Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Prof. Dr. med. V. Rohde)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Extendierte adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid in der Behandlung maligner Gliome
-
Eine retrospektive Datenanalyse zur Wirksamkeit und Hämatotoxizität im klinischen Alltag

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Julia Karges
aus Eschwege

Göttingen 2018

Betreuer:	PD Dr. Bawarjan Schatlo
Korreferent:	Prof. Dr. Christof Kramm
Promotor-Vertretung:	Prof. Dr. Rainer Mausberg
Datum der mündlichen Prüfung:	29.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 1
1.1 Intrakranielle Neoplasien ... 1
1.1.1 Definition ... 1
1.1.2 Epidemiologie primärer Hirntumoren ... 1
1.1.3 Graduierung der intrakraniellen Tumoren ... 2
1.2 Maligne Gliome WHO-Grad III und IV ... 4
1.2.1 Inzidenz ... 4
1.2.2 Anaplastische Astrozytome ... 4
1.2.3 Glioblastoma multiforme ... 4
1.3 Biologie der Glioblastoma multiforme und anaplastischen Astrozytome ... 6
1.3.1 Histologie ... 6
1.3.2 Pathogenese ... 7
1.3.3 Genetik ... 8
1.4 Klinik und Diagnostik der malignen Gliome ... 9
1.4.1 Symptomatik ... 9
1.4.2 Radiologische Diagnostik ... 10
1.5 Therapie und Prognose ... 11
1.5.1 Prognostische Faktoren ... 11
1.5.2 Operative Therapie ... 12
1.5.3 Strahlentherapie ... 13
1.5.4 Chemotherapie ... 15
1.6 Temozolomid ... 19
1.6.1 Wirkungsweise ... 19
1.6.2 Temozolomid in der klinischen Anwendung ... 20
1.6.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen ... 22
1.7 Zielsetzung ... 23

2 Material und Methode ... 24
2.1 Studienaufbau ... 24
2.2 Patientenkollektiv ... 24
2.3 Therapie und Nachsorge ... 25
2.3.1 Therapeutisches Vorgehen ... 25
2.3.2 Begleitende Kontrolle ... 26
2.4 Datenerhebung ... 27
2.5 Statistische Auswertung ... 28
2.5.1 Überlebenszeitanalysen (*overall survival,* OAS) ... 28
2.5.2 Analysen zum progressfreien Überleben (*progression-free survival*, PFS) ... 30
2.5.3 Analysen des Überlebens nach einem Progress (*post progress survival*, PPS) ... 31

3 Ergebnisse ... 32
3.1 Darstellung des Gesamtkollektivs ... 32
3.1.1 Histopathologische Befunde der malignen Gliome ... 32
3.2 Therapieschemata ... 33
3.2.1 Übersicht über alle Chemotherapien ... 33
3.2.2 Anteil Patienten mit Temozolomid-Therapie ... 35
3.2.3 Therapieschemata der Temozolomid-Therapie ... 35
3.3 Hämatotoxizität unter Temozolomid-Therapie gemäß der CTCAE 2006 im selektierten Kollektiv ... 37
3.3.1 Verteilung der Hämatotoxizitäten ... 37
3.3.2 Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4 im selektierten Kollektiv ... 38
3.3.3 Zeitpunkt des Auftretens der Hämatotoxizität ... 39

3.3.4 Histopathologische Beurteilung der Patienten mit Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4 39
3.3.5 Überlebenszeiten und progressionsfreie Intervalle bei einer Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 ... 40
3.4 Patienten mit extendierter Temozolomid-Therapie ... 40
3.4.1 Patientenkollektiv ... 40
3.4.2 Geschlechterverteilung und Alter ... 41
3.4.3 Art der Operation ... 41
3.4.4 Histopathologische Diagnosen des Kollektivs der extendierten Temozolomid-Therapie ... 42
3.4.5 Anzahl der Temozolomid-Zyklen ... 43
3.4.6 Hämatotoxizitäten bei extendierter Temozolomid-Therapie ... 44
3.5 Überlebensanalyse der mit Temozolomid als Erstlinien-Therapie behandelten Patienten ... 44
3.5.1.1.1 Patientenkollektiv ... 44
3.5.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter ... 45
3.5.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index bei Erstdiagnose ... 47
3.5.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß ... 49
3.5.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime ... 50
3.5.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen ... 51
3.6 Analyse der progressionsfreien Zeit der mit Temozolomid als Erstlinien-Therapie behandelten Patienten ... 53
3.6.1 Patientenkollektiv ... 53
3.6.2 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter ... 53
3.6.3 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index ... 55
3.6.4 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß ... 56
3.6.5 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime ... 58
3.6.6 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen ... 59
3.7 Gesamtüberleben und Postprogressionsanalyse der extendiert behandelten Patienten mit Temozolomid ... 60
3.7.1 Gesamtüberleben und Postprogressionsanalyse auf Basis einer 8-monatigen progressfreien Zeit ... 60
3.7.2 Gesamtüberleben der ausgewählten Patientengruppe nach dem ersten Progress (Postprogressionsanalyse) ... 61
4 Diskussion ... 63
4.1 Studiendesign ... 63
4.1.1 Patientenkollektiv ... 63
4.1.2 Therapieregime: Extendierte Temozolomid-Therapie ... 64
4.1.3 Methodenkritik ... 66
4.2 Hämatologische Verträglichkeit der Temozolomid-Therapie ... 67
4.2.1 Nebenwirkungen bei der Therapie gemäß EORTC ... 67
4.2.2 Nebenwirkungen bei extendierter Temozolomid-Therapie ... 69
4.3 Mögliche Einflussparameter auf Gesamtüberleben und progressfreies Überleben ... 71
4.3.1 Gesamtüberleben der Patienten (OAS) ... 71
4.3.2 Progressfreies Überleben (PFS) ... 75
4.3.2.1 Postprogressionsanalysen (PPF) und Gesamtüberleben nach 8-monatiger Progressfreiheit ... 76
5 Schlussfolgerung ... 78
6 Zusammenfassung ... 81
7 Anhang ... 84

7.1 Abbildungsverzeichnis *84*
7.2 Tabellenverzeichnis *85*
7.3 Abkürzungsverzeichnis *86*

8 Literaturverzeichnis 89

1 Einleitung

1.1 Intrakranielle Neoplasien

1.1.1 Definition

Nach den Herzkreislauferkrankungen stellen Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar.

Unter einem intrakraniellen Tumor versteht man eine hirneigene intrakranielle, raumfordernde Neoplasie. Diese Neoplasien können sich aus dem Stützgewebe der Nervenzellen (Gliazellen), den Hirnhäuten (Meningen), den Hirnanhangsgebilden (Corpus pineale und Epi- , Para-, und Hypophyse) oder den Hirngefäßen entwickeln (Schlegel et al. 2003). Die Angaben zur Häufigkeitsverteilung der Hirntumoren variieren zwischen 30 und 50 %. Nach Schlegel et al. machen Gliome etwa 50 % der intrakraniellen Tumore aus, gefolgt von Meningeomen (Schlegel et al. 2003). Die Einteilung der Gliome erfolgt entsprechend dem Phänotyp der Zellen in astrozytäre Gliome, Oligodendrogliome, Mischgliome, Ependymome und Tumoren des Plexus choroideus (Roth 1999).

1.1.2 Epidemiologie primärer Hirntumoren

Nach der Erhebung des Robert Koch-Institutes (RKI) „Krebs in Deutschland“ starben im Jahr 2010 etwa 220000 Menschen in Deutschland an Krebs. Tumoren des zentralen Nervensystems machen davon etwa 2,6 % aus (Krebs in Deutschland 2013). So erkrankten im Jahr 2010 etwa 7000 Menschen in Deutschland an einem Tumor des ZNS. Laut der größten Datensammlung der USA (Dolecek et al. 2012) zur Inzidenz primärer Hirntumoren liegt die Anzahl der Neuerkrankungen bei 16,5 : 100000 Einwohner pro Jahr. Insgesamt wurden in den USA im Jahr 2007 52410 Neuerkrankungen diagnostiziert, wobei auffällig ist, dass das Erkrankungsrisiko bei Männern mit 7,7 : 100000 Einwohner pro Jahr etwas höher liegt als bei Frauen mit 5,4 : 100000 pro Jahr (Dolecek et al. 2012).

Neben dem Geschlecht spielt das Erkrankungsalter eine Rolle, welches gleichzeitig eine Unterteilung ermöglicht. So kommen im Kindes- und Jugendalter bis zum 20. Lebensjahr besonders häufig Medulloblastome und pilozystische

Astrozytome des Kleinhirns, Tumoren des Hirnstammes und Zwischenhirns und Großhirnhemisphären z.B. die Ependymome und Gliome vor (Poeck und Hacke 1998). Im Alter zwischen 35-44 Jahren überwiegen die Oligodendrogliome, wohingegen Astrozytome und Glioblastome vermehrt im Alter ab 65 Jahren diagnostiziert werden (Ohgaki und Kleihues 2005).

1.1.3 Graduierung der intrakraniellen Tumoren

Die Geschichte der Hirntumorklassifikationen begann mit den grundlegenden Arbeiten von Rudolf Virchow in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Im Jahr 1858 entwickelte Virchow eine Theorie der Zellularpathologie, die besagte, dass Krankheiten auf Störungen der Körperzellen basieren. So sah Virchow die "Neuroglia" als Ursprung von Tumoren (Parney, Hao und Petruk 2000). Bailey und Cushing (1928) nahmen eine systematische histologische Einteilung der Hirntumoren vor. Daraufhin folgten weitere Klassifikationen nach Kernohan im Jahr 1949 (Kernohan et al. 1949) sowie die der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1979.
Im Jahr 2007 fand eine weitere Überarbeitung statt (Louis 2007). Die Tumoren werden heutzutage weltweit und einheitlich nach ihren histopathologischen Besonderheiten in maligne und benigne Geschwülste unterteilt.

Die Malignitätsgrade werden nach der WHO-Vereinbarung in 4 Gruppen unterteilt und beziehen sich hauptsächlich auf folgende Kriterien:

- Differenzierungsmerkmale der Tumorzellen
- Zell- und Kernpolymorphie
- Mitoserate
- Proliferationsaktivität
- Zelldichte
- Endothelproliferation
- Tumorgewebsnekrose.

So entspricht demnach der WHO-Grad I einem hochdifferenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und einer relativ günstigen Prognose, wohingegen sich der WHO-Grad IV durch gering differenzierte Zellstrukturen und ein hohe

Wachstumspotenzial mit ungünstiger Prognose auszeichnet. Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der Gliome.

Astrozytäre Tumoren	Oligodendrogliale Tumoren	Mischtumoren
Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I		
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Oligodendrogliom WHO-Grad II	Oligo-Astrozytom WHO-Grad II
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Anaplastisches Oligodendrogliom WHO-Grad III	Anaplastisches Oligo-Astrozytom WHO-Grad III
Glioblastom WHO-Grad IV		

Tabelle 1: WHO-Klassifizierung der Tumoren des zentralen Nervensystems (nach Louis 2007)

In Anlehnung an die Arbeit von Burger unterscheidet man in der aktuellen WHO-Klassifikation vier astrozytäre Tumorgrade (Tab. 1) (Burger et al. 1985; Louis 2007). Zum einen die niedrigmalignen Gliome wie diffuse Astrozytome, Oligodendrogliome und oligoastrozytäre Mischgliome. Sie werden in WHO–Grad I bzw. II aufgeteilt. Zum andern die hochmalignen Gliome, welche eine zunehmend schlechterer Differenzierung besitzen. Derartige Gliome sind Astrozytome, Oligodendrogliome, Oligoastrozytome und Glioblastome. Diese Astrozytome entsprechen den WHO-Graden III und IV (Louis 2007; Riemenschneider und Reifenberger 2009).

Die Astrozytome werden wie in Tabelle 2 dargestellt klassifiziert.

Klassifikation	Merkmale
Astrozytom Grad I	pilozytisches Astrozytom des Kindes- und jungen Erwachsenenalters
Astrozytom Grad II	differenzierte, astrozytäre Tumoren mit niedrigem Proliferationspotential
Astrozytom Grad III	anaplastische Astrozytome
Astrozytom Grad IV	Glioblastome

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Astrozytome (Kleihues und Cavenee 2000)

1.2 Maligne Gliome WHO-Grad III und IV

1.2.1 Inzidenz

Etwa 33 % der primären Hirntumoren maligne Gliome. Pro Jahr werden in den USA mehr als 14000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Hier findet sich folgende Verteilung: 60-80 % Glioblastome, 10-15 % anaplastische Astrozytome sowie 10 % Oligoastrozytome (Louis 2007).
Ihre Inzidenz beträgt 5-6 : 100000 pro Jahr für Männer und 3-4 : 100000 pro Jahr für Frauen (Hofer, Roelcke und Herrmann 1999). In Deutschland ist jährlich mit etwa 3000 bis 4000 Neuerkrankungen zu rechnen (Jürgens, Pels und Schlegel 2006).

1.2.2 Anaplastische Astrozytome

Anaplastische Astrozytome zeigen im Vergleich zu diffusen Astrozytomen des WHO-Grades II eine höhere Zelldichte, nukleare Atypien sowie eine gesteigerte mitotische Zellteilung, die ein rasches Tumorwachstum initiiert. Anaplastische Astrozytome können entweder aus einem vorbestehenden diffusen Astrozytom hervorgehen oder unmittelbar neu entstehen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr (Fritz et al. 2000). Die Progression zum Glioblastom ist nach der derzeitigen Studienlage altersabhängig mit einem mittleren Erkrankungsalter von 45 Jahren und mit genetischen Prädispositionen verbunden (Ohgaki et al. 2004 und Henson 2006) (siehe Kapitel 1.3.2). Anaplastische Astrozytome wachsen im Erwachsenenalter hauptsächlich in den Großhirnhemisphären. Im Kindesalter befinden sie sich hingegen vornehmlich im Hirnstamm (Kleihues et al. 1995). Die mediane Überlebenszeit beträgt 3-4 Jahre.

1.2.3 Glioblastoma multiforme

Glioblastome (GBM) sind die aggressivsten sowie häufigsten glialen Tumoren. Die Inzidenz liegt nach Schätzwerten bei 3-6 Neuerkrankungen pro 10000 Einwohner pro Jahr (Riemenschneider und Reifenberger 2009; Faber,Thödtmann und Marosi 2006). GBM machen ca. 20 % der intrakraniellen Tumoren aus (Mahaley et al. 1990) und stellen mit bis zu 70 % die größte Gruppe der Gliome dar (Wen und Kesari 2008).

GBM können grundsätzlich in jeder Altersgruppe vorkommen, auch im Kindesalter (Combs et al. 2008). Er sind jedoch vornehmlich ältere Patienten betroffen, wobei das Häufigkeitsmaximum im Alter zwischen 55 und 87 Jahren liegt (Daga et al. 2011).

Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose variiert gemäß den bisher vorliegenden Studien in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie, zwischen wenigen Monaten und bis zu 1,5 Jahren (Stupp et al. 2005a; Showalter et al. 2007; Kocher et al. 2008; Brandes et al. 2009; Clarke et al. 2009; Li et al. 2009; Prados et al. 2009; Bock et al. 2010; Yaneva et al. 2010; Stummer et al. 2012). Die Überlebenszeit ist nach derzeitigem Kenntnisstand in erster Linie vom Alter und funktionellem Zustand des Patienten bei Diagnose abhängig (Stupp et al. 2009; Birol et al. 2010; Balducci et al. 2012; Stummer et al. 2012). Ferner führt die Heterogenität dieser Tumoren zu unterschiedlichem Ansprechen auf Therapien (siehe auch Kapitel 1.5). So ermittelten die Studien von Showalter et al. (2007) bei neu diagnostizierten Glioblastomen nach Radiotherpie eine mediane Überlebenszeit (OAS) von 8,1 Monaten und die von Iuchi et al. (2014) eine OAS von 20 Monaten nach hochdosierter hypofraktionierter Radiotherapie. Eine groß angelegte retrospektive Studie in China ermittelte für 1285 Patienten mit Glioblastomen eine mediane Überlebenszeit von 14,4 Monaten (Yang et al. 2013). Clarke et al. (2009) erreichten eine OAS von 17,1 Monaten bei der Therapie mit Temozolomid, und Prados et al. (2009) erzielten eine OAS von 19,3 Monaten durch die Kombinationstherapie von Temozolomid und Erlotinib.

GBM des Erwachsenenalters wachsen vornehmlich in den Großhirnhemisphären, wobei die frontalen Hemisphären häufiger als die temporären und parietalen Hemisphären betroffen sind (Simpson et al. 1993). Eine außergewöhnliche Rolle nehmen die GBM des Hirnstammes ein, sie gelten in Bezug auf ihre Prognose als besonders ungünstig und kommen gehäuft im Kindesalter vor (Kleihues et al. 1995; Simpson et al. 1993).

1.3 Biologie der Glioblastoma multiforme und anaplastischen Astrozytome

1.3.1 Histologie

GBM sind meist in der weißen Substanz lokalisiert. Das histologische Erscheinungsbild der Glioblastoma multiforme präsentiert sich sowohl in unterschiedlichen Formen als auch Farben. Diese Heterogenität ergibt sich durch das gleichzeitige Auftreten von vitalen Tumorgeweben neben Nekrosen, Einblutungen, zystischen Veränderungen und narbigen Reaktionen. Die Histogenese nimmt ihren Ursprung in den Gliazellen und führt zu Mikrovaskularisation, Pseudopalisaden und pleomorphen Kernen (Roth und Weller 1999). GBM sind häufig von einem ausgeprägten perifokalen Ödem mit Massenverschiebung begleitet (Roth und Weller 1999; Schlegel et al. 2003). Typisch für ihr Wachstum ist das Ausbreiten entlang myelinisierter Fasern (Kleihues et al. 1995) durch die Balkenstrahlung oder entlang der Wände des Ventrikelsytems (Giese und Westphal 1996). Breitet sich das Wachstum bifrontal und über das Corpus callosum aus, spricht man von einem Schmetterlingsgliom.

GBM zeigen in der Regel eine hohe mitotische Aktivität, so kann die Zahl von aktiven mitotischen Zellen bei bis zu 25 % liegen (Karamitopoulou et al. 1994). Die mikrovaskuläre Proliferation ist neben der Nekrose das typische Charakteristikum des GBM, wobei auch hier ein hoher Grad an Heterogenität gefunden wird (Lamszus, Kunkel und Westphal 2003; Brat und Van Meir 2004; Di leva et al. 2011). Es besteht ein hohes Risiko zu tiefer Venenthrombose sowie zu Thromboembolien (Brat und Van Meir 2004). Diese starke Neovaskularisation ist sehr wahrscheinlich mit der hohen Zahl von Nekrosen in Verbindung zu bringen, da aus dem aggressiven Wachstum des Tumors eine regionale Minderversorgung des Gewebes resultiert. Um diesen ischämischen Zustand schnellstmöglich zu kompensieren, werden arteriovenöse Anastomosen gebildet (Nelson et al. 1983).

Obwohl beide Merkmale einfach zu erkennen sind, ist es schwierig, die vitalen Tumorzellen zu identifizieren und das Gewebe zweifelsfrei als GBM-artig einzuordnen, da eine Nekrose an sich noch kein Beweis für Malignität ist.

Demgegenüber gelten oligodendrogliale Komponenten als eher positiv prädiktive Faktoren und können mit einem vergleichsweise längeren Überleben einhergehen (Herholz, Wienhard und Heiss 1990).

Darüber hinaus unterscheidet die WHO-Klassifikation zwei weitere Varianten des Glioblastoms - das Gliosarkom und das Riesenzellglioblastom. Neben diesen Erscheinungsformen treten auch recht seltene Glioblastome mit auffälligen lipomatösen, xanthomatösen, granularzelligen oder epithelialen Tumorkomponenten auf. Diese werden jedoch nicht als eigenständige Varianten des Glioblastoms nach der WHO-Klassifikation eingestuft (Figarella-Branger und Bouvier 2005; Wen und Kesari 2008).

1.3.2 Pathogenese

Abgesehen von den histologischen Kriterien können sowohl die Tumorentwicklung als auch ihre Pathogenese zur Einteilung verschiedener Glioblastomformen dienen. 1940 stellte der Pathologe Hans Joachim Scherer auf der Basis seiner morphologischen Beobachtungen die Behauptung auf, dass primäre und sekundäre Glioblastome existieren, welche mit einer unterschiedlich guten Prognose im Zusammenhang stehen (Scherer 1940). Die Differenzierung zwischen primären und sekundären Gliomen ist mittlerweile integraler Bestandteil genetischer Modelle zur Tumorgenese (Karamitopoulou et al. 1994).

Mehrheitlich entstehen GBM de novo, d.h. ohne Nachweis eines vorbestehenden, besser differenzierten Glioms. In solchen Fällen handelt es sich um ein primäres Glioblastom. Lediglich 5-10 % der malignen Gliome WHO-Grad IV entwickeln sich als sekundäre Glioblastome aus anaplastischen Astrozytomen oder aus Oligoastrozytomen der WHO-Grade II/III (Schlegel et al. 2003).

Unterscheidungsmerkmale zwischen primärem GBM und sekundärem GBM sind das um 10 bis 15 Jahre höhere Lebensalter der Betroffenen sowie genetische Faktoren. GBM weisen die größte Zahl an genetischen Anomalien in der Reihe der astrozytären Tumoren auf (Collins 2002). Im sekundären GBM lassen sich häufiger größere und besser differenzierte Areale von GBM-Tumormerkmalen abgrenzen. Eine histologische Abgrenzung ist aber nicht sicher möglich.

1.3.3 Genetik

Die Genetik der GBM steht mit einer Reihe von Punktmutationen, Deletionen und Amplifikationen im Zusammenhang, welche in eine Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und Veränderungen von Signaltransduktionswegen resultieren.

differenziertes Astrozytom	**neuroepitheliale Vorläuferzellen**
↓TP53 Mutation	↓ EGFR: Amplifikation
niedrig-malignes Astrozytom	↓ MDM2: Amplifikation
↓Rb Alteration	↓ CDKN2A: Deletion
hochmalignes Astrozytom	↓ PTEN: Mutation
↓PTEN Mutation	↓ CDK4: Mutation, Bb Alteration
sekundäres GBM	**primäres Glioblastom**

Tabelle 3: Klinisch und genetisch definierte Genese des Glioblastoms (modifiziert nach Kleihues und Cavenee 2000)

Entscheidend ist, dass die Variation der genetischen Veränderungen bei Glioblastomen breit ist.

Die Rolle des so genannten „*gate-keeper*-Gens“ p53 ist noch unklar (Martin, Janouskova und Dontenwill 2012). Bei primären GBM scheinen Mutationen im p53-Tumorsuppressorgen für Tumorwachstum und Chemoresistenz bei etwa 30 % der Tumoren mitverantwortlich zu sein (Ohgaki et al. 2004; Costa et al. 2013). Sowohl Mutationen als auch Unterbrechungen des Signalwegs durch Bindung an MDM2 (murine double minute), aber auch Überexpressionen wurden bisher gefunden (Ohgaki und Kleihues 2009; Malkoun et al. 2012). Des Weiteren sind Aktivierungen von Wachstumsfaktoren, insbesondere des EGFR-Onkogens an der Tumorgenese beteiligt (Hofer, Roelke und Hermann 1999; Karamitopoulou et al. 1994; Preusser, Harberler und Hainfellner 2006; Hobbs et al. 2012). Bei primären GBM wurden sowohl Amplifikationen als auch Überexpressionen und Punktmutationen des EGF- (epidermal-growth-factor) Rezeptors festgestellt (Ohgaki et al. 2004; Hobbs et al. 2012). Somatische Mutationen der *mismatch-repair-Gene* MMLH1, MLH2 und MLH6 (Cahill et al. 2007), p16-Deletion (Ohgaki et al. 2004) und in seltenen Fällen Amplifikationen des MDM2 Gens (Schiebe et al. 2003) wurden ebenfalls gefunden. PTEN-Mutationen (Tohma et al. 1998; Ohgaki et al. 2004) und Mutationen in PIK3CA wurden in primären Glioblastomen gefunden. Sie führen zu Störungen des PI3K-Signalwegs (Gallia et al. 2006).

Einen Verlust der Zellzykluskontrolle beim Übergang von der G1-Phase in die S-Phase zeigen ca. 80 % der Glioblastome. Dies ist im Kontext mit einer Inaktivierung der Tumorsuppressorgene CDKN2A, CDKN2B oder RB1 zu betrachten. Eine gleichbedeutende Stellung nehmen die Onkogene CDK4, CDK6, CCND1 und CCND3 ein, welche ebenfalls regulierend auf den Zellzyklus einwirken (Büschges et al. 2002).
Auffällig ist auch, dass zum Teil mehr als 66 % der GBM Allelverluste auf Chromosom 10 zeigen, wobei in 30-40 % der Fälle eine Mutation des Tumorsuppressorgens PTEN (10q23) zu belegen ist (Kleihues und Cavenee 2000; Nakamura et al. 2001; Ohgaki et al. 2004).

1.4 Klinik und Diagnostik der malignen Gliome

1.4.1 Symptomatik

Die betroffenen Patienten erkranken oft aus vollständiger Gesundheit heraus entweder an einem epileptischen Krampfanfall oder zeigen innerhalb von wenigen Wochen neurologische Symptome (Faber, Thödtmann und Marosi 2006).
Die klinische Symptomatik ist unspezifisch, ebenso fehlt ein charakteristisches Frühsymptom. Die häufigsten zur Diagnose führenden Symptome sind Zephalgien (73-86 %) und zerebrale Krampfanfälle (26-32 %) (Roth und Elvidge 1960). Andere auffällige Symptome sind neurologische Ausfälle wie Paresen, Doppelbilder, sensorische und motorische Aphasien, Papillenödeme und Verwirrtheitszustände (Faber, Thödtmann und Marosi 2006).
Der Krankheitsverlauf dauert oft nur wenige Monate, wobei sich die klinische Symptomatik meist innerhalb von 2-4 Monaten entwickelt (Bruner 1994). Zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik hat der Tumor oft schon ein Volumen von ca. 15 ml. Ab einem Volumen von 100 ml besteht ein lebensbedrohliches Risiko durch cerebrale Herniation (Vertosick, Selker und Arena 1991).
Oft wird von begleitenden Kopfschmerzen berichtet, welche ebenso wie Sehstörungen, Wesensveränderungen, Gesichtsfeldeinschränkungen und Gang- sowie Sprachstörungen eine Folge des intrakraniellen Drucks sind (Tab. 4). In Abhängigkeit von der Lage des Tumors variiert das Bild der Ausfallerscheinungen (Gilbert und Loghin 2005).

Im Serum oder Liquor stehen keine Tumormaker zur Verfügung. Aus diesem Grund und auf der Tatsache beruhend, dass sich maligne Gliome sehr schnell entwickeln, spielen Screeningverfahren derzeit keine Rolle in der Diagnostik (Weller 2008).

Klinische Symptome von Glioblastomen	
Kopfschmerzen	50 %
Epileptische Anfälle	15-25 %
Halbseitenlähmung	30-50 %
Mentale Auffälligkeiten	40-60 %

Tabelle 4: Klinische Symptome von Glioblastomen (DeAngelis 2001)

1.4.2 Radiologische Diagnostik

Die Diagnostik maligner Gliome stützt sich nicht nur auf histopathologische Befunde, sondern besonders auf bildgebenden Verfahren wie die Computertomograhie (CT) und die Magnetresonanztherapie (MRT).

Andere bildgebende Verfahren, z.B. die Positronenemissionstomographie (PET), zeichnen lokalisierte physiologische und molekulare Stoffwechselprozesse auf (Herholz, Wienhard und Heiss 1990; Jacobs et al. 2002). So ist zwar die räumliche Auflösung begrenzt, die Sensitivität ist jedoch hoch. Ein Vorteil der PET ist, dass sie durch die Darstellung der Tumoraktivität (Sauerstoffgehalt, Durchblutung, Expression zellulärer Enzyme und Rezeptoren sowie Membrantransportaktivitäten) Hinweise auf das Ansprechen einer Therapie und respektive differentialdiagnostische Hinweise zum Vorliegen einer Strahlennekrose geben kann (Schlegel et al. 2003).

Um eine frühzeitige und sichere Identifikation eines Hirntumors zu gewährleisten, gehört, insbesondere bei unklarem Kopfschmerz oder neurologisch auffälligen Ausfallerscheinungen, die CT häufig zur Eingangsdiagnostik. Im CT zeichnen sich das GBM und das anaplastische Astrozytom durch unterschiedliche Dichten, unscharfe Tumorbegrenzung sowie ein großes Marklagerödem aus.

Eine Kontrastverstärkung zeigt im Allgemeinen den Hauptanteil der Tumormasse, äußerst selten jedoch die tatsächliche Größe der Neoplasie (Kelly et al. 1987). Der Übergang vom Astrozytom Grad III zum GBM ist fließend. Lediglich das Vorhandensein von gehäuften Nekrosen markiert den Übergang zum GBM (Wick,Tonn und Weller 2003).

Die Kontrastmittelanreicherung, welche Ausdruck einer tumorbedingten Neovaskularisation mit Proliferation von Kapillaren ohne intakte Blut-Hirnschranke ist, verläuft inhomogen. Sie ist bei kleineren Tumoren als Ringstruktur, bei größeren Tumoren als Girlandenformation sichtbar (Maldjian et al. 1997). Der Stellenwert der CT beschränkt sich auf eine schnelle und sichere Beurteilung von Blutungskomplikationen und Raumforderungen (Kostron und Rössler 2006).
Die MRT erlaubt auf Grund ihrer höheren Sensitivität für Parenchymveränderungen und exzellenter Gewebsdifferenzierung- und Charakterisierung oft den genaueren Nachweis. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der exakten Einschätzung von Tumorarealen, die Differenzierung zwischen Tumor und Ödem und letzten Endes auch die Einbeziehung tumorassoziierter anatomischer Strukturen (Weller 2008).

1.5 Therapie und Prognose

1.5.1 Prognostische Faktoren

Der klinische Verlauf von malignen, intrakraniellen Tumoren ist individuell sehr unterschiedlich. Die Therapie richtet sich nicht nur nach der Lage des Tumors, seiner Wachstumsgeschwindigkeit und der Histologie, sondern auch nach dem Alter des Patienten (Maldjian et al. 1997). Als weitere prognostische Einflussfaktoren werden der klinische Zustand, das Ausmaß der Tumorresektion und die adjuvante Therapie diskutiert (Silbergeld und Chicoine 1997).
Patienten mit malignen Gliomen haben ohne therapeutische Intervention eine Überlebenszeit von 3-4 Monaten. Hier zeigt sich eine rapide Verschlechterung des neurologischen und allgemeinen Zustandes. Da bis zum heutigen Tage eine Heilung maligner Gliome nicht möglich ist, hat die Therapie grundsätzlich palliativen Charakter. Es werden jedoch in den letzten Jahren durch Verbesserung der operativen und adjuvanten Therapiemöglichkeiten therapeutische Erfolge mit steigenden Überlebenszeiten und progressfreien Intervallen dokumentiert (Weller 2008). Günstige prognostische Faktoren, wie z.B. ein junges Alter und hoher Karnofsky-Index (Karnofsky und Burchenal 1949), sowie multimodale Therapiekonzepte können die Überlebenszeit verlängern (Henson 2006).

Die Angaben zu Überlebenszeiten variieren in den Studien und unterstreichen die Komplexität der Tumorprogression. So werden für die 5-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit des anaplastischen Astrozytoms zwischen 21 % (Shirai et al. 2010) und über 50 % (Jeremic et al. 2004; Nomiya et al. 2007) angegeben. Für Glioblastompatienten werden in den jüngsten Studien 2-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeiten von bis zu 27 % (Van Genugten et al. 2010; Omuro et al. 2013) und 5-Jahres-Überlebenwanrscheinlichkeiten von 8 % berichtet (Krebs in Deutschland 2013).

1.5.2 Operative Therapie

Die wichtigste und effektivste therapeutische Intervention bei malignen Gliomen ist die chirurgische Resektion. Ziel der Operation ist es, neben einer histologischen Diagnosesicherung, den soliden Tumoranteil möglichst vollständig zu entfernen, um bessere Voraussetzungen für die nachfolgende Strahlen- und Chemotherapie zu schaffen (Weller 2008). Hierbei wird das Tumorgewebe möglichst vollstängig entfernt, ohne zusätzliche, operationsbedingte Comorbiditäten zu generieren, welche Zustandsverschlechterung oder Einschränkungen der nachfolgenden Behandlungsabläufe zur Folge hätten. Trotz ständiger technischer Weiterentwicklungen und resultierenden Verbesserungen der operativen Möglichkeiten, ist eine vollständige Tumerresektion bis dato nicht möglich (Giese und Westphal 1996). Dies beruht auf der Tatsache, dass die glialen Tumoren zwar makroskopisch abgrenzbar sind, jedoch mikroskopisch immer in das umliegende Hirngewebe infiltrieren und so eine vollständige Resektion aus zellulärer Perspektive unmöglich ist. Demnach ist immer eine postoperative Therapie erforderlich und häufig die einzige Option, wenn der Tumor kritische Hirnregionen wie den sensomotorischen Cortex, das Zwischenhirn, den Hirnstamm oder die Sprach- oder Sehzentren infiltriert hat (Weller 2008).

In 90 % der Fälle liegen Tumorrezidive lediglich wenige Zentimeter vom ehemaligen Tumorbett entfernt (Hofer,Roelke und Herrmann 1999).

Zu den neurochirurgischen Möglichkeiten zählen die stereotaktische oder neuronavigierte rahmenlose Biopsie und mikrochirurgische Exstirpation. Während der OP wird in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation ein neurophysiologisches Monitoring eingesetzt, um wichtige Areale intraoperativ überwachen und schonen

zu können. Eine zusätzliche intraoperative Hilfestellung ist die orale Gabe von 5-ALA (5-Aminolävulinsäure), welche die Tumorgrenzen unter Fluoreszenzlicht durch Verstoffwechselung von 5-ALA zu Protoporphyrin XI besser darstellt (Mehdorn und Stark 2004). Hierbei leuchten die Tumorzellen im UV rot. Lediglich 35 % der Patienten zeigen nach Anwendung dieser Technik einen Resttumor, wohingegen bei Anwendung der Standard-Theapietechnik ohne 5-ALA-Flureszenz bis zu 65 % der Patienten einen Resttumor aufwiesen. Die durchschnittliche Überlebenszeit verlängerte sich um 5 Monate (Stummer et al. 2006).

1.5.3 Strahlentherapie

Die Radiotherapie ist neben dem chirurgischen Eingriff seit ca. 25 Jahren Standard-Theapie (Laperriere, Zuraw und Cairncross 2002). Sie schließt sich in der Regel zeitlich an die operativen Maßnahmen an und kann normalerweise innerhalb von 2-3 Wochen postoperativ beginnen. Ihr Ziel ist die Apoptose der noch verbliebenen Tumorzellen. Obwohl Gliome prinzipiell nur eine reduzierte Strahlenempfindlichkeit besitzen, verlängert die Radiotherapie, insbesondere bei geringer Resttumormasse, die Überlebenszeit der Patienten. In Studien der 70er-Jahre wurden Dosisoptimierungen gefunden, wobei sich die Überlebenszeit trotz der erwähnten relativen Strahlenresistenz der Tumoren von 4-5 Monaten auf 9-12 Monate verlängerte (Walker, Strike und Sheline1979).

Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richten sich nach der histologischen Graduierung (WHO-Klassifikation) und nach Prognoseparametern wie Alter, Karnofsky-Index und Radikalität der Operation (Wedding und Höffken 2002; Arvold und Reardon 2014). Die Strahlentherapie wird heutzutage anhand von Schnittbilddatensätzen dreidimensional geplant, um mit definiertem Zielvolumen zu arbeiten, wodurch sich vor allem die zu erwartenden Nebenwirkungen verringern (Yip et al. 2009).

Das Therapieschema beinhaltet eine tägliche Dosis von 1,8 bis 2 Gy über sechs Wochen, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Strahlendosen unter 60 Gy sind mit schlechteren Bestrahlungsergebnissen verbunden, Strahlendosen über 60 Gy mit einer erhöhten Toxizität für das umliegende Hirngewebe, jedoch ohne eine Verbesserung des Behandlungserfolgs (Walker, Strike und Sheline 1979; Diener und Weimar 2012).

Folgen einer Bestrahlung können endokrinologische, intellektuelle und neurologische Funktionen betreffen. Die Symptomatik ist von der Lokalisation und dem betroffenem Volumen abhängig. Sie entsteht sekundär aus einer gestörten Gefäßpermeabilität unter Entwicklung eines Hirnödems und der resultierenden intrakraniellen Druckerhöhung.

Frühe Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Symptome) treten oft schon Stunden nach Beginn der Therapie auf (Werner-Wasik et al. 1999). Zur Behandlung dieser Symptomatik ist die Gabe von Dexamethason (2-3 x 0,5-8mg/Tag Fortecortin p.o.) über mehrere Tage indiziert. Innerhalb der folgenden 16 Wochen kann es zum radiogenen Somnolenz-Syndrom kommen. Kennzeichen sind ausgeprägte Müdigkeit, erhöhte Reizbarkeit und Benommenheit (Henke et al. 2006). Als Langzeitfolgen können die fokale Strahlennekrose mit Symptomen wie Raumforderungen und Enzephalopathien auftreten. Sie äußert sich durch zunehmende Gedächtnisstörungen, Verlangsamungen, Konzentrationsstörungen bis hin zur völligen Demenz mit Gangstörung und Urininkontinenz (Henke et al.2006).

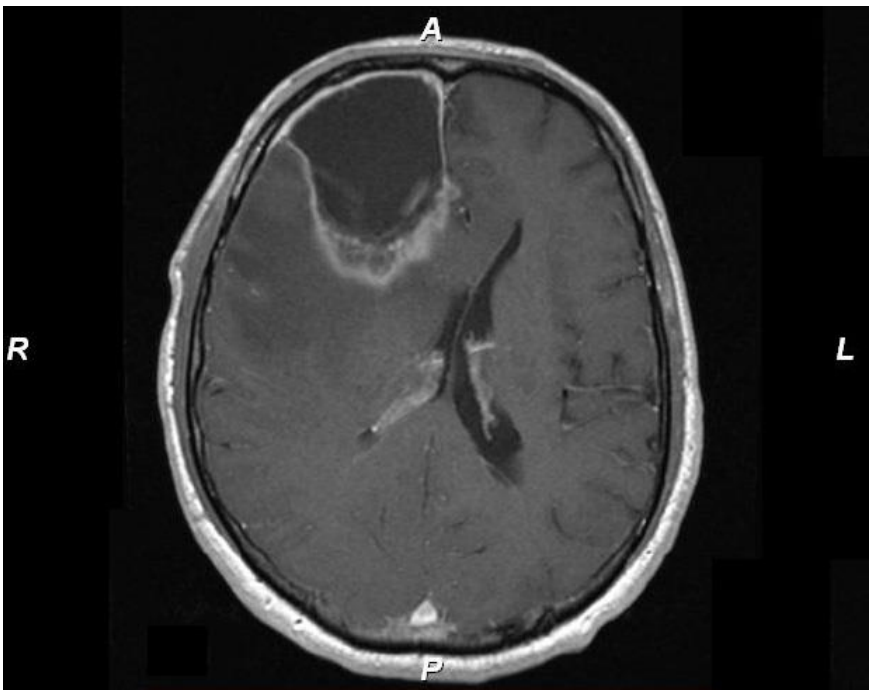

Abbildung 1: Glioblastom-Rezidiv rechts frontal (entnommen von der Universitätsklinik Göttingen)

	Zeitpunkt des Auftretens	Symptome	Verlauf
Frühreaktion	Tage bis zu einer Woche	Erbrechen, Kopfschmerz, Übelkeit	reversibel
Frühe Spätreaktion	2-4 Monate	Somnolenz, Koordinationsstörungen, Verlangsamung	reversibel
Späte Spätreaktion	Monate bis Jahre nach Bestrahlung	Nekrose	letal

Tabelle 5: Nebenwirkungen der Strahlentherapie (modifiziert nach Henke et al. 2006)

1.5.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie von malignen Gliomen ist im Vergleich zu anderen Tumoren durch einige bedeutende Faktoren erschwert. So weisen GBM teilweise chemoresistente Zellpopulationen auf. Zum anderen bestehen Grenzen setzende physiologische sowie auch pharmakokinetische Probleme. Gründe für das erschwerte Ansprechen auf die Chemotherapie liegen im infiltrierenden Wachstum, sowie in Mutationen des EGF-Rezeptors und diverser Onko- und Tumorsuppressorgene (Cahill et al. 2007; Martin, Janouskova und Dontenwill 2012). Da die Randbereiche der Bluthirnschranke maligner Gliome teilweise noch intakt sind, ist die Anzahl der im Hirn wirksamen Chemotherapeutika stark eingrenzt. Es kann nicht von einer gleichmäßigen Erreichbarkeit aller Tumorareale ausgegangen werden.

Die Chemotherapie hat sich dennoch mittlerweile zu einer wesentlichen Säule der Hirntumortherapie entwickelt. Ihr Stellenwert ist nicht mehr nur auf die Rezidivtherapie begrenzt (Jürgens, Pels und Schlegel 2006). Sie gewann gerade in den letzten Jahren auch in der Primärtherapie große Bedeutung und kann heute zu den Standard-Theapietherapieverfahren gezählt werden (Hottinger, Stupp und Homicsko 2014).

Eine Chemotherapie kann vor (neoadjuvant), während (konkomitant) und nach (adjuvant) der Strahlentherapie durchgeführt werden. Ebenso besteht die Möglichkeit der Chemotherapie zur Rezidivbehandlung. Standard-Theapieverfahren für maligne Gliome sind die konkomitante und die adjuvante Chemotherapie. Allgemeine Voraussetzungen einer Chemotherapie sind ein normales Blutbild, eine normale Leber- und Nierenfunktion sowie der Ausschluss schwerwiegender pulmonaler und kardialer Erkrankungen.

Neuere Ansätze beziehen sich auch auf eine neoadjuvante Chemotherapie. Hier findet die Chemotherapie bereits vor der Bestrahlung statt. Die Grundüberlegung liegt in der Erkenntnis, dass eine Strahlentherapie die Tumordurchblutung durch Induktion regressiver Veränderungen der Gefäße reduziert (Levin, Leibel und Gutin 1997). Dadurch wird möglicherweise das Erreichen einer effektiven Zytostatikakonzentration im Tumorgewebe verhindert.

Chemotherapien induzieren häufig Thrombo- und Leukozytopenien. Eine daraus resultierende Schwächung des Immunsystems, der Blutgerinnung und des Sauerstofftransportes können eine Dosisreduktion oder einen Therapiewechsel bedingen (Weller 2008). Dies ist besonders im Zusammenhang mit Nitrosoharnstoffen wie Nimustin (ACNU), Carmustin (BCNU) Lomustin (CCNU) und Procarbazin (PCB) beobachtet worden. Als diagnostische Konsequenz ergibt sich hier die Notwendigkeit regelmässiger Blutbildkontrollen.

Zu den Applikationsformen zählen die systemische, die intrathekale, die intraarterielle und die interstitielle Form. Die intravenöse bzw. die systemische orale Applikation ist die häufigste Verabreichungsform. Eine Barriere stellt jedoch die nahezu intakte Bluthirnschranke im Randbereich der Gliome dar, so dass wasserlösliche Zytostatika hier keine Verwendung finden. Ebenso stellt die Tatsache, dass die Zellen hirneigener Tumoren keinesfalls alle Kontakt zu den Blutgefäßen haben müssen, eine Limitation dar. Aus diesen Einschränkungen heraus wurden Applikationsformen wie die intrathekale Chemotherapie oder die Implantation eines Chemotherapeutikums direkt in der Resektionshöhle nach Tumoroperation entwickelt, um die Wirkstoffkonzentration an den Tumorzellen zu erhöhen, ohne dabei die systemische Toxizität zu steigern. Die Studie von Westphal et al. im Jahr 2006 zeigte, dass durch das Implantieren von Gliadel® (BCNU, Carmustin) die 1-Jahres-Überlebenszeit sowie die mediane Überlebenszeit signifikant anstiegen. In der Vergleichsgruppe, welche ohne Gliadel®-Implantate behandelt wurde, lag die Überlebenszeit bei 12,1 Monaten und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 49,6 %, wohingegen in der mit Gliadel® behandelten Gruppe die Überlebenszeit bei 13,9 Monaten und die 1-Jahres-Überlebenszeit bei 59,2 % lag (Westphal et al. 2006). In einer Subgruppenanalyse von Giese aus dem Jahr 2004 lag das mediane Überleben sogar bei 14,7 Monaten (Giese,Kucinski und Knopp 2004).

Für die zytostatische Therapie sind häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen charakteristisch, welche meist innerhalb der ersten 12 Stunden nach Applikation auftreten und bis zu 24 Stunden danach anhalten können (Henke et al. 2006). Verantwortlich dafür ist eine direkte Einwirkung auf das Brechzentrum (Area postrema) sowie als auch eine Schädigung der Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes und eine damit verbundene Erregung von sekundären Nervenfasern. Das Auftreten einer transienten Myelosuppression ist bei fast jeder Chemotherapie begleitend. Des Weiteren kann es bei den Nitrosoharnstoffen zu fibrosierenden Lungenveränderungen kommen, welche eine Störung der Sauerstoffaufnahme ins Blut und Luftnot zur Folge hat (Jürgens, Pels und Schlegel 2006.

Substanz	Dosis und Applikation	Blut-Hirnschranken-Penetration	Nebenwirkungen*
Nitrosoharnstoffe			
ACNU	100 mg/m² i.V. x 6 Wochen	+	Lungenfibrose
BCN	150-200 mg/m² i.v. x 6 Wochen oder 80 mg/m²/d an den Tagen 1-3 x 8	+	Lungenfibrose
CCNU	100-130 mg/m² p.o. x 6 Wochen	+	Lungenfibrose
Podophyllotoxine			
Etoposid (VP16)	verschiedene Schemata i.v. oder p.o.	-	-
Teniposid (VM26)	verschiedene Schemata i.v.	-	-
Platinderivate			
Cisplatin	verschiedene Schemata i.v.	-	Polyneuropathie, Ototoxizität
Carboplatin	verschiedene Schemata i.v.	-	Polyneuropathie
Andere Substanzen			
Procarbazin	130-150 mg/m² p.o. 1-28 Tage x 4 Wochen	+	Allergie
Temozolomid	150-200 mg/m² Tage 1-5 x 4 Wochen	+	Diarrhö
Vincristin	1,4 mg/m² i.v. im Rahmen von Kombinations-protokollen	-	Polyneuropathie
PCV	Procarbazin 60 mg/m² p. o. D 8–D 21 CCNU 110 mg/m² p. o. D 1 Vincristin 1.4 mg/m² i. v. D 8 +D 29 x (6-)8 Wochen	+/-	Allergie, Polyneuro-pathie

Tabelle 6: Wichtige Substanzen für die neuroonkologische Chemotherapie (Weller, Tonn und Wick 2003)

1.6 Temozolomid

1.6.1 Wirkungsweise

Temozolomid ist ein monofunktionell methylierendes Chemotherapeutikum. Seine zytotoxische Wirkung besteht in der Methylierung der Tumor-DNA. 1984 wurde es erstmals synthetisiert (Stevens et al. 1987).

Es unterscheidet sich pharmakokinetisch von anderen Alkylanzien, da es nach der Resorption bereits bei physiologischem pH-Wert hydrolysiert und in seinen aktiven Metaboliten MTIC (5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide) umgewandelt wird.

So kann keine hepatische Aktivierung und Metabolisierungt stattfinden, hieraus resultiert eine sehr gute Bioverfügbarkeit (Roos et al. 2007).

Auf Grund der geringen Molekülgröße und des lipophilen Molekülcharakters kann MTIC zu 20-30 % im Plasmaspiegel eine intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden.

MTIC wird in ein reaktives Methyldiazonium-Ion und 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) abgebaut und über die Nieren ausgeschieden. Temozolomid zeichnet sich aufgrund dessen durch ein breites Wirkungsspektrum aus und weist im Vergleich zu anderen Substanzen der gleichen Klasse eine wesentlich geringere Toxizität auf (Hundsberger et al. 2006).

Die zytotoxische Wirkung von MTIC in Tumorzellen wird hauptsächlich auf die Übertragung von Methylgruppen an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Dieses O-6-Methylguanin vermittelt nachweisbar Apoptosen und Mutationen (Roos et al. 2007). Während der Replikation des DNS-Stranges kommt es zu einem Einbau von Thymidin anstelle von Cytosin, dies hat einen Strangabbruch zur Folge, welche den Zelltod einleitet (Hickman und Samson 1999).

Der Wirkung des MTIC steht das DNA-Reparatur-Enzym O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) gegenüber. Der Reparaturmechanismus von MGMT besteht darin, dass die Cystein-Sequenz innerhalb des MGMT die Methylgruppen des methylierten Guanins der durch alkylierende Reagenzien geschädigten DNA aufnimmt (Gerson 2004; Hammond et al. 2004).

MGMT ist daher der Gegenspieler der von Temozolomid verursachten Tumor-DNA-Schädigung und schützt die Gliomzellen vor der Zerstörung.

Die Bezeichnung „Suizid-Enzym“ ist irreführend, da MGMT durch die Aufnahme der Methylgruppen nicht zerstört, sondern lediglich inaktiviert bzw. verbraucht wird (Pegg 2000).

Das heißt, eine Hypermethylierung des Promotors des MGMT-Gens verringert die Möglichkeit des MGMT zur Reparatur-Aktivität, indem die Expression des Reparaturenzyms MGMT reduziert wird (Hermisson et al. 2006).

Eine Hypermethylierung von MGMT hat daher zur Folge, dass Tumor-DNA nicht repariert werden kann und ein besseres Ansprechen auf Temozolomid resultiert.

Gemäß Studien an Gliom-Patienten liegt bei ca. 45 % aller GBM eine Promotermethylierung des MGMT-Genes vor (Esteller et al. 2009). Diese Minderexpression von MGMT führte in der Studie von Hegi et al. bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf 21,7 Monate nach konkomitanter Radiochemotherapie, wohingegen das Vergleichskollektiv ohne die Methylierung am MGMT-Promoter bei identischer adjuvanter Therapie lediglich eine mediane Überlebenszeit von 15,3 Monaten erreichte. Diese Tendenz einer Korrelation von Überlebensvorteil und Methylierungsstatus von MGMT wurde von Gállego et al. (2011), Wick et al. (2012), Stummer et al. (2012), Gilbert et al. (2013), Park et al. (2013) und Gutenberg et al. (2013a) bestätigt. Hier müssen ferner Zusammenhänge mit anderen Signalwegen beachtet werden. Die Unterbrechung des p53-Signalwegs hat Auswirkungen auf die natürliche Apoptose und DNA-Reparatur. So scheint eine p53-Mutation eine Minderexpression von MGMT zur Folge zu haben, was sich auf das Ansprechen auf eine Therapie mit Temozolomid auswirkt (Wang et al. 2013).

Die Studien von Wick et al. (2012) und Malmstroem et al. (2012) lassen darauf schließen, dass der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors als Biomarker zur Therapieentscheidung dienen kann (Diener und Weimar 2012).

1.6.2 Temozolomid in der klinischen Anwendung

Temozolomid (TMZ) wird in Form von Hartkapseln oral verabreicht. Es wird bei der Behandlung von Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastom in Kombination mit einer Strahlentherapie und anschließend als Monotherapie angewendet. Weiterhin ist es nach Standard-Theapie rezidivierender oder

progredienter Gliome WHO-Grad III und IV indiziert (SP-Europe Essex-pharma 2012).

Eine praktisch 100 %ige orale Bioverfügbarkeit sowie das schnelle Übergehen ins Liquorkompartiment begünstigen die Anwendbarkeit bei Hirntumoren.

Die von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) und dem *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) durchgeführte randomisierte prospektive Studie (EORTC 26981/22981/NCIC CE.3 Studie, in der Folge „EORTC 26981“) konnte belegen, dass eine Radiotherapie mit begleitender sowie erhaltender Behandlung mit Temozolomid das Überleben der Patienten signifikant verlängert (Stupp et al. 2005a).

In dieser Studie wurden 573 Patienten mit histologisch gesichertem GBM untersucht. Die Studie sah zwei Behandlungsarme vor. Eine randomisierte Gruppe wurde ausschliesslich strahlentherapeutisch behandelt, während die andere Gruppe eine konkomitante Radiochemotherapie (Radiatio/Temozolomid) mit adjuvanter Temozolomid-Therapie erhielt.

Hier wurde Temozolomid kontinuierlich während der randomisierten alleinigen Radiotherapie mit 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht und nach abgeschlossener Radiatio in 6 adjuvanten Blöcken zu je 150-200 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1-5 eines Zyklus von 28 Tagen weiter gegeben. Das mediane progressionsfreie Überleben ohne Temozolomid lag bei 5 Monaten und mit Temozolomid bei 7,2 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich von 12,1 Monaten ohne Temozolomid auf 14,6 Monate mit Temozolomid. Die 2-Jahres-Überlebensrate stieg von 10 % ohne auf 26 % mit Temozolomid-Chemotherapie.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit werden außer durch die Studien des EORTC (Stupp et al. 2002; Stupp et al. 2005a) durch diverse weitere Studien unterstützt (Yung et al. 2000; Wicket al. 2007; Kocher et al. 2008; Perry et al. 2010; Yaneva et al. 2010; Yin et al. 2014).

In Deutschland darf Temozolomid seit 1999 in der Rezidivtherapie hochgradiger Gliome (Hundsberger et al. 2003) und seit 2005 für die Erstlinien-Therapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem GBM eingesetzt werden (Weller 2008).

Toxizität	Unterbrechung der Temozolomid-Therapie	Abbruch der Temozolomid-Therapie
Zahl der neutrophilen Granulozyten	> 0,5 und < 1,5 x 10^9 / l	< 0,5 x 10^9 / l
Thrombozytenzahl	> 10 und < 100 x 10^9 / l	< 10 x 10^9 / l
Common Toxicity Criteria (CTC) nicht hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 oder 4

Tabelle 7: Unterbrechung/Abbruch von Temozolomid während Radiotherapie modifiziert nach der Fachinformation von Essex Pharma (SP Europe Essex Pharma 2012)

Tabelle 7 nennt die Kriterien zur Unterbrechung der Temozolomid-Therapie bei Unverträglichkeiten.

Die Temozolomid-Therapie kann demnach fortgesetzt werden, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/l und die Zahl der Thrombozyten ≥ 100x10^9/l beträgt.

1.6.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Temozolomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Myelosuppression und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählen Übelkeit sowie Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Myelosuppression, Obstipation, Anorexie, Kopfschmerzen und Müdigkeit (Stupp et al. 2005b). Die Prävalenz der Nebenwirkungen unterscheidet sich bei Patienten, welche an einem neu-diagnostizierten Glioblastom behandelt werden, im Vergleich zu den Patienten, welche an einem rezidivierenden oder fortschreitendem malignen Gliom erkrankt sind. So leiden die Patienten, welche bei Erstdiagnose behandelt werden, häufiger an einer Knochenmarkssuppression (Neutrozytopenie, Thrombozytopenie), wohingegen bei Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Gliom in klinischen Studien belegt werden konnte, dass als häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen auftreten (Hegi et al. 2004; Stupp et al. 2005a; Hau et al. 2007). Die Studie von Ishikawa et al. (2010) konnte zeigen, dass besonders schwere Lymphozytopenie mit einer initial niedrigen Zahl von Lymphozyten einhergeht.

1.7 Zielsetzung

Die aktuellen Therapierichtlinien für neu-diagnostizierte maligne Gliome sehen eine Temozolomid-Monotherapie nach dem 5/28-Tage-Schema von insgesamt 6 Zyklen vor. Seit dem Jahr 2005 ist es internationaler Standard, maligne Gliome WHO-Grad III und IV nach dem "EORTC-Protokoll" mit Temozolomid konkomitant und adjuvant zu behandeln. Unklar ist bis dato, ob es prognostisch günstig ist, die Temozolomid-Medikation im Anschluss an diese 6 Zyklen bei guter Verträglichkeit und stabilem Tumorbefund fortzusetzen und wenn ja, über welchen Zeitraum.

In den letzten Jahren ist eine Extension der Temozolomid-Therapie in einigen retrospektiven Studien als gut verträglich beschrieben worden (Hau et al. 2007; Perry et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Malkoun et al. 2012; Darlix et al. 2013). Bisher zeigen diese Studien aber nur die Tendenz einer guten Verträglichkeit. Eine Aussage zum Überlebensvorteil oder einer Verlängerung des progressfreien Überlebens ist derzeit noch nicht möglich. Auch fehlen Vergleiche einer extendierten Therapie mit dem Standard-Theapieregime.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, Verträglichkeit und Prognose einer extendierten Temozolomid-Therapie mit mehr als 10 Zyklen mit einer Therapie unter 10 Zyklen zu vergleichen.

Die Arbeit sollte eine Einschätzung des Risikos zur Entstehung schwerwiegender hämatologischer Toxizitäten (WHO-Grad III und/oder IV) bei der extendierten Temozolomid-Therapie geben. Desweiteren war beabsichtigt, diese extendierte Temozolomid-Therapie in Relation zur Überlebenszeit bzw. Überlebenszeit-verlängerung zu setzen.

Ausserdem sollte sowohl für das Kollektiv der Patienten, welche mit extendierter Temozolomid-Therapie (> 10 Zyklen) als auch für die Patienten, die mit nicht extendierter Temozolomid-Therapie (bis zu 10 Zyklen) behandelt wurden, überprüft werden, welche prognostischen Einflussfaktoren wie z.B. Alter, Resektionsausmaß etc. das Überleben und das progressfreie Intervall beeinflussen.Schließlich wurden mögliche Zusammenhänge zwischen der Therapiedauer und Gesamtüberleben, progressfreiem Überleben und der postprogressfreien Zeit analysiert.

2 Material und Methode

2.1 Studienaufbau

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurde in der vorliegenden Arbeit eine Auswertung von Verträglichkeit der Therapie, Überlebenszeit und progressionsfreier Zeit (= die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Entstehung eines Progresses der Krankheit) von Patienten durchgeführt, die an einem malignen Gliom WHO-Grad III oder IV erkrankt waren und eine Therapie mit Temozolomid erhalten hatten. Es wurde dabei zwischen den Therapieschemata konkomitant und adjuvant unterschieden. Die Daten wurden den Patientenakten des Zentralarchivs der Universitätsklinik Göttingen entnommen. Die Auswertung erfolgte über die formulargestützte MS Access-Datenbank der Abteilung Neurochirurgie (Dr. med. Hans Christoph Bock) und der Abteilung Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (PD Dr. med. Jose Hinz) der Universitätsklinik Göttingen.
Die Patientendaten wurden in das Programm MS Excel übertragen. So wurde die Weiterverarbeitung der Daten in Diagramme und Tabellen ermöglicht. Das Patientenkollektiv wurde nach folgenden Kriterien charakterisiert:

- Histologischer Typ des Tumors
- Geschlecht
- Alter
- Karnofsky-Index
- Resektionsausmaß
- angewandtes Therapieregime
- extendierte (> 10 Zyklen Temozolomid) Therapieform

2.2 Patientenkollektiv

Für den Zeitraum von 1998 bis 2010 wurden insgesamt 551 Patienten mit pathohistologisch gesicherten malignen Gliomen WHO-Grad III und IV, welche sich einer operativen Therapie in der Neurochirurgie der UMG unterzogen hatten

und im weiteren klinischen Verlauf auch ambulant betreut wurden erfasst. Hiefür wurde eine spezielle Datenbank entwickelt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten aller Patienten einer detaillierten Auswertung unterzogen, die im Rahmen der adjuvanten Behandlung Temozolomid als Chemotherapeutikum erhielten.

Besondere Aufmerksamkeit erhielten jene Patienten, bei denen ein Glioblastom multiforme WHO-Grad IV histologisch gesichert diagnostiziert worden war. Des Weiteren wurde eine Gruppierung aller Patienten vorgenommen, die mehr als 10 Zyklen Temozolomid erhalten hatten. Es erfolgte die detaillierten Auswertung hinsichtlich histopathologischer Diagnosen und Verträglichkeit der Temozolomid-Therapie.

2.3 Therapie und Nachsorge

2.3.1 Therapeutisches Vorgehen

Die initiale chirurgische Therapie wurde abhängig von Tumorlokalisation und Tumorausdehnung entweder im Sinne einer alleinigen bioptischen Diagnosesicherung, einer Tumorteilresektion oder einer weitestgehenden Resektion ausgeführt. Bei Patienten mit hohem Morbiditäts- und/oder Mortalitätsrisiko im Falle einer chirurgischen Resektion wurde lediglich eine stereotaktische Biopsie durchgeführt. Nach Entlassung aus der stationären Therapie erfolgte die Durchführung der adjuvanten Strahlentherapie oder der konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid in der Abteilung für Strahlentherapie der UMG. Tabelle 8 zeigt das Schema der Therapiearme.

6 Wochen	**Radio-Chemo-Therapie** 75 mg Temozolomid /m^2 KOF	**Radio-Therapie**
	30 Tage Pause	
Zyklus 1	5 Tage	150 –200 mg Temozolomid /m^2KOF
	23 Tage Pause	
Wiederholung von Zyklus 1		

Tabelle 8: Schema der Temozolomid-Therapie

Die Radiotherapie begann in einem Zeitraum von 2 bis 6 Wochen postoperativ mit einer täglichen Dosis von bis zu 2 Gy (5 x pro Woche) über einen Zeitraum von 6 Wochen, mit einer Gesamtdosis von bis zu 60 Gy. Während dieser Bestrahlung erhielt ein Teil der Patienten konkomitant Temozolomid mit einer Tagesdosis von 75 mg/m^2 kontinuierlich bis zum letzten Bestrahlungstag.
Darauffolgend wurde nach einer Therapiepause von 30 Tagen die adjuvante Temozolomid-Monotherapie in beiden Patientengruppen mit 150-200 mg täglich für jeweils 5 Tage im 28-tägigen Intervall durchgeführt. Die Dauer der angewendeten adjuvante Temozolomid-Monotherapie war patienten-individuell unterschiedlich und hing von auftretenden und die Therapie einschränkenden Nebenwirkungen ab, die entweder zu einer Therapieunterbrechung oder zu einem Therapieabbruch führten.

2.3.2 Begleitende Kontrolle

Für die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid erfolgte die Betreuung der Patienten über die allgemeine neurochirurgische Ambulanz und seit 2006 über eine spezielle neurochirurgisch-neuroonkologische Sprechstunde in der neurochirurgischen Poliklinik.
Hier erfolgte ein engmaschiges bildmorphologisches, klinisches und hämatotoxisches Monitoring. Im Rahmen der Ambulanzbesuche wurden der klinische Zustand der Patienten sowie Verträglichkeit und Hämatotoxizität der Chemotherapie kontrolliert. Dabei wurde in Abhängigkeit von der Befundlage das weitere Therapieregime festgelegt. Von Seiten des betreuenden Hausarztes wurde in regelmäßigen Abständen, meist wöchentlich, das Blutbild kontrolliert. Die bildgebenden Verlaufskontrollen erfolgten in 3 bis 4-monatigen Abständen mittels MRT. Bei unauffälligem Blutbild (absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9$/l) und unter Ausschluss anderer Kontraindikationen wie Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder schwerer Myelosuppression wurde die orale Chemotherapie in individuell angepasster Dosis ausgegeben.
Im Falle eines Tumorprogresses wurde das weitere therapeutische Vorgehen im Sinne einer erneuten operativen Intervention oder eines veränderten Chemotherapie-Regimes individuell festgelegt. Bei guter Verträglichkeit und

gutem Ansprechen wurde die Temozolomid-Chemotherapie im Sinne einer Erhaltungschemotherapie auch weit über 6 Zyklen hinaus fortgesetzt.
Dieses Vorgehen wurde in Abhängigkeit vom klinischen Verlaufes und der Blutbildkontrollen individuell und im Einvernehmen mit den Patienten gestaltet. Die Patienten wurden während dieser Zeit weiterhin über die neurochirurgisch-neuroonkologische Ambulanz betreut.

2.4 Datenerhebung

Im Zentralarchiv der Universitätsklinik Göttingen wurden aus den Patientenakten Informationen über den Krankheits- und Therapieverlauf der 551 Patienten mit pathohistologisch gesicherten malignen Gliomen WHO-Grad III und IV zusammengestellt und ausgewertet. Bevor diese Daten analysiert worden, fand eine Anonymisierung statt.
Diese Auswertung stellt eine zeitliche Zusammenfassung aller Daten vom Erstkontakt bis zum Zeitpunkt des letzten klinischen Kontaktes oder bis zum Tod der Patienten dar.
Sofern Informationen fehlten oder nicht alle klinischen oder radiologischen Befunde an Hand der vorliegenden Akten ermittelt werden konnten, sind die betreffenden Hausärzte per Anschreiben kontaktiert und um Auskunft gebeten worden. Ein persönlicher Kontakt mit Patienten oder Hinterbliebenen hat nicht stattgefunden.
Der Hauptanteil der Daten ist aus den aktuellen Arztbriefen entnommen worden, welche sowohl in Papierform wie auch in digitalisierter Form vorliegen.
Diese Arztbriefe sind in einem Zeitabstand von maximal 4 Wochen erstellt worden und dokumentieren den Verlauf der Temozolomid-Therapie, die Anzahl der Zyklen, die körperliche Verfassung des Patienten und das zum jeweiligen Zeitpunkt bestimmte Blutbild.
Durch diese Informationen ist es möglich gewesen, eventuell auftretende hämatologische Toxizitäten zu dokumentieren und die erreichte Anzahl der Zyklen an Temozolomid festzuhalten, um so die Anzahl der Patienten zu erfassen, welche erstens an einem Gliom Grad III oder IV erkrankt sind und zweitens mindestens 10 Zyklen Temozolomid erhalten haben.

Alle auf diese Weise erfassten Patientendaten wurden auf Festplatten von Computersystemen ohne Zugang zum Internet bearbeitet und so vor Fremdzugriffen geschützt. Bei klinischen Verläufen, in denen wichtige Informationen nicht aus bereits in der Datenbank dokumentierten Daten ersichtlich waren, wurden Akten im Zentralarchiv eingesehen. Hierfür war im Vorfeld eine schriftliche Berechtigung beantragt worden.

Um die klinischen Daten in eine auswertbare Struktur zu überführen und um somit eine funktionierende und vor allem statistische Auswertbarkeit zu erlangen, erfolgte die Auswertung über die formulargestützte MS Access-Datenbank der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsklinik Göttingen.

Mit Hilfe einer spezifischen Patientennummer wurden die klinischen Daten verwechslungssicher mit dem entsprechenden Patienten korreliert. Durch die Dokumentation der Vielzahl unterschiedlicher klinischer Daten in der zur Verfügung stehenden Datenbank war es möglich, mit entsprechender Abfrage selektiv die Datensätze aus der Datenbank zu extrahieren, die für die jeweilige Fragestellung erforderlich waren.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Überlebenszeitanalysen (*overall survival,* OAS)

Für die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde das Programm Graph-Pad-Prism verwendet (GraphPad Software, Inc.2236 Avendia de la PlayaLaJolla, CA 92037 USA). Die statistische Auswertung klinischer Daten erfolgte nach Export der in MS Access generierten Tabellen in MS Excel.

Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie der progressfreien Zeit bis zum Progress oder bis zum Tod des Patienten erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode, mittels derer die medianen Überlebenszeiten berechnet werden können.

Als Resultat entstand eine Kaplan-Meier-Kurve, in der für jede gruppierende Variable die zugeordnete Wahrscheinlichkeiten graphisch dargestellt werden konnte.

In die Auswertungen ging neben dem fest zu bestimmendem Zeitpunkt zwischen Diagnosestellung und Tod auch der Beobachtungszeitraum derjenigen Patienten mit ein, die die Therapie abgebrochen hatten, oder die beim letzten *follow-up*

lebten (zensierte Daten). Da für diese Daten nur Schätzwerte erreicht werden können, und daher nicht alle Daten für eine Mittelwertbildung zur Verfügung stehen, wird in der Auswertung grundsätzlich der Median der Ergebnisse statt der Mittelwerte errechnet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in Abhängigkeit der Variablen Alter, Karnofsky-Index, Resektionsausmaß, angewandtes Therapieregime, extendierte (> 10 Zyklen Temozolomid) Therapieform ermittelt. Um den Einfluss der Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu analysieren, wurden Patientengruppen gebildet. Für die Variable „Alter“ wurden zwei Altersgruppen gebildet, wobei die Patienten der Gruppe A unter 60 Jahre alt waren und die der zweite Patientengruppe B 60 Jahre und älter waren.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests (Mantel-Cox-Test) und des Gehan-Breslow-Wilcoxon-Tests konnte dargestellt werden, ob ein Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit bestand. Mit beiden Testverfahren kann überprüft werden, wie sich ein bestimmter Parameter wie z.B. das Alter auf die Überlebenszeit auswirkt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests können auch mehrere Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen werden. In dieser Studie wurde der Log-Rank-Test eingesetzt, um den Einfluss der Anzahl der Temozolomid-Zyklen, des Operationsmodus und der Histologie auf das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Progress zu untersuchen. Es kann demnach ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten erstellt werden (Schuhmacher und Schulgen 2002).

Während der Log-Rank-Test sowohl sensitiv auf späte Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Überlebenskurven wie auch auf Unterschiede während des gesamten Verlaufs reagiert, ermittelt der Wilcoxon-Test Unterschiede innerhalb der Vergleichsgruppen (Ziegler, Lange und Bender 2007). War das Risikoverhältnis der Vergleichsgruppen über den analysierten Zeitraum nicht konstant, dann spiegelt der Chi-Quadrat-Test unterschiedliche Ergebnisse wider.

2.5.2 Analysen zum progressfreien Überleben (*progression-free survival*, PFS)

Die Auswertung der Überlebenszeit bis zum Progress der Krankheit (*progression-free survival*, PFS) erfolgte ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. In diesem Fall wurde als Endpunkt das Auftreten eines Progresses im MRT gewählt. Für den Gruppenvergleich in den Analysen des progressfreien Überlebens sind ebenfalls der Log-Rank-Test und der Wilcoxon-Test gewählt worden. Grundsätzlich konnten nur für all jene Patienten Analysen des progressfreien Überlebens durchgeführt werden, die entweder einen Progress erlitten (Datum des bildmorphologischen Progresses) oder zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch lebten und bis zu diesem Zeitpunkt keinen dokumentierten Progress hatten. Alle Patienten, die ohne einen dokumentierten bildmorphologischen Progress verstorben waren, wurden nicht in diese Analyse eingeschlossen. Bei der Analyse der bildmorphologischen Progression wurden nur solche Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen von einem Neuroradiologen Kriterien des Progresses im Vergleich zu den Voraufnahmen festgestellt und schriftlich in der Patientenakte dokumentiert wurden. Die bildmorphologischen Kontrolluntersuchungen mittels MRT wurden nach den MacDonald-Kriterien beurteilt (MacDonald et al. 1990). Diese Kriterien dienen der Beurteilung des Tumors über die Größe der das Kontrastmittel aufnehmenden Läsion (Flächenbestimmung). Diese Beurteilung wird auch für das Therapieansprechen herangezogen. Die Erkrankung kann entweder als stabil, progredient oder regredient befundet werden. Dabei unterscheidet man zwischen *complete-response* (CR),
partial-response (PR), *progressive-disease* (PD) und *stable-disease* (SD). Eine CR entspricht einer vollständigen Rückbildung der Tumorareale in der MRT oder der CT, wohingegen die PR lediglich eine Reduktion des Kontrastmittel aufnehmenden Tumorgewebes von 50 % beschreibt. Liegt eine Zunahme des Tumorvolumens um mindestens 25 % vor oder Nachweis einer neuen Läsion spricht man von PD. Sind die Kriterien von PR und PD nicht erfüllt, liegt eine SD vor (MacDonald et al. 1990).

2.5.3 Analysen des Überlebens nach einem Progress (*post progress survival*, PPS)

In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach dem EORTC-Schema oder der extendierten Temozolomid-Therapie behandelt wurden und bei denen frühestens 8 Monate post operationem ein Progress nachgewiesen werden konnte. Alle Patienten hatten mindestens 6 Temozolomid-Zyklen abgeschlossen. Von 48 Patienten wurden die Überlebenszeiten nach dem ersten Progress ermittelt und im Gruppenvergleich mit Hilfe von Log-Rank-Test und Wilcoxon-Test analysiert. Zensierte Daten, z.B. Daten von Patienten, deren Schicksal aufgrund von Tod oder Therapieabbruch nicht weiter beobachtet werden konnten, werden in den Ergebnisdarstellungen jeweils aufgeführt. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt, d.h. Ergebnisse mit einer statistischen Signifikanz (p-Wert) $< 0,05$ werden als signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Histopathologische Befunde der malignen Gliome

Im Zeitraum von 1998 bis Oktober 2010 wurden insgesamt 551 Patienten mit malignen Gliomen und deren klinische Verläufe in der Datenbank der Universitätsmedizin-Göttingen, Klinik für Neurochirurgie, erfasst. Hierbei handelt es sich in erster Linie um neu-diagnostizierte maligne Gliome WHO-Grad III und WHO-Grad VI (95 %). Einen geringeren Anteil stellt dabei die Gruppe der Patienten mit initial niedrig-gradigem Tumor (WHO-Grad I und II) und späterer Progression und Malignisierung zu WHO-Grad III oder IV dar (5 %) (Abb. 2).

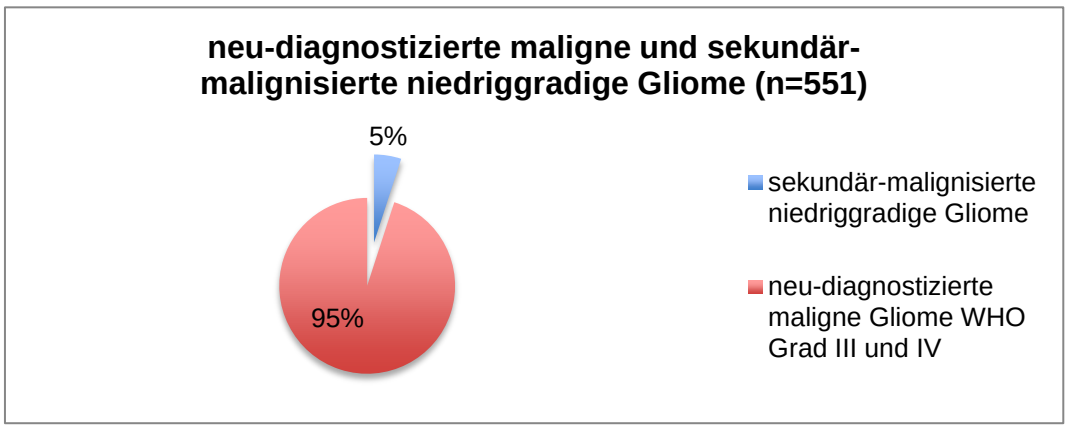

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung in % der neu-diagnostiziert malignen Gliome und sekundär-malignisiert initial niedrig-gradigen Gliome (n = 551)

Die Auswertung der histopathologischen Befunde aller in der Datenbank dokumentierten neu-diagnostizierten malignen Gliome (n = 525) im Gesamtkollektiv ergab folgende Verteilung: Glioblastome (GBM) bildeten mit 80 % den größten Anteil, darauf folgten anaplastische Astrozytome (AA) mit 15 %, Gliosarkome (GS) mit 2 %, anaplastische Oligodendrogliome (AO) mit 2 % und anaplastische Oligoastrozytome (AOA) mit 1 % (Abb. 3).

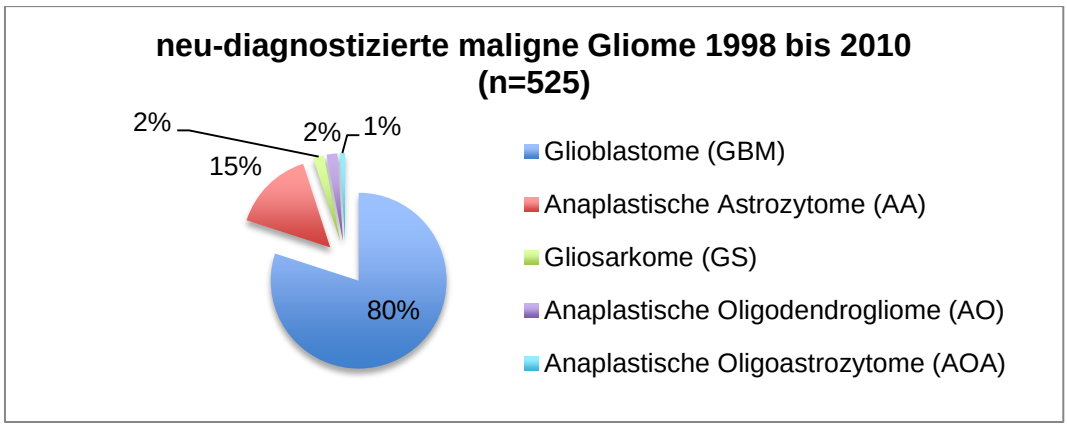

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung in % der histopathologischen Befunde der neu-diagnostiziert malignen Gliome im Zeitraum von 1998-2010 (n = 525)

3.2 Therapieschemata

3.2.1 Übersicht über alle Chemotherapien

Innerhalb des Gesamtkollektivs mit neu-diagnostizierten malignen Gliomen (n = 525) wurde bei 51 % der Patienten Temozolomid, bei 8 % Nitrosoharnstoffe, bei 3 % Procarbarzin-Lomustin-Vincristin (PCV) als Chemotherapieform angewendet (Abbildung 4).

Insgesamt wurde demnach bei 329 von 525 Patienten mit neu-diagnostiziertem Gliom WHO-Grad III oder WHO-Grad IV eine Erstlinien-Chemotherapie (*first-line*-Chemotherapie) durchgeführt, das entspricht einem Anteil von 63 %. Lediglich 37 % aller dokumentierten Patienten erhielten keine Erstlinien-Chemotherapie. Insgesamt 23 der Patienten (12 %), welche keine Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben, wurden jedoch im weiteren Krankheitsverlauf nach Auftreten eines Tumorprogresses einer Chemotherapie unterzogen.

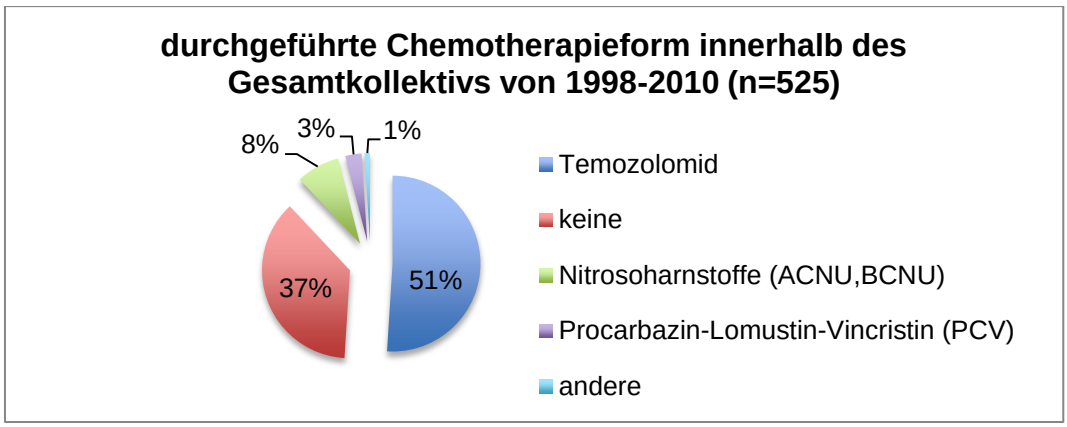

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung in % der verwendeten Chemotherapeutika innerhalb des Gesamtkollektivs von 1998-2010 (n=525)

Seit dem Jahr 2004 wurde im Universitätsklinikum Göttingen primär die Therapie mit Temozolomid angewandt. Insgesamt wurde innerhalb der Gruppe aller Chemotherapie-Patienten (n = 329) in 82 % Temozolomid (n = 269), in 12 % Nitrosoharnstoffe (n = 41), in 5 % PCV (n = 17) und in 1 % der Fälle andere Chemotherapien (n = 2) eingesetzt (Abb.: 5).

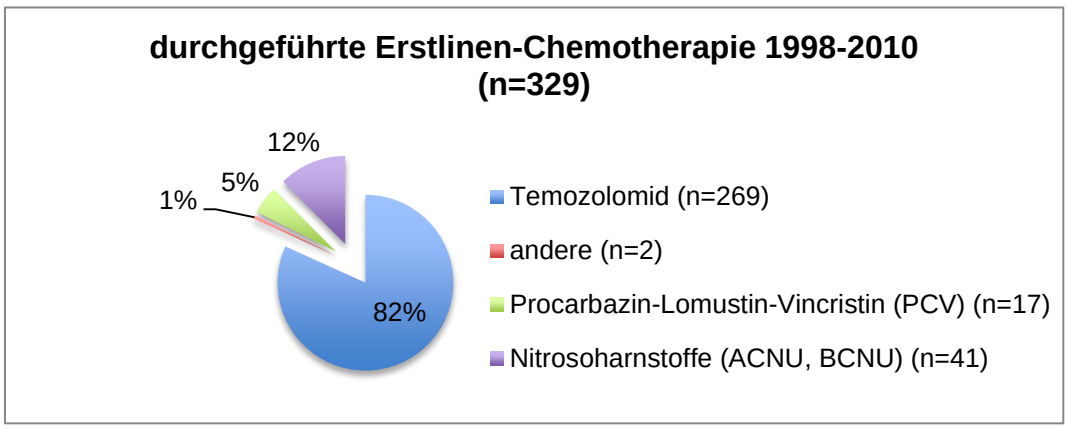

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung in % über die verschiedenen Formen der durchgeführten Erstlinien-Chemotherapien innerhalb des Gesamtkollektivs von 1998 bis 2010 (n=329)

3.2.2 Anteil Patienten mit Temozolomid-Therapie

269 Patienten konnten in die Erstlinien-Therapie (*first-line*-Chemotherapie) mit Temozolomid aufgenommen werden. Bei 221 Patienten (82 %) wurde histologisch ein Glioblastoma multiforme diagnostiziert, 37 Patienten wiesen ein anaplastisches Astrozytom auf. Das Alter variierte zwischen 21 Jahren und 86 Jahren.

3.2.3 Therapieschemata der Temozolomid-Therapie

Bei 269 Patienten wurde Temozolomid als systemische Erstlinien-Chemotherapie eingesetzt. Bei 48 Patienten wurden im Anschluss an die postoperative Strahlentherapie oder die konkomitante Radiochemotherapie in der adjuvanten Phase der Temozolomid-Therapie 10 und mehr Zyklen Temozolomid hintereinander durchgeführt. Maximal konnten bis zu 75 Zyklen dokumentiert werden. Alle anderen Patienten aus der neurochirurgisch-neuroonkologischen Ambulanz mit Erstlinien-Temozolomid-Therapie erreichten eine niedrigere Anzahl an durchgeführten Zyklen, meist aufgrund eines Tumorprogresses oder wegen unerwünschter Nebenwirkungen, welche zum Therapieabbruch führten.

Innerhalb des Gesamtkollektivs der mit Temozolomid behandelten Gliompatienten (n = 269) finden sich verschiedene Modalitäten der Temozolomid-Therapie.

Die konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid gemäß dem EORTC-Schema begann im Allgemeinen 2 bis 4 Wochen postoperativ und wurde über den gesamten Zeitraum der Strahlentherapie (meist 6 Wochen) mit 75 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) täglich oral verabreicht.

Nach einer Therapiepause von 30 Tagen wurde die adjuvante Temozolomid-Therapie in Zyklusform mit mindestens 6 angestrebten Zyklen begonnen. Dabei wurde an 5 aufeinander folgenden Tagen mit 150-200 mg/m^2 KOF behandelt, gefolgt wurden die Behandlungsintervalle von einer jeweils 23 tägigen Therapiepause bis zum nächsten Zyklus. Der erste Zyklus nach diesem 5/28-Tage-Schema wurde mit einer Dosis von 150 mg/m^2 begonnen und bei guter Verträglichkeit auf 200 mg/m^2 gesteigert.

Patienten, welche Temozolomid nicht initial konkomitant sondern nur adjuvant verabreicht bekamen, haben nach dem 5/28-Tage-Schema Temozolomid postoperativ meist nach der vorangegangenen Strahlentherapie erhalten.
Im Falle einer Implantation von lokalen Chemotherapieträgern (BCNU-*wafer*) wurde postoperativ nach dem EORTC-Schema konkomitant und adjuvant mit Temozolomid behandelt.

Abbildung 6 zeigt die Aufteilung der Therapieschemata mit Temozolomid. Bei 75 % (n = 202) aller *first-line* mit Temozolomid behandelten Patienten wurde die derzeit als Therapiestandard geltende konkomitante und adjuvante Chemotherapie (EORTC-Schema) durchgeführt. 18 % der Patienten (n = 48) erhielten Temozolomid adjuvant im Anschluss an die Strahlentherapie und 7 % der Patienten (n = 19) erhielten zusätzlich zur adjuvanten und konkomitanten Temozolomid-Therapie eine intraoperative Implantation eines lokalen Chemotherapieträgers (BCNU-*wafer*)

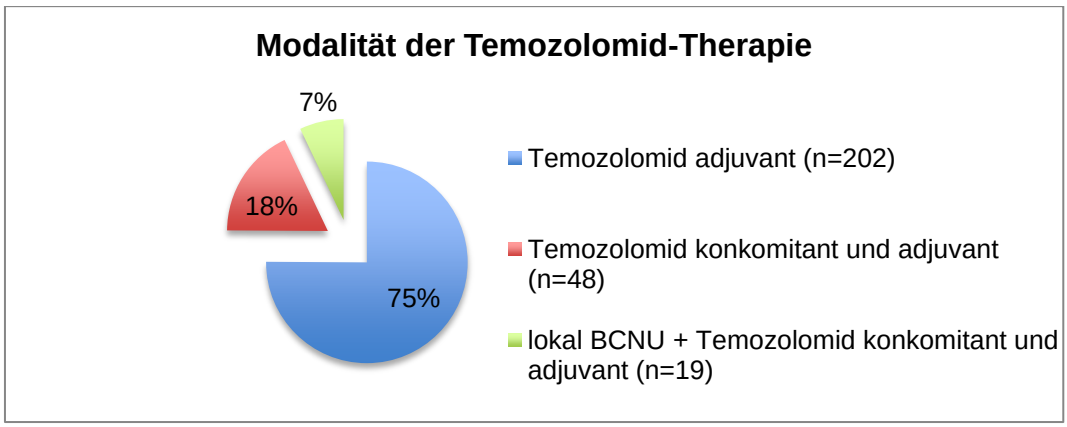

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung in % über die Temozolomid-Modalität innerhalb der mit Temozolomid therapierten Patientengruppe (n=269)

Insgesamt konnte, bezogen auf die adjuvante Therapiephase nach dem 5/28-Tage-Schema, bei 48 Patienten eine Zyklusanzahl von 10 Zyklen und mehr dokumentiert werden. Diese Patienten werden im Folgenden als "extendiert mit Temozolomid therapiert" bezeichnet, da die hier erreichte Zyklusanzahl die Standard-Theapie von 6 vorgesehenen Zyklen überschreitet.

3.3 Hämatotoxizität unter Temozolomid-Therapie gemäß der CTCAE 2006 im selektierten Kollektiv

3.3.1 Verteilung der Hämatotoxizitäten

Bei 242 Patienten von insgesamt mit Erstlinien-Temozolomid-Therapie behandelten 269 Patienten konnten engmaschig dokumentierte Laborkontrollen zur Analyse der Hämatotoxizität herangezogen werden. Hierbei stammte der Großteil der Daten aus der neurochirurgisch-neuroonkologischen Sprechstunde in Form von digital dokumentierten Blutbildverläufen.

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 08.05.2006 bis zum 15.10.2010 bei 203 Patienten im Rahmen von 1942 Ambulanzvorstellungen 1478 Blutbilder dokumentiert. Durch Auswertung von 39 nicht digitalisierten Patientenakten konnten weitere 249 Ambulanzbesuche mit insgesamt 198 dokumentierten Blutbildverläufen für die Analyse der Hämatotoxizität unter Temozolomid-Therapie herangezogen werden.

Tabelle 9 nennt die Kriterien zur Einteilung der Hämatotoxizitäten gemäß CTCAE 2006. Die wichtigsten hämatotoxischen Nebenwirkungen stellen Thrombozytopenie, Anämie und Leukozytopenie dar. Die zur Bewertung herangeführten Richtwerte sind dem *Institute Common Criteria of Adverse Events* (NCI CTACE, version MedDRA v3.0) entnommen und beziehen sich auf die Grade 1 bis 5 für Anämien, Leukozytopenien und Thrombozytopenien (National Cancer Institute 2006) .

Ab Grad 3 geht man von schwerwiegenden Nebenwirkungen aus. So stehen die Grade 1-3 für kalkulierbare Nebenwirkungen, die in der Regel nicht zum Tod führen.

CTCAE	Grad 1 (mild)	Grad 2 (moderat)	Grad 3 (schwer)	Grad 4 (lebensbedrohlich)	Grad 5 (Tod)
Hb (g/dl)	< LLN - 10	< 10 - 8	< 8 – 6.5	< 6.5	
Leu (mm^3)	< LLN - 3000	< 3000 - 2000	< 2000 - 1000	< 1000	
Plts (mm^3)	< LLN - 75000	< 75000 - 50000	< 50000 - 25000	< 25000	

Tabelle 9: Kriterien zur Einteilung der Hämatotoxizitäten für Hämoglobin (Hb), Leukozyten (Leu) und Thrombozyten (Plts) modifiziert nach CTCAE 2006

Bei den in die Analyse einbezogenen 242 Patienten waren Hämatotoxizitäten Grad 1 und 2 insgesamt zwar häufig, aber ohne klinisch bedeutende Relevanz. Tabelle 10 stellt die Übersicht der im Kollektiv beobachteten Hämatotoxizitäten zusammen. 52 % der Patienten (n = 125) zeigten eine Anämie Grad 1, 39 % (n = 95) eine Thrombozytopenie Grad 1 und 29 % (n = 52) eine Leukozytopenie Grad 1. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei manchen Patienten mehrere Unverträglichkeiten parallel, so z.B. eine Leukozytopenie Grad 1 und auch eine Thrombozytopenie Grad 2 zu dokumentieren waren.
Geringere Werte ergaben sich bezogen auf die Grad 2 Hämatotoxizität für Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten. Bei 19 Patienten konnte eine Anämie dokumentiert werden, 40 Patienten erkrankten an einer Leukozytopenie Grad 2 und 12 Patienten an einer Thrombozytopenie Grad 2.

	Grad 1 (mild)	**Grad 2 (moderat)**	**Grad 3 (schwer)**	**Grad 4 (lebensbedrohlich)**	**Grad 5 (Tod)**
Anzahl der Patienten von der Ausgangsgesamtheit (n = 242)					
Hb (g/dl)	125 (52 %)	19 (8 %)	5 (3 %)	0	0
Leu (mm^3)	71 (29 %)	40 (16 %)	8 (4 %)	0	0
Plts (mm^3)	95 (39 %)	12 (5 %)	17 (7 %)	3 (2 %)	0

Tabelle 10: Hämatotoxizität der Erstlinien-Temozolomid-Therapie nach CTCAE 2006

3.3.2 Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4 im selektierten Kollektiv

Das Auftreten von Hämatotoxizitäten Grad 3 und/oder 4 oblag einem besonderen Focus in dieser Arbeit, da mit solchen hämatologischen Nebenwirkungen lebensbedrohliche Konsequenzen und deshalb spezielle Therapiemaßnahmen verbunden sind. Insgesamt wurde bei 26 der 242 Patienten (10,7 %) eine Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 dokumentiert. Auch hier muss beachtet werden, dass einige Patienten gemischte Hämatotoxizitäten entwickelten, z.B. zeitgleiches Auftreten von Thrombo- und Leukozytopenie. Im hier betrachteten Kollektiv lag ein Häufigkeitsmaximum bei einer Thrombozytopenie Grad 3 mit 7 %, gefolgt vom Auftreten einer Leukozytopenie Grad 3 mit 4 % (Tab. 10). Eine lebensbedrohliche Grad 4 Hämatotoxizität trat lediglich bei 2 % der Patienten auf

und bezog sich auf eine Thrombozytopenie. Eine spätere Wiederaufnahme der Therapie trotz einer Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 nach Erholung des Blutbildes erfolgte bei 10 Patienten (38 %).

3.3.3 Zeitpunkt des Auftretens der Hämatotoxizität

Von weiterem Interesse war im Rahmen der vorliegenden Studie der Zeitpunkt zu dem eine Hämatotoxizität erstmals beobachtet wurde. Dazu wurde das Auftreten der Hämatotoxizität Grad 3 und 4 in Relation zu dem Temozolomid-Therapieschema (konkomitant, adjuvant) betrachtet.

16 der 26 Patienten, welche eine Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 erlitten hatten, zeigten eine solche Unverträglichkeit während der konkomitanten Temozolomid-Therapie-Phase (62 %), 10 Patienten dagegen während der adjuvanten Phase (38 %).

96 % der Patienten mit Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 (25 von 26 Patienten) wurden initial konkomitant mit Temozolomid therapiert, nur 1 Patient entwickelte die Hämatotoxizität ohne vorangegangene konkomitante Phase.

3.3.4 Histopathologische Beurteilung der Patienten mit Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4

Bei 73 % der Patienten mit einer im Therapieverlauf aufgetretenen Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 wurde initial ein Tumor nach WHO-Grad IV und bei 27 % der Patienten ein Tumor nach WHO-Grad III histopathologisch gesichert (Tab. 11).

Anzahl der Patienten mit Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 nach CTCAE (n = 26)	**WHO-Grad III Tumore**	**WHO-Grad IV Tumore**
	27 % (n = 7)	73 % (n = 19)

Tabelle 11: Histopathologische Befunde in % der Patienten mit Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4

3.3.5 Überlebenszeiten und progressionsfreie Intervalle bei einer Hämatotoxizität Grad 3 oder 4

Das mediane Alter der mit Temozolomid behandelten Patienten mit einer Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 lag bei 64 Jahren. Das mediane Gesamtüberleben bei Auftreten einer Hämatoxizität Grad 3 oder 4 lag bei 20,1 Monaten für die Gruppe der an einem anaplastischen Gliom WHO-Grad III erkrankten Patienten und bei 13,3 Monaten in der an einem Glioblastom WHO-Grad IV erkrankten Patientengruppe. Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei 8,8 Monaten bei den Patienten mit einem anaplastischen Gliom WHO-Grad III und bei 6,3 Monaten mit einem Glioblastom WHO-Grad IV (Tab. 12)

	WHO-Grad III Tumore	WHO-Grad IV Tumore
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (OAS)	20,1	13,3
Medianes progressfreies Intervall in Monaten (PFS)	8,8	6,3

Tabelle 12: OAS und PFS in Abhängigkeit von der Histopathologie nach WHO-Gradierung

3.4 Patienten mit extendierter Temozolomid-Therapie

3.4.1 Patientenkollektiv

Von den insgesamt 269 Patienten, die mit Temozolomid als Erstlinien-Chemotherapeutikum behandelt worden sind, konnte durch die Datenbank eine Patientengruppe von 48 Patienten (18 %) mit einer extendierten Temozolomid-Therapie von 10 oder mehr aufeinander folgenden Zyklen identifiziert werden.
Diese Patienten stammten sowohl aus der Therapiegruppe der nur adjuvant mit Temozolomid behandelten Patienten, als auch aus der Gruppe der Patienten, welche nach dem EORTC-Schema konkomitant und adjuvant behandelt wurden.
Hierbei wird zwischen einer weitestgehenden Resektion (*gross total resection*) mit einer operativen Entfernung des Tumorgewebes von bis zu ≥ 95 % und einer Teilresektion mit einer Tumorgewebeentfernung von bis zu > 75 % unterschieden.

3.4.2 Geschlechterverteilung und Alter

Das Kollektiv der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten setzte sich aus 21 Frauen (44 %) und 27 Männern (56 %) zusammen.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnoseerstellung lag in diesem Patientenkollektiv bei 51,1 +/- 13,6 Jahren, der älteste Patient in dieser Gruppe war bei Erstdiagnose 74 Jahre, der jüngste Patient 23 Jahre alt.

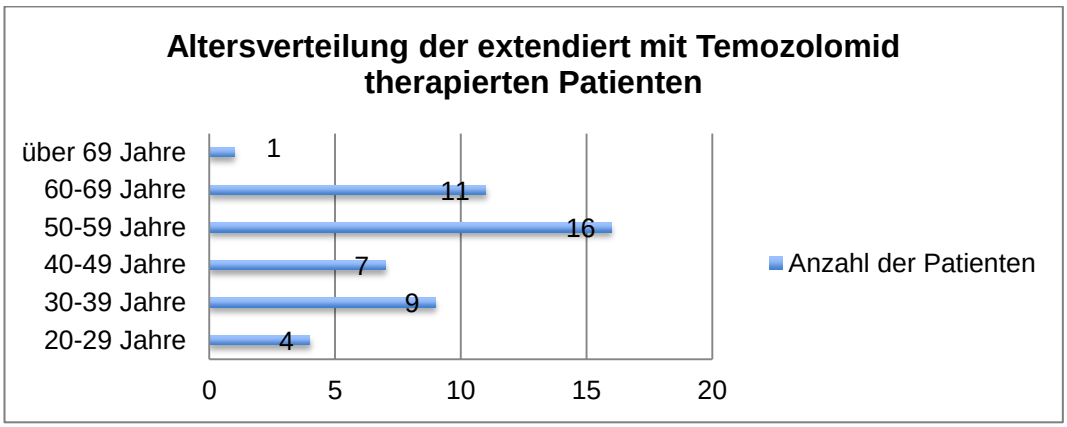

Abbildung 7: Altersverteilung der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten (Anzahl der Patienten)

Abbildung 7 zeigt die Altersverteilung der Patienten. So hatte die Gruppe der 50 bis 59-jährigen Patienten mit 33 % den größten Anteil (n = 16), gefolgt von den beiden Altersgruppen zwischen 60 bis 69 Jahren (n = 11) und 30 bis 39 Jahren (n = 9) mit jeweils 23 % und 19 %. Wenige Patienten (n = 4) waren in der Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren, lediglich 1 Patient war über 69 Jahre (Abb. 7)

3.4.3 Art der Operation

In Abhängigkeit von der klinischen Ausgangssituation, der Tumorausdehnung und Lokalisation wurde entweder eine Biopsie (endoskopisch, neuronavigiert oder stereotaktisch), eine mikrochirurgische Teilresektion oder eine weitestgehende mikrochirurgische Resektion durchgeführt. Insgesamt konnte bei 36 Patienten (75 %) eine weitestgehende Tumorresektion durchgeführt werden, bei 6 Patienten konnte der Tumor teilreseziert werden und bei weiteren 6

Patienten wurde eine Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung durchgeführt (Abb.8).

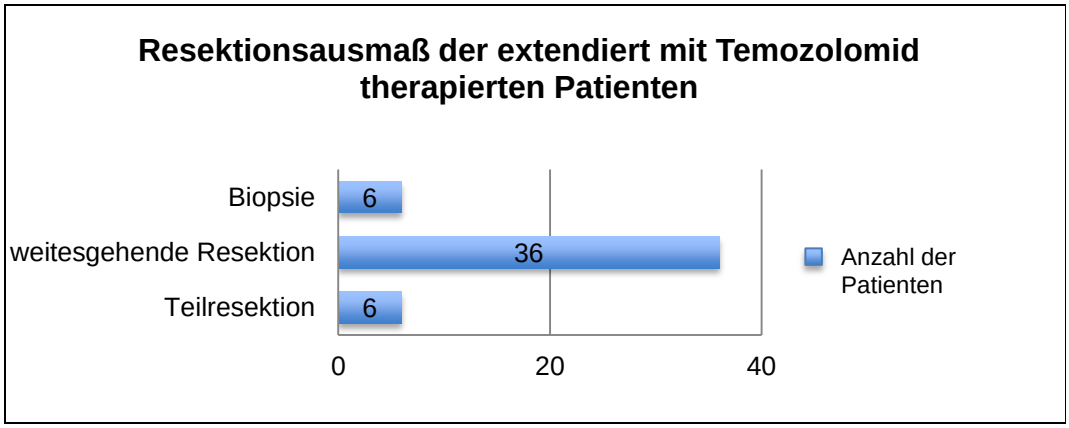

Abbildung 8: Resektionsausmaß der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten (Anzahl der Patienten)

3.4.4 Histopathologische Diagnosen des Kollektivs der extendierten Temozolomid-Therapie

Die histopathologischen Befunde des Kollektivs der 48 Patienten mit extendierter Temozolomid-Therapie lassen sich, wie in Abbildung 9 dargestellt, aufteilen. Die Glioblastome nahmen mit 52 % den größten Anteil ein, gefolgt von den anaplastischen Astrozytomen mit 11 %.

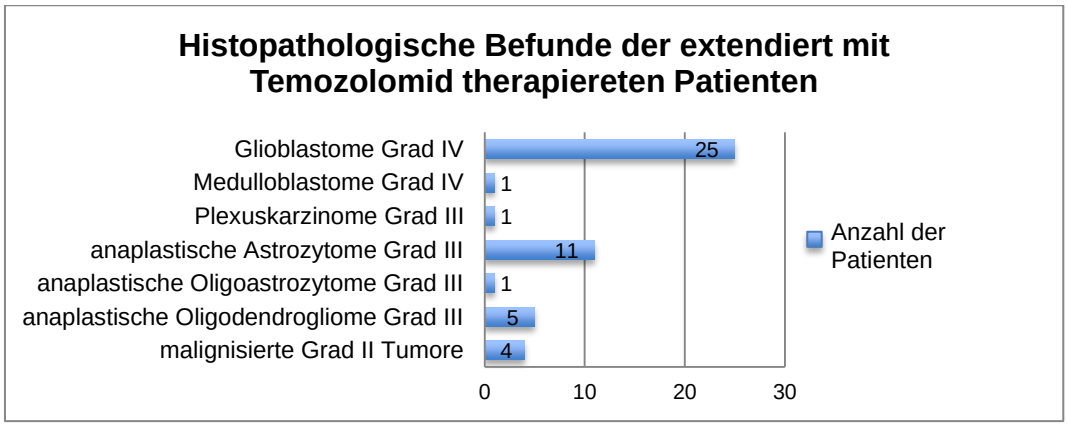

Abbildung 9: Histopathologische Befunde der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten (Anzahl der Patienten)

Bei 54 % der Patienten (n = 25) mit extendierter Temozolomid-Therapie ergab der histologische Befund bei Erstdiagnose einen primären Tumor nach WHO-Grad IV, 38 % (n = 18) wiesen einen primären Tumor nach WHO-Grad III auf

und bei 8 % (n = 4) wurde ein sekundär- malignisierter Tumor nach WHO-Grad III diagnostiziert (Abbildung 9+10).

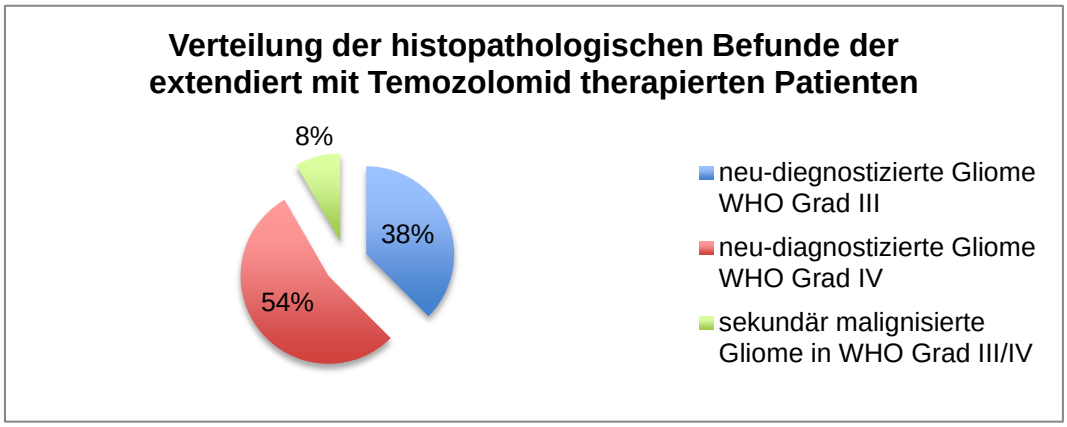

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung in % der histopathologischen Befunde der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten (n=48)

3.4.5 Anzahl der Temozolomid-Zyklen

44 % der mit mindestens 10 Zyklen Temozolomid therapierten Patienten (n = 21) erhielten zwischen 10 und 14 Zyklen Temozolomid. 18 Patienten (38 %) erhielten 15-29 Zyklen, 6 Patienten erreichten 30-39 Zyklen (13 %) (Abb. 11). Jeweils im Einzelfall konnten 78, 55 und 43 Temozolomid-Zyklen dokumentiert werden. Die mediane Anzahl an Zyklen der Patienten mit extendierter Temozolomid-Therapie lag bei 15 Zyklen Temozolomid nach dem 5/28-Tage-Schema.

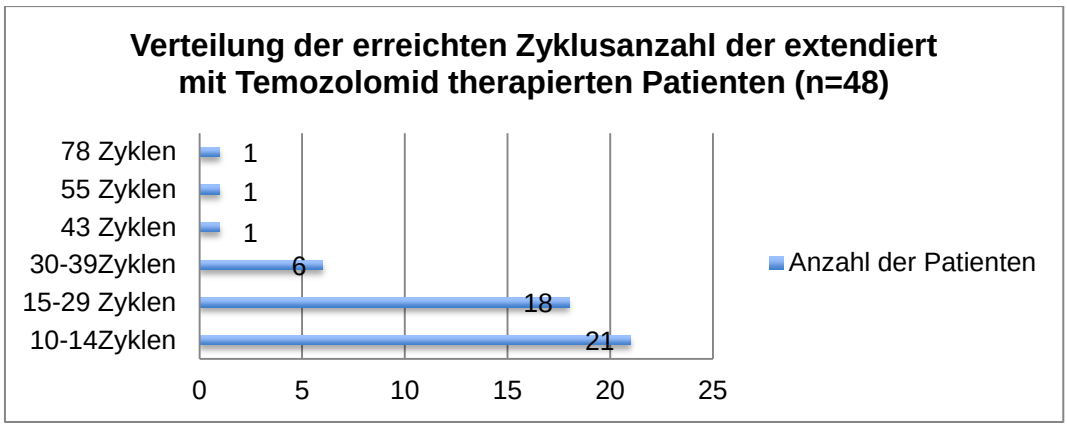

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der erreichten Gesamtzyklen der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten (Anzahl der Patienten)

3.4.6 Hämatotoxizitäten bei extendierter Temozolomid-Therapie

In der Patientengruppe mit extendierter Temozolomid-Therapie traten vermehrt Hämatotoxizitäten Grad 1 und 2 auf, wobei Anämien Grad 1 mit 48 % und Leukozytopenien Grad 1 mit 37 % am häufigsten auftraten. 29 % der Patienten erlitten eine Thrombozytopenie Grad 1 (Tab.13).Eine Hämatotoxizität Grad 2 betrafen in 25 % der Fälle eine Thrombozytopenie, in 23 % der Patienten eine Leukozytopenie und in 4 % eine Anämie. Insgesamt kam es seltener zu Hämatotoxizität Grad 2 als zu Hämatotoxizitäten Grad 1.Schwerwiegende Toxizitäten bezogen auf das Blutbild traten während der extendierten Temozolomid-Therapie nur bei 2 % der Patienten auf. Hierbei handelte es sich um eine Thrombozytopenie Grad 3. Es kam weder zu einer Hämatotoxizität Grad 4 noch zu einer Hämatotoxizität Grad 5 mit Todesfolge (Tab. 13).

	Grad 1 (mild)	**Grad 2** (moderat)	**Grad 3** (schwer)	**Grad 4** (lebensbedrohlich)	**Grad 5** (Tod)
Anzahl der Patienten von der Ausgangsmenge (n = 48)					
Hb (g/dl)	23 (48 %)	2 (4 %)	0	0	0
Leu (mm^3)	18 (37 %)	11 (23 %)	0	0	0
Plts (mm^3)	14 (29 %)	12 (25 %)	1 (2 %)	0	0

Tabelle 13: Auftreten von Hämatotoxizitäten nach CTCAE 2006 in der extendiert mit Temozolomid therapierten Patientengruppe (Anzahl der Patienten)

3.5 Überlebensanalyse der mit Temozolomid als Erstlinien-Therapie behandelten Patienten

3.5.1.1.1 Patientenkollektiv

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OAS) wurden in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für diese Analyse wurde aus dem Gesamtkollektiv der 269 Patienten, welche Temozolomid als *first-line*-Chemotherapeutikum erhalten haben, eine Patientengruppe (n = 221) gebildet, welche hinsichtlich der Primärdiagnose

einen homogenen Ausgangsbefund aufwiesen: Alle 221 Patienten erkrankten an einem erstdiagnostizierten Glioblastom WHO-Grad IV.

	Gesamtkollektiv GBM	Gruppe A	Gruppe B
Mittelwert (Jahre)	59,4	50,2	68,5
St.abw.		7,7	5,6
Bereich (Jahre)	24 - 82	24 - 59	60 - 82
Anzahl	221	104	117

Tabelle 14: Altersverteilung der an einem erstdiagnostizierten Glioblastom erkrankten Patienten innerhalb des Gesamtkollektivs

Für die Überlebensanalyse dieser Patientengruppe wurden die Daten der Patienten, welche nach dem letzten *follow-up* noch lebten oder die Therapie abbrechen mussten, zensiert. Insgesamt wurden 61 Datensätze zensiert. Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs lag bei 59,4 Jahren, mit einem Bereich von 24 bis 82 Jahren (Tab. 14).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der an einem erstdiagnostiziertem Glioblastom nach WHO-Grad IV erkrankten Patienten wurde in Korrelation zu verschiedenen Einflussfaktoren wie Alter, initialer Karnofsky-Index und Resektionsausmaß untersucht.

3.5.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

Es wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit (OAS) in zwei Altersgruppen verglichen. Gruppe A umfasste diejenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 60 Jahre waren (n = 104), Gruppe B diejenigen Patienten ab einem Alter von 60 Jahren bei Erstdiagnose (n = 117). Das mittlere Alter in Gruppe A betrug 50,2 +/- 7,7 Jahre, in Gruppe B lag der Mittelwert bei 68,4 +/- 5,6 Jahren, mit einem Bereich von 60 bis 82 Jahren. Das mediane Gesamtüberleben lag für die Patientengruppe B (≥ 60 Jahre) bei 14,9 Monaten und in der Patientengruppe A (< 60 Jahre) bei 17 Monaten. Die Variation der Überlebenszeit zeigen die Abbildungen 14 und 15. In Gruppe A wurden 27 Patienten, die zum letzten *follow-up* lebten, nicht in die Auswertung aufgenommen. In Gruppe B wurden 37 Patienten zensiert. Insgesamt 9

Patienten erreichten eine Überlebenszeit von mehr als 3 Jahren, in Gruppe A waren es 4 und in B 5 Patienten.

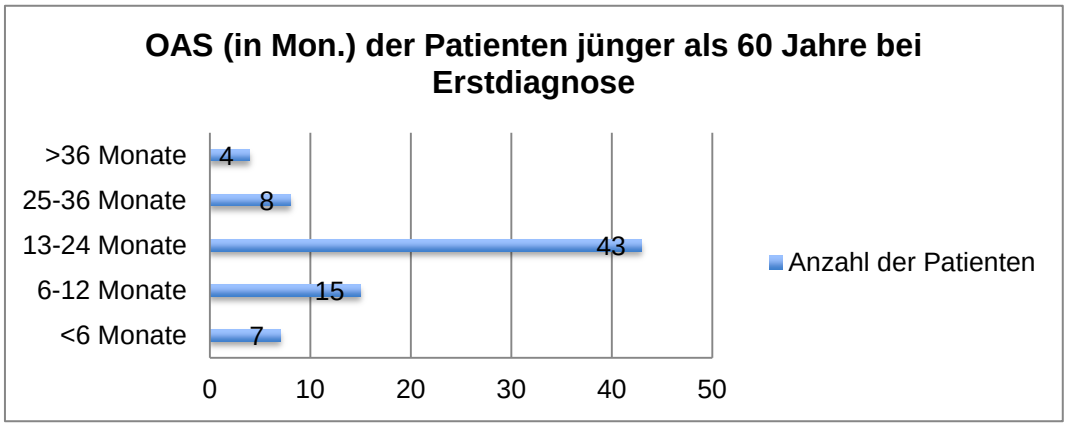

Abbildung 12: OAS in Monaten der Patienten jünger als 60 Jahre bei Erstdiagnose

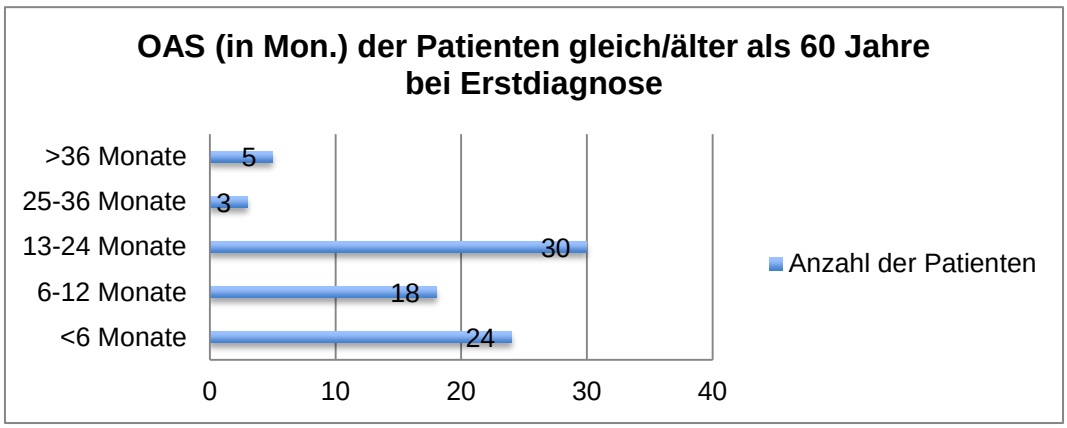

Abbildung 13: OAS in Monaten der Patienten gleich/älter als 60 Jahre bei Erstdiagnose

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zeigte im Log-Rank-Test keine signifikanten Unterschiede (p = 0,6725). Signifikante Unterschiede im Vergleich der Altersgruppen ergab jedoch der Wilcoxon-Test (p = 0,0343). Es zeigt sich die Tendenz, dass in dem hier betrachteten Kollektiv von an einem Glioblastom erkrankten Patienten, ein größerer Anteil der Frauen und Männer, die bei Erstdiagnose unter 60 Jahren sind, bis zu 18 Monaten überleben (Abb.14).

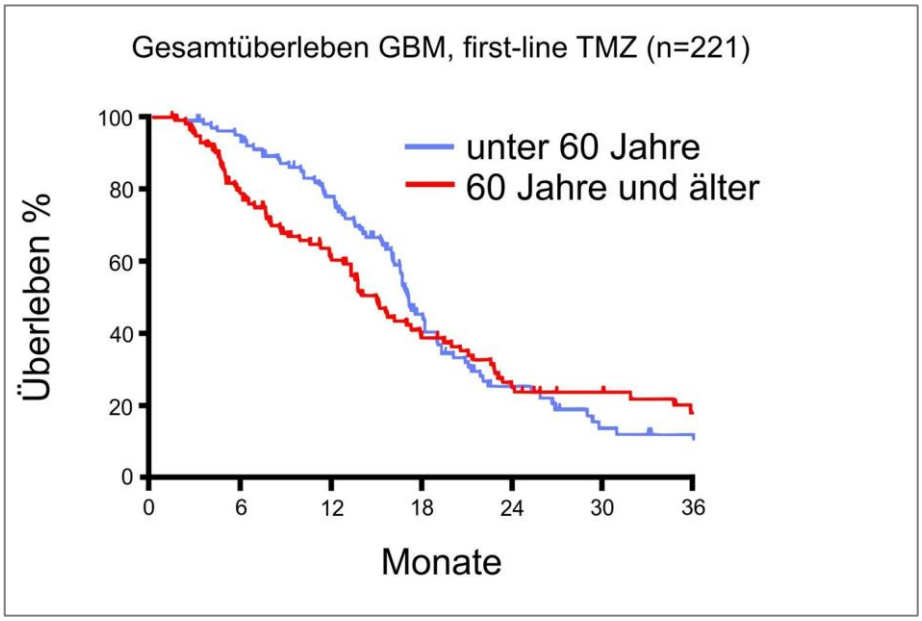

Abbildung 14: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Diagnose

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Alter	Total	Todesfälle/besonderes Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	A < 60 Jahre	104	80	24	23,1
	B ≥ 60 Jahre	117	80	37	31,6
Total		221	160	61	27,6

Tabelle 15: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in die Gruppen A (< 60 Jahre) und B (≥ 60 Jahre)

3.5.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index bei Erstdiagnose

Es wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom funktionellen Status innerhalb von zwei Gruppen mit unterschiedlichem Karnofsky-Index verglichen. Zur Bestimmung des funktionellen Zustandes der Patienten wurde die Karnofsky-Performance-Status-Scala (KPS) herangezogen. Der Median des Patientenkollektivs lag bei 70 Punkten, d.h. gemäß der Karnofsky-Definition der Skala: die Hälfte der Patienten sorgte selbst für sich, war aber unfähig zu normaler Aktivität oder zur Arbeit. Der Mittelwert lag bei 75,4 +/- 15,5.

Es wurde deshalb die Aufteilung in Patienten mit KPS bis 70 und KPS über 70 gewählt. Gruppe K_1 bestand aus Patienten mit einem KPS von $\leq$ 70 (n = 141) und Gruppe K_2 aus Patienten mit KPS > 70 (n = 80).

Der präoperativ ermittelte Karnofsky-Index stand in Zusammenhang mit dem medianen Gesamtüberleben, es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, sowohl im Log-Rank-Test (p = 0.0029) als auch im Wilcoxon-Test (p = 0,0006).

Es zeigte sich die Tendenz, dass ein höherer funktioneller Status bei Erstdiagnose längeres Gesamtüberleben begünstigt (Abb. 15). Ein Karnofsky-Index von über 70 korrelierte mit einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten. In der Patientengruppe K_1 mit einem Karnofsky-Index von 70 und weniger lag das mediane Gesamtüberleben bei 13,8 Monaten.

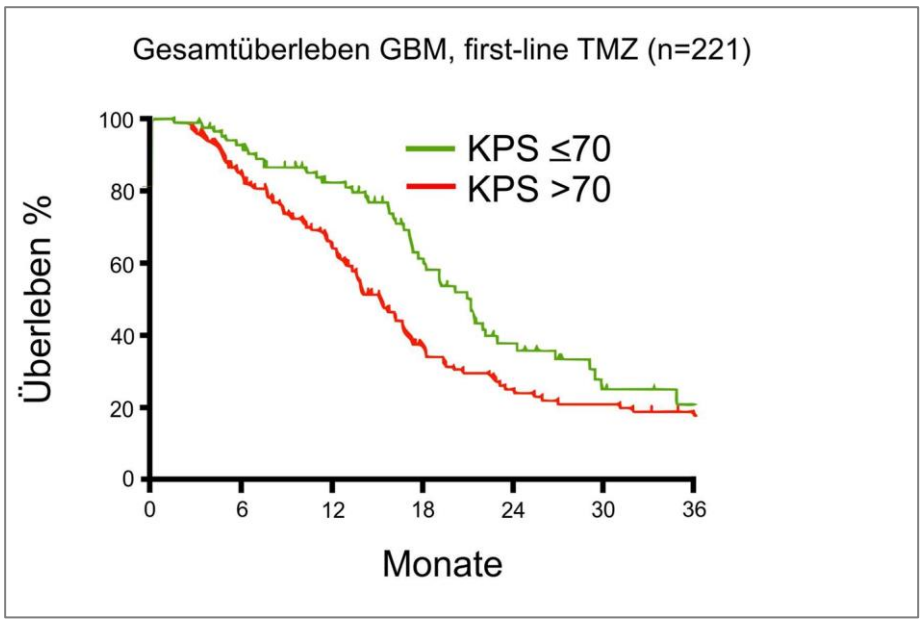

Abbildung 15: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom präoperativen Karnofsky-Index

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe /Karnofsky-Index	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	K_1 = KPS ≤ 70	141	111	30	22,0
	K_2 = KPS > 70	80	49	31	37,5
Total		221	160	61	27,6

Tabelle 16: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index in die Gruppen K_1 (KPS ≤ 70) und K_2 (KPS >70)

3.5.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Um zu überprüfen, ob sich das Resektionsausmaß auf das Gesamtüberleben auswirkt, wurden drei Gruppen gebildet. Gruppe R_1 bestand aus den Patienten, welche eine Biopsie erhielten (n = 25), Gruppe R_2 aus denjenigen, welche eine Teilresektion erhielten (n = 47) und Gruppe R_3 aus der Patientengruppe, bei denen eine weitestgehende Resektion durchgeführt werden konnte (n = 149).
Die Korrelation des Resektionsausmaßes mit dem Gesamtüberleben ergab höchst signifikante Unterschiede im Log-Rank-Test und auch im Wilcoxon-Test (beide mit p = < 0,0001) (Abb.16). Bei subtotaler und weitestgehender Resektion stieg die Wahrscheinlichkeit einer längeren Überlebenszeit gegenüber den Patienten, die nur eine Biopsie erhalten hatten. Im Median überlebten die Patienten, welche nur eine Biopsie zur Diagnosesicherung erhielten, 5,9 Monate. Das mediane Gesamtüberleben stieg auf 15,2 Monate in der Patientengruppe mit einer subtotalen Resektion (Teilresektion) an. Patienten mit einer makroskopisch weitesgehenden Tumorresektion erreichten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 17,1 Monaten.

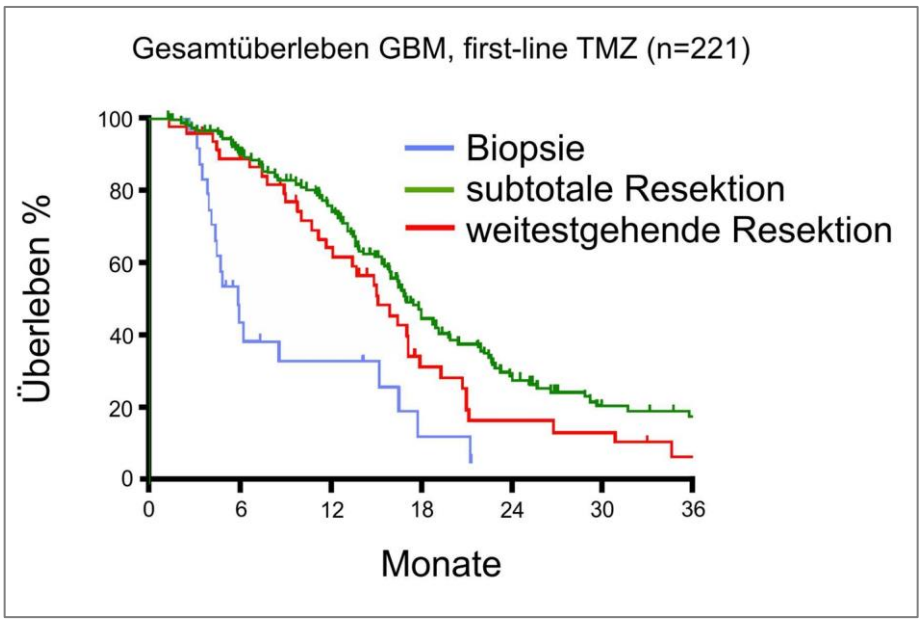

Abbildung 16: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Resektions-ausmaß	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	$R_{1=}$ Biopsie	25	19	6	24,0
	$R_{2=}$ Teilresektion	47	36	11	23,4
	$R_{3=}$ weitestgehende Resektion	149	105	44	29,5
Total		221	160	61	27,6

Tabelle 17: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in die Gruppen R_1 (Biopsie), R_2 (Teilresektion) und R_3 (weitesgehende Resektion)

3.5.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime

Um zu überprüfen, wie sich das Therapie-Regime auf das Gesamtüberleben auswirkt, wurde das Regime der standardisierten konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid nach dem EORTC-Protokoll mit der adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid und der Kombination aus der standardisierten Temozolomid-Therapie nach EORTC mit zuvor intraoperativ eingesetzten lokalen Carmustin-Implantaten (Gliadel®-*wafern*) verglichen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens konnte nicht festgestellt werden. Der Log-Rank-Test ergab eine Signifikanz von p = 0,9064 und der Wilcoxon-Test lag bei p = 0,6576 (Abb. 17).

Für die konkomitant und adjuvant behandelte Patientengruppe T_1 (n = 163) konnte ein medianes Gesamtüberleben von 16,1 Monaten und für die adjuvant nach Radiotherapie behandelte Patientengruppe T_2 (n = 40) konnte ein medianes Gesamtüberleben von 16,6 Monaten dokumentiert werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppe T_3 (n = 18) mit zusätzlich intraoperativ implantierten Carmustin-Implantaten lag bei 18,1 Monaten.

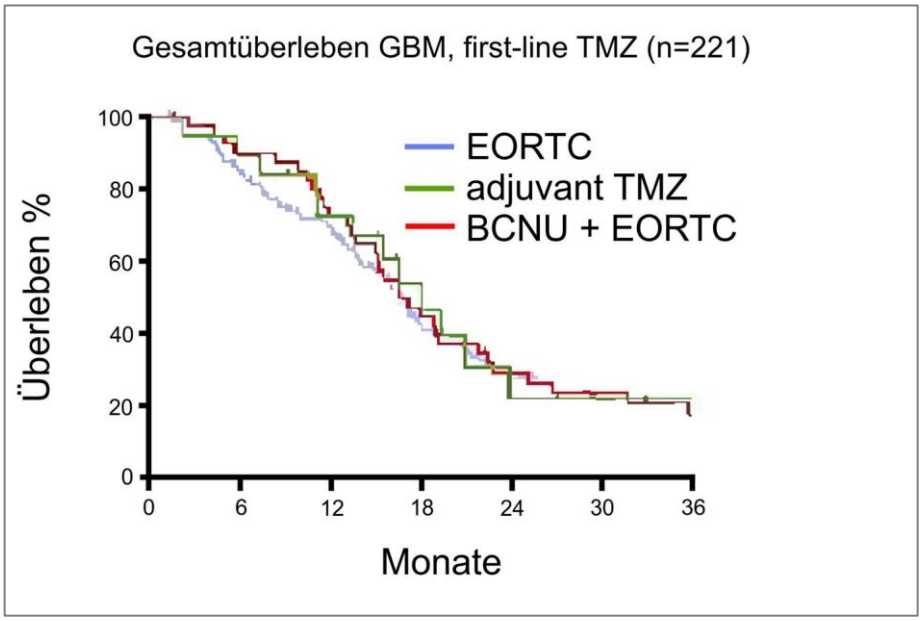

Abbildung 17: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom angewandten Temozolomid-Regime

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Temozolomid-Regime	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	T_1 = EORTC	163	113	50	30,7
	T_2 =adjuvant TMZ	40	35	5	12,5
	T_3 = BCNU+EORTC	18	12	6	33,3
Total		221	160	61	27,5

Tabelle 18: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime in die Gruppen T_1 (EORTC), T_2 (adjuvant TMZ) und T_3 (BCNU + EORTC)

3.5.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen

Von besonderem Interesse für diese Arbeit war die Auswirkung der Länge der Temozolomid-Therapie. In diesem Zusammenhang wurde analysiert, ob die extendierte Therapie mit mehr als 10 Zyklen eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. Dazu wurden zwei Gruppen gebildet. Die Gruppe Z_1 bestand aus Patienten, welche weniger als 10 Zyklen Temozolomid erhalten hatten (n = 198), die Gruppe Z_2 aus denjenigen Patienten, welche mindestens 10 Zyklen erhalten haben (n = 23).

Das Gesamtüberleben der Glioblastom-Patienten korrelierte hoch signifikant mit der Anzahl der Temozolomid-Zyklen (p = < 0,0001 im Log-Rank- und Wilcoxon-Test). Es zeigte sich, dass bei Verlängerung der Therapie auf mehr als 10 Zyklen bis zu 50 % der Patienten eine Überlebenszeit von bis zu 36 Monaten erreichten, gegenüber nur 10 % bei einem Therapieregime mit weniger als 10 Zyklen Temozolomid (Abb. 18). D.h. die Patientengruppe $Z_{1,}$ welche weniger als 10 Zyklen Temozolomid (minimal 1 Zyklus, maximal 9 Zyklen) erhielt, erreichte im Median ein Gesamtüberleben von 15,3 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 35,8 Monaten konnte hingegen für die Glioblastom-Patienten aus Gruppe Z_2 mit exendierter Temozolomid-Therapie (mindestens 10 Zyklen) dokumentiert werden (Abb. 18).

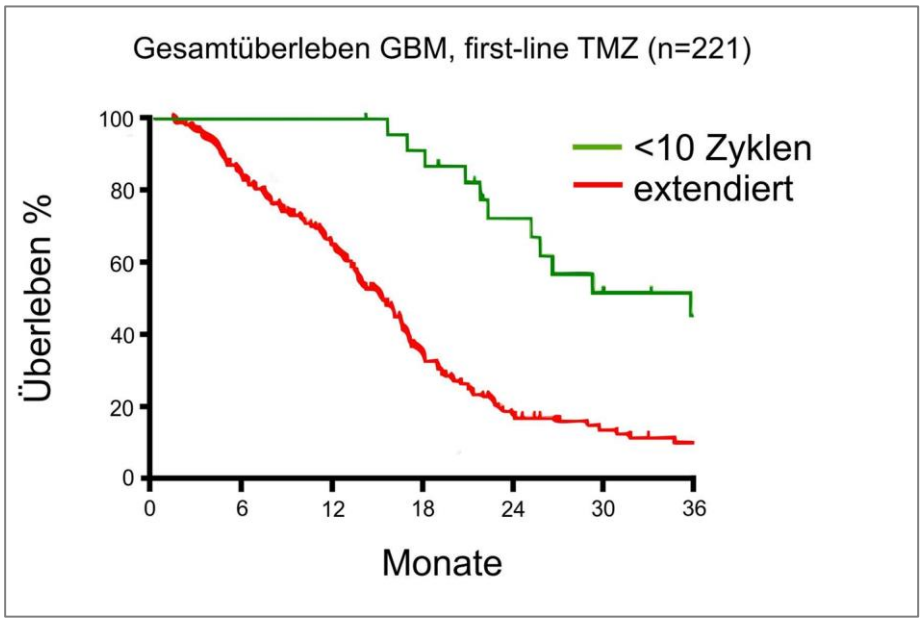

Abbildung 18: OAS in Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/ Zyklen TMZ	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	Z_1 < 10 Zyklen TMZ	198	144	55	27,7
	Z_2 ≥ 10 Zyklen TMZ	23	17	7	30,4
Total		221	161	62	28,1

Tabelle 19: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen in die Gruppen Z1 (< 10 Zyklen TMZ) und Z2 (≥ 10 Zyklen TMZ)

3.6 Analyse der progressionsfreien Zeit der mit Temozolomid als Erstlinien-Therapie behandelten Patienten

3.6.1 Patientenkollektiv

Das mediane progressfreie Gesamtüberleben (*progress-free-survival*, PFS) stellt die Zeitspanne zwischen OP und dem ersten Progress dar. Für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Analyse wurden von den insgesamt 221 Patienten, welche an einem erstdiagnostiziertem Glioblastom WHO-Grad IV erkrankt waren, diejenigen Patienten berücksichtigt, welche einen Progress hatten und zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch lebten, oder im Zeitraum der Auswertung einen Progress erlitten hatten und verstorben waren, und diejenigen, welche zum Zeitpunkt des letzten *follow*-ups progressfrei lebten. Alle Patienten, die ohne einen Progress verstorben waren, wurden nicht in diese Analyse eingeschlossen. Es resultierte die Anzahl von 173 Patienten. 61 Patienten, welche progressfrei bis zum letzten *follow*-up lebten, wurden zensiert (Tab. 20).

Das PFS wurde ebenfalls durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Es wurde die Abhängigkeit der prognostischen und therapeutischen Einflussfaktoren wie Alter, Karnofsky-Index, Therapieregime, Resektionsausmaß und Länge der Temozolomid-Therapie überprüft.

Die progressfreie Zeit der Patienten, welche Temozolomid als Erstlinien-Chemotherapeutikum erhalten haben, wurde durch klinische und bildmorphologische Beurteilung bestimmt.

Dazu unterzogen sich die Patienten alle 3 Monate einer kontrastmittelgestützten cerebralen MRT-Kontrolle. Der Befund wurde im Rahmen der Vorstellung in der neuroonkologischen Ambulanz besprochen.

3.6.2 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Es wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in zwei Altersgruppen verglichen. Gruppe A umfasste diejenigen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 60 Jahre alt waren (n = 91) und Gruppe B diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre alt waren (n = 82). In Gruppe A hatten 82 Patienten einen Progress, in Gruppe B waren es 56 Patienten.

Das mediane progressfreie Überleben (PFS) lag in der Gruppe der unter 60-jährigen Patienten bei 7,1 Monaten. Wenn man nur die verstorbenen Patienten berücksichtigt, lag der Mittelwert des Überlebens bei 6,9 +/- 4,7 Monaten. Für die Patientengruppe ab 60 Jahren konnte ein medianes progressfreies Überleben von 8,9 Monaten dokumentiert werden. Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die Überlebenszeit bis zum Progress derjenigen Patienten, die vor dem letzten *follow-up* verstorben waren. Eine 63-jährige Patientin und ein 67-jähriger Patient erreichten ein progressionsfreies Überleben von mehr als 3 Jahren (Abb. 20).

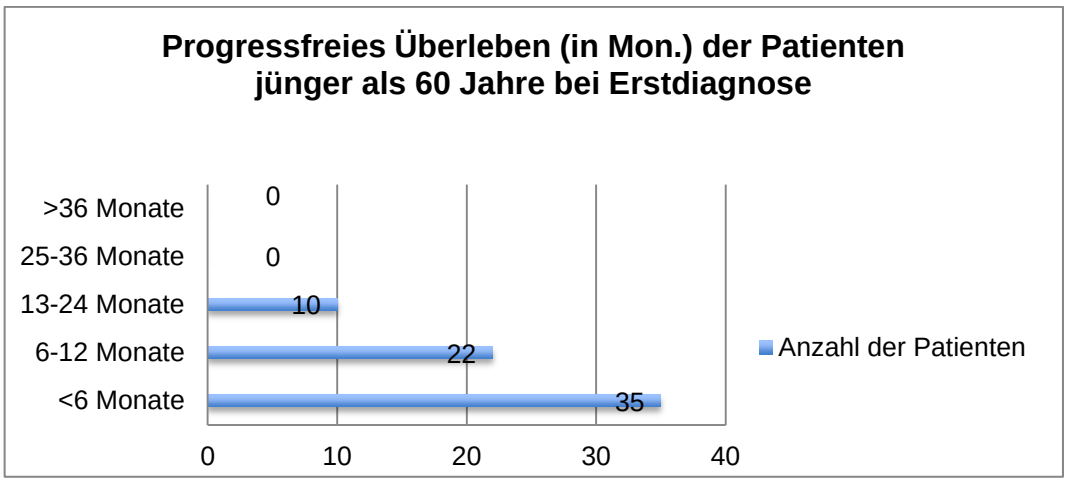

Abbildung 19: PFS in Monaten der Patienten jünger als 60 Jahre bei Erstdiagnose

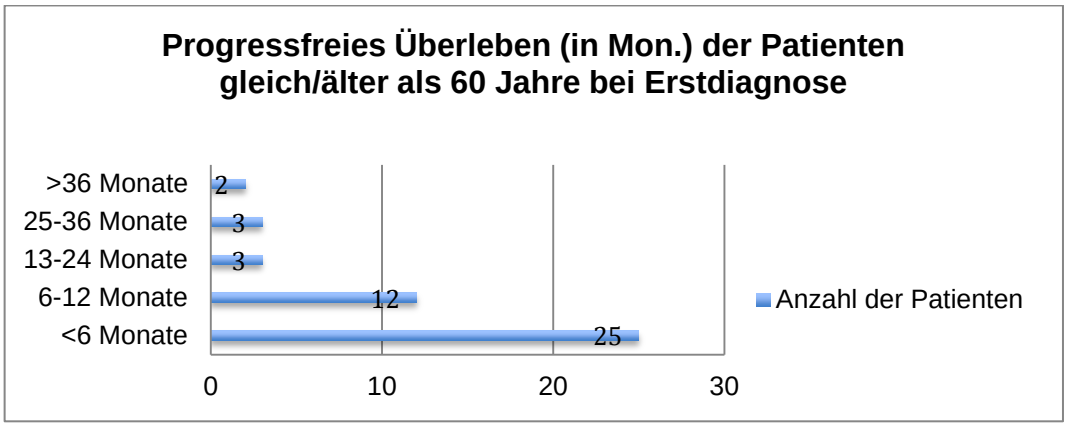

Abbildung 20: PFS in Monaten der Patienten gleich/älter als 60 Jahre bei Erstdiagnose

Im Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der progressfreien Überlebenszeit der Altersvergleichsgruppen (p = 0,0942), jedoch wies der Log-Rank-Test auf eine statistisch signifikante Korrelation zwischen

höherem Alter bei Diagnose des Glioblastoms und der Wahrscheinlichkeit eines längeren progressionsfreien Überlebens hin (p = 0,0262) (Abb. 21).

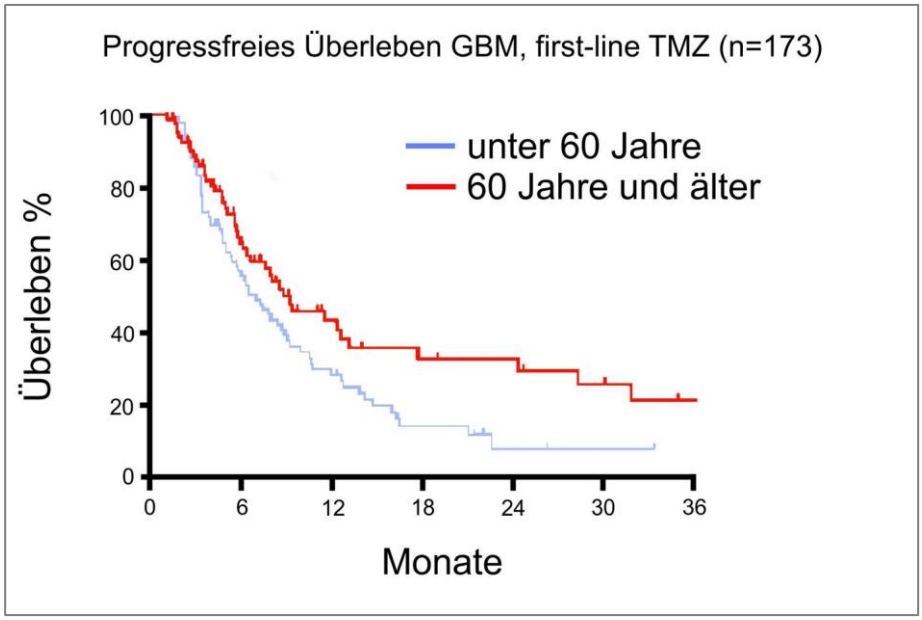

Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit vom Alter (in Monaten)

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/ Alter	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	Zensiert (n)	Zensiert (%)
	A < 60 Jahre	91	67	24	26,4
	B ≥ 60 Jahre	82	45	37	45,1
Total		173	112	61	35,2

Tabelle 20: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Alter in die Gruppen A (< 60 Jahre) B (≥ 60 Jahre)

3.6.3 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen funktionellem Status vor der OP und dem progressionsfreien Überleben zu erkennen, wurde die Gruppe K_1 aus Patienten mit einem KPS von ≤ 70 (n = 106) mit der Gruppe K_2 mit KPS > 70 (n = 67) verglichen. Das mediane progressfreie Überleben der Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index gleich oder kleiner 70 lag bei 6,4 Monaten. Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70 ein medianes progressfreies Intervall von 11,6 Monaten (Abb.

22). Der Unterschied hinsichtlich des progressfreien Überlebens war hier signifikant in beiden Testverfahren (p = 0,0016 nach Log-Rank-Test, p = 0,0034 nach Wilcoxon-Test).

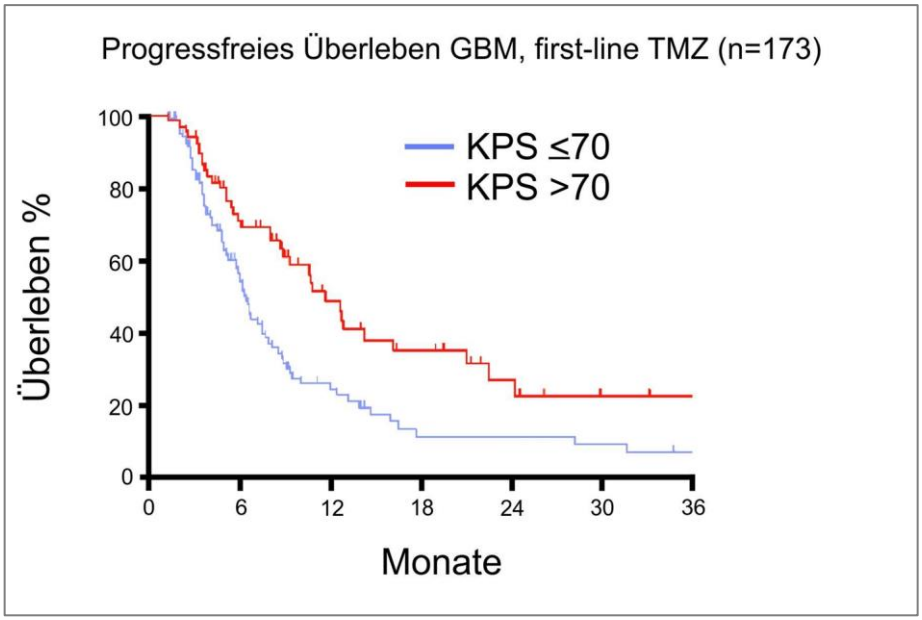

Abbildung 22: PFS in Abhängigkeit vom präoperativen Karnofsky-Index (in Monaten)

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Karnofsky-Index	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	K_1 = KPS ≤ 70	106	76	30	28,3
	K_2 = KPS > 70	67	36	31	46,3
Total		173	112	61	35,3

Tabelle 21: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index in die Gruppe K_1 (KPS ≤ 70) und K_2 (KPS >70)

3.6.4 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Wie auch bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens (Kapitel 3.5.4) war es von Interesse zu überprüfen, ob das Resektionsausmaß einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben kann. Für diese Analyse wurden drei Gruppen gebildet. Gruppe R_1 bestand aus den Patienten, welche eine Biopsie erhalten hatten (n = 11), Gruppe R_2 aus jenjenigen, welche eine Teilresektion erhielten (n = 38) und Gruppe R_3 aus den Patienten, bei denen eine weitestgehende Resektion durchgeführt werden konnte (n = 124).

In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv ergab sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Resektionsausmaß und der medianen progressfreien Überlebenszeit (p = 0,0589 nach Log-Rank-Test) (Abb. 23). Ein nicht signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen der biopsierten Patientengruppe R_1, die ein medianes progressfreies Überleben von 12 Monaten erreichte, und der Patientengruppe R_3 mit vollständiger Resektion, welche im Mittel ein progressfreies Überleben von 8,6 Monaten erreichte. Bei der Patientengruppe R_2 mit subtotaler Tumorresektion betrug das mediane progressfreie Überleben 5,5 Monate.

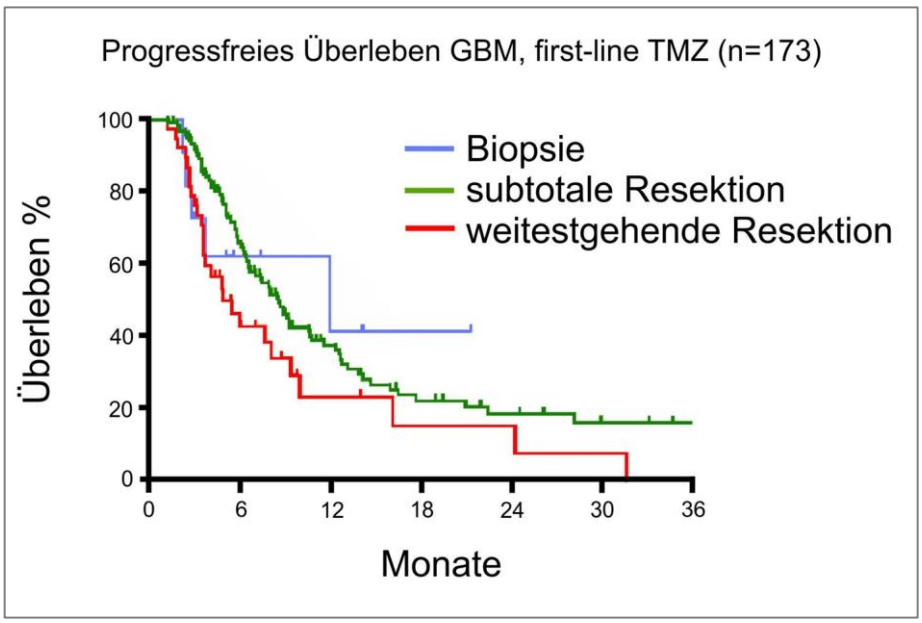

Abbildung 23: PFS in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (in Monaten)

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Resektions-ausmaß	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	R_1 = Biopsie	11	5	6	54,5
	R_2 = Teilresektion	38	27	11	28,9
	R_3 = weitestgehende Resektion	124	80	44	35,5
Total		173	112	61	35,3

Tabelle 22: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Resektions-ausmaß in die Gruppen R_1 (Biopsie), R_2 (Teilresektion) und R_3 (weitesgehende Resektion)

3.6.5 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime

Auch im Hinblick auf das progressfreie Überleben wurde überprüft, ob ein Zusammenhang mit dem Temozolomid-Regime bestand. Es wurden die in Kapitel 3.5.5 genannten drei Vergleichsgruppen gegenübergestellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Therapie aus der Kombination des EORTC-Regimes mit Carmustin-Implantaten (Abb. 24). So lag das mediane progressfreie Überleben in der konkomitant und adjuvant therapierten Gruppe T_1 (n = 124) nach EORTC mit 8,5 Monaten vergleichbar mit dem Wert von 6,6 Monaten in der adjuvant mit Temozolomid therapierten Patientengruppe T_2 (n = 37). In der Patientengruppe T_3, welche zusätzlich vor der Radiochemotherapie noch intraoperativ Carmustin-Implantate erhielt (n = 12), konnte ein medianes progressfreies Überleben von 17,7 Monaten erreicht werden. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war hier insgesamt signifikant (p = 0,0037 nach Log-Rank-Test).

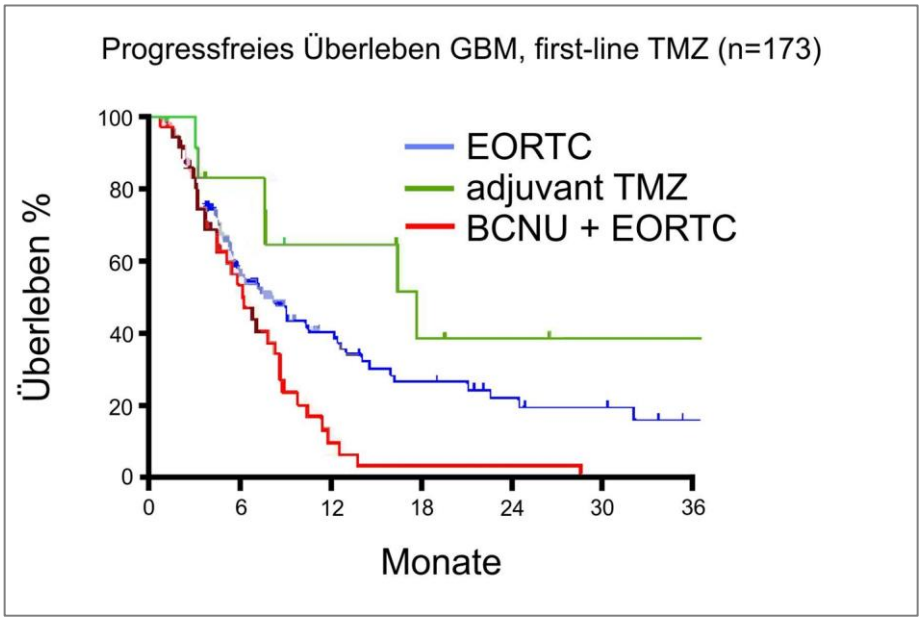

Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime (in Monaten)

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/Temozolomid-Regime	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	T_1 = EORTC	124	74	50	40,3
	T_2 = adjuvant TMZ	37	32	5	13,5
	T_3 = BCNU+EORTC	12	6	6	50
Total		173		61	35,2

Tabelle 23: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime in die Gruppen T_1 (EORTC), T_2 (adjuvant TMZ) und T_3 (BCNU + EORTC)

3.6.6 Progressfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen

Auch in Bezug auf das progressfreie Überleben war von besonderem Interesse, ob die Verlängerung der Temozolomoid-Therapie den Progress der Krankheit hinauszögern oder verhindern kann. Das mediane progressfreie Überleben lag in der mit mindestens 10 Zyklen Temozolomid behandelten Patientengruppe Z_2 (n = 23) bei 21 Monaten. Für die Gruppe Z_1 der Glioblastom-Patienten, welche weniger als 10 Zyklen erhielten (n = 150) zeigte sich ein medianes progressfreies Überleben von 6,6 Monaten. Der Unterschied war hoch signifikant sowohl im Log-Rank-Test als auch im Wilcoxon-Test (für beide gilt: p = < 0,001) (Abb. 25).

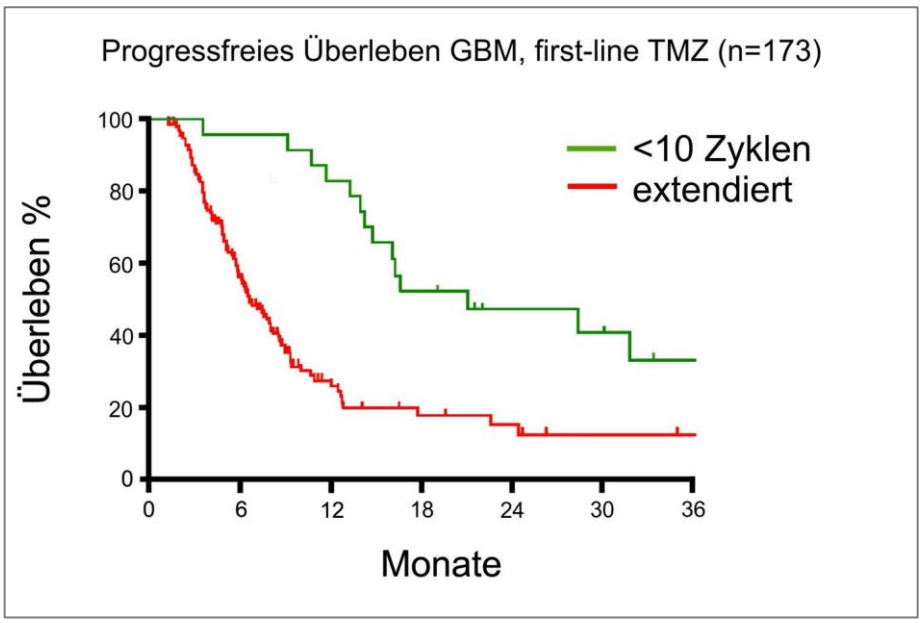

Abbildung 25: PFS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen (in Monaten)

Anteil zensierter Werte + Todesfälle					
	Gruppe / Zyklen TZ	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	Z_1 < 10 Zyklen TMZ	150	96	46	30,6
	Z_2 ≥ 10 Zyklen TMZ	23	9	4	17,4
Total		173		50	28,9

Tabelle 24: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen in die Gruppe Z_1 (< 10 Zyklen TMZ) und Z_2 (≥ 10 Zyklen TMZ)

3.7 Gesamtüberleben und Postprogressionsanalyse der extendiert behandelten Patienten mit Temozolomid

3.7.1 Gesamtüberleben und Postprogressionsanalyse auf Basis einer 8-monatigen progressfreien Zeit

Die Postprogressionsanalyse beschreibt den Überlebenszeitraum zwischen dem Progress und dem Todeszeitpunkt, oder im Falle des Überlebens, den Zeitraum zwischen Progress und dem letzten *follow-up*.

Das Ziel dieser Analyse war die Auswirkung der extendierten Temozolomid-Therapie zu bewerten. Dazu wurde ein Kollektiv betrachtet, das möglichst gleichwertige Ausgangsbedingungen aufweist. Ein Kriterium dazu ist die progressfreie Zeit vor Beginn der extendierten Therapie. Um ein Kollektiv mit vergleichbarer Ausgangssituation zu erhalten, fassten wir diejenigen Patienten zusammen, die nach 8 Monaten post OP, d.h. nach abgeschlossener Therapie gemäß dem EORTC-Schema (6 Zyklen Temozolomid), noch progressfrei waren. Dies war ein Kollektiv von 48 Patienten.

Für die Auswertung wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet. Gruppe Z_1 bestand aus den Patienten (n = 33) mit weniger als 10 Zyklen Temozolomid und Gruppe Z_2 (n = 15) schloss die Patienten ein, die mindestens 10 Zyklen Temozolomid erhalten hatte. Für Gruppe Z_1 ergab sich nach 8-monatiger progressfreier Zeit ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten. Bei 26,6 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben in der extendierten Gruppe Z_2. Es zeigt sich die Tendenz, dass eine Verlängerung der Temozolomid-Therapie über 10 Zyklen mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Dieses Ergebnis war allerdings weder im

Log-Rank-Test (p = 0,3452) noch im Wilcoxon-Test (p = 0,0962) statistisch signifikant (Abb. 26).

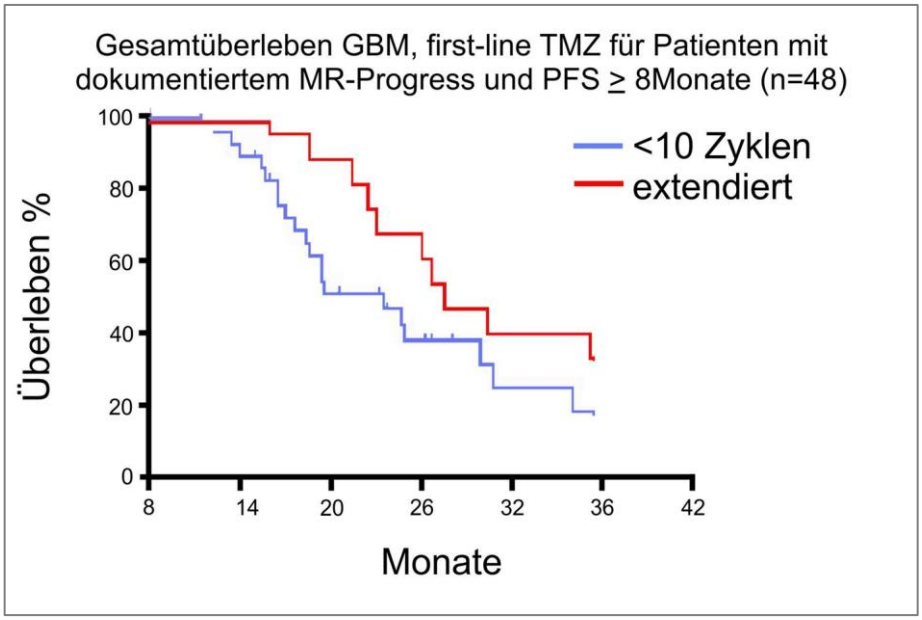

Abbildung 26: OAS nach 8-monatiger Progressionsfreiheit und dokumentiertem Progress in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen (in Monaten)

Anteil zensierter Werte und Todesfälle					
	Gruppe/ Zyklen TMZ	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	Z_1 < 10 Zyklen TMZ	33	22	11	33,3
	Z_2 ≥ 10 Zyklen TMZ	15	15	0	0
Total		48	37	11	22,9

Tabelle 25: Verteilung der Patienten OAS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen in die Gruppen Z_1 (< 10 Zyklen TMZ) und Z_2 (≥ 10 Zyklen TMZ)

3.7.2 Gesamtüberleben der ausgewählten Patientengruppe nach dem ersten Progress (Postprogressionsanalyse)

Innerhalb dieses Patientenkollektivs, welches 8 Monate nach der OP noch progressfrei lebte, wurde ebenfalls das Gesamtüberleben nach dem Eintreten des ersten Progresses errechnet. In dieser Postprogressionsanalyse (PPS) wurden die Gruppe Z_1 (n = 33) (weniger als 10 Zyklen Temozolomid) und die Gruppe Z_2 (n = 15) (mindestens 10 Zyklen Temozolomid) bezüglich der Überlebenschance nach Eintreten eines Progresses verglichen.

Für Gruppe Z_1 resultierte ein medianes Gesamtüberleben von 9,9 Monaten nach dem ersten dokumentierten Progress und für die Vergleichsgruppe Z_2 der extendierten Therapie ein medianes Überleben von 11,1 Monaten. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich weder im Log-Rank-Test (p = 0,6050) noch im Wilcoxon-Test (p = 0,8341) (Abb. 27).

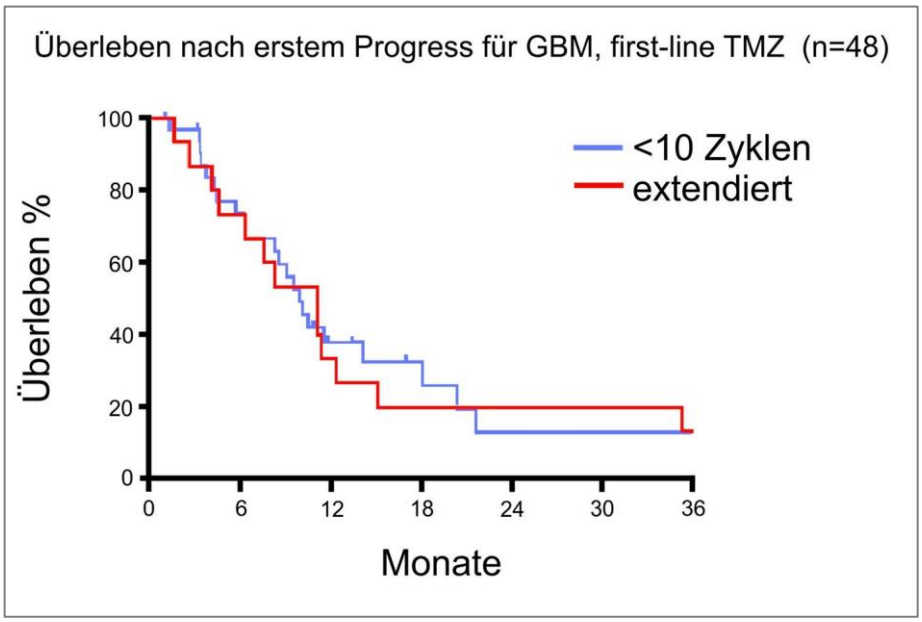

Abbildung 27: PPS der Vergleichsgruppe nach Eintritt des ersten Progresses in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen (in Monaten)

Anteil zensierter Werte					
	Gruppe/ Zyklen TMZ	Total	Todesfälle/besondere Ereignisse	zensiert (n)	zensiert (%)
	Z_1 < 10 Zyklen TMZ	33	22	11	33,3
	Z_2 ≥ 10 Zyklen TMZ	15	15	0	0
Total		48	37	11	22,9

Tabelle 26: Verteilung der Patienten bzgl. des PPS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen in die Gruppne Z1 (< 10 Zyklen TMZ) und Z_2 (≥ 10 Zyklen TMZ)

4 Diskussion

4.1 Studiendesign

4.1.1 Patientenkollektiv

In die Untersuchung der vorliegenden Arbeit wurden Patienten einbezogen, die im Zeitraum von 1998–2010 an einem neu-diagnostizierten oder sekundär malignisierten Gliom WHO-Grad III oder WHO-Grad IV erkrankt waren. Bei den pathohistologisch gesicherten 525 neu-diagnostizierten malignen Gliomen im Klinikum Göttingen stellte das Glioblastom multiforme nach WHO-Grad IV mit 80 % den häufigsten Tumor dar.
Dieser Umstand ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass sich die Arbeit hauptsächlich auf das Erfassen von malignen Gliomen konzentriert. Das anaplastische Astrozytom trat mit einer Häufigkeit von 15 %, das Gliosarkom sowie das anaplastische Oligodendrogliom mit nur 2 % und anaplastische Oligoastrozytome mit 1 % auf.

Das Patientenkollektiv maligner Gliome umfasste eine Altersspanne von 21 bis 82 Jahren. Damit geben die vorliegenden Ergebnisse einen weiten Überblick, und sind vergleichbar mit den Untersuchungen von et al. (2005a), Gerber et al. (2007), Filippini et al. (2008), Van Genugten et al. (2010), Freyschlag et al. (2011), Stummer et al. (2012) und Gilbert et al. (2013), während andere Studien engere Altersspannen aufweisen bzw. einige Studien explizit ältere Patienten > 65 Jahre einschließen (Brandes et al. 2003; Combs et al. 2008; Brandes et al. 2009; Minniti et al. 2009; Fiorica et al. 2010; Gállego et al. 2011).
In einer Subgruppenanalyse wurde ein Kollektiv von Patienten zusammengestellt, welche Temozolomid als Erstlinien-Chemotherapeutikum in verschiedenen Regimen erhalten hatten (n = 269).
Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 1998 bis 2010 lag die Durchführung der in den Untersuchungszeiträumen jeweils zeitgemäßen Erstlinien-Chemotherapie mit Temozolomid bei 82 %, wohingegen die Nitrosoharnstoffe lediglich bei 12 % der Patienten in Göttingen zur Anwendung kamen.

Aus der Gruppe von Patienten, welche Temozolomid als Erstlinien-Therapie erhalten haben (n = 269), wurden jene Patienten, welche an einem erstdiagnostizierten Glioblastom WHO-Grad IV erkrankt waren (n = 221), für die folgenden Analysen ausgewählt. Dies entspricht der Datengrundlage der Studie von Stupp aus dem Jahr 2005.

4.1.2 Therapieregime: Extendierte Temozolomid-Therapie

Seit mehreren Jahren gilt die Behandlung von Glioblastom-Patienten mit einer Monotherapie mit Temozolomid aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils und der hohen Bioverfügbarkeit als Standard (Diener und Weimar 2012; Wick et al. 2012).
Über die optimale Dauer der Temozolomid-Therapie gibt es derzeit noch keine aussagefähigen Ergebnisse. Es werden mittlerweile unterschiedliche Therapieregime beschrieben:
So wird neben der Standard-Theapie nach EORTC auch das *dose-dense* Regime mit kontinuierlicher Verabreichung von bis zu 150 mg/m^2 täglich für maximal 4 Wochen (Clarke et al. 2009; Neyns et al. 2010; Abacioglu et al. 2011), ein Wechsel von einer Therapiewoche mit einer Ruhewoche (Wick et al. 2007; Dall'oglio et al. 2008), die metronomische Dosierung von 50 mg/m^2 kontinuierlich für bis zu 4 Wochen (Caroli et al. 2007; Clarke et al. 2009) oder bis zu einem Jahr (Perry et al. 2010), die extendierte Therapie mit einer höheren Anzahl von Zyklen, aber in der Dosierung gemäß dem EORTC-Schema (Hau et al. 2007; Seiz et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Malkoun et al. 2012; Darlix et al. 2013), und schließlich ein Mix aus *dose-dense* und extendierter Therapie beschrieben (Dall'oglio et al. 2008; Gilbert et al. 2013). Dall'oglio et al. (2008) beispielsweise steigerten die Temozolomid-Dosis vom 1. bis zum 4. Zyklus, und führten dann insgesamt 12 Zyklen durch. Es herrscht keine Einheitlichkeit, weder hinsichtlich der Höhe der Dosierung noch der Anzahl der kontinuierlich gewählten Therapietage noch hinsichtlich der Dauer der Therapie.
Die Wirkung einer Verlängerung der Chemotherapie hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens ist aufgrund der wenigen Ergebnisse bisher unklar. Während es in einigen Studien Hinweise gab, dass eine Anhebung der Verfügbarkeit in Form einer täglichen Zufuhr über z.B. 28 Tage die progressfreie Zeit bei Rezidiven verlängern könnte (Caroli et al. 2007),

fanden Gilbert et al. in ihrer randomisierten Studie aus dem Jahr 2013 mit 833 GBM-Patienten keinen Vorteil einer Therpaie, die aus kontinuierlicher *dose-dense* Temozolomidgabe für 6 bis 12 Zyklen bestand.

Es gibt bisher wenige Studien, die explizit die extendierte Therapie mit Temozolomid über mehr als 6 Zyklen durchgeführt haben, darunter nur eine Studie, die einen direkten Vergleich mit kürzerer Therapiedauer analysiert (Darlix et al. 2013), und nur 9 Publikationen, worin über eine Therapie mit mehr als 10 Zyklen berichtet wird (Hau et al. 2007; Dall'oglio et al. 2008; Brandes et al. 2009; Perry et al. 2010; Seiz et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Malkoun et al. 2012; Gilbert et al. 2013; Mannas et al. 2014). Die Studie von Brandes et al. (2003) setzte zwar bis zu 18 Zyklen Temozolomid ein, aber sie verglich die adjuvante Therapie mit der Radiotherapie allein.

Aufgrund der Erfahrung zur guten Wirksamkeit und weil es zum Zeitpunkt der Durchführung an der UMG keine Hinweise auf verstärktes Auftreten von Toxizitäten bei Verlängerung der adjuvanten Temozolomid-Therapie gab (Diener und Weimar 2012), wurde bei 48 Patienten in Abhängigkeit von Verträglichkeit, dem Ausbleiben von Nebenwirkungen und/oder einem Progress die Therapie mit Temozolomid über 6 Zyklen hinaus fortgesetzt. Bei der Mehrheit dieser extendiert behandelten Patienten (44 %) konnten 10-14 Zyklen verabreicht werden, im Einzelfall wurden sogar 78, 55 oder 43 Zyklen erreicht.

Die Entscheidung zur Fortführung der Therapie fiel immer unter enger Kontrolle des Hausarztes und im Einverständnis mit dem Patienten. Die Extension der Temozolomid-Therapie erfolgte bis zum Auftreten einer Unverträglichkeit oder eines Tumorprogresses. Die Dosierung von Temozolomid von 150-200 mg/m^2 gemäß dem EORTC-Protokoll wurde beim Auftreten einer Hämatotoxizität sofort reduziert, um das Toxizitätsrisiko möglichst zu minimieren und die Therapie nicht unterbrechen zu müssen.

4.1.3 Methodenkritik

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Datenauswertung durchgeführt. Daher können die gewonnenen Erkenntnisse nur als Tendenz gesehen werden, welche in randomisierten Studien verifiziert werden sollten.

Des Weiteren wurde die Überlebenszeitanalyse sowie die Analyse der progressfreien Zeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose durchgeführt. Es ist zu beachten, dass, um die Wirkung einer Therapie zu ermitteln, der Zeitpunkt ab Beginn der Therapie gewählt werden müsste. Da zwischen der Diagnose und dem Therapiebeginn ein nicht festgelegter Zeitraum lag, sondern diese Zeiträume individuell unterschiedlich lang waren, können in dieser Form der Auswertung ab dem Zeitpunkt der Diagnose andere Faktoren wie Allgemeinzustand, Alter, Komorbiditäten zusätzliche Einflüsse darstellen, die bereits vor Beginn der Therapie im positiven oder negativen Sinn relevant werden.

Brandes et al. (2003) wählten für die Analysen wie auch Gutenberg et al. (2013b) den Zeitpunkt ab OP, in der Studie von 2009 setzten Brandes et al. den Zeitpunkt ab Therapiebeginn fest. Dies muss beim Vergleich der Daten berücksichtigt werden: Die Studien sind daher nur bedingt miteinander vergleichbar. Es kann ein falsch-negativer Eindruck durch vermeintlich kürzere Überlebenszeiten in diesen Studien im Vergleich zu anderen entstehen. Im Folgenden wird darauf jeweils hingewiesen.

Desweiteren sind die hier angewendeten MacDonald-Kriterien (MacDonald et al. 1980), welche den Therapieerfolg auf Basis des Röntgendiagnostik beurteilen mittler Weile durch die Gruppe um Wen et al. im Jahr 2010 durch die RANO-Kriterien erweitert worden (Wen et al. 2010). Die RANO-Kriterien berücksichtigen im Unterschied zu den MacDonald-Kriterien das radiologische Phänomen der Pseudoprogression. Die RANO-Kriterien sind somit viel mehr als „work-in-progress“ zu verstehen und ermöglichen eine genauere Differenzialdiagnose bzgl. der Unterscheidung zwischen einem echten Progress und einer Pseudoprogression (Wen et al. 2017).

4.2 Hämatologische Verträglichkeit der Temozolomid-Therapie

4.2.1 Nebenwirkungen bei der Therapie gemäß EORTC

Die in vielen Studien beschriebenen Risiken der Therapie mit Temozolomid wie das Myelodysplastische Syndrom, das Non-Hodgkin-Lymphom und Leukämien sind aufgrund der geringen Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit malignen Gliomen selten relevant (Su et al. 2005; Neyns et al. 2008). Dagegen verzeichnen alle bisher erschienenen Studien hämatologische Beeinträchtigungen von Grad 3 und 4, in unterschiedlicher Inzidenz. Tabelle 29 gibt einen Überblick über die veröffentlichten Daten. Es wurden hier Studien betrachtet, die grundsätzlich nach dem EORTC-Schema vorgingen.

Barker et al. (2012) und Saito et al. (2014) betonen und bestätigen in ihren Studien, dass hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenien, häufiger bei älteren Patienten, älter als 65 Jahre, als bei jüngeren Patienten auftreten.

Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten hämatologischen Toxizitäten der 242 Patienten waren überwiegend mild bis moderat, Grad 1 und 2, jedoch ohne klinische Relevanz. In den meisten Fällen konnte die Chemotherapie daher unter engmaschiger (wöchentlicher) Kontrolle fortgeführt werden.

Hämatotoxizitäten von Grad 3 traten bei 14 % der Patienten auf, dabei überwiegend eine Thrombozytopenie. Das auch hier vermehrte Auftreten einer Thrombozytopenie für die Grade 3 oder 4 im Vergleich zu anderen Hämatotoxizitäten deckt sich in dieser Auswertung mit den Literaturwerten (Stupp et al. 2005b; Gerber et al. 2007; Hau et al. 2007; Brandes et al. 2009; Malkoun et al. 2012). Eine Thromozytozytopenie Grad 4 entwickelten nur 2 % der Patienten.

Die in der vorliegenden Arbeit errechneten Werte lagen innerhalb der Literaturwerte, in denen die Leukozytopenie Grad 3 oder 4 mit 2 % (Yung et al. 2000) bis 6 % (Brandes et al. 2009) und die Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 mit 6 % (Yung et al. 2000) bis 19 % (Gerber et al. 2007) beschrieben wurden (Tab. 27).

	Leukozyto-penie Grad 3-4 nach CTAC	Thrombo-zytopenie Grad 3-4 nach CTAC	Anämie nach CTAC	Neutrozy-topenie	Inzidenz
Young et al. 2000	2	6	1		
Brada et al. 2001	9	13	2		
Brandes et al. 2003	6	1,7			27,3
Stupp et al. 2005a					
Corsa et al. 2006		11		14	
Eberlein et al. 2006	5,8	9,6	2		16,3
Gerber et al. 2007		19	8	10	
Hau et al. 2007	7	10			
Jalai et al. 2007	2	7	9		
Brandes et al. 2009	6	9		7	13
Jeon et al. 2009					8,8
Gucken-berger et al. 2011					13,5
Malkoun et al. 2012	2,7	10,5		2,7	
SP Europe Essex Pharma 2012	17	19			
Diese Studie 2014	4	9	3		10,7

Tabelle 27: Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit der eigenen retrospektiven Datenerhebung, Angaben in %

Die Inzidenz für das Auftreten einer Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 lag bei 10,7 % und damit im Mittel, verglichen mit anderen Studien (Stupp et al. 2005a,14 %; Corsa et al. 2006, 9 %; Eberlein et al. 2006, 16,3 %; Guckenberger et al. 2011, 13,5 %). In Übereinstimmung mit anderen bisher erschienenen Studien traten auch hier keine therapieassoziierten Todesfälle auf (Stupp et al. 2005a; Gerber et al. 2007; Jeon et al. 2009; Guckenberger et al. 2011; Malmstroem et al. 2012).
Zurückzuführen sind diese Ergebnisse möglicherweise auf die kontinuierliche Beobachtung und Kontrolle des Patientenbefindens und die konsequente Dosisreduktion sowie Dosisadaption bei Anzeichen hämatologischer Nebenwirkungen.
Wie auch schon in anderen Studien ermittelt, traten in der vorliegenden Untersuchung Unverträglichkeiten von Grad 3 oder 4 überwiegend während der konkomitanten Therapiephase auf (96 %). Clarke et al. (2009), Gerstein et al. (2011) und Gutenberg et al. (2013b) fanden ebenfalls einen signifikant höheren Anteil von Hämatoxizitäten in der konkomitant therapierten Gruppe. Gerber et al. (2007) führten den hohen Anteil von Thrombozytopenien bereits auf einen Zusammenhang mit der täglichen Dosis von Temozolomid zurück.
Diese Ergebnisse erscheinen in Anbetracht der unterschiedlichen Gesamtdosis im Vergleich von konkomitanter und adjuvanter Therapie logisch. In der konkomitanten Phase werden 75 mg/m^2 an insgesamt 30 Tagen im Zeitraum von 6 Wochen verabreicht, dies entspricht einer Gesamtdosis von 1500 mg/m^2 im Zeitraum eines Monats. Bei der adjuvanten Therapie erhält der Patient innerhalb von 4 Wochen maximal 1000 mg/m^2.

4.2.2 Nebenwirkungen bei extendierter Temozolomid-Therapie

Es gibt mittlerweile einige Daten über die Verträglichkeit einer Temozolomid-Langzeittherapie. Allerdings ist die Studienlage aufgrund unterschiedlicher Therapieregime uneinheitlich. Hau et al. (2007) fanden bei ihrer Übersicht über extendierte Temozolomid-Therapien ebenso wie Darlix et al. (2013) im Vergleich zur Standard-Theapie keine größeren Anteile an Toxizitäten. Dall'oglio et al. (2008) verzeichneten in ihrer extendierten Therapie mit 12 Zyklen Temozolomid und wechselnder sowie gestaffelter Dosierung bei 18 % der Patienten mit Glioblastomen hämatologische Toxizitäten. Khasraw, Bell und Wheeler

beschreiben 2009 3 Fälle, wobei Temozolomid für 5, 7 und 8 Jahre angewendet werden konnte, ohne stärkere Nebenwirkungen zu verursachen. Freyschlag et al. (2011) berichten in ihrer Studie mit Verlängerung der Therapie auf bis zu 42 Zyklen von 7,1 % der Patienten mit hämatologischer Toxizität, wobei Grad 3 nicht überschritten wurde. In der retrospektiven Studie von Malkoun et al. (2011) hatten dagegen 36 % der 46 Patienten bei maximal 32 Zyklen eine schwerwiegende hämatologische Nebenwirkung, in erster Linie Lymphozytopenien. Mannas et al. (2014) berichten wie Khasraw, Bell und Wheeler (2009) von 5 Patienten, die bis zu 85 Zyklen Temozolomid erhielten und keine schwerwiegenden Unverträglichkeiten entwickelten.

Diese Ergebnisse wurden immer bei adjuvanter Temozolomid-Therapie entsprechend dem EORTC-Regime oder bei Ausdehnung der Therapie mit niedriger Dosierung erzielt. So traten auch in der RESCUE-Studie von Perry et al. aus dem Jahr 2010 (GBM-Patienten mit Rezidiven) mit Verlängerung der Therapie bis zu 1 Jahr mit 50 mg/m^2 täglich keine Hämatotoxizitäten Grad 3 oder 4 auf.

Demgegenüber gibt es Hinweise, dass eine Intensivierung der Therapie, die so genannte *dose-dense* Therapie mit Erhöhung der täglichen Dosierung oder der kontinuierlichen Verabreichung in kürzeren Zyklen, mit stärkeren hämatotoxischen Nebenwirkungen einhergeht (Stupp et al. 2010). Insbesondere wurden bei einer Intensivierung der Therapie durch kontinuierliche Weitergabe von Temozolomid häufiger Fälle von Lymphozytopenie Grad 3 oder 4 mit über 60 % dokumentiert (Clarke et al. 2009; Abacioglu et al. 2011; Gilbert et al. 2013, Omuro et al. 2013).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Verlängerung der Temozolomid-Therapie auf eine größere Anzahl Zyklen, die aber in der Dosierung so bleibt wie im EORTC-Protokoll festgelegt, weder zu einer größeren Gesamtzahl von Nebenwirkungen noch zu einem Anstieg schwerwiegender Toxizitäten von Grad 3 bis 5 führt.

In Bezug auf die Länge der Therapie zeigten sich in der vorliegenden Studie zwischen der extendiert therapierten Patientengruppe und der Patientengruppe, die bis zu 6 Zyklen Temozolomid erhielt, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hämatotoxizität.

So lagen bei der extendiert therapierten Patientengruppe als Unverträglichkeiten überwiegend milde bis moderate Anämien (52 %) und Leukozytopenien (60 %) von Grad 1 oder 2 vor. Nur 1 Patient entwickelte eine Thrombozytopenie Grad 3.

Hämatotoxizitäten Grad 4 wurden in der extendiert therapierten Gruppe nicht verzeichnet. 38 % der Patienten, die an einer Hämatotoxizität erkrankten, konnten nach einer später erfolgten Blutbilderholung die Temozolomid-Therapie wieder aufnehmen.

Eine Temozolomid-Langzeittherapie ist nach den hier vorliegenden Daten bei engmaschiger klinischer Kontrolle und Behandlung nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Hämatotoxizität assoziiert.

4.3 Mögliche Einflussparameter auf Gesamtüberleben und progressfreies Überleben

4.3.1 Gesamtüberleben der Patienten (OAS)

Wie einige Studien der Vergangenheit zeigen konnten, korreliert das Überleben von Patienten mit malignen Gliomen mit Alter, Resektionsausmaß und funktionellem Status vor der Operation (Li et al. 2009; Yang et al. 2013). Diese Zusammenhänge können sich allerdings verändern, wenn eine Chemotherapie angewandt wird. 2009 veröffentlichten Stupp et al. eine randomisierte 5-Jahres-Analyse mit der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) und der „National Cancer Institut of Canada Clinical Trial Group“ (NCIC) und konnte aufzeigen, dass das mediane Gesamtüberleben der in dieser Studie untersuchten Patienten mit neu- diagnostiziertem Glioblastom (n = 287) von verschiedenen prognostischen Einflussfaktoren abhängig war.

Variablen	OAS nach Stupp et al. 2009 (Mon.)
Alter (Jahre)	
< 50	17,4
= 50	13,6
50-60	14,6
> 60	10,9
Ausmaß der Resektion	
Total	18,8
Subtotal	13,5
Biopsie	9,4

Tabelle 28: OAS nach Stupp et al. 2009 in Abhängigkeit vom Alter und vom Resektionsausmaß

In der hier vorliegenden retrospektiven Datenerhebung konnte bezogen auf das Alter eine ähnliche Tendenz aufgezeigt werden. Es zeigte sich die Tendenz zur besseren Prognose für Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren. Während das Alter in den meisten Studien zur Temozolomid-Therapie nicht mit dem Gesamtüberleben korreliert ist, stellt das Ausmaß der Resektion einen prognostischen Faktor dar (Birol et al. 2010; Scoccianti et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Gerstein et al. 2011; Stummer et al. 2012; Lee et al. 2013; Yang et al. 2013). Eine nahezu vollständige Resektion korrelierte in den meisten der Studien mit einer höheren Lebenserwartung.
Dies war auch im hier betrachteten Kollektiv der Fall: In der Patientengruppe mit vollständiger Resektion lag das mediane Gesamtüberleben bei 17,1 Monaten, die Patienten, welche eine Biopsie erhalten hatten, erreichten lediglich ein OAS von 5,9 Monaten.

Neben dem Resektionsausmaß stellt auch der präoperative klinische Zustand des Patienten einen wichtigen prognostischen Einflussparameter dar. Ein höherer Karnofsky-Index geht mit verbesserter Prognose einher, wie in Studien vielfach bestätigt wurde. In der vorliegenden Arbeit war ein Karnofsky-Index > 70 mit einem OAS von 20 Monaten und ein Karnofsky-Index von ≤ 70 mit einem OAS von 13,8 Monaten assoziiert. Diese Korrelationen stehen in Übereinstimmung mit anderen Studien, die prognostische Faktoren bei der konkomitanten und/oder adjuvanten Temozolomid-Therapie untersuchten (Brandes et al. 2003; Jalali et al. 2007; Filippini et al. 2008; Brandes et al. 2009; Jeon et al. 2009; Birol et al. 2010; Fiorica et al. 2010; Gerstein et al. 2011; Stummer et al. 2012; Darlix et al. 2013; Yang et al. 2013). Jeon et al. (2009), Birol et al. (2010) und Scoccianti et al. (2010) ermittelten ebenso den postoperativen Karnofsky-Index als unabhängigen Prognosefaktor.
Ein Zusammenhang zwischen dem medianen Gesamtüberleben und dem Therapieregime konnte in der vorliegenden Arbeit nicht erkannt werden.
Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit im Vergleich der konkomitanten und adjuvanten Temozolomid-Therapie gemäß EORTC-Protokoll und der adjuvanten Therapie von Temozolomid allein ermittelt werden. Eine mediane Überlebenszeit von 16,1 Monaten nach dem EORTC-Protokoll stand einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 16,6 Monaten bei rein adjuvanter

Gabe gegenüber. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von De Sanctis et al. (2006) mit 64 Glioblastom-Patienten, Birol et al. (2010) bei 59 Glioblastom-Patienten, Balducci et al. (2012) bei 104 GBM-Patienten, Gutenberg et al. (2013a) bei 191 Glioblastom-Patienten und Park et al. (2013) bei 75 Glioblastom-Patienten.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten ergaben für die adjuvante Gabe von Temozolomid das geringste hämatologische Toxizitätsprofil, ohne dabei zu einer Einschränkung hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich der anderen benannten Temozolomid-Regime zu führen.

Da es sich in der vorliegenden Studie um eine retrospektive Auswertung handelt, wo Selektionsbias wie Alter, Allgemeinzustand und Operationsausmaß nicht randomisiert wurden, wären die Unterschiede zwischen konkomittanter und adjuvanter Therapie in weiteren Untersuchungen zu überprüfen.

Ein Überlebensvorteil ergab sich aus der zusätzlichen Anwendung von Gliadel-*wafern* intraoperativ. In dieser Patientengruppe lag das Gesamtüberleben mit zusätzlich intraoperativ implantieren Carmustin-Implantaten bei 18,1 Monaten. Hier könnte es jedoch auch durch Lokalisation des Tumors oder besonders guten Allgemeinzustand der Patienten zu einer Selektion gekommen sein. Beachtet werden muss zudem bei Indikationsstellung die erhöhte Toxizität und das Letalitätsrisiko.

Die Langzeitanwendung bzw. Verlängerung von konkomitanter und/oder adjuvanter Temozolomid-Therapie ist hinsichtlich des OAS bereits in einigen Studien erfolgreich beschrieben worden (Hau et al. 2007; Seiz et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Malkoun et al. 2012; Darlix et al. 2013). Nur eine der bisher erschienenen Studien (Darlix et al. 2013) grenzt allerdings die Anzahl der Zyklen derartig ein, wie das in der vorliegenden Arbeit geschehen ist, und vergleicht eine Gruppe mit weniger als 6 Zyklen Temozolomid mit einer Gruppe, die mehr als 6 Zyklen Temozolomid erhielt.

Hau et al. (2007) betrachteten die Gesamtheit von 1 bis 40 Zyklen. Ihre Auswertung erzielte bei extendierter Temozolomid-Therapie von Patienten mit anaplastischen Gliomen WHO–Grad III und Glioblastomen WHO-Grad IV ein medianes Gesamtüberleben von 43,2 Monaten, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnose und 22,4 Monate ab Therapiebeginn. In der Studie von Seiz et al. (2010) erhielten 114 Patienten mit GBM zwischen 1 und 57 Zyklen. Die Autoren

errechneten ein Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose, gemittelt über alle Patienten und alle Zyklen, und fanden eine Korrelation zwischen OAS und Anzahl der Zyklen. Eine Aussage zur Wirkung einer Verlängerung der Therapie im Vergleich zum Standard-Regime kann damit nicht getätigt werden.

Freyschlag et al. (2011) verabreichten 1-42 Zyklen, und verglichen die Patienten, die die Therapie fortsetzten, mit denen, welche zu irgendeinem nicht näher bezeichneten Zeitpunkt aus irgendeinem Grund abbrechen mussten. Dieser Vergleich ist nicht zielführend, da Patienten, die eine Therapie abbrechen müssen, eventuell aus anderen Gründen eine schlechtere Prognose haben. Freyschlag et al. ermittelten in gleicher Weise wie Seiz et al. (2010) für die Gruppe der neu-diagnostizierten anaplastischen Gliome ein medianes OAS von 24 Monaten bei einer Spannweite von 5 Monaten bis zu 39 Monaten. Malkoun et al. (2012) stellten keine statistischen Korrelationsanalysen auf, sie ermittelten aber, dass nach 12 Monaten ab dem Zeitpunkt der Diagnose noch über 50 % der Patienten lebten und resümieren, dass Temozolomid in der Langzeitanwendung gut verträglich sei. Über einen prognostischen Vorteil durch eine Langzeitanwendung kann in der Studie von Malkoun et al. (2012) nichts ausgesagt werden. In dieser Studie wurden bis zu 32 Zyklen angewandt.

Darlix et al. (2013) ermittelten bei 58 GBM-Patienten wie die vorliegende Untersuchung einen signifikanten Überlebensvorteil beim Vergleich einer Gruppe, die bis zu 6 Zyklen Temozolomid erhielt mit einer Gruppe, die mehr als 9 Zyklen bekam.

In der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde explizit zwischen einer Dauer bis zu 10 Zyklen und einer Verlängerung der Therapie darüber hinaus unterschieden. Diese Studie liefert daher neben der von Darlix et al. (2013) erstmalig Ergebnisse zum Vergleich einer extendierten Therapie mit dem Standard-Regime. So konnte bei beim Kollektiv der 48 Patienten (21,7 %) mit mindestens 10 und maximal 78 Zyklen Temozolomid ein medianes Gesamtüberleben von 35,8 Monaten mit einer Spannweite zwischen 18 und 54 Monaten ermittelt werden. Nach 36 Monaten lebten noch 50 % der Patienten. Die Patientengruppe, die weniger als 10 Zyklen (mindestens 1, maximal 9 Zyklen) Temozolomid erhielt, erreichte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 15,3 Monaten.

Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass möglichst vollständige Tumorresektion, guter prä- sowie postoperativer funktioneller Zustand und eine Verlängerung der Temozolomid-Therapie prognostisch günstig sind. Ob die Extension der Temozolomid-Therapie auf mehr als 6 Zyklen ursächlich für das längere Überleben ist, dürfte zum Zeitpunkt nicht beantwortbar sein. Im Falle einer guten Verträglichkeit sollte aber in Abstimmung mit dem Patienten die Möglichkeit einer Lebensverlängerung durch Extension einer adjuvanten Therapie für den Patienten immer in Betracht gezogen werden.

4.3.2 Progressfreies Überleben (PFS)

Die Hauptursache für das vergleichsweise kurze Gesamtüberleben von Patienten mit höhergradigen Gliomen ist, dass diese Tumoren zu frühen Rezidiven neigen (Weller 2008). In die Auswertung des progressfreien Überlebens konnten 173 Patienten einbezogen werden. Ebenso wie für das Gesamtüberleben wurde auch für die progressfreie Zeit der Karnofsky-Index als prognostischer Faktor ermittelt. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Brandes et al. (2009) und Yang et al. (2013). In der Analyse von Stummer et al. (2012) wurde das Ausmaß des Residualtumors von 1,5 cm mit vollständiger Resektion verglichen. In diesem Vergleich war wie in der Studie von Yang et al. (2013) mit 1285 chinesischen Gliom-Patienten im Gegensatz zur vorliegenden Studie auch das Resektionsausmaß mit längerem progressfreiem Überleben korreliert.

Gutenberg et al. (2013b) fanden ein signifikant längeres progressfreies Überleben in der Gruppe der Patienten mit konkomitant + adjuvanter Therapie. In der vorliegenden Studie bestand kein Unterschied zwischen den Therapie-Regimen in Bezug auf das progressfreie Überleben.

Hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Temozolomid-Zyklen konnte eine Tendenz zu Verlängerung der PFS durch Verlängerung der Temozolomid-Therapie gesehen werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Studien von Hau et al. (2007) und Seiz et al. (2010). In der Studie von Hau et al. aus dem Jahr 2007 erreichten GMB-Patienten eine progressfreie Zeit von 22,4 Monaten bei Verlängerung der Therapie auf median 14 Zyklen. Vergleichbare Werte ergaben sich auch bei den hier untersuchten Daten. Die Anwendung von weniger als 10 Zyklen Temozolomid ergab ein medianes PFS von 6,6 Monaten, eine

Durchführung von mehr als 10 Temozolomid-Zyklen war assoziiert mit einem medianem PFS von 21 Monaten.

So kann eine extendierte Temozolomid-Therapie möglicherweise das PFS erhöhen. Allerdings muss auch hier wieder die Selektionsbias beachtet werden, da nur bei Patienten, die möglicherweise aus anderen Gründen (Alter, Methylierungsstatus, Resektionsausmaß) einen späteren Progress erleben, auch eine extendierte Behandlung möglich ist.

Jeweils im Einzelfall konnten 43, 55 und 78 Temozolomid-Zyklen dokumentiert werden. Die mediane Anzahl an Zyklen der Patienten mit extendierter Temozolomid-Therapie lag bei 15 Zyklen Temozolomid nach dem 5/28-Tage-Schema.

4.3.2.1 Postprogressionsanalysen (PPF) und Gesamtüberleben nach 8-monatiger Progressfreiheit

Um die beiden Patientenkollektive „> 10 Zyklen Temozolomid“ vs. „< 10 Zyklen Temozolomid“ ohne bzw. mit möglichst geringer Selektionsbias vergleichen zu können, wurde eine Patientengruppe aus der Datenbank zusammengestellt, welche nach 8 Monaten Therapie noch progressfrei war (n = 48).

Somit wurden Patienten ausgewählt, bei denen eine Gemeinsamkeit vorlag. Auf dieser Basis wurde das Gesamtüberleben sowie die postprogressionsfreie Zeit zwischen der extendiert (≥ 10 Zyklen) und der nicht extendiert (< 10 Zyklen) therapierten Patientengruppe verglichen. Für das Gesamtüberleben ergab sich durch eine Verlängerung der Temozolomid-Therapie bei Patienten, die bereits 8 Monate ohne Progress lebten, kein signifikanter Überlebensvorteil aber eine Tendenz zur günstigen Prognose. Diese Annahme wird insbesondere von dem Canadian rescue trial gestützt (Perry et al. 2010): Die Autoren führten eine extendierte Temozolomid-Therapie im *dose-dense* Verfahren durch, d.h. 50 mg/m2 täglich für die Dauer bis zu einem Jahr. Diese Studie zeigte, dass von einer extendierten Temozolomid-Therapie Patienten profitieren, die bereits sehr früh (innerhalb der Standard-Therapie) einen Progress erlitten, und auch Patienten, die nach Ablauf der 6 Zyklen 2 Monate keine Therapie erhielten und progressfrei bleiben. Allerdings hatten solche Patienten, die innerhalb der extendierten Therapie ein Rezidiv erlitten, die schlechteste Prognose. Da in dieser

Studie ausschließlich mit *dose-dense* Regime verfahren wurde, ist nicht zu erkennen, wie vorteilhaft eine extendierte Temozolomid-Therapie unter Standard-Dosierung von 5 Tagen Therapie und 23 Tagen Pause sein könnte.

Dies spricht dafür, dass eine Gabe von Temozolomid über einen längeren Zeitraum als 10 Monate nicht grundsätzlich als prognostisch günstiger Faktor anzusehen ist. Allerdings sind bei diesen Analysen aufgrund der vielen Auswahlkriterien wenige Patienten verglichen worden (n = 48). Um eine statistisch signifikante Aussage zu erhalten, müsste dies ggf. auch an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

5 Schlussfolgerung

Nach den in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Ergebnissen ist Temozolomid ein gut verträgliches und gut wirksames Chemotherapeutikum und kann bei Patienten mit neu-diagnostizierten malignen Gliomen nicht nur das Gesamtüberleben (OAS), sondern auch das mediane progressfreie Überleben (PFS) verlängern. Eine Verlängerung der Therapie über 6 Zyklen hinaus kann möglicherweise die Gesamtüberlebenszeit sowie das progressfreie Überleben günstig beeinflussen.

Es ist zu überlegen, ob ein Ansprechen auf die Therapie individuell erst bei einer höheren Anzahl von Chemotherapie-Zyklen eintreten kann und sich daher ein Therapieerfolg möglicherweise erst nach einer höheren Anzahl von Zyklen zeigt (Hau et al. 2007).

Diese Ergebnisse müssen grundsätzlich immer in Zusammenhang mit anderen beeinflussenden prognostischen Faktoren wie Alter, Resektionsausmaß und Karnofsky-Index gesehen werden. Unabhängig von den therapeutischen Faktoren stellt für die Patienten mit höhergradigen malignen Gliomen der Malignitätsgrad den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Ebenso ist die Prognose abhängig vom Alter sowie dem Karnofsky-Index und dem durchführbaren Resektionsausmaß (Stummer et al. 2006, Weller 2008, Guckenberger et al. 2011; Stummer et al. 2012).

Von großer Bedeutung ist dabei ein klinischer Behandlungsablauf mit engmaschigen Kontrollen und verantwortungsvollem individuellem Umgang mit Anbindung der Patienten in eine Spezialambulanz.

Die Studienlage ist uneinheitlich in ihren Aussagen zu Toxizität und Wirkung einer Verlängerung der Temozolomid-Therapie. Es ergibt sich der Eindruck, dass mit Therapien experimentiert wird, um ein günstiges Profil zu erreichen. Daher ist derzeit eine generelle Aussage nicht möglich.

Die in den letzten Jahren erschienenen Studien, die entweder eine Verlängerung oder eine Verkürzung der Zyklen beschreiben, geben Anlass zu der Annahme, dass ein Abweichen der Dosierung vom Standard-Regime in Richtung *dose-dense* Therapie problematisch sein kann, insbesondere was Nebenwirkungen

betrifft (Clarke et al. 2009; Weiler et al. 2010; Abacioglu et al. 2011; Gilbert et al. 2013; Omuro et al. 2013).

Bei einer Verlängerung und/oder einer Dosissteigerung der Temozolomid-Therapie muss ferner beachtet werden, dass Resistenzen des Tumors resultieren können. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind daran diverse Veränderungen von Signaltransduktionswegen und deren maßgeblichen Proteinen und Rezeptoren wie Integrine, Chemokine, VEGF und EGFR beteiligt (Martin, Janouskova und Dontenwill 2012; Costa et al. 2013). So gibt es in-vitro-Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass GBM-Zelllinien nach einer Langzeit-Therapie mit Temozolomid eine Resistenz gegen Temozolomid aufwiesen, wobei parallel eine Überexpression der Chemokine CXCL2, CXCL3 und CXCL8 detektiert wurde, welche u.a. für die Tumorprogression mitverantwortlich sind (Bruyère et al. 2011). Wie andere Untersuchungen von mit Temozolomid therapiertem Tumorgewebe zeigten, wiesen diese post-Therapie-Tumoren Mutationen an MSH6 auf, einem der Reparaturproteine des Mismatch-Repair-Systems (MMR) (Liu, Markowitz und Gerson 1996; Cahill et al. 2007; Yip et al. 2009).

Es ist bekannt und logisch, dass chemisch wirksame Agenzien selten selektiv agieren, sondern dass außer der gewünschten Wirkung weitere Wechselwirkungen und Reaktionen stattfinden. Es liegt daher nahe anzunehmen, dass eine Nebenreaktion von Temozolomid zu Veränderungen der ursprünglichen Reparaturwege, und damit zu Resistenzen gegenüber dem therapeutischen Agenz führt, was weitere Therapien eventuell unmöglich macht (Liu, Markowitz und Gerson 1996; Cahill et al. 2007).

Der Umgang mit einem derartig breit reagierenden Chemotherapeutikum muss daher besonnen erfolgen.

Auf Grund des in der vorliegenden Studie ermittelten geringen Toxizitätsprofils insbesondere im Hinblick auf schwerwiegende Nebenwirkungen von Grad 3 und 4, und der guten Therapieverträglichkeit, erscheint eine Langzeittherapie mit Temozolomid sinnvoll, sofern die im EORTC-Protokoll angegebene Zyklen-Dosierung eingehalten wird. Ein engmaschiges klinisches Monitoring muss Voraussetzung sein und in den Verlaufskontrollen sollten sich klinisch und bildgebend stabile Befunde zeigen (Seiz et al. 2010; Freyschlag et al. 2011; Mannas et al. 2014).

Die hier vorliegenden Ergebnisse und neuere Literaturdaten legen nahe, die unterschiedlichen Therapiestrategien hinsichtlich der durchgeführten Temozolomid-Regime in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven prospektiv zu überprüfen.

6 Zusammenfassung

Um eine Kontrolle über die Effizienz sowie die Verträglichkeit einer extendierten Temozolomid-Therapie zu erhalten, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Die Daten wurden aus der neurochirurgischen-neuroonkologischen Tumordatenbank sowie Akten und Arztbriefen gewonnen. Ziele der Auswertung waren die Bewertung der hämatologischen Verträglichkeit der Therapie mit Temozolomid nach EORTC-Regime und der extendierten Therapie mit mehr als 10 Zyklen Temozolomid. Weiterhin sollte durch diese Arbeit aufgezeigt werden, ob die Patienten durch eine Verlängerung der Chemotherapiephase hinsichtlich des progressionsfreien Überleben und des Gesamtüberlebens profitieren.

Aus einem Gesamtkollektiv von 551 an einem höhergradigem Hirntumor erkrankten Patienten wurden alle Patienten, welche Temozolomid als Erstlinien-Therapie erhalten hatten (n = 269), berücksichtigt. Aus dieser Gruppe wurden jene Patienten, welche an einem erstdiagnostiziertem Glioblastom WHO-Grad IV erkrankt waren (n = 221), für die folgenden Analysen ausgewählt. In einer Subgruppenanalyse zur Bewertung der extendierten Temozolomid-Therapie wurden 48 Patienten eingeschlossen, welche mehr als 10 Zyklen Temozolomid erhalten hatten.

Die zur Auswertung herangezogenen Daten wurden durch die MS Access-Datenbank gesammelt und mit Hilfe vom MS Excel und Graph-Pad-Prism bearbeitet.

Bei 242 Patienten von insgesamt mit Erstlinien-Temozolomid-Therapie behandelten 269 Patienten konnten engmaschig dokumentierte Laborkontrollen zur Analyse der Hämatotoxizität herangezogen werden. Bei 26 der 242 Patienten (10,7 %) wurde eine Hämatotoxizität Grad 3 oder 4 dokumentiert. Davon waren 25 der 26 Patienten (96 %) initial konkomitant behandelt worden und nur ein Patient, welcher rein adjuvant behandelt worden war. Eine Thrombozytopenie Grad 3 trat

bei 7 % der Patienten auf, gefolgt von einer Leukozytopenie Grad 3 mit 4 %. Eine lebensbedrohliche Grad 4 Thrombozytopenie betraf 2 % der Patienten.
Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in hämatologischen Nebenwirkungen zwischen kurzzeitig und langzeitig mit Temozolomid behandelten Patienten. Nur 1 Patient der insgesamt 48 mit Temozolomid extendiert behandelten Patienten (≥10 Zyklen) erkrankte an einer Hämatotoxizität Grad 3.
Das mittlere Gesamtüberleben der Patienten zeigte eine nicht-signifikante Tendenz der günstigeren Prognose bei einem Alter unter 60 Jahren. Das OAS lag bei der Patientengruppe unter 60 Jahren bei 17 Monaten und in der Patientengruppe über 60 Jahren bei 14,9 Monaten.
Ein Karnofsky-Index von über 70 korrelierte signifikant mit einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten sowie einer progressfreien Zeit von 11,6 Monaten (p = 0,0006 bzw. p = 0,0034 Wilcoxon-Test). Bezüglich der Art der Operation ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens (p = < 0,0001): Eine weitestgehende Resektion korrelierte mit dem längsten medianem Gesamtüberleben. Ebenso ergaben sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikante Unterschiede bezogen auf die Länge der Therapie. In der Patientengruppe mit weniger als 10 Temozolomid-Zyklen lag das mediane Gesamtüberleben bei 15,3 Monaten, wohingegen die Vergleichsgruppe mit extendierter Therapie (> 10 Zyklen) ein medianes Gesamtüberleben von 35,8 Monaten erreichte (p = 0,0001). Gleiche Ergebnisse ergaben sich bezüglich des progressfreien Überlebens in Abhängigkeit von der durchgeführten Anzahl an Temozolomid-Zyklen. Der Unterschied zwischen einer extendierten und nicht extendierten Therapie war auch hier signifikant (p = < 0,0001).
Eine Postprogressionsanalyse zeigte jedoch an einer Patientengruppe mit Patienten, die nach 8 Monaten noch progressfrei waren, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Länge der Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens (p = 0,61).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen im Vergleich mit den bisherigen Ergebnissen der internationalen Forschung darauf schließen, dass eine extendierte Behandlung der Patienten mit Temozolomid prognostisch günstig und

ohne verstärktes Auftreten schwerwiegender Hämatotoxizitäten sein kann, sofern das EORTC-Regime von 5 Tagen Temozolomid-Therapie und 23 Tagen Pause eingehalten wird.

Die Auswirkung dieser Therapiemodalität auf das Gesamtüberleben und das progressfreie Überleben sollte im Rahmen einer prospektiven Untersuchung mit einer strukturierten Erfassung von weiteren Therapieergebnissen ausführlich vorangetrieben werden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glioblastom-Rezidiv rechts frontal 14
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung in % der neu-diagnostiziert malignen Gliome und sekundär malignisiert initial niedrig-gradigen Gliome ... 32
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung in % der histopathologischen Befunde der neu-diagnostizierten malignen Gliome im Zeitraum von 1998-2010 33
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung in % der verwendeten Chemotherapeutika innerhalb des Gesamtkollektivs von 1998-2010 34
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung in % über die verschiedenen Formen der durchgeführten Erstlinien-Chemotherapien innerhalb des Gesamtkollektivs von 1998-2010 34
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung in % über die Modalität innerhalb der mit Temozolomid therapiereten Patientengruppe 36
Abbildung 7: Altersverteilung der extendiert mit Temozolomid therapierten Patientengruppe 41
Abbildung 8: Resektionsausmaß der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten 42
Abbildung 9: Histopathologische Befunde der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten 42
Abbildung 10: Verteilung in % der histopathologischen Befunde der extendiert mit Temozolomid therapierten Patienten 43
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der erreichten Gesamtzyklen der extendiert mit Temozolomid therapierten Patientengruppe 43
Abbildung 12: OAS in Monaten der Patienten jünger als 60 Jahre bei Erstdiagnose 46
Abbildung 13: OAS in Monaten der Patienten gleich/älter als 60 Jahre bei Erstdiagnose 46
Abbildung 14: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom Alters zum Zeitpunkt der Diagnose 47
Abbildung 15: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom präoperativen Karnofsky-Index 48
Abbildung 16: OAS in Monaten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß 49
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit vom angewandten Temozolomid-Regimes 51
Abbildung 18: OAS in Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 52
Abbildung 19: PFS in Monaten der Patienten jünger als 60 Jahre bei Erstdiagnose 54
Abbildung 20: PFS in Monaten der Patienten gleich/älter als 60 Jahre bei Erstdiagnose 54
Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit vom Alters 55
Abbildung 22: PFS in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index 56
Abbildung 23: PFS in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß 57
Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regimes 58
Abbildung 25: PFS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 59

Abbildung 26: OAS nach 8-monatiger Progressionsfreiheit und folgendem Progress in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 61
Abbildung 27: PPS der Vergleichsgruppe nach Eintritt des ersten Progresses in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 62

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO- Klassifizierung der Tumore des zentralen Nervensystems 3
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Astrozytome 3
Tabelle 3: Klinisch und genetisch definierte Genese des Glioblastoms 8
Tabelle 4: Klinische Symptome von Glioblastomen 10
Tabelle 5: Nebenwirkungen der Strahlentherapie 15
Tabelle 6: Wichtige Substanzen für die neuroonkologische Chemotherapie 18
Tabelle 7: Unterbrechung/Abbruch von Temozolomid während Radiotherapie 22
Tabelle 8: Schema der Temozolomid-Therapie 25
Tabelle 9: Kriterien zur Einteilung der Hämatotoxizitäten für Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten nach CTCAE 2006 37
Tabelle 10: Hämatotoxizität der Erstlinien-Temozolomid-Therapie nach CTCAE 2006 38
Tabelle 11: Histopathologische Befunde in % der Patienten mit Hämatotoxizitäten Grad 3 und 4 39
Tabelle 12: OAS und PFS in Abhängigkeit von der Histopathologie nach WHO-Gradierung 40
Tabelle 13: Auftreten von Hämatotoxizitäten nach CTCAE 2006 in der extendiert mit Temozolomid therapierten Patientengruppe 44
Tabelle 14: Altersverteilung der an einem erstdiagnostizierten Glioblastom erkrankten Patienten innerhalb des Gesamtkollektivs 45
Tabelle 15: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 47
Tabelle 16: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index 48
Tabelle 17: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß 50
Tabelle 18: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime 51
Tabelle 19: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozoloid-Zyklen 52
Tabelle 20: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Alter 55
Tabelle 21: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index 56
Tabelle 22: Verteilung der Patienten imit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß 57

Tabelle 23: Verteilung der Patienten mit progressfreier Zeit in Abhängigkeit vom Temozolomid-Regime 59
Tabelle 25: Verteilung der Patienten des OAS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 61
Tabelle 26: Verteilung der Patienten des PPS in Abhängigkeit von der Anzahl der Temozolomid-Zyklen 62
Tabelle 27: Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit der eigenen retrospektiven Datenerhebung, Angaben in % 68
Tabelle 28: OAS nach Stupp et al. 2009 in Abhängigkeit des Alters und des Resektionsausmaßes 71

7.3 Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
%	Prozent
%ig	prozentig
+	und
®	amtlich registrierte Marke
AA	anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III
Abb.	Abbildung
ACNU	Nimustin (Nitrosoharnstoffderivat)
AIC	5-Aminoimidazol-4-carboxamid
ALA	Aminolävulinsäure
allg.	allgemein
AO	anaplastisches Oligodendrogliom WHO-Grad III
AOA	anaplastisches Oligoastrozytom WHO-Grad III
Aufl.	Auflage
AZ	Allgemeinzustand
BCNU	Carmustin (Nitrosoharnstoffderivat)
BG	O6-Benzylguanin
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CCND1	Cyclin D1
CCND3	Cyclin D2
CCNU	Lomustin (Nitrosoharnstoffderivat)
CDK4	cyclin-dependent kinase 4
CDK6	cyclin-dependent kinase 6
CDKN2B	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B

CDKNA2	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
cm	Zentimeter
CR	complete response
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
de novo	aus dem Neuen heraus
DNA	desoxyribonucleid acid
ED	Erstdiagnose
EGFR	epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et altri
first-line	in erster Linie, bzw. Therapie der Wahl
GBM	Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV
GBM-artig	glioblastom-artig
GS	Gliosarkom
Gy	gray (Maßeinheit der Energiedosis)
Hb	Hämoglobin
Hrsg.	herausgegeben
k	Karnofsky-Index
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KPS	karnofsky performance status
Leu	Leukozyten
LLN	lower limit of normal
m^2	Quadratmeter
MDM 2	murine double minute
MDM 4	mouse double minute
mdr-1	multi drug resistance
mg	Milligramm
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
ml	Milliliter
MRP	multidrug resistance related protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Microsoft
MTIC	(5(3-Methyl-trazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid)
n	numerus (lat.: Zahl, Anzahl)

NCI	National Cancer Institute
NCIC	National Cancer Institute of Canada
OAS	overall survival
OP	Operation
p	Mathematische Wahrscheinlichkeitsangabe
p.o.	post operationem
p14ARF	Cyclin-abhängiges Kinasehemmnisprotein
PCB	Procarbazin
PCV	Chemotherapeutikum aus Procarbazin, CCNU und Vincristin
PD	progressive disease
PDGF	platelet derived growth factor
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progression-free survival (progressionsfreie Überlebenszeit)
Plts	plates
PPF	post progress survival
PR	partial response
PTEN	phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10
RB1	retinoblastoma susceptibility protein
RKI	Robert Koch-Institut
ST	stable disease
Tab.	Tabelle
TGF-ß2	transforming growth factor beta 2
TMZ	Temozolomid (lipophiles Alkylanz)
TP53	tumor protein 53
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

8 Literaturverzeichnis

Abacioglu U, Caglar HB, Yumuk PF, Akgun Z, Atasoy BM, Sengoz M (2011): Efficacy of protracted dose-dense temozolomide in patients with recurrent high-grade glioma. J Neurooncol 103(3), 585-93

Arvold ND, Reardon DA (2014): Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. Clin Interv Aging 21(9), 357-67

Bailey P, Cushing H: A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. 1928. JB Lippincott, Philadelphia

Balducci M, Fiorentino A, De Bonis P, Chiesa S, Manfrida S, D'Agostino GR, Mantini G, Frascino V, Mattiucci GC, De Bari B (2012): Impact of age and co-morbidities in patients with newly diagnosed glioblastoma: a pooled data analysis of three prospective mono-institutional phase II studies. Med Oncol 29(5), 3478-83

Barker CA, Chang M, Chou JF, Zhang Z, Beal K, Gutin PH, Iwamoto FM (2012): Radiotherapy and concomitant temozolomide may improve survival of elderly patients with glioblastoma. J Neurooncol 109(2), 391-7

Birol Sarica F, Tufan K, Cekinmez M, Sen O, Cem Onal H, Mertsoylu H, Topkan E, Pehlivan B, Erdogan B (2010): Effectiveness of temozolomide treatment used at the same time with radiotherapy and adjuvant temozolomide; concomitant therapy of glioblastoma multiforme: multivariate analysis and other prognostic factors. J Neurosurg Sci 54(1), 7-19

Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, Schütze M, Koll S, Ketter R, Buchalla R, Rainov NKantelhardt SR, Rhode V, Giese A (2010): First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. Neurosurg Rev 33(4), 441-9

Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R (2001): Multicenter phase II trial of Temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Ann Oncol 12(2), 259-266

Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, Gardiman M, Scienza R, Monfardini S, Ermani M (2003): A prospective study on glioblastoma in the elderly. Cancer 97, 657-662

Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Benevento F, Scopece L, Mazzocchi V, Bacci A, Agati R, Calbucci F, Ermani M (2009): Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. Cancer 115(15), 3512-8

Brat DJ, Van Meir EG (2004): Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis and accelerated growth in glioblastoma. Lab Invest 84(4), 397-405

Bruner JM (1994): Neuropath of malignant glioma. Sem Oncol 21, 126–138

Bruyère C, Mijatovic T, Lonez C, Spiegl-Kreinecker S, Berger W, Kast RE, Ruysschaert JM, Kiss R, Lefranc F (2011): Temozolomide-induced modification of the CXC chemokine network in experimental gliomas. Int J Oncol 38(5), 1453-64

Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA (1985): Glioblastoma multiforme and anapaestic Astrozytome - Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 56, 1106-1111

Büschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP (2002): Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. Brain Pathol 12, 145-153

Dolecek T, Propp J, Stroup N, Kruchko C. (2012): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro Oncol. 14 (5): v1–v49

Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA, Reavie LB, Batchelor TT, Futreal PA, Straton MR, Curry WT, Louis DN (2007): Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. Clin Cancer Res 13(7), 2038-45

Caroli M, Locatelli M, Campanella R, Motta F, Mora A, Prada F, Borsa S, Martinelli-Boneschi F, Sladino A (2007): Temozolomide in glioblastoma: results of administration at first relapse and in newly diagnosed cases. Is still proposable an alternative schedule to concomitant protocol? J Neurooncol 84(1):71-7

Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, Panageas K, Lassman AB, DeAngelis LM, Hormigo A, Nolan CP, Gavrilovic I, Karimi S (2009): Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol 10; 27(23), 3861-7

Collins VP (2002): Cellular mechanisms targeted during astrocytoma progression. Cancer 188, 1-7

Combs SE, Wagner J, Bischof M, Welzel T, Wagner F, Debus J, Schulz-Ertner D (2008): Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant Temozolomide in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(4), 987-92

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(4), 299-305

Costa B1, Bendinelli S, Gabelloni P, Da Pozzo E, Daniele S, Scatena F, Vanacore R, Campiglia P, Bertamino A, Gomez-Monterrey I (2013): Human glioblastoma multiforme: p53 reactivation by a novel MDM2 inhibitor. PLoS One 19;8(8), e72281

Daga A, Bottino C, Castriconi R, Gangemi R, Ferrini S (2011): New perspectives in glioma immunotherapy. Curr Pharm Des 17, 2439–2467

Dall'oglio S, D'Amico A, Pioli F, Gabbani M, Pasini F, Passarin MG, Talacchi A, Turazzi S, Maluta S (2008): Dose-intensity temozolomide after concurrent chemoradiotherapy in operated high-grade gliomas. J Neurooncol 90(3), 315-9

Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, Zouaoui S, Pinelli C, Rech F, Beauchesne P (2013): Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. Anticancer Res 33(8), 3467-74

DeAngelis LM (2001): Brain tumors. N Engl J Med 344, 114-23

De Sanctis V, Mazzarella 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(8), 969-75

Diener H. C., Weimar C.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In: Weller M. und der Kommission Leitlinien der DGN (Hrsg.), Kapitel: Hirntumoren, 5. Auflage , Georg Thieme Verlag Stuttgart 2012

Di Ieva A, Grizzi F, Sherif C, Matula C, Tschabitscher M (2011): Angioarchitectural heterogeneity in human glioblastoma multiforme: a fractal-based histopathological assessment. Microvasc Res 81(2), 222-30

Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, Mose S (2006): Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. Anticancer Res 26(6C), 4959-64

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG (2009): Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. N Engl J Med 343(19), 1350-4

Faber V, Thödtmann R, Marosi C (2006): Palliative Therapie des Glioblastoma multiforme: ein multimodales Konzept. WMW 156, 9-1

Figarella-Branger D, Bouvier C (2005): Histological classification of human gliomas: state of art and controversies. Bulletin du cancer 92(4), 301-9

Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, Farina R, Farinotti M, Fariselli L,Finocchiaro G (2008): Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. Neuro Oncol 10(1), 79-87

Fiorica F, Berretta M, Colosimo C, Stefanelli A, Ursino S, Zanet E, Palmucci T, Maugeri D, Malaguarnera M, Palmucci S (2010): Glioblastoma in elderly patients: safety and efficacy of adjuvant radiotherapy with concomitant temozolomide. Arch Gerontol Geriatr 51(1), 31-5

Freyschlag CF, Smolczyk DR, Janzen E, Schmieder K, Thomé C, Lohr F, Wenz F, Weiss C, et al. (2011): Prolonged administration of temozolomide in adult patients with anaplastic glioma. Anticancer Res 31(11), 3873-7

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition; World Health Organization, Geneva 2000

Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, Campello C, Monjour ACartalat-Carel S, Barrie M (2011): Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. J Clin Oncol 29(22), 3050-5

Gallia GL, Rand V, Siu IM, Eberhart CG, James CD, Marie SK, Oba-Shinjo SM, Carlotti CG, Caballero OL (2006): PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. Mol Cancer Res 4(10), 709-14

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(1), 47-52

Gerson SL (2004): MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. Nat Rev Cancer 4, 296-307

Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Rödel C, Weiss C (2011): Radiochemotherapy with temozolomide for patients with glioblastoma. Prognostic factors and long-term outcome of unselected patients from a single institution. Strahlenther Onkol 187(11), 722-8

Giese A, Westphal M (1996): Glioma invasion in the central nervous system. J Neurosurg 39, 235-250

Giese A, Kucinski T, Knopp U (2004): Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegrable carmustine (BCNU) implants in patients with gliomas. J Neuro-oncol 66(3), 351-66

Gilbert MR, Loghin M (2005): The treatment of malignant gliomas, Curr Treat Options Ne 7(4), 293-303

Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT (2013): Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 31(32), 4085-91

Guckenberger M, Mayer M, Buttmann M, Vince GH, Sweeney RA, Flentje M (2011): Prolonged survival when temozolomide is added to accelerated radiotherapy for glioblastoma multiforme. Strahlenther Onkol 187(9), 548-54

Gutenberg A, Bock HC, Brück W, Doerner L, Mehdorn HM, Roggendorf W, Westphal M, Felsberg J et al. (2013a): MGMT promoter methylation status and prognosis of patients with primary or recurrent glioblastoma treated with carmustine wafers. Br J Neurosurg 27(6), 772-8

Gutenberg A, Bock HC, Reifenberger G, Brück W, Giese A (2013b): Toxicity and survival in primary glioblastoma patients treated with concomitant plus adjuvant temozolomide versus adjuvant temozolomide: results of a single-institution, retrospective, matched-pair analysis. Acta Neurochir 155(3), 429-35

Hammond LA, Eckardt JR, Kuhn JG, Gerson SL, Johnson T, Smith L, Drengler RL, Campbell E, Weiss GR, Von Hff DD (2004): A randomized phase I and pharmacological trial of sequences of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea and Temozolomide in patients with advanced solid neoplasms. Clin Cancer Res 10(5), 1645-56

Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R, Rauch M, Brenner A, Rieckmann P, Schuth J (2007): Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. Neurology 68, 688

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. Clin Cancer Res 10, 1871-1874

Henke G, Kucinski T, Simon M, Herrlinger U (2006): Nebenwirkungen der Therapie von Hirntumoren. Onkologe 12, 546–555

Henson J. W (2006): Treatment of glioblastoma multiforme: a new standard. Arch Neurol 63(3), 337-41

Herholz K, Wienhard K, Heiss WD (1990): Validity of PET studies in brain tumors. Cerebrovasc Brain Metabol Rev 2(3), 240-65

Hermisson M, Klumpp A, Wick W, Wischhusen J, Nagel G, Roos W (2006): O6-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict Temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. J Neurochem 96, 766-76

Hickman MJ, Samson LD (1999): Role of DNA mismatch repair and p53 in signaling induction of apoptosis by alkylating agents. Proc Natl Acad Sci USA 96, 10764-9

Hobbs J, Nikiforova MN, Fardo DW, Bortoluzzi S, Cieply K, Hamilton RL, Horbinski C (2012): Paradoxical relationship between the degree of EGFR amplification and outcome in glioblastomas. J Surg Pathol 36(8), 1186-93

Hofer S, Roelcke U, Herrmann R (1999): Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters. Schweiz Med Wochenschr 129, 1332-41

Hottinger AF, Stupp R, Homicsko K (2014): Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme. Chin J Cancer 33 (1), 32-9

Hundsberger T, Koch D, Klimpe S, Schlegel U (2003): Temozolomid in der Behandlungmaligner Gliome. Akt Neurol 30, 184-187

Hundsberger T, Koch D, Urban PP, Weber M (2006): Tumorspezifische und symptomorientierte Therapie maligner Gliome. Z Palliativmed 7, 11-18

Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe; Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin 2013

Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, Nakai K, Akutsu H, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A (2010): Low peripheral lymphocyte count before focal radiotherapy plus concomitant temozolomide predicts severe lymphopenia during malignant glioma treatment. Neurol Med Chir 50(8), 638-44

Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, Hasegawa Y, Hara R (2014): Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88(4), 793-800

Jacobs AH, Dittmar C, Winkeler A, Garlip G, Heiss WD (2002): Molecular imaging of gliomas. Mol Imaging 1(4), 309-35

Jalali R, Basu A, Gupta T, Munshi A, Menon H, Sarin R, Goel A (2007): Encouraging experience of concomitant Temozolomide with radiotherapy followed by adjuvant Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: single institution experience. Br J Neurosurg 21(6), 583-7

Jeon HJ, Kong DS, Park KB, Lee JI, Park K, Kim JH, Kim ST, Lim do H, Kim WS, Nam DH (2009): Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant

temozolomide therapy for glioblastaomas: single-center experience. Clin Neurol Neurosurg 111(8), 679-82

Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Samardzic M, Antunovic V, Dagovic A, Aleksandrovic J (2004): Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2), 509-14

Jürgens A, Pels H, Schlegel U (2006): Neues zur Chemotherapie von Gliomen. Akt Neurol 33(6), 316-321

Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis L, Maraziotis T (1994): Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: A study with MIB-1 monoclonal antibody on archival material. Acta Neuropathol 87, 47-54

Karnofsky DA, Burchenal JH (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 196, 101-205

Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ (1987): Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. J. Neurosurg 66, 865-74

Kernohan J.W, Mbon R.F., Svien H.J., Adson A.W. (1949): A simplified classification of gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin 24, 71-75

Khasraw M, Bell D, Wheeler H (2009): Long-term use of temozolomide: could you use temozolomide safely for life in gliomas? J Clin Neurosci 16(6), 854-5

Kleihues P, Soylemezoglu F, Schäuble B, Scheihauer BW, Burger P (1995): Histopathology, classification and grading of gliomas. Glia 15, 211-21

Kleihues P, Cavenee WK (2000). Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press Lyon

Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Rühl U, Steingräber M, Niewald M, Staar S, Stuschke M, Becker G, Fischedick AR (2008): Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. Strahlenther Onkol 184(11), 572-9

Kostron H, Rössler K (2006): Neurochirurgische Therapie maligner Gliome. Wien Med Wochenschr 156(11–12), 338-341

Lamszus K, Kunkel P, Westphal M (2003): Invasion as limitation to antiangiogenic glioma therapy. Acta Neurochir 88, 169-177

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G (2002): The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. Radiother Oncol 64, 259-273

Lee JH, Jung TY, Jung S, Kim IY, Jang WY, Moon KS, Jeong EH (2013): Performance status during and after radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme. J Clin Neurosci 20(4), 503-8

Levin VA, Leibel SA und Gutin PH :Neoplasms of the central nervous system. DeVita VT JrHellman SRosenberg SAeds. CancerPrinciples and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia 1997

Li SW, Qiu XG, Chen BS, Zhang W, Ren H, Wang ZC, Jiang T (2009): Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. Chin Med J 122, 1245-9

Liu L, Markowitz S, Gerson SL (1996): Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea. Cancer Res 56(23), 5375-9

Louis DN (2007): The WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114(2), 97–109

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG (1990): Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8, 573-4

Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB (1990): Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and the CNS and the Commission on Cancer of the ACS. Clin Neurosurg 36, 347-353

Maldjian JA, Schulder M, Liu WC, Mun IK, Hirschorn D, Murthy R, Carmel P, Kalnin A (1997): Intraoperative Functional MRI using a RealTime Neurosurgical Navigation System, Computer Assisted Tomography. J Comput Assist Tomogr 21(6), 910-2

Malkoun N, Fotso MJ, Cartier L, Forest F, Auberdiac P, Chargari C, Thorin J, Pacaut Cet (2011): Benefit of a prolonged adjuvant treatment with temozolomide for the management of patients with glioblastoma. Cancer Radiother 15(3), 202-7

Malkoun N, Chargari C, Forest F, Fotso MJ, Cartier L (2012): Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. J Neurooncol 106, 127–133

Malmstroem A, Gronberg BH, Wiestler OD, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME2012): Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients agend over 60 years withglioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 13, 916-926

Mannas JP, Lightner DD, Defrates SR, Pittman T, Villano JL (2014): Long-term treatment with temozolomide in malignant glioma. J Clin Neurosci 21(1), 121-3

Martin S, Janouskova H, Dontenwill M (2012): Integrins and p53 pathways in glioblastoma resistance to temozolomide. Front Oncol 2, 157

Mehdorn HM, Stark A (2004): Maligne Gliome –operative Therapie. Onkologe 10, 19-22

Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Rasio D, Lanzetta G, Bozzao A, Osti MF, Salvati M, Valeriani M, Cantore GP (2009): Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. J Neurooncol 91(1), 95-100

Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, Asker C, Wiman K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2001): Deletion and Methylation in GeneticPathways to Glioblastomas, Brain Pathol 11, 159-168

National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE). 9-8-2006. URL: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcaev3.pdf, accessed November 9, 2009

Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peress N (1983): Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial astrocytic gliomas. Cancer 52, 550-4

Neyns B, Cordera S, Joosens E, Nader P (2008): Non-Hodgkin's lymphoma in patients with glioma treated with temozolomide. J Clin Oncol 26, 4518-4519

Neyns B, Tosoni A, Hwu WJ, Reardon DA (2010): Dose- dense temozolomide regimens. Cancer 116, 2868-77

Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S (2007): Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. J Neurosurg 106(4), 575-81

Ohgaki H, Kleihues P (2005): Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol 109, 93-108

Ohgaki H, Kleihues P (2009): Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. Cancer Sci 100(12), 2235-41

Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schüler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC (2004): Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res 64(19), 6892-9

Omuro A, Chan TA, Abrey LE, Khasraw M, Reiner AS, Kaley TJ, Deangelis LM, Lassman AB, Nolan CP, Gavrilovic IT (2013): Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. Neuro Oncol 15(2), 242-50

Park CK, Lee SH, Kim TM, Choi SH, Park SH, Heo DS, Kim IH, Jung HW (2013): The value of temozolomide in combination with radiotherapy during standard treatment for newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol 112(2), 277-83

Parney IF, Hao CH, Petruk KC (2000): Glioma immunology and immunotherapy. J Neurosurg 46(4), 778-792

Pegg AE (2000): Repair of O(6)-alkylguanine by alkyltransferases. Mutat Res 462(2-3), 83-100

Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD (2010): Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol 28(12), 2051-7

Poeck K, Hacke W: Hirntumoren.13. Auflage, Springer-Verlag, Heidelberg 1998

Prados MD, Chang SM, Butowski N, DeBoer R, Parvataneni R, Carliner H, Kabuubi P, Ayers-Ringler J, Rabbitt J, Page M (2009): Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. J Clin Oncol 27(4), 579-84

Preusser M, Haberler C, Hainfellner JA (2006): Malignant glioma: neuropathology and neurobiology. Wien med Wochenschr 156(11-12), 332-7

Riemenschneider MJ, Reifenberger G (2009): Molecular Neuropathology of Gliomas. J Mol Sci 10, 184-212

Roos WP, Batista LF, Naumann SC, Wick W, Weller M, Menck CF, Kaina B (2007): Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the Temozolomide-induced DNA lesion O6-methylguanine. Oncogene 26(2), 186-97

Roth JG, Elvidge AR (1960): Glioblastoma multiforme: a clinical survey. J Neurosurg 17, 736-50

Roth J: Hirntumoren. In: Berlit P (Hrsg.): Klinische Neurologie. 2. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 1999

Roth W, Weller M (1999): Chemotherapy and immunotherapy of malignant glioma: molecular mechanisms and clinical perspectives. Cell Mol Life Sci 56(5-6), 481-506

Saito K, Mukasa A, Narita Y, Tabei Y, Shinoura N, Shibui S, Saito N (2014): Toxicity and outcome of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a retrospective study. Neurol Med Chir 54(4), 272-9

Scherer HJ (1940): Cerebral astrocytomas and their derivatives. J Cancer 40, 159-99

Schiebe M, Ohneseit P, Hoffmann W, Meyermann R, Rodemann HP, Bamberg M (2003): Analysis of mdm2 and p53 gene alterations in glioblastomas and its correlation with clinical factors. J Neurooncol 49(3), 197-203

Schlegel U, Weller M, Westphal M: Neuroonkologie. 3. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart 2003

Schuhmacher M , Schulgen G: Methodik klinischer Studien. 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 2002

Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, Detti B, Buglione M, Sotti G, Krengli M, Maluta S, Parisi S, Bertoni F (2010): Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of italian Association of Radiation Oncology. Neurosurgery 67(2), 446-58

Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F, Wenz F, Thomé C, Tuettenberg J (2010): Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. J Cancer Res Clin Oncol 136(11), 1691-5

Shirai K, Suzuki Y, Okamoto M, Wakatsuki M, Noda SE, Takahashi T, Ishiuchi S, Hasegawa M, Nakazato Y, Nakano T (2010): Influence of histological subtype on survival after combined therapy of surgery and radiation in WHO grade 3 glioma. J Radiat Res 51(5), 589-94

Showalter T, Andrel J, Andrews D, Curran Jr W, Daskalakis C, Werner-Wasik M. Multifocal Glioblastoma Multiforme (2007): Prognostic Factors and Patterns of Progression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3):820-824

Silbergeld DL, Chicoine MR (1997): Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. J Neurosurg 86, 525-531

Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson J (1993): Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26, 239-44

SP Europe Essex Pharma: Fachinformation Temodal® Hartkapseln. Stand: Februar 2012

Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, Baig G, Goddard C, Gibson NW, Slack JA (1987): Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. Cancer Res 47(22), 5846-5852

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanelle F, Reulen HJ (2006): Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentr phase III trial. Lancet Oncol 7, 392-401

Stummer W, Meinel T, Ewelt C, Martus P, Jakobs O, Felsberg J, Reifenberger G (2012): Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. J Neurooncol 108(1), 89-97

Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R (2002): Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide followed by Adjuvant Temozolomide. J Clin Oncol 20(5), 1375-82

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U (2005a): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352(10), 987-996

Stupp R, Hegi M, van den Bent M, Mason W, Weller M, Mirimanoff R, Cairncross J (2005b): Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. The Oncologist 11, 165

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K (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 Oncology 10(5), 459–66

Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PM, Grabenbauer GG, Ochsenbein AF, Simon M, Dietrich PY (2010): Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol 28(16), 2712-8

Su YW, Chang MC, Chiang MF, Hsieh RK (2005): Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. J Neurooncol 71, 315-318

Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (1998): PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol 57, 684-689

Van Genugten JA, Leffers P, Baumert BG, Tjon-A-Fat H, Twijnstra A (2010): Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. J Neurooncol 96(2), 249-57

Vertosick FT, Selker RG, Arena VC (1991): Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurgn 28, 496-501

Walker MD, Strike TA, Sheline GE (1979): An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5(10), 1725-31

Wang X, Chen JX, Liu YH, You C, Mao Q (2013): Mutant TP53 enhances the resistance of glioblastoma cells to temozolomide by up-regulating O(6)-methylguanine DNA-methyltransferase. Neurol Sci 34(8), 1421-8

Wedding U und Höffken K: Funktioneller Status, In: Höffken K, Kolb G, Wedding U (Hrsg.): Geriatrische Onkologie, 1. Auflage, Springer Verlag , Berlin 2002

Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D, Herrlinger U, Gorlia T, Bähr O, Meyermann R, Bamberg M, Tatagiba M, von Deimling A (2010): Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(3), 670-6

Weller M (2008): Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen. Nervenarzt 79, 231-241

Wen PY, Kesari S (2008): Malignant Gliomas in Adults. N Engl J Med 359, 1850

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA , Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB (2010): Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 28(11): 1963-72

Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ (2017): Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. J Clin Oncol. 20;35(21):2439-2449

Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, Hauck W, Beverly M, Downes BM, Leeper D,David Andrews D, Corn B.Walter J, Curran WJ (1999): Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(2), 299-304

Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E (2006): Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicentre conrolled trial. Acta Neurochir 148, 269-275

Wick W, Tonn C, Weller M: Primäre intrakranielle und spinale Tumoren. In: Brandt T, Diener HC, Gerloff C (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 6. Auflage; Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2003

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(22), 3357-61

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M (2012): NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus

radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13(7), 707-15

Yaneva MP, Semerdjieva ML, Radev LR, Vlaikova MI (2010): Postoperative chemo-radiotherapy with temodal in patients with glioblastoma multiforme-survival rates and prognostic factors. Folia Med 52(1), 26-33

Yang P, Wang Y, Peng X, You G, Zhang W, Yan W, Bao Z, Wang Y, Qiu X, Jiang T (2013): Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution. J Neurooncol 113(2), 259-66

Yin AA, Cai S, Dong Y, Zhang LH, Liu BL, Cheng JX, Zhang X (2014): A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. J Neurooncol 116(2), 315-24

Yip S, Miao J, Cahill DP, Iafrate AJ, Aldape K, Nutt CL, Louis DN (2009): MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. Clin Cancer Res 15(14), 4622-9

Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W (2000): A phase II study of Temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Brit J Cancer 83(5), 588-593

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch Med Wochschr 131(1), 42-44

Lebenslauf

Ich, Julia Karges, wurde als erste Tochter von Hans-Jürgen Karges und Elke Karges, geb. Walter, am 26.10.1984 in Eschwege geboren.
Nach der Einschulung 1990 in die Grundschule Ringgau-Röhrda wechselte ich 1994 auf das Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Eschwege, um im Anschluss daran von 2000 bis 2003 das Oberstufengymnasium Eschwege zu besuchen und die allgemeine Hochschulreife zu erlangen.
2004 erfolgte dann meine Immatrikulation für das Zahnmedizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen, wo ich 2009 das Staatsexamen ablegte und meine Approbation zur Zahnärztin erhielt.
Im Anschluss absolvierte ich meine Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis von Dr. Reuffurth in Eschwege, weitere 3 Jahre arbeitete ich in der Praxis von Herrn Dr. Riehl in Wabern zahnärztlich, um mich ab 2014 meiner Weiterbildung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie in der Praxis von Frau Dr. Albus in Eschwege sowie von Herrn Dr. Gebhardt in Bad-Wildungen zu widmen.
Im Januar 2017 absolvierte ich meine Fachzahnarztprüfung zur Kieferothopädin erfolgreich. Seit Februar 2017 arbeite ich als angestellte Kieferorthopädin in der oralchirurgischen Praxis Dres. Mayer und Ritzmann in Eschwege.