L (2004) The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 247-252.
131. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ (2008) Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113: 405-410.
132. Taphoorn MJ, Bottomley A (2005) Health-related quality of life and symptom research in glioblastoma multiforme patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5: 763-774.

133. Tselis N, Kolotas C, Birn G, Röddiger S, Filipowicz I, Kontova M, Fountzilas G, Selviaridis P, Baltas D, Heyd R, Anagnostopoulos G, Zamboglou N (2007) CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Long-term results. *Strahlenther Onkol* 183: 563-570.
134. Uihlein A, Colby MY Jr, Layton DD, Parsons WR, Carter TL (1966) Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 3: 67-78.
135. Ullrich RT, Kracht LW, Jacobs AH (2008) Neuroimaging in patients with gliomas. *Semin Neurol* 28: 484-494.
136. Uyl-de Groot CA, Stupp R, van den Bent M (2009) Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 9: 235-241.
137. Valéry CA, Marro B, Boyer O, Duyme M, Mokhtari K, Marsault C, Klatzmann D, Philippon J (2001) Extent of tumor-brain interface: a new tool to predict evolution of malignant gliomas. *J Neurosurg* 94: 433-436.
138. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, Clement PM, Frenay M, Campone M, Baurain JF, Armand JP, Taphoorn MJ, Tosoni A, Kletzl H, Klughammer B, Lacombe D, Gorlia T (2009 a) Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 27: 1268-1274.
139. van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM (2009 b) End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol* 27: 2905–2908.
140. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB (2003) Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2: 404-409.
141. Vordermark D, Ruprecht K, Rieckmann P, Roggendorf W, Vince GH, Warmuth-Metz M, Kölbl O, Flentje M (2006) Glioblastoma multiforme with oligodendroglial component (GBMO): favorable outcome after post-operative radiotherapy and chemotherapy with nimustine (ACNU) and teniposide (VM26). *BMC Cancer* 6: 247.
142. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG (1989) Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1405–1409

143. Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A, Mirimanoff RO, Leyvraz S, Villemure JG, Stupp R (2004) Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer* 101: 2098-2105.
144. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, Hegi ME (2010) MGMT promoter methylation on malignant gliomas: ready for personalized medicine) *Nat Rev Neurol* 6: 39-51.
145. Welsh J, Sanan A, Gabayan AJ, Green SB, Lustig R, Burri S, Kwong E, Stea B (2007) Gliasite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiforme: a retrospective multi-institutional pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 159-165.
146. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, Abrey LE, Raizer J, Cloughesy TF, Fink K, Gilbert M, Chang S, Junck L, Schiff D, Lieberman F, Fine HA, Mehta M, Robins HI, DeAngelis LM, Groves MD, Puduvalli VK, Levin V, Conrad C, Maher EA, Aldape K, Hayes M, Letvak L, Egorin MJ, Capdeville R, Kaplan R, Murgu AJ, Stiles C, Prados MD (2006) Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res* 12: 4899–4907.
147. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 5: 79–88.
148. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W (2007) Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25: 3357-3361.
149. Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, Hau P (2009) Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 256: 734-741.
150. Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, Platten M, Marosi C, Mason WP, van den Bent M, Weller M, Rorden C, Karnath HO (2008) A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol* 10: 1019-1024.

151. Yoshida Y, Tsuzuki K, Ishiuchi S, Ozawa S (2006) Serum-dependence of AMPA receptor-mediated proliferation in glioma cells. *Pathol Int* 56: 262–271.
152. Yoshikawa K, Saito K, Kajiwara K, Nomura S, Ishihara H, Suzuki M (2006) CyberKnife stereotactic radiotherapy for patients with malignant glioma. *Minim Invasive Neurosurg* 49: 110-115.
153. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-593.
154. Yung WK (2001) Future directions for temozolomide therapy. *Semin Oncol* 28: 43-46.
155. Zülch KJ (1980) Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. *Neuroradiology* 19: 59-66.
156. Zülch KJ (1986) *Brain Tumors. Their Biology and Pathology*. 3rd ed, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
157. Zustovich F, Lombardi G, Della Puppa A, Rotilio A, Scienza R, Pastorelli D (2009) A phase II study of cisplatin and temozolomide in heavily pre-treated patients with temozolomide-refractory high-grade malignant glioma. *Anticancer Res* 29: 4275-4279.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Allgemein

AZ	Allgemeinzustand
KPS	Karnofsky performance status score
GBM	Glioblastoma multiforme
HGG	high grade glioma (= GBM + Anaplastisches Astrozytom)
Mo	Monat
Pat.	Patient
ÜL	Überleben
Wo	Woche
max.	maximal
marg.	marginal

Therapiearten

BSC	best supportive care
CT	Chemotherapie
prCT	CT vor RT
cCT	konkomitante CT = CT simultan mit RT
aCT	adjuvante CT = CT nach RT
RT	Radiotherapie, Strahlentherapie

Zur Strahlentherapie

ERD	Einzelreferenzdosis
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GRD	Gesamtreferenzdosis
GTV	gross tumor volume
Gy	Einheit Gray (1 Gy = 1 J/kg)
hyperRT	hyperfraktionierte Radiotherapie
hypoRT	hypofraktionierte Radiotherapie
IORT	Intraoperative radiation therapy
PTV	planning tumor volume
SRS	Single dose radiosurgery

Zur Chemotherapie

CDDP	Cisplatin
DFMO	Difluoromethylornithin, Eflornithin (Ornidyl®, Vaniqua®)
NUBC	Nitrosurea-based chemotherapy
ACNU	Nimustin
BCNU	Carmustin
CCNU	Lomustin
TMZ	Temozolomid (Temodal®, US: Temodar®)

Biochemische Parameter

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Hb	Bluthämoglobin
LDH	Laktatdehydrogenase
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (Seite 19):	Definitionen des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten anhand der Karnofsky- Kategorien
Tabelle 2 (Seite 26):	Ödemgröße zu Therapiebeginn bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
Tabelle 3 (Seite 27):	Entwicklung des Ödems nach Therapieende anhand des schlechtesten Wertes bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
Tabelle 4 (Seite 27):	Mittellinienverlagerung zu Therapiebeginn bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
Tabelle 5 (Seite 29):	Verteilung des größten Corticoidbedarfs nach Therapieende bei dem Gesamt- und den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
Tabelle 6 (Seite 32):	Überlebensunterschiede für die verschiedenen bestrahlten Teilkollektive
Tabelle 7 (Seite 39):	Studiendesigns klinischer Studien zur Radiatio von Glioblastomen
Tabelle 8 (Seite 42):	Ergebnisse klinischer Studien zur Radiatio von Glioblastomen
Tabelle 9 (Seite 46):	Literaturübersicht über Prognoseparameter bei der strahlentherapeutischen Behandlung des Glioblastoms

7.3. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 (Seite 14):** Altersverteilung des hyperfraktioniert bestrahlten und des konventionell bestrahlten Kollektivs
- Abbildung 2 (Seite 15):** Geschlechterverteilung des hyperfraktioniert bestrahlten und des konventionell bestrahlten Kollektivs
- Abbildung 3 (Seite 16):** Tumorlokalisation in der hyperfraktioniert bestrahlten Gruppe
- Abbildung 4 (Seite 16):** Tumorlokalisation in der in der konventionell bestrahlten Gruppe
- Abbildung 5 (Seite 17):** Verteilung der Latenzzeiten zwischen Histologie und Beginn der Bestrahlung des hyperfraktioniert bestrahlten und des konventionell bestrahlten Kollektivs
- Abbildung 6 (Seite 18):** Übersicht über die Zusammensetzung des Gesamtkollektiv bezüglich operativer Bestrahlung und ERD
- Abbildung 7 (Seite 20):** Verteilung der Karnofsky-Indices vor der Therapie bei den verschiedenen bestrahlten Gruppen
- Abbildung 8 (Seite 23):** Steroidbedarf des Patientengutes zu Therapiebeginn bei den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
- Abbildung 9 (Seite 29):** Verlauf der Corticoideinnahme bei den verschiedenen bestrahlten Teilkollektiven
- Abbildung 10 (Seite 31):** Gesamtüberleben der hyperfraktioniert bestrahlten und der konventionell bestrahlten Gruppe (nach Kaplan-Meier)
- Abbildung 11 (Seite 32):** Progressionsfreies Überleben der hyperfraktioniert bestrahlten und der konventionell bestrahlten Gruppe (nach Kaplan-Meier)
- Abbildung 12 (Seite 33):** Gesamtüberleben der voroperierten Patienten und der nicht-voroperierten Patienten (nach Kaplan-Meier)
- Abbildung 13 (Seite 34):** Gesamtüberleben der jüngeren Patienten und der älteren Patienten (nach Kaplan-Meier)
- Abbildung 14 (Seite 35):** Gesamtüberleben der Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand gegenüber denen der Patienten mit besserem Allgemeinzustand zu Bestrahlungsbeginn (nach Kaplan-Meier)

8. Dank

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg (Saar) Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rübe für die Bereitstellung der strukturellen Möglichkeiten, die Voraussetzung für diese Arbeit waren.

Vor allem aber danke ich ganz herzlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. Niewald, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, für die Überlassung des Themas, seine sachkundige Betreuung und Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. Steudel danke ich für die Bereitstellung der Nachsorgedaten und Krankenunterlagen der operierten Patienten.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie danken, die mich im Laufe der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere Frau Claudia Hirtz.

Letztendlich möchte ich diese Gelegenheit nutzen, meinen Freunden und meiner Familie für ihren Rückhalt zu danken: Katharina für ihre Unterstützung, Muna für ihre Loyalität, Jonathan für seine Geduld und Lebensklugheit ... und vor allem meinen Eltern, die immer für mich da sind.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lamia Al-Mukadam
Geburtsort	Minden
Geburtsdatum	05. März 1986
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Wohnort	Feuerdornweg 5, 66450 Bexbach

Ausbildung

1992 - 1996	Pestalozzi-Grundschule in Bexbach
1996 - 2005	Saarpfalz-Gymnasium in Homburg
2005	Abitur mit der Note <i>sehr gut</i> (1,0)
seit 10/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
2007	Erstes Staatsexamen mit der Note <i>gut</i> (2,0)
2007 - 2008	Medizinischer Austausch: Università degli Studi di Perugia (Italien)
seit 08/2010	Praktisches Jahr an dem Klinikum Saarbrücken