

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

---

Einfluss der adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid auf die Zeit bis  
zum Tumorrezidiv bei Patienten mit Glioblastom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Josefin Grabert

aus  
Berlin

Göttingen, 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. habil. F. Stockhammer

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. habil. Tobias Pukrop

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
1.1. FRAGESTELLUNG UND ZIEL .....	4
1.2. GLIOBLASTOMA MULTIFORME .....	4
1.2.1. Diagnostik.....	5
1.2.1.1. Primärdiagnostik.....	5
1.2.1.2. Verlaufsdiagnostik.....	6
1.3. KONZEPTE IN DER THERAPIE DES GLIOBLASTOMS .....	7
1.3.1. Neurochirurgie .....	8
1.3.2. Radiotherapie.....	10
1.3.3. Chemotherapie.....	10
1.3.3.1. Temozolomid .....	10
1.3.3.2. Rezidivtherapie.....	12
1.4. ENDPUNKTE .....	12
1.5. RATIONALE FÜR DIE DAUER DER ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE.....	13
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>14</b>
2.1. PATIENTENDATEN .....	14
2.1.1. Rostocker Kollektiv.....	15
2.1.2. Berliner Kollektiv.....	16
2.2. METHODEN .....	17
2.2.1. Resektionsstatus .....	17
2.2.2. Endpunkte.....	17
2.2.3. Progressbeurteilung.....	18
2.3. STATISTISCHE ANALYSE.....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>18</b>
3.1. PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN.....	18
3.2. GESAMTÜBERLEBEN .....	19
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>20</b>
4.1. INTENTION DER STUDIE.....	21
4.1.1. Akademische Relevanz der Studie.....	21
4.1.2. Klinische Relevanz der Studie .....	23
4.2. DISKUSSION DER METHODE .....	24
4.2.1. Limitierungen der Durchführung.....	24
4.2.2. Limitierungen der Patientenkollektive .....	25
4.2.2.1. Gliosarkome.....	25
4.2.2.2. bias der Patienten .....	26
4.2.3. Limitierungen der Progressbeurteilung .....	28
4.2.4. Limitierungen der Endpunkte.....	31
4.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	33
4.4. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE .....	34
4.4.1. O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-methyltransferase.....	34
4.4.2. Rationale für die Dauer der Chemotherapie.....	36
4.4.3. Zyklische Chemotherapiekonzepte in der Onkologie.....	37
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>39</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>41</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Fragestellung und Ziel

Das Glioblastoma multiforme hat mit der Zulassung des Temozolomid einen seit Jahren bestehenden Therapiestandard: die maximal mögliche Tumorresektion gefolgt von kombinierter Radiochemotherapie sowie adjuvanter Temozolomid-Therapie (Stupp et al., 2005). Nichtsdestotrotz beträgt die mittlere Überlebenszeit lediglich 15 Monate, so dass weiterhin intensiv an einer Therapieoptimierung gearbeitet wird (Stupp et al., 2009).

In vielen neurochirurgischen Kliniken wurde inzwischen dazu übergegangen, die Applikation von Temozolomid über das Stupp-Protokoll hinaus fortzusetzen. Dies liegt sicherlich in der Hoffnung einer weiteren Reduktion der Tumorzellzahl begründet, die bei guter Verträglichkeit das absehbare Rezidiv hinauszögert. Diese Anwendung ist bisher jedoch *off-label* und ein klinischer Effekt nicht nachgewiesen.

In der vorliegenden Studie wurden diese beiden Therapiekonzepte hinsichtlich ihres Effektes auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben untersucht.

### 1.2. Glioblastoma multiforme

Das Glioblastoma multiforme ist ein neuroepithelialer primärer Hirntumor astrozytären Ursprungs. Nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems wird das Glioblastom als Grad-IV-Tumor eingestuft (Louis et al., 2007).

Unter den hirneigenen Tumoren ist das Glioblastom mit etwa 15% nicht nur der häufigste Hirntumor, sondern auch die Entität mit der geringsten Lebenserwartung (Louis et al., 2007). Trotz adäquater Therapie beträgt das mediane Überleben lediglich 15 Monate (Stupp et al., 2005).

Das Glioblastom ist histologisch durch seine Heterogenität mit pleomorphen Astrozyten, Kernatypien, zentralen Nekrosen und Neoangiogenese gekennzeichnet (Louis et al., 2007). Die pathognomonischen strichförmigen Nekrosen, wahrscheinlich Resultat eines Substratmangels und Ischämie bei hoher Proliferationsrate des Tumors (Louis, 2006), bedingen die typische Kontrastmittelaufnahme in der Magnetresonanztomographie (MRT) und stellen darüber hinaus einen wichtigen prognostischen Faktor dar (Lacroix et al., 2011; Hammoud et al., 1996).

Zwei histologische Varianten des Glioblastoms sind das Gliosarkom und das Riesenzellglioblastom (Louis et al., 2007).

### 1.2.1. Diagnostik

Glioblastome präsentieren sich klinisch, wie viele andere intrakranielle Raumforderungen auch, mit Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen oder fokalen neurologischen Defiziten. Das weitere diagnostische Vorgehen beruht dann hauptsächlich auf der Bildgebung mittels MRT.

#### 1.2.1.1. Primärdiagnostik

Der Vorteil der MRT gegenüber der Computertomographie (CT) ergibt sich vor allem aus dem hohen Weichteilkontrast sowie der Möglichkeit, in verschiedenen Sequenzen unterschiedliche Merkmale hervorzuheben (Schlegel et al., 2003).

In der nativen T2-Wichtung stellt sich das Glioblastom als Raumforderung mit einem hyperintensiven Zentrum, einem intermediären iso- bis hypointensen Areal und einem hyperintensiven Saum dar. Diese repräsentieren das nekrotische Zentrum, den soliden Tumor sowie das perifokale Ödem (Jansen et al., 2008). Im Kontrastmittel-MRT zeigt sich in der T1-Wichtung ein hypointenses Areal, das von einem girlandenartigen hyperintensiven Saum umgeben ist (Schlegel et al., 2003).

Zur besseren Beurteilung des perifokalen Ödems kommen spezielle Sequenzen zum Einsatz. In der *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)-Sequenz wird das Signal des Liquors nahezu vollständig supprimiert, so dass sich nur Wasser im Sinne eines Ödems darstellt. Darüber hinaus vermag man mit der diffusionsgewichteten Sequenz freie von gebundener Flüssigkeit zu unterscheiden. Insbesondere damit lässt sich die maximale Ausdehnung des Ödems erfassen, das sich deutlich hyperintens zeigt (Jansen et al., 2008). Differentialdiagnostisch müssen Abszesse, Metastasen und primäre ZNS-Lymphome abgegrenzt werden (Schlegel et al., 2003). Hirnabszesse weisen ebenso wie Glioblastome in der kontrastmittelgestützten MRT ein ringförmiges Enhancement auf, welches aber scharf begrenzt ist. Eindeutiger wird die Differenzierung in der Diffusionswichtung: während sich Abszesse zentral eher hypointens zeigen, sind Glioblastome (aber auch Metastasen) zentral eher hyperintens (Jansen et al., 2008). Im Gegensatz dazu präsentiert sich das primäre ZNS-Lymphom mit einer inhomogenen, den soliden Anteil repräsentierenden, Kontrastmittelanreicherung (Jansen et al., 2008). Diagnostik der Wahl ist jedoch eine dynamische Perfusionsaufnahme, da Glioblastome im Vergleich zu

Lymphomen ein signifikant vermehrtes cerebrales Blutvolumen (CBV) aufweisen (Schramm et al., 2010).

#### 1.2.1.2. Verlaufsdagnostik

Die MRT hat jedoch auch klare Limitierungen.

Während sich die MRT in der Erstdiagnostik als sehr zuverlässig erwiesen hat, zeigen sich die Limitierungen vor allem im Rahmen der Verlaufskontrollen. Die Kontrastmittelanreicherung unterliegt verschiedenen Einflüssen, Therapieeffekte können nicht eindeutig von einem Progress abgegrenzt werden und die Ausdehnung des Tumors durch nicht Kontrastmittel aufnehmende Areale wird unterschätzt (Wen et al., 2010). Daher werden zunehmend neuere Sequenzen, die sich vor allem auf die cerebrale Perfusion konzentrieren, eingesetzt. Dieser Methodik liegt die Annahme zu Grunde, dass ein echter Progress durch die Neovaskularisation im Verhältnis mehr perfundiert wird als beispielsweise eine aktinische Schrankenstörung (Hu et al., 2009).

An Bedeutung in der Basisdiagnostik gewinnt auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bei der radiomarkierte Tracer im Tumor metabolisiert werden. Damit werden funktionelle Prozesse darstellbar, während die räumliche Auflösung etwas geringer ist. Die PET hat ihren Wert also vor allem in Kombination mit einer CT oder MRT (Schlegel et al., 2003). Ein in der Hirntumordiagnostik gängiger Tracer ist O-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET), der den Aminosäuremetabolismus darstellt. Im Gegensatz zum <sup>18</sup>F-Fluoro-Desoxy-Glucose (<sup>18</sup>F-FDG) hat das FET-PET eine höhere Sensitivität für maligne Gliome (Pauleit et al., 2009). Eine Erklärung dafür ist, dass die FET-Aufnahme positiv mit dem Ausmaß an Neovaskularisationen zu korrelieren scheint (Stockhammer et al., 2008). Darüber hinaus ist bekannt, dass FDG auch in normalem Gehirngewebe metabolisiert wird (Pauleit et al., 2009).

Neuere Marker sind <sup>18</sup>F-fluoromisonidazol (FMISO) und 3-deoxy-3-<sup>18</sup>F-fluorothymidin (FLT) zur Abbildung von hypoxischen Arealen und proliferativer Aktivität. Die PET erleichtert somit nicht nur die Differenzierung zwischen Tumorproliferation und Pseudoprogession, sondern auch die Ausdehnung nicht kontrastmittel-aufnehmender Tumorareale (Gerstner & Batchelor, 2010).

Bei etwa einem Drittel der Glioblastompatienten, die eine konkomitante Radiotherapie erhalten, tritt die sogenannte Pseudoprogession auf (Gerstner et al., 2009). Diese vermehrte Kontrastanreicherung um die Resektionshöhle kann mit einem Hirnödem

und klinischer Verschlechterung einhergehen, ist aber nicht durch Tumoraktivität bedingt (Brandsma & van den Bent, 2009). Als Ursache wird eine aktinische oder medikamentös bedingte Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke diskutiert (Wen et al., 2010).

Die Pseudoproggression hinreichend von einer echten Progression zu differenzieren ist nicht nur für das therapeutische Konzept relevant, sondern ist auch maßgeblich, um klinische Studien hinsichtlich der Auswertung des progressionsfreien Intervalls (PFS) nicht zu verfälschen. Sowohl für die adäquate Diagnostik der echten als auch der Pseudoproggression ist eine frühe postoperative MRT-Aufnahme grundlegend. Darin können Kontrastmittelanreicherungen, die postoperativ durch Wundheilung, Gliose oder Ischämie bedingt sind, dargestellt werden und dienen als Vergleich für weitere Verlaufskontrollen (Gerstner & Batchelor, 2010). Unter der Annahme, dass ein echter Progress im Gegensatz zur Pseudoproggression vermehrt perfundiert ist, werden MRT-Wichtungen eingesetzt, die das cerebrale Blutvolumen darstellen (Gerstner & Batchelor, 2010).

Der Goldstandard in der Sicherung der Verdachtsdiagnose auf Basis der bildgebenden Diagnostik bleibt die histologische Untersuchung (Schlegel et al., 2003). Im Rahmen einer chirurgischen Rezidivtherapie lässt sich zwar unkompliziert Material gewinnen, jedoch ist die histologische Aussagefähigkeit begrenzt, da der nekrotische Anteil überwiegen kann und auch viel Material im Rahmen der Resektion verloren gehen könnte.

Ist eine Resektion nicht durchführbar, kann eine stereotaktische Biopsie erfolgen (Schlegel et al., 2003). Inzwischen gilt jedoch auch das FET-PET als zuverlässige Methode zur Differentialdiagnostik zwischen echtem Rezidiv und Pseudoproggression (Chen, 2007).

### **1.3. Konzepte in der Therapie des Glioblastoms**

Im Gegensatz zu den meisten anderen malignen Gliomen hat sich in der Primärtherapie des Glioblastoms ein Standard abgezeichnet, der neben der maximal tolerablen chirurgischen Resektion eine Radiatio mit konkomitantem Temozolomid sowie eine adjuvante zyklische Temozolomid-Therapie umfasst (Stupp et al., 2005; Stummer & Kamp, 2009).

### 1.3.1. Neurochirurgie

Obwohl die Tumorsektion eine palliative Maßnahme darstellt und auch mit operationsbedingten Komplikationen verbunden sein kann, wird eine maximal mögliche Resektion angestrebt (Stummer & Kamp, 2009). Dass eine neurochirurgische Therapie des Glioblastoms nach aktueller Datenlage nicht kurativ sein kann, liegt in dessen infiltrativer Natur, die eine Resektion des gesamten Tumors nicht möglich macht. Damit ist das Auftreten des Rezidivs unvermeidlich.

Trotz des Ziels einer maximal möglichen Resektion muss verhindert werden, dass dem Patienten durch die Operation ein neues neurologisches Defizit hinzugefügt wird. Dies hat insofern prognostische Relevanz, als dass der Beginn einer adjuvanten Therapie nach dem Stupp-Protokoll auch vom klinischen Zustand des Patienten abhängt (Stupp et al., 2005; Duffau, 2011). Dank elektrophysiologischem Monitoring und Wachkraniotomien können neurologische Defizite bei maximaler Resektion minimiert werden, und Tumoren in der Nähe eloquenter Areale werden besser zugänglich (Duffau, 2011). Unter dieser Prämisse gelten Schmetterlingsgliome, Glioblastome des Hirnstamms und über eine Hemisphäre ausgedehnte Prozesse (Gliomatose) als nicht operabel (Schlegel et al., 2003).

Der Terminus der maximalen Resektion bezieht sich immer auf die Kontrastmittel aufnehmenden Areale in der MRT. Damit kann das Ausmaß der Resektion erst nach der Operation beurteilt werden, wobei Methoden wie Neuronavigation und intraoperatives MRT die intraoperative Abschätzung verbessern (Mehdorn et al., 2011). Darüber hinaus muss bedacht werden, dass die Kontrastmittel aufnehmende Fläche nicht exakt der Tumorausdehnung entspricht, sondern verschiedenen Einflüssen unterliegt (Reardon et al., 2011).

Die klinische Relevanz einer chirurgischen Therapie ist inzwischen durch Studien belegt. So konnten Pichlmeier et al. in einer multivariaten Analyse zeigen, dass eine komplette Resektion das Gesamtüberleben im Vergleich zur subtotalen Resektion signifikant verlängert. Je nach Subgruppen-Analyse betrug der Überlebensvorteil 4,8 und 3,3 Monate, wobei die Subgruppen nach prognostischen Faktoren wie Alter, KPS und neurologischem Defizit aufgeteilt wurden (Pichlmeier et al., 2008). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Resektion einen positiven Einfluss auf die Prognose hat, wenn die Resektion mehr als 98% des Tumors erfasst. In dieser Studie betrug der

Überlebensvorteil 4,2 Monate für alle Patienten; nach multivariater Analyse, die Alter, KPS und Nekrosen in der Bildgebung als prognostische Faktoren einbezog, ergab sich ein deutlicherer Überlebensvorteil für jene Patienten mit besseren prognostischen Faktoren (Lacroix et al., 2011). Auf dieser Grundlage ist man im klinischen Alltag dazu übergegangen Glioblastome in der Regel nur dann zu operieren, wenn eine komplette Resektion möglich ist. Davon ausgeschlossen sind vital bedrohliche Fälle, bei denen es lediglich um eine Reduktion des raumfordernden Effektes geht. In diesem Fall sind auch subtotale Resektionen prognostisch günstig (Kreth et al., 1999).

Das eigentliche Problem liegt in der infiltrativen Natur des Glioblastoms, durch die eine totale Exstirpation per Definition nicht möglich ist. Bei makroskopisch kompletter Resektion im Sinne der Resektion des Kontrastmittel aufnehmenden Areals erreicht man lediglich eine Zytoreduktion. Dies macht eine adjuvante Therapie unabdingbar. Die Resektion bringt jedoch klare Vorteile. Während der Operation gewinnt man Gewebe für die histologische Diagnose, die die Rationale für die adjuvante Therapie darstellt. Gleichzeitig findet eine Reduktion des raumfordernden Effektes sowie der Symptome statt, und es wird eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht (Pichlmeier et al., 2008).

Um das Resektionsausmaß zu optimieren, werden zunehmend intraoperative Darstellungsverfahren eingesetzt. Dazu zählt auch die Fluoreszenzdarstellung mit 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA). 5-ALA ist die Ausgangssubstanz in der Häm-Biosynthese und wird nach präoperativer Applikation zu Protoporphyrin-IX metabolisiert. Dieses akkumuliert in malignen Gliomzellen, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Die Grundlagen dieser Anreicherung sind noch nicht umfassend geklärt, es wird jedoch die verminderte Expression von Enzymen in neoplastischen Zellen diskutiert, die das Protoporphyrin-IX normalerweise umsetzen (Hefti et al., 2010). Damit sind auch tumorinfiltrierte Bereiche darstellbar, die im MRT kein Kontrastmittel mehr anreichern (Stockhammer et al., 2009). Eine radikalere Resektion birgt das Risiko neuer neurologischer Defizite. Tatsächlich kommt es früh postoperativ unter Fluoreszenzchirurgie vermehrt zu neurologischen Defiziten, die jedoch regredient sind, so dass sich nach sechs Wochen kein signifikanter Unterschied in der Morbidität nachweisen lässt (Stummer et al., 2006).

### **1.3.2. Radiotherapie**

Bereits 1978 konnte die Überlegenheit der postoperativen Radiotherapie gegenüber der alleinigen adjuvanten Chemotherapie oder supportiven Maßnahmen in einer Studie von Walker et al. belegt werden. Die Radiotherapie verlängerte das mediane Überleben von 17 auf 37,5 Wochen (Walker et al., 1978). Die anfängliche Ganzhirnbestrahlung wurde zu Gunsten der fokalen Bestrahlung mit Sicherheitssaum verlassen, da sie keinen Überlebensvorteil erbrachte und Rezidive hauptsächlich in einem 2cm-Radius auftraten (Shapiro et al., 1989).

Spätestens seit der Studie von Stupp et al. wird mit einer Gesamtdosis von 60Gy in fraktionierten Einzeldosen von 2Gy an fünf Tagen die Woche für durchschnittlich sechs Wochen eine konkomitante Radiotherapie durchgeführt (Stupp et al., 2005). Man geht davon aus, dass der zytotoxische radiogene Effekt dabei durch die konkomitante Applikation von Temozolomid verstärkt wird. Die Mechanismen sind weiter Gegenstand der Forschung; es wird vermutet, dass Temozolomid die Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen fördert oder DNA-Reparaturmechanismen alteriert. Beides führt zur Apoptose (Chakravarti et al., 2006).

Versuche, die Fraktionierung zu modulieren zeigten in der Vergangenheit kaum signifikante Vorteile in der Primärtherapie (Buatti et al., 2008). Eine Ausnahme stellt die Hypofraktionierung dar. Bei Patienten über 65 Jahre und schlechtem Karnofsky-Performance-Score stellt die hypofraktionierte Radiotherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom als alleinige adjuvante Therapie eine Alternative dar, die die Behandlungsdauer verkürzt. Sie ist der adjuvanten alleinigen Temozolomid-Therapie vergleichbar, aber mit einer deutlich besseren Lebensqualität verbunden (Malmström et al., 2012; Wick et al., 2012).

### **1.3.3. Chemotherapie**

#### **1.3.3.1. Temozolomid**

Das Alkylans Temozolomid gilt als Medikament der ersten Wahl in der systemischen, adjuvanten Glioblastomtherapie. Nachdem Stupp et al. in einer randomisierten, prospektiven Studie zeigten, dass Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nicht nur das progressionsfreie (6,9 vs. 5,0 Monate), sondern auch das

gesamte Überleben (14,6 vs. 12,1 Monate) verlängert, gilt die konkomitante und adjuvante Applikation als Standard. Die konkomitante Therapie umfasst die fraktionierte Bestrahlung an 5 von 7 Tagen bis zu einer Gesamtdosis von 60Gy sowie die kontinuierliche parallele Einnahme von niedrig dosiertem Temozolomid (75mg/m<sup>2</sup> KOF) für die Zeit der Strahlentherapie. Anschließend erfolgt die adjuvante Therapie mit höher dosiertem Temozolomid (150-200mg/m<sup>2</sup> KOF) zyklisch an 5 von 28 Tagen für 6 Zyklen (Stupp et al., 2005).

Die zytotoxische Wirkung von Temozolomid beruht auf DNA-Alkylierung, die zur Apoptose führt (Hegi et al., 2008). Oral eingenommen, wird Temozolomid schnell absorbiert und spontan in den aktiven Metaboliten Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid (MTIC) konvertiert (Brada et al., 1999). Hauptsächlich entstehen durch die Alkylierung N<sup>7</sup>-Methylguanin und N<sup>3</sup>-Methyladenin, die aber durch Basenexzision suffizient repariert werden. Die Methylierung am O<sup>6</sup> des Guanins betrifft zwar nur 5 - 10% der Fälle, bedingt aber die eigentliche Zytotoxizität des Temozolomids (Hegi et al., 2008). Das O<sup>6</sup>-Methylguanin führt zu einer Basenfehlpaarung und aktiviert damit das *mismatch-repair*-System. Dieses repariert die Fehlpaarung im Tochterstrang, belässt aber die Methylierung am Mutterstrang, die über mehrere Replikationszyklen zur Apoptose führt (Gerson, 2004).

Als prädiktiver Faktor für die Temozolomid-Chemotherapie gilt der O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-methyltransferase (MGMT)-Promotorstatus (Hegi et al., 2005). MGMT ist ein solitär fungierendes DNA-Reparaturprotein, das an DNA gebundene Alkylreste entfernt (Gerson, 2004). Die Expression des Proteins ist abhängig vom Methylierungsstatus des Promotors. Liegt eine Promotorhypermethylierung vor, wird durch eine veränderte Chromatinstruktur die Bindung von Transkriptionsfaktoren verhindert und damit die MGMT-Expression herunter reguliert (von Deimling et al., 2011). Alkylreste, beispielsweise durch Chemotherapie, werden nicht entfernt, es kommt zu DNA-Schäden und Apoptose. Mit dieser Hypothese wird die Assoziation zwischen MGMT-Promotorhypermethylierung und längerem Gesamtüberleben unter Temozolomid-Therapie erklärt (Hegi et al., 2005).

Im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika ist Temozolomid gut verträglich und hat ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Übelkeit sowie Myelosuppression mit dem Risiko für opportunistische Infektionen stehen im Vordergrund, führen aber nur selten zu Therapieabbrüchen (Stupp et al., 2005).

### 1.3.3.2. Rezidivtherapie

In der Rezidivtherapie haben sich verschiedene Konzepte etabliert. Dazu zählen verschiedene dosis- und zyklusintensivierte Temozolomid-Schemata. Grundlegend ist die Annahme, dass MGMT durch einen Überschuss an Substrat depletiert wird und die alkylierende Chemotherapie so auch ohne MGMT-Promotorhypermethylierung effektiv ist (Hegi et al., 2008). Bisher ist jedoch noch unklar, ob die insgesamt applizierte Dosis oder die kontinuierliche Zufuhr von Temozolomid entscheidend für den Therapieeffekt ist. Für beide Theorien gibt es unterstützende Studien (Preusser et al., 2011).

Darüber hinaus kommen, sowohl als Alternative zum Temozolomid als auch in der Rezidivtherapie, Chemotherapeutika mit anderen Angriffspunkten zur Anwendung (siehe Tabelle) (Stupp et al., 2007; Brada et al., 2010).

<b>Chemotherapie</b>	<b>Angriffspunkt</b>
<b>PCV (Procarbazin, Lomustin, Vincristin)</b>	Alkylierung, Mitosehemmung
<b>Bevacizumab</b>	monoklonaler VEGF-Antikörper
<b>Cilengitid</b>	Integrin-Inhibition
<b>Gefitinib / Erlotinib</b>	EGFR-Inhibition
<b>Enzastaurin</b>	Proteinkinase-C-Inhibition

Tabelle 1: Therapieansätze für rezidivierende Glioblastome

### 1.4. Endpunkte

Zur Beurteilung von Studien gibt es verschiedene Endpunkte. In der Neuroonkologie finden vor allem das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) Anwendung.

Der „Goldstandard“ ist das Gesamtüberleben. Mit dem Tod des Patienten liegt ein eindeutiges und objektiv fassbares Ereignis vor, das als Endpunkt auswertbar und vergleichbar ist. Bei schnell progredienten, letalen Erkrankungen wie dem Glioblastom ist die Auswertung des Gesamtüberlebens außerdem mit einer vertretbaren Studienlänge vereinbar.

Soll die Effektivität einer bestimmten Therapie nachgewiesen werden, so weist das Gesamtüberleben als Endpunkt jedoch deutliche Limitierungen auf. Im Sinne multimodaler Therapiekonzepte des Glioblastoms und durch die Aggressivität erhält ein Patient in der Regel mehr als nur eine Therapie. Somit kann aus dem Gesamtüberleben nicht uneingeschränkt auf die Effizienz der zu beurteilenden Therapie geschlossen werden.

Das Gesamtüberleben unterliegt noch weiteren, allgemeinen Einflüssen. Durch die Entwicklung besserer diagnostischer Methoden sowie modernerer Therapiemöglichkeiten (schonendere Operationen), steigt die Lebenserwartung trotz insgesamt schlechter Diagnose an. Dies ist für die einzelne Studie keine Limitierung, jedoch kann es im Vergleich mit bereits älteren Studien zu einer Fehleinschätzung der Ergebnisse kommen.

Das progressionsfreie Überleben ist bei Erkrankungen mit früher und hoher Rezidivwahrscheinlichkeit von Nutzen. Auch wenn das Gesamtüberleben bei Glioblastomen derzeit relativ gering ist, so hat das PFS den Vorteil, dass es in der Regel früher eintritt und die Studiendauer verkürzt. Außerdem scheint das PFS mit dem Gesamtüberleben zu korrelieren (Reardon et al., 2011).

Ein weiterer Vorteil ist, dass das PFS die Evaluation einer bestimmten Therapie zuverlässig ermöglicht, da bis zum Progress in der Regel keine weiteren Therapien eingesetzt werden. Damit kommt es nicht zu Effektüberlagerungen wie beim Gesamtüberleben.

Eine Einschränkung in der Anwendung des PFS entsteht durch den *evaluation time bias* (Reardon et al., 2011). Der Diagnosezeitpunkt eines Progresses hängt maßgeblich von Zeitpunkt und Regelmäßigkeit bildgebender Kontrolluntersuchungen ab. Das PFS wird umso aussagekräftiger, je kleiner die Untersuchungsintervalle sind. Andersherum kann bei selteneren Kontrollen ein besseres PFS vorgetäuscht werden. Um diesem Effekt entgegenzuwirken, wird vermehrt das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) angewandt (Reardon et al., 2011). Damit gibt es einen standardisierten Kontrolltermin, der den *bias* an sich nicht verbessert, aber das PFS vergleichbar macht. Voraussetzung dafür ist jedoch eine exakte zeitliche Einhaltung der MRT-Kontrollen.

### 1.5. Rationale für die Dauer der adjuvanten Chemotherapie

Die ersten klinischen Studien über Temozolomid wurden bereits in den 1990er Jahren an verschiedenen rezidivierenden und therapierefraktären Tumoren, unter anderem malignen Melanomen, Gliomen und Lymphomen, durchgeführt (Friedman et al., 2000). In der Phase-I-Studie von Newlands et al. wurde an einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen therapierefraktären Tumoren, vorrangig malignen Melanomen, die zyklische Temozolomid-Applikation an 5 von 28 Tagen eingeführt. Die Anzahl variierte

dabei zwischen einem und neun Zyklen. Die zyklische Anwendung zeigte sich nicht nur verträglich, sondern auch vielversprechend in der Wirkung (Newlands et al., 1992). In den folgenden Studien 2002 und 2005 von Stupp et al. sollte vor allem die Toxizität der konkomitanten und adjuvanten Temozolomid-Therapie überprüft werden, gleichzeitig wurden aber auch sechs Zyklen als adjuvante Therapie festgelegt (Stupp et al., 2002; Stupp et al., 2005).

Obwohl sich die sechsmonatige adjuvante Therapie auf Grund der Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie durchgesetzt hat (Stupp et al., 2005), so liegt ihr doch keine klinische Studie zu Grunde, die die Dauer begründet.

Die Argumentation für eine prolongierte adjuvante Therapie beruht vor allem auf der Invasivität und praktisch hundertprozentigen Rezidivwahrscheinlichkeit des Glioblastoms. Man geht davon aus, dass trotz radikaler Resektion und adjuvanter multimodaler Therapie weiterhin Tumorzellen persistieren, die das Rezidiv bedingen. Diese zu kontrollieren und das Rezidiv zu verzögern ist Ziel der prolongierten Therapie (Malkoun et al., 2012).

Für die Anwendung des Temozolomids nach dem Stupp-Protokoll mit sechs adjuvanten Zyklen (Stupp et al., 2005) spricht neben ökonomischen Gründen die Tatsache, dass die prolongierte Therapie für Glioblastome gar nicht zugelassen ist. Darüber hinaus stellt eine kürzere Chemotherapie eine geringere Belastung für den Patienten dar.

Temozolomid hat auch in der prolongierten Applikation ein akzeptables Nebenwirkungsprofil: in einer Studie von Hau et al. traten nach Applikation von mindestens 12 Zyklen Temozolomid nur in 7% Leukopenien und in 10% Thrombopenien auf. Chemotherapie-assoziierte Infektionen kamen nur zu 1% vor (Hau et al., 2007). Trotz dieser geringen Inzidenzen bleibt das Risiko für Komplikationen bestehen, und es gilt diese so gering wie möglich zu halten.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patientendaten**

Zur Untersuchung des Einflusses der Dauer der adjuvanten Therapie mit Temozolomid auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben wurde eine retrospektive Analyse an Patienten aus zwei Kliniken, Universitätsmedizin Rostock sowie Charité Berlin, in der Zeit von 2004 bis 2010 durchgeführt.

An der Universitätsmedizin Rostock ist die adjuvante Temozolomid-Therapie nach dem Stupp-Protokoll (6 adjuvante Zyklen) intendiert (Stupp et al., 2005). Dem gegenüber verfolgt die Berliner Charité das Konzept der prolongierten adjuvanten Temozolomid-Therapie, nach dem Temozolomid zyklisch verabreicht wird, bis es auf Grund eines Rezidivs oder wegen Toxizität abgebrochen werden muss.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die nach einer Resektion oder Biopsie eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid sowie adjuvant genau beziehungsweise mindestens 6 Zyklen Temozolomid erhalten haben und nach Abschluss des 6. Zyklus Temozolomid im MRT keinen Anhalt für ein Rezidiv zeigten. Dabei gilt der Tag, an dem der siebte Zyklus Temozolomid gegeben wurde beziehungsweise wäre, als Stichtag. An oder nach diesem Tag aufgetretene klinische oder radiologische Progressionen wurden als Rezidiv gewertet.

Die Therapie entsprach dem Stupp-Protokoll, nach dem eine fraktionierte Radiatio an 5 von 7 Tagen für 6 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 60Gy bei Einzeldosen von 1,8-2,0Gy durchgeführt wird. Begleitend wurde täglich Temozolomid ( $75\text{mg}/\text{m}^2$  KOF) appliziert. Die adjuvante Temozolomid-Therapie erfolgte zyklisch an 5 von 28 Tagen mit einer Dosis von  $150\text{-}200\text{mg} / \text{m}^2$  Körperoberfläche (Stupp et al., 2005).

### **2.1.1. Rostocker Kollektiv**

An der Universitätsmedizin Rostock wurden in diesem Zeitraum 130 Patienten mit einem Glioblastoma multiforme behandelt. Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgte nach Resektion (83%) oder stereotaktischer Biopsie (17%). In einem Fall lag ein Gliosarkom vor.

Von 130 Patienten haben 61 Patienten die konkomitante Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll erhalten. Während bei 12 Patienten keine Aussage zur konkomitanten Radiochemotherapie gemacht werden konnte, gab es bei den verbleibenden 57 Patienten Abweichungen vom Protokoll. Diese inkludieren die alleinige Radiatio, konkomitante Therapie mit ACNU oder Topotecan sowie Abbruch der Temozolomid-Applikation auf Grund von Toxizität.

Von den 61 Patienten, bei denen die konkomitante Therapie nach dem Stupp-Protokoll eingesetzt wurde, haben 12 Patienten genau sechs adjuvante Zyklen Temozolomid erhalten und zeigten nach Abschluss des 6. Zyklus im MRT keine Zeichen eines Rezidivs. Diese 12 Patienten bilden das erste Kollektiv für die Auswertung.

Unter den 49 verbleibenden Patienten mit erfolgter konkomitanter Radiochemotherapie musste in 22 Fällen vor dem sechsten Zyklus abgebrochen werden (Toxizität, Progress), in 12 Fällen wurden mehr als sechs Zyklen appliziert und 8 Patienten erhielten kein adjuvantes Temozolomid. In 7 Fällen ist der Verlauf unklar.

### **2.1.2. Berliner Kollektiv**

Im gleichen Zeitraum wurden in der Charité Berlin 229 Patienten mit Glioblastoma multiforme behandelt. Die histologische Diagnosesicherung erfolgte in 90% nach Resektion, in 10% nach stereotaktischer Biopsie. In einem Fall lag ein Gliosarkom vor.

In die Studie eingeschlossen wurden all jene Patienten, die nach konkomitanter Radiochemotherapie mindestens sieben adjuvante Zyklen vollendet haben und vor Beginn des siebten Zyklus kein Rezidiv hatten.

Von allen Patienten haben 171 die konkomitante Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll erhalten. Aufgrund von Befundprogredienz, Toxizität oder anderen Studienprotokollen wurde die Radiochemotherapie in 48 Fällen gar nicht oder nach einem anderen Schema durchgeführt. Bei 10 Patienten war der Verlauf unklar.

Nach konkomitanter Radiochemotherapie erhielten 86 Patienten bis zu sechs Zyklen Temozolomid, 26 Patienten erhielten kein zyklisches Temozolomid und in 17 Fällen konnte der Verlauf nicht evaluiert werden. Von 42 Patienten, die mindesten sieben Zyklen Temozolomid vollendet haben und zu Beginn des 7. Zyklus keine Zeichen eines Rezidivs im MRT zeigten, mussten 3 Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden: in diesen Fällen ließen sich keine plausiblen Daten evaluieren. Das zweite Kollektiv für diese Studie setzt sich also aus 39 Patienten zusammen.

	<b>Rostock (n=12)</b>		<b>Berlin (n=39)</b>	
<b>Alter zur 1. OP [Jahre]</b>	61,4 (47,2 – 77,4)		53,1 (18,7 – 75,6)	
< 50	1	8,3 %	16	41,0 %
≥ 50	11	91,7 %	23	59,0 %
<b>Geschlecht</b>				
männlich	8	66,7 %	27	69,2 %
weiblich	4	33,3 %	12	30,8 %
<b>Resektionsausmaß</b>				
totale Resektion	9	75,0 %	28	71,8 %
subtotale Resektion	1	8,3 %	7	18,0 %
Biopsie	2	16,7 %	4	10,2 %
<b>Anzahl adjuvanter Zyklen Temozolomid</b>	6 (6 – 6)		15,3 (7 – 47)	
<b>Histologische Diagnose</b>				
Glioblastom	11	91,7 %	38	97,4 %
Gliosarkom	1	8,3 %	1	2,6 %
<b>Therapieabbruch</b>			36	92,3 %
Progress			23	63,9 %
Toxizität			4	11,1 %
Wunsch			7	19,4 %
anderer Grund			1	2,8 %
Grund unklar			1	2,8 %

Tabelle 2: Zusammenfassung beider Kollektive

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Resektionsstatus

Das Resektionsausmaß wurde wie folgt kategorisiert: komplette Resektion, subtotale Resektion und stereotaktische Biopsie. Die Differenzierung zwischen kompletter und inkompletter Resektion erfolgte anhand der Patientendokumentation auf Basis der subjektiven Einschätzung des Operateurs sowie der Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme in der frühen postoperativen MRT (<72 Stunden postoperativ).

### 2.2.2. Endpunkte

Um einen möglichen Effekt der prolongierten Temozolomid-Applikation zu ermitteln, wurde als primärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben und als sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben gewählt.

Als Startpunkt für beide Intervalle wurde der erste Tag des siebten Zyklus Temozolomid gewählt, da die Patientenkollektive ab diesem Zeitpunkt in ihrer Therapie differieren. Für die Patienten der Universitätsmedizin Rostock, bei denen die Therapie mit dem sechsten Zyklus abgeschlossen war, wurde der Tag gewertet, an dem der siebte Zyklus appliziert worden wäre.

### 2.2.3. Progressbeurteilung

Die Beurteilung der Progression wurde hauptsächlich anhand von MRT-Verlaufskontrollen durchgeführt. Im Vergleich zur frühen postoperativen MRT-Aufnahme erfolgte die Diagnose eines Rezidivs bei neuen oder größenprogredienten kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Die Beurteilung lehnte sich an die MacDonald-Kriterien an, nach denen ein Progress ab einer Zunahme der Kontrastmittelaufnahme um 25% vorliegt (Macdonald et al., 1990). Wenn möglich, wurde eine FET-PET-Untersuchung in die Beurteilung mit einbezogen.

Als Rezidivdatum wurde der Tag der MRT-Untersuchung festgelegt, in der der Progress sichtbar wurde.

In einigen Fällen wurde im Sinne einer individuellen Therapieentscheidung die adjuvante Therapie abgebrochen, ohne dass es Anhalte für einen radiologischen oder klinischen Progress gab. Dies betrifft 7 Patienten des Berliner Kollektivs, die im Sinne einer *Intent-to-treat*-Analyse mit in die Auswertung aufgenommen wurden.

In selteneren Fällen wurde als Rezidiv ein klinischer Progress gewählt, das heißt eine progrediente klinische Symptomatik ohne eindeutiges bildmorphologisches Korrelat. Retrospektiv wurde als Rezidivdatum der Tag gewählt, an dem die Entscheidung zur Umstellung auf eine Rezidivtherapie gefällt wurde.

## 2.3. Statistische Analyse

Sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben wurden nach der Kaplan-Meier-Methode und dem Logrank-Test verglichen. Zur Erstellung und Berechnung der Daten wurde *GraphPad Prism* Version 6 für Mac benutzt.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  benutzt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. progressionsfreies Überleben

Der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach der Kaplan-Meier-Methode zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ( $p = 0.009$ , log-

rank). Die Zeiträume sind immer vom ersten Tag des siebten Zyklus Temozolomid an berechnet.

Patienten, die genau sechs Zyklen Temozolomid erhalten haben, haben ein medianes PFS von 3,6 Monaten. Bei den Patienten, die mindestens sieben Zyklen Temozolomid abgeschlossen haben, ergab das mediane PFS 8,8 Monate.

Die Hazard Ratio für einen Progress unter Temozolomid-Therapie mit sechs Zyklen im Vergleich zur prolongierten Therapie beträgt 2,35 (95% CI 1.36 – 7.56).

Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) liegt bei 25%, wenn die Temozolomid-Therapie nach dem Stupp-Schema erfolgte. Wurde die Temozolomid-Therapie bis zum Progress fortgesetzt, zeigten 61% nach 6 Monaten einen progressionsfreien MRT Befund.

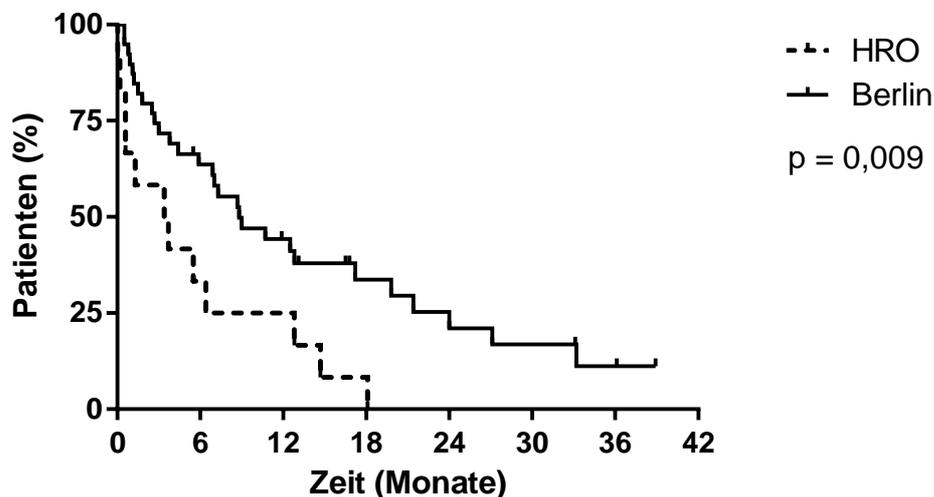


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS)

Unter den Patienten, die exakt sechs Zyklen Temozolomid erhielten, haben während des Beobachtungszeitraumes alle Patienten einen Progress erlitten. Von den Patienten, die nach prolongiertem Konzept therapiert wurden, ist bei 10 (25,6 %) bis zum Ende der Beobachtung kein Progress eingetreten. Der kürzeste Beobachtungszeitraum beträgt 2,7 Monate für Patienten unter prolongierter Therapie, gerechnet ab Abschluss des sechsten Zyklus Temozolomid.

### 3.2. Gesamtüberleben

Das mittlere Überleben beträgt für die Patienten der Universitätsmedizin Rostock 13,9 Monate, für Patienten der Charité Berlin 20,3 Monate gerechnet vom ersten Tag des

siebten applizierten Zyklus Temozolomid. Damit zeichnet sich auch für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied ab ( $p = 0.04$ , log-rank).

Die Hazard-Ratio für den Tod bei Therapie mit 6 Zyklen im Vergleich zur prolongierten Therapie ist 2,022 (95% CI 1.06 – 5.81).

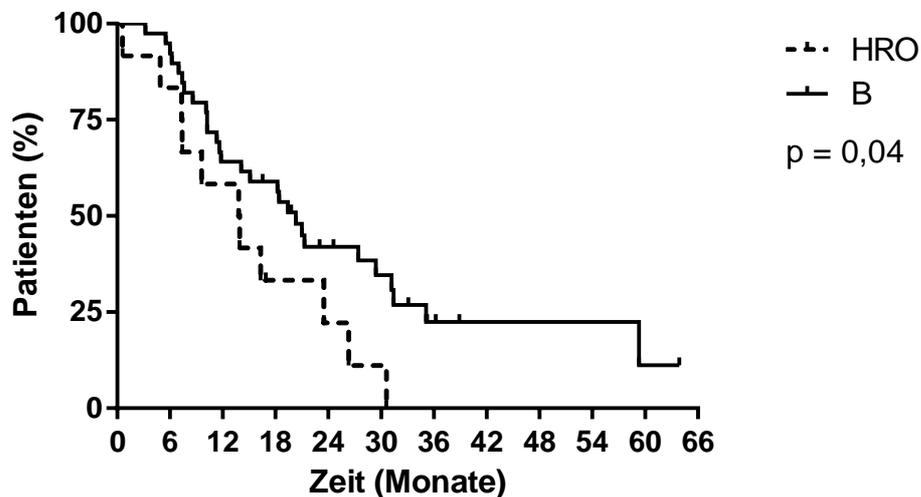


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS)

Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebte von den Patienten, die nach dem Stupp-Protokoll therapiert wurden, noch einer (8,3 %). Unter den Patienten, die prolongiert behandelt wurden, waren es 11 (28,2 %); in 9 von 11 Fällen sind es Patienten, die auch keinen Progress erfahren haben. Der Beobachtungszeitraum des zensierten Patienten aus dem Kollektiv, das nach dem Stupp-Protokoll therapiert wurde, beträgt 16,9 Monate gerechnet ab Ende des sechsten Zyklus Temozolomid. Der kürzeste Beobachtungszeitraum unter den zensierten Patienten, die prolongiert behandelt wurden, beträgt 16,5 Monate gerechnet ab Ende des sechsten Zyklus Temozolomid.

#### 4. Diskussion

Glioblastome sind trotz vieler Jahre intensiver Forschung weiterhin Gegenstand verschiedener theoretischer wie auch klinischer Studien. Seit der Studie von Stupp et al. ist nicht nur die Wirksamkeit von Temozolomid in der adjuvanten Therapie belegt (Stupp et al., 2005); sie ist zudem der Standard der aktuellen Glioblastom-Primärtherapie geworden. Da die Anwendung auch auf lange Zeit verträglich ist (Hau et al., 2007), hat sich die Applikation von Temozolomid über den sechsten Zyklus hinaus im klinischen Alltag vieler Institutionen etabliert.

Die Evidenz der prolongierten Anwendung im Vergleich zum Stupp-Protokoll fehlt. Ziel dieser Arbeit war es, die Therapie nach dem Stupp-Protokoll (sechs Zyklen) mit der prolongierten Therapie (mindestens sieben Zyklen) im Hinblick auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben zu vergleichen.

Die Analyse beider Kollektive ergibt sowohl im progressionsfreien ( $p = 0.009$ , log-rank) als auch im Gesamtüberleben ( $p = 0.04$ , log-rank) einen Vorteil der prolongierten Temozolomid-Gabe.

Bei allen Limitierungen implizieren diese Ergebnisse, dass eine Gabe über sechs Zyklen hinaus einen klinischen Vorteil erbringt.

#### 4.1. Intention der Studie

##### 4.1.1. Akademische Relevanz der Studie

Seit der Einführung des Temozolomid in die Primärbehandlung des Glioblastom haben sich progressionsfreies und Gesamtüberleben der Patienten verbessert. Die Langzeitanalyse von Stupp et al. zeigt einen medianen Überlebensvorteil von 2,5 Monaten mit Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Das PFS nach zwei Jahren hat sich unter zusätzlicher Temozolomid-Applikation versechsfacht (1,8 % vs. 11,2 %). Auch die Analyse der verschiedenen Subgruppen (Resektionsstatus, Alter, MGMT-Status, Prognose) bestätigt den Nutzen des Temozolomids. Nichtsdestotrotz bleibt die Prognose bei einer medianen Überlebenszeit von knapp 15 Monaten schlecht (Stupp et al., 2009).

Der Einsatz von Temozolomid über den Standard von sechs Zyklen hinaus ist in sofern vielversprechend, als dass konkomitantes und adjuvantes Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nachgewiesen das Gesamtüberleben verbessern (Stupp et al., 2005) und Temozolomid auch in der Langzeitanwendung ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufzeigt (Hau et al., 2007; Malkoun et al., 2012). Darüber hinaus erscheint die Festlegung auf sechs Zyklen arbiträr.

Mit der Tatsache, dass auch nach Operation und adjuvanter Therapie noch Tumorzellen verbleiben, die für das Rezidiv verantwortlich sind, erscheint es naheliegend, diese Zellen mit fortdauernder Chemotherapie zu minimieren und die Progression so weit wie möglich hinauszuzögern.

Das Skipper-Schabel-Modell beschreibt die Wirkung von Zytostatika am Tumor, basierend auf Experimenten an leukämischen Mäusen (Skipper et al., 1964). Aus der

Annahme, Tumoren hätten ein exponentielles Wachstum, folgt, dass nur eine Zelle für das Fortbestehen des Tumors ausreicht. Ein Rezidiv könnte nur durch Vernichtung dieser letzten Zelle verhindert werden. Gleichzeitig gehen Skipper, Schabel und Wilcox davon aus, dass eine definierte Dosis eines Zytostatikums einen definierten Anteil der Tumorzellen vernichtet. Dieses *log-kill-Modell* bedeutet zum einen, dass die gleiche Dosis zu Beginn der Therapie (wenn der Tumor noch groß ist) eine deutlichere absolute Zellreduktion bewirkt, als im weiteren Verlauf der Therapie. Zum anderen wird aber auch impliziert, dass „die letzte Zelle“ nie erreicht wird – selbst wenn man davon ausgeht, dass zwischen zwei Dosis-Applikationen kein Tumorwachstum stattfindet, so nähert sich ein logarithmischer Verlauf lediglich asymptotisch an Null an. Dies ist jedoch auch abhängig von der Tumorentität und der Chemosensitivität.

Nach diesem Modell ist das Konzept einer prolongierten zyklischen Therapie durchaus nachvollziehbar – denn auch wenn es immer persistierende Zellen geben wird, so ist das Risiko für ein Rezidiv bei weniger vitalen Tumorzellen doch dezimiert. Die Tumorzellreduktion verläuft mit der Therapiedauer jedoch zunehmend ineffektiver, bei gleichem oder kumulierendem Nebenwirkungsprofil.

Darüber hinaus berücksichtigt das Skipper-Schabel-Modell keine Resistenzentwicklung. Es ist davon auszugehen, dass einzelne Tumorzellen durch Mutationen Resistenzen gegen das angewandte Cytostatikum ausbilden. Aus Klonen, die von diesen Zellen ausgehen, werden im Verlauf, trotz weiterer Chemotherapie, durch Selektion die Rezidive entstehen.

Das Hinauszögern des Rezidivs würde in der Glioblastom-Therapie einen Fortschritt darstellen, so dass Temozolomid prolongiert appliziert werden könnte. In Deutschland ist Temozolomid in der Behandlung des Glioblastoms nur für sechs adjuvante Zyklen zugelassen. Damit wäre eine prolongierte Applikation ein *off label*-Einsatz. Darüber hinaus gibt es keine Studie, die einen Vorteil zeigt und auch nur zwei, die sich überhaupt damit beschäftigen.

In der Studie von Malkoun et al. wird retrospektiv die Verträglichkeit und Effektivität der prolongierten Temozolomid-Therapie untersucht (Malkoun et al., 2012). Da jedoch alle Patienten, unabhängig von der Anzahl der applizierten Zyklen, als eine Gruppe bezüglich des PFS und OS ausgewertet werden, lässt sich kein Schluss über den tatsächlichen Effekt der prolongierten Therapie ziehen. Die Argumentation für die prolongierte Therapie in dieser Studie beruht auf einem Vergleich mit den Daten von

Stupp et al. (Stupp et al., 2005), nach dem das PFS der Malkoun-Gruppe besser ist. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eben alle Patienten eingerechnet wurden und die durchschnittliche Zyklenanzahl trotzdem nur bei 6 lag. Insgesamt bestätigt diese Studie die gute Verträglichkeit des Temozolomids, deutet den positiven Effekt der prolongierten Gabe jedoch nur an.

Eine zweite Studie, Seiz et al., vergleicht retrospektiv das PFS und OS der Patienten, die mindestens sechs Zyklen Temozolomid erhalten haben, mit denen, die weniger als sechs Zyklen erhalten haben (Seiz et al., 2010). Bei dieser Untersuchung muss berücksichtigt werden, dass der Vergleich an Patienten mit *weniger* als sechs Zyklen stattfindet. Dadurch findet der Vergleich nicht mit der Standardtherapie statt und der angegebene Vorteil im Gesamtüberleben könnte falsch positiv sein, da der Unterschied zwischen beiden Therapiekonzepten vergrößert wird. Darüber hinaus wurde als gemeinsamer Startpunkt für die Kaplan-Meier-Analyse der Tag der Diagnose gewählt; dadurch wird jedoch nicht der Effekt, der allein durch die zusätzlichen Zyklen hervorgerufen wird, analysiert. Die Patienten, die in die Gruppe mit prolongiertem Konzept eingeschlossen wurden, mussten per se schon sechs Monate progressionsfrei sein. Dem gegenüber sind in der Kontrollgruppe auch Patienten eingeschlossen, die die Therapie innerhalb der ersten sechs Monate abbrechen mussten, also einen Progress erlitten oder starben. Rückblickend ist die Methodik von Seiz et al. nicht zulässig.

#### 4.1.2. *Klinische Relevanz der Studie*

Die Diagnose eines Gehirntumors mit seinen therapeutischen Konsequenzen stellt ein einschneidendes Ereignis im Leben eines Menschen dar. Ziel der Behandlung muss es sein, ein möglichst würdevolles und selbstständiges Leben führen zu können.

Obwohl Temozolomid ein gut verträgliches Chemotherapeutikum ist, so ist es dennoch nicht ohne Nebenwirkungen. Übelkeit und Erbrechen sind häufig und eine Myelosuppression im Sinne einer Leukopenie ist immer zu bedenken. Ebenso bedeuten die regelmäßigen Arztbesuche mit Blutentnahmen nicht nur eine stetige Erinnerung an die eigene Krankheit, sondern auch einen Einschnitt in das alltägliche Leben.

Eine weitere Einschränkung einer regelmäßig zu applizierenden Chemotherapie stellen antizipatorische Übelkeit und Erbrechen dar. Grundlage dieses Phänomens ist die Konditionierung nach Pavlov. Dabei führen Reize, die mit Chemotherapie, Übelkeit und Erbrechen assoziiert werden, unabhängig von der Applikation des

Chemotherapeutikums zu eben jenen Nebenwirkungen. Diese konditionierten Stimuli können zum Beispiel der Geruch des Krankenhauses oder der Anblick eines Infusionssystems sein (Stockhorst et al., 2006). Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität des Patienten, sondern reduzieren auch die Compliance. Bei oraler Applikation, so auch bei Temozolomid, vermindert sich zusätzlich die orale Bioverfügbarkeit und damit die antiproliferative Wirkung. Über die Häufigkeit von antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen liegen keine Studien vor. Dass die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Chemotherapie-Dauer steigt, ist jedoch naheliegend.

Unabhängig davon bleibt die Anwendung von Temozolomid über sechs Zyklen hinaus ein *off label*-Einsatz, welcher nur als individueller Therapieversuch zu Anwendung kommen sollte. Für den uneingeschränkten Einsatz bedarf es formell einer prospektiven randomisierten Zulassungsstudie, deren Durchführung jedoch nicht absehbar ist. Von industrieller Seite betrachtet wäre eine solche Studie ein massiver Kostenfaktor, der nicht gerechtfertigt ist für ein Medikament, dessen Wirksamkeit belegt und dessen prolongierte Anwendung bereits in vielen Zentren üblich ist. Zusätzlich ist der Patentschutz für Temodal® abgelaufen, so dass die zu erwartenden Gewinne der einzelnen Unternehmen eine solche Studie unattraktiv machen.

## 4.2. Diskussion der Methode

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitierungen, die die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen. Dazu zählen nicht nur die Größe des Patientenkollektivs, sondern auch die Einschränkungen in der Anwendung des MRT als Mittel der Wahl in der Rezidivdiagnostik und die Grenzen der festgelegten Endpunkte.

### 4.2.1. Limitierungen der Durchführung

Eine retrospektive Analyse der Überlebenszeiten von Glioblastompatienten bietet sich bei geringer Prävalenz im Vergleich zu anderen Erkrankungen an, ist jedoch nicht optimal.

Der Einschluss von Patienten in eine Studie ist ohne vorher festgelegtes Studienprotokoll störanfällig. Bei Glioblastomen gibt es zwar einen Therapiestandard, es heißt aber nicht, dass er auch konsequent durchgeführt wird. Neben dem prolongierten

Konzept ließen sich auch andere Konzepte eruieren, beispielsweise die Applikation von 12 Zyklen Temozolomid. Solche Fälle passen weder in die Fall- noch in die Kontrollgruppe. Dadurch reduziert sich die Fallzahl, obwohl diese Patienten die Voraussetzungen für eines der beiden Therapieschemata hinreichend erfüllt hätten.

Weiterhin ist es in der vorliegenden Analyse zu klinikinternen Änderungen des Therapiestandards im Untersuchungszeitraum gekommen. Ab 2009 kam an der Universitätsmedizin Rostock verstärkt das prolongierte Konzept zur Anwendung. Betroffene Patienten konnten somit nicht in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die geringe Fallzahl. Obwohl bei einer Studie aus lediglich zwei Kliniken und einer Prävalenz aller Gehirntumoren von etwa 7000 Fällen in Deutschland (Ferlay et al., 2010) nicht mit deutlich höheren Fallzahlen zu rechnen ist, ist die Kontrollgruppe zu klein, um eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchzuführen. Die gesamte Analyse stützt sich somit auf die Kaplan-Meier-Methode und den Logrank-Test.

Alle erhobenen Daten sind aus Krankenhausakten sowie Gesprächen mit niedergelassenen, weiter- und mitbehandelnden Ärzten generiert worden. Genaue Angaben zu Therapiebeginn und -ende oder dem ersten Tag des siebten Zyklus Temozolomids waren dabei nicht immer präzise möglich. Da die Universitätsmedizin Rostock keine an die neurochirurgische Abteilung angeschlossene neuroonkologische Fachambulanz hat, werden die Glioblastompatienten von niedergelassenen Onkologen betreut. Dadurch ist nicht nur das *follow-up* erschwert, sondern auch eine exakte Datenerhebung, so dass einige Daten lediglich monatsgenau sind. Außerdem mussten einige Patienten auf Grund mangelnder Informationen aus der Studie ausgeschlossen werden. Dies betrifft von allen Patienten, die im Untersuchungszeitraum mit einem Glioblastom diagnostiziert wurden, 19 Patienten an der Universitätsmedizin Rostock (14,6%) sowie 27 Patienten an der Charité Berlin (11,8%).

#### **4.2.2. Limitierungen der Patientenkollektive**

##### **4.2.2.1. Gliosarkome**

Unter den ausgewerteten Patienten befinden sich zwei Patienten mit histologischer Sicherung eines Gliosarkoms. Gliosarkome gelten nach der WHO als seltene Variante des

Glioblastoms (Louis et al., 2007). In anderen Studien wird diese Einteilung auf Grund der Bildmorphologie, des Metastasierungsverhaltens, der Histologie und der Molekularpathologie angezweifelt (Han et al., 2010).

Gliosarkome können bildmorphologisch ähnlich einem Meningeom imponieren. Bisher wird dies auf die sarkomatöse Komponente zurückgeführt. Ebenso scheint der sarkomatöse Anteil ursächlich für das Auftreten von Fernmetastasen zu sein (Louis et al., 2007).

Bezüglich der Pathogenese werden hauptsächlich zwei Theorien diskutiert. Das Kollisionstumor-Konzept beschreibt die Entstehung des sarkomatösen Anteils aus atypischen Gefäßen, wie sie gehäuft in Gliomen vorkommen (Feigin & Gross, 1955). Dem gegenüber steht das Konzept des gemeinsamen Ursprungs aus einem Zellklon (Meis et al., 1990). Keine der beiden Theorien konnte bisher endgültig bewiesen oder widerlegt werden, für einen gemeinsamen monoklonalen Ursprung sprechen jedoch einige Studien, die molekulargenetisch Mutationsprofile, zum Beispiel von p53 und EGFR, untersucht haben (Biernat et al., 1995; Louis et al., 2007).

Klinisch unterscheiden sich Glioblastome und Gliosarkome nicht. Da Gliosarkome eine noch geringere Inzidenz als Glioblastome haben, sind klinische Studien selten. Mehrere Studien über das Überleben von Gliosarkomen im Vergleich zu Glioblastomen zeigen keinen signifikanten Unterschied (Meis et al., 1991; Perry et al., 1995; Miller & Perry, 2007). Diese Studien wurden durchgeführt, als das Stupp-Protokoll noch nicht der Standard für Glioblastome war; da das Protokoll jedoch für beide Entitäten als Therapie der Wahl eingesetzt wird (Singh et al., 2012), kann man spekulieren, dass sich das Überleben im Verhältnis nicht ändern wird.

Unter diesen Voraussetzungen und bei gleicher Verteilung auf beide Patientenkollektive, wurden die Patienten mit Gliosarkomen in die vorliegende Studie eingeschlossen.

#### 4.2.2.2. bias der Patienten

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen Therapievorteil der prolongierten Therapie. Der Vergleich beider Kollektive ist jedoch verzerrt.

Die Patienten der Universitätsmedizin Rostock sind im Vergleich zu den Patienten der Charité Berlin älter (61,4 Jahre vs. 53,1 Jahre). Damit haben sie per se eine ungünstigere

Prognose, da das Alter zur Operation den wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben beim Glioblastoma multiforme darstellt (Louis et al., 2007).

Andererseits liegt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung für Glioblastome bei 61,3 Jahren (Louis et al., 2007). Das Rostocker Kollektiv entspricht damit eher dem Durchschnitt und ist im Gesamtüberleben den Patienten der Stupp-Studie vergleichbar: 13,9 Monate im Rostocker Kollektiv im Vergleich zu 14,6 Monaten im Kollektiv der Stupp-Studie (Stupp et al., 2005).

Dem gegenüber liegt das Patientenalter des Berliner Kollektivs deutlich unter dem erwarteten Durchschnitt. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 30 Jahre; berechnet man den Altersdurchschnitt ohne diese Patienten, liegt er bei 55,5 Jahren und damit weiterhin unter dem Durchschnitt.

Bezüglich des Resektionsausmaßes muss bei den Patienten der Universitätsmedizin Rostock von einem *bias* ausgegangen werden. Dies liegt vorrangig an der retrospektiven Art dieser Studie. Während bei Patienten der Charité Berlin die Durchführung und Bewertung der früh postoperativen MRT regelmäßig dokumentiert wurde, so findet sich diese Dokumentation bei Patienten der Universitätsmedizin Rostock kaum. Da subtotale Resektionen sowie Biopsien explizit erwähnt wurden, wird bei allen anderen Patienten von einer totalen Resektion ausgegangen. Gleichzeitig ist jedoch nicht klar, in wie vielen Fällen eine früh postoperative Bildgebung stattgefunden hat. Es muss also davon ausgegangen werden, dass mehr Patienten an der Universitätsmedizin Rostock lediglich eine subtotale Resektion erhalten haben als angenommen.

Darüber hinaus ist auch von einer Vorselektion der Patienten auf Grund des Klinikstandorts auszugehen. Während die Universitätsmedizin Rostock zwar ein Krankenhaus der Maximalversorgung ist, so stellt es kein neurochirurgisches Zentrum dar. Die Charité Berlin ist mit einer neuroonkologischen Ambulanz und größeren Kapazitäten eher ein neurochirurgisches Zentrum. Daher ist nicht nur mit höheren Fallzahlen, sondern auch mit Patienten, die nach Bekanntwerden ihrer Diagnose bei initialer Behandlung in einem kleinen Haus die Weiterbehandlung an der Charité Berlin suchten, zu rechnen. Auch dies könnte das jüngere Alter des Berliner Kollektivs begründen.

Ein weiterer Grund für das bessere Überleben der Berliner Patienten kann der bereits erwähnte Unterschied im *follow-up* sein. Von allen im Untersuchungszeitraum diagnostizierten Glioblastomen beträgt die Anzahl der unklaren Verläufe an der Universitätsmedizin Rostock 14,6%. An der Charité Berlin deutet sich die sicherere Verlaufskontrolle mit 11,7% unklaren Verläufen an. Die adjuvante Therapie sowie die Kontrolluntersuchungen werden an der Charité Berlin zentral über die neuroonkologische Ambulanz koordiniert und dokumentiert. Dies sichert nicht nur eine regelhafte Therapie, sondern auch genaue Daten für eine retrospektive Analyse. An der Universitätsmedizin Rostock wird die adjuvante Chemotherapie durch die niedergelassenen Onkologen übernommen. Probleme ergeben sich durch nicht immer einheitliche Therapien, ungenaue Dokumentation sowie fehlende Korrespondenzen unter den behandelnden Ärzten. Dadurch gehen Patienten verloren, die potentiell in die Studie hätten eingeschlossen werden können.

Ebenso kommt es häufiger zu Verzögerungen in den Kontrolluntersuchungen. Dies würde jedoch unter Rücksichtnahme des *evaluation time bias* bedeuten, dass Rezidive zu spät diagnostiziert werden und das PFS im Rostocker Kollektiv eigentlich geringer wäre. Unter dieser Annahme wäre der tatsächliche Therapieeffekt der prolongierten Temozolomid-Applikation noch stärker. Ob dies zutrifft, kann mit dieser Studie jedoch nicht weiter evaluiert werden.

#### **4.2.3. Limitierungen der Progressbeurteilung**

Einer der primären Endpunkte dieser Studie ist das progressionsfreie Überleben. Da Glioblastome in der Regel immer und meistens innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose rezidivieren (Stupp et al., 2005), stellt das PFS einen guten und vergleichbaren Zeitpunkt dar.

Die Diagnose eines Rezidivs mit der MRT beruht auf dem Vergleich der Kontrastmittel aufnehmenden Areale im Vergleich zum früh postoperativen MRT-Befund. Die Kontrastmittelanreicherung zeigt jedoch lediglich Schrankenstörungen an und unterliegt äußeren Einflüssen: Permeabilitätssteigernd wirken operative Eingriffe mit Gliose, lokale Chemotherapie und Bestrahlung, aber auch Entzündungen. VEGFR-Inhibitoren wie Bevacizumab oder auch Dexamethason führen dagegen zu einer

Permeabilitätsminderung durch Regeneration der Blut-Hirn-Schranke (Reardon et al., 2011).

Die Progressbeurteilung im MRT lehnt sich an die Macdonald-Kriterien an. Diese beziehen neben der Kontrastmittel aufnehmenden Fläche auch den neurologischen Status sowie den Einsatz von Corticoiden ein. Letzteren beiden Parametern liegen jedoch keine klaren Kriterien zu Grunde, was sie stark untersucherabhängig macht (Macdonald et al., 1990).

Retrospektiv wurde in der vorliegenden Studie vor allem nach der klinischen Relevanz der neuen Kontrastmittelaufnahme entschieden. So wurde in Fällen, in denen von einer suspekten Kontrastmittelaufnahme berichtet wurde, ohne dass die Therapie geändert wurde, nicht als Rezidiv gewertet. Andersherum wurden Fälle, in denen, bei klinischer Verschlechterung ohne eindeutige Kontrastmittelanreicherungen in der Bildgebung, die Therapie geändert wurde, als Rezidiv gewertet. Dies ist in der vorliegenden Studie nur an der Charité Berlin vorgekommen, wo in 2 Fällen (5,1%) ohne bildmorphologisches Korrelat die Temozolomid-Therapie beendet wurde.

Mit diesem Vorgehen kann es zu einem falsch negativen PFS in der Auswertung kommen, wenn suspekta Kontrastmittelanreicherungen nicht als Rezidiv gewertet werden. Praktisch betrachtet sollte ein Rezidiv aber erst dann als solches gewertet werden, wenn diese Diagnose eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Darüber hinaus minimiert diese Vorgehensweise das Risiko, eine Pseudoprogession als echte Progression zu werten.

Pseudoprogession wie –remission stellen eine Schwierigkeit der Rezidivdiagnostik und statistischen Analyse dar. Beides sind Phänomene, die radiologisch und klinisch wie eine Progression oder Remission anmuten, aber nicht auf gesteigerte oder verminderte Tumoraktivität zurückzuführen sind. Die bereits angesprochenen Einflussfaktoren auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und die damit verbundene Kontrastmittelanreicherung gelten als Ursache für Pseudoprogession wie –remission (Brandsma & van den Bent, 2009; Reardon et al., 2011).

Mit dem progressionsfreien Intervall als Endpunkt stellt die Pseudoprogession einen erheblichen Einflussfaktor dar, der zu falsch positiven Werten führen kann. Rein radiologisch und klinisch kann eine Pseudoprogession nicht von einem echten Progress differenziert werden. Die Diagnose beruht auf der radiologischen und klinischen

Stabilität oder Verbesserung ohne weitere spezifische therapeutische Maßnahmen und ist damit eine retrospektive Diagnose. Darüber hinaus kann ein bildmorphologischer Progress auch auf eine aktinische Schrankenstörung zurückzuführen sein.

Für die Beurteilung des PFS kann man sich der Wahrscheinlichkeit des zeitlichen Auftretens der einzelnen Phänomene bedienen. Basierend auf den Daten der Stupp-Studie rezidivieren die Patienten im Durchschnitt sechs Monate nach Abschluss der adjuvanten Therapie (medianes PFS = 6,9 Monate) (Stupp et al., 2005).

Dem gegenüber treten die aktinischen Schrankenstörungen typischerweise in den ersten drei Monaten nach Abschluss der konkomitanten Therapie auf (Sheline et al., 1980), also während der ersten sechs Zyklen der adjuvanten Therapie. Damit ist die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven PFS durch aktinische Schrankenstörungen in dieser Studie sehr gering, da sich das PFS hier auf die Zeit nach dem sechsten applizierten Zyklus Temozolomid bezieht. Andererseits ist es natürlich nicht ausgeschlossen, dass Patienten auf Grund einer aktinischen Nekrose, die als Rezidiv gedeutet wurde, gar nicht erst in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Pseudoprogession tritt typischer Weise innerhalb der ersten zwei Monate nach Abschluss der adjuvanten Therapie auf (Brandma et al., 2008) und kann daher ebenso das PFS verfälschen. Von den 51 in diese Studie eingeschlossenen Patienten sind 13 (25,5 %) innerhalb der ersten zwei Monate (gerechnet vom ersten Tag des siebten Zyklus Temozolomid) progredient geworden. Dieser Anteil gleicht der beschriebenen Häufigkeit der Pseudoprogession in der Literatur von 20-30% (Brandes et al., 2008; Gerstner et al., 2009). Von diesen 13 Patienten erhielten insgesamt 5 eine Rezidivresektion mit anschließender Rezidivchemotherapie, so dass retrospektiv von einer echten Progression auszugehen ist. Bei den verbleibenden 8 Patienten kommen ein Frührezidiv oder eine Pseudoprogession in Frage. Eine sichere Diagnosestellung ist retrospektiv nicht möglich. Bei annähernd gleicher Verteilung zwischen beiden Kollektiven kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Pseudoprogession sich in der vorliegenden Studie nicht auf den relativen Vorteil für das PFS auswirkt.

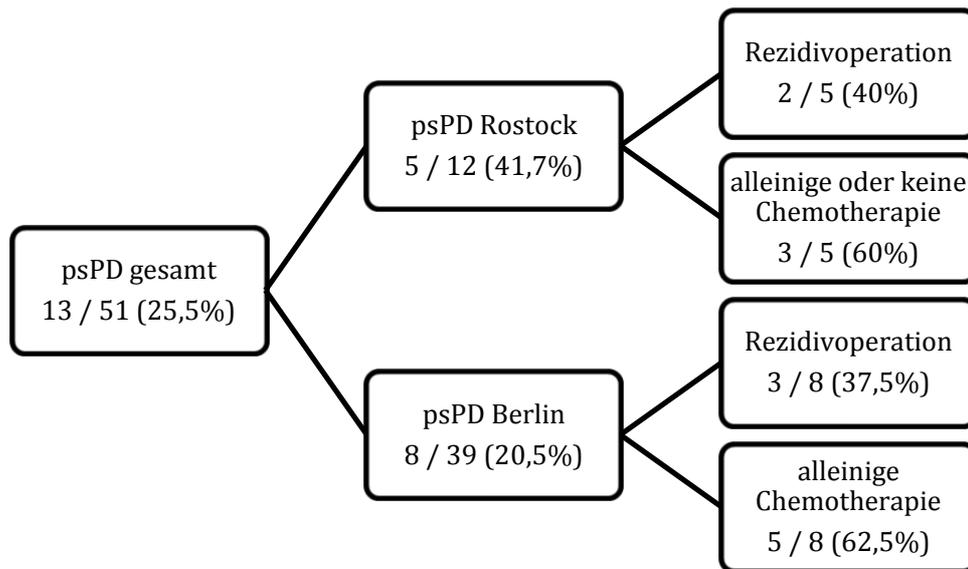


Abbildung 3: Wahrscheinlich des Auftretens einer Pseudoprogession (psPD)

Nichtsdestotrotz bleibt die Bildgebung der Goldstandard hinsichtlich der Rezidivdiagnostik. Trotz der Macdonald-Kriterien sind Interobserver-Unterschiede nicht zu vermeiden und es erscheint wahrscheinlich, dass ein an die Universität angeschlossener Neuroradiologe einen Befund anders beurteilt als ein niedergelassener Radiologe. In wie weit sich dies jedoch auf die Beurteilung des PFS und diese Studie auswirkt, kann hier nicht beurteilt werden.

#### 4.2.4. Limitierungen der Endpunkte

Die Endpunkte dieser Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Entscheidend für den Vergleich in dieser Studie, sowohl des PFS als auch des OS, ist der gemeinsame Startpunkt in beiden Patientenkollektiven. Relevant sind nicht das Operationsdatum oder der Beginn der adjuvanten Therapie, sondern der Zeitpunkt, ab dem sich die Behandlung beider Kollektive konzeptionell unterscheidet – im vorliegenden Fall der erste Tag des siebten Zyklus Temozolomid. Erst damit kann ein Nutzen durch die prolongierte Therapie mit Temozolomid gezeigt werden.

Das OS als Goldstandard der Beurteilung von Studien ist ein eindeutiges und objektives Ereignis. Auch wenn der Tod nicht nach seiner Ursache gewertet wird, so ist es

unwahrscheinlich, dass ein Patient mit Glioblastom vollkommen unabhängig von dieser Grunderkrankung verstirbt.

Darüber hinaus muss bedacht werden, dass das OS nicht nur durch Primär- sondern auch durch Sekundärtherapien beeinflusst wird. Die Anwendung einer Rezidivtherapie verlängert das OS zwar in Abhängigkeit von KPS und PFS, aber in jedem Fall signifikant (Hau et al., 2003). Damit ist eine Aussage über den alleinigen Einfluss einer Primärtherapie nicht gegeben. Andererseits liegt der eigentliche Unterschied zwischen beiden Kollektiven in der Primär- und nicht der Sekundärtherapie, so dass man davon ausgehen kann, dass die Sekundärtherapie zwar absolut das OS verlängert, die Verhältnisse aber konstant bleiben.

Unter diesen Annahmen lässt sich das OS weiterhin als Studienendpunkt der Wahl anwenden.

Auch das PFS stellt einen guten Endpunkt dar, da nicht nur die Studiendauer eine praktikable Länge behält, sondern es auch eine spezifische Aussage zu einer Therapie ermöglicht. Eindeutige Nachteile in der Anwendung ist zum einen die bereits beschriebene Schwierigkeit in der Progressdefinition, zum anderen die Abhängigkeit vom Untersuchungsintervall, der *evaluation time bias*. Je kürzer die Intervalle der Kontroll-MRTs sind, desto wahrscheinlicher ist es, einen Progress zu diagnostizieren (Reardon et al., 2011).

Während die Kontrolluntersuchungen der Patienten an der Universitätsmedizin Rostock von den niedergelassenen Radiologen durchgeführt werden, finden sie an der Charité Berlin in der Klinik statt. Durch die zentrale Funktion der neuroonkologischen Ambulanz der Charité Berlin kommt es seltener zu Verzögerungen und einem besseren *follow-up* mit genauerem PFS. An beiden Institutionen werden neben einer früh-postoperativen MRT (<72 Stunden) vierteljährliche Kontrollen durchgeführt, so dass der *evaluation time bias* vergleichbar ist.

Um den *evaluation time bias* zu begrenzen wurde das PFS-6 eingeführt, das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten. Dieses Vorgehen ist insofern vorteilhaft, als dass es Untersuchungen vergleichbar macht. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass die Untersuchungsintervalle per Definition strikt eingehalten werden müssen; vom Schema abweichende Untersuchungen können nicht gewertet werden, da sie das Ergebnis wiederum verzerren würden.

Ein weiterer Endpunkt ist die Lebensqualität gemessen an verschiedenen Evaluationsbögen. Häufig wird der Karnofsky Performance Score (KPS) angewandt, der jedoch vorrangig die Selbstständigkeit und Funktionalität eines Patienten abbildet (Karnofsky & Burchenal, 1949). Eine bessere Einschätzung der Lebensqualität kann mit dem *Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30, Version 3) erreicht werden, der mehr auf Aufgaben des täglichen Lebens ausgerichtet ist. Beide bleiben zwar Surrogatparameter, die aber Patienten vergleichbar machen und eine Grundlage für klinische Kontrollen bieten.

So erheblich wie der Aufwand ist, ist auch die klinische Relevanz. Entscheidend für den Patienten ist letztendlich nicht die Zeitspanne bis zum Rezidiv oder Tod, sondern wie viel Lebensqualität und Selbstständigkeit diese Zeitspanne beinhaltet. Dies hängt maßgeblich auch von Therapieausmaß und -dauer ab und sollte daher in Studien berücksichtigt werden.

Darüber hinaus ist die Lebensqualität gemessen am KPS zum Zeitpunkt der Diagnose aber auch ein prognostischer Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf und Therapieerfolg (Louis et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurde die Lebensqualität weder als prognostischer Faktor noch als Endpunkt integriert. Dies begründet sich in der retrospektiven Natur dieser Analyse, die eine Evaluierung der Lebensqualität nicht hinreichend zulässt. Über die Auswirkungen der prolongierten Temozolomid-Applikation auf die Lebensqualität können keine Schlüsse gezogen werden.

### 4.3. Diskussion der Ergebnisse

Der Vergleich zur adjuvanten Temozolomid-Therapie bei Glioblastomen zeigt in dieser Studie nach der Kaplan-Meier-Methode sowohl im progressionsfreien Überleben ( $p = 0.009$ , logrank) als auch im Gesamtüberleben ( $p = 0.04$ , logrank) einen Vorteil unter prolongierter Temozolomid-Applikation.

Obwohl beide Ergebnisse bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  statistisch signifikant sind, bleibt die Fallzahl klein und ungleich auf beide Kollektive verteilt. Ein Fehler 1. Art ist nicht auszuschließen.

Ebenso wurde in 7 Fällen im Sinne einer *Intent-to-treat*-Analyse vorgegangen. Damit wird aber nicht nur ein *bias* der Kollektive vermieden, sondern auch die Genauigkeit der Analyse erhöht, indem diese Patienten nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.4. Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Studie hat den Einfluss der Dauer der adjuvanten Temozolomid-Therapie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben untersucht. In der statistischen Analyse zeigt sich ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben unter prolongierter Therapie.

##### 4.4.1. *O*<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-methyltransferase

Ein anerkannter prädiktiver Faktor für die Temozolomid-Therapie ist der Methylierungsstatus am Promotor der *O*<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-methyltransferase (MGMT). Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einer MGMT-Promotorhypermethylierung besser auf eine Temozolomid-Therapie ansprechen im Vergleich zu Patienten ohne Promotorhypermethylierung (Hegi et al., 2005).

Von den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ist in nur 11 Fällen (ausschließlich Patienten der Charité Berlin) der *MGMT*-Methylierungsstatus bekannt. Bei 6 Patienten lag eine Promotorhypermethylierung vor, von denen 3 im Untersuchungszeitraum noch lebten (durchschnittliches OS ab OP = 31,3 Monate) während die verbliebenen drei Patienten zwar verstorben sind, aber verhältnismäßig lange gelebt haben (durchschnittliches OS ab OP = 32,3 Monate). Von den 5 Patienten ohne Promotorhypermethylierung waren im Untersuchungszeitraum 4 bereits verstorben, aber das Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht maßgeblich von den Patienten mit Promotorhypermethylierung (durchschnittliches OS ab OP = 27 Monate).

Aus diesen Daten lassen sich keine Schlüsse darüber ziehen, in wie fern PFS und OS bei prolongierter Temozolomid-Applikation vom *MGMT*-Methylierungsstatus abhängen oder ob dabei kein Zusammenhang zu erkennen ist. Geht man jedoch von den Daten von Hegi et al. aus, so weisen die Patienten, die nach 24 Monaten noch leben, überwiegend (77%) eine Promotorhypermethylierung auf (Hegi et al., 2005).

An beiden Kliniken ist die Diagnostik des MGMT-Methylierungsstatus noch keine Routine, so dass nur wenige Patienten einen MGMT-Methylierungsstatus haben. Eine nachträgliche Untersuchung der in die Studien eingeschlossenen Patienten aus gesichertem Operationsmaterial wäre zwar durchaus möglich gewesen, stellt für den Rahmen dieser Arbeit jedoch einen zu hohen logistischen und finanziellen Aufwand dar. Darüber hinaus werden an der Charité Berlin und an der Universitätsklinik Rostock unterschiedliche Methoden angewandt, so dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres vergleichbar wären.

Es ist jedoch auch diskutabel, wie relevant der MGMT-Methylierungsstatus tatsächlich für den klinischen Alltag ist. Dies begründet sich vor allem in der Anfälligkeit der Diagnostik.

Der MGMT-Methylierungsstatus wird als dichotomer Wert gehandhabt, der die Optionen „methyliert“ und „unmethyliert“ zulässt (Hegi et al., 2005). Dies setzt einen Grenzwert voraus, den es so jedoch nicht gibt, da die Methylierung am Promotor des MGMT-Gens ein stetiger Prozess ist. Die Einführung des sogenannten Methylierungsindex bietet eine reproduzierbare Diagnosegrundlage, schafft aber zugleich eine diagnostische Grauzone, deren klinische Relevanz unklar bleibt (von Deimling et al., 2011). Die Festlegung des MGMT-Methylierungsstatus bleibt weiterhin ungenau, so dass die MGMT-Methylierung auch nur unter Vorbehalt als prognostischer und prädiktiver Faktor eingesetzt werden sollte.

Die Bestimmung der MGMT-Aktivität kann auf verschiedenen Ebenen stattfinden. Es gibt quantitative Methoden zur Erfassung der Proteinmenge beziehungsweise MGMT-Aktivität auf RNA-Ebene sowie Methoden zur direkten Bestimmung der Methylierung am MGMT-Promotor (Karayan-Tapon et al., 2010; von Deimling et al., 2011). Allen Verfahren ist gemeinsam, dass sie bisher noch nicht hinreichend reproduzierbar sind und untereinander nicht vergleichbar (von Deimling et al., 2011). Bei der direkten Bestimmung der Promotormethylierung werden zudem nur einzelne CpG-Inseln analysiert, ohne dass wirklich klar ist, wie repräsentativ diese für den Promotor sind (Everhard et al., 2009).

Wovon die MGMT-Expression tatsächlich abhängt, ist noch nicht vollständig geklärt. So wird auch von Patienten berichtet, die trotz MGMT-Promotorhypermethylierung einen hohen Grad an MGMT-Expression aufweisen, und umgekehrt (Everhard et al., 2009). Auch damit verliert der MGMT-Methylierungsstatus an prädiktivem Wert.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der MGMT-Methylierungsstatus zwar von prädikativem Wert ist, die diagnostische Zuverlässigkeit aber noch nicht hinreichend genau. In großen, prospektiven Studien mag die MGMT-Analyse mit spezifischeren, aber aufwändigeren Methoden sinnvoll sein, insbesondere um alternative Therapiekonzepte zum Temozolomid in der Primärtherapie zu evaluieren. Bei kleineren Untersuchungen wie der vorliegenden sind lediglich konventionelle MGMT-Analysen einsetzbar. Es bleibt bei kleiner Fallzahl und relativ hoher diagnostischer Unsicherheit fraglich, wie wertvoll die Analyse ist. Insofern ist eine MGMT-Analyse für die vorliegende Studie nicht zwingend notwendig.

Weiterhin scheint der prädiktive Wert der MGMT-Promotorhypermethylierung nicht allein Temozolomid und andere alkylierende Chemotherapeutika zu betreffen, sondern auch eine alleinige Radiotherapie: Das PFS unter alleiniger Radiotherapie verlängert sich um 1,5 Monate bei Patienten mit MGMT-Promotorhypermethylierung (Hegi et al., 2005) und auch im Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von 3,5 Monaten für Patientin mit MGMT-Promotorhypermethylierung (Stupp et al., 2009) im Vergleich zu Patienten ohne Promotorhypermethylierung. Damit ist der MGMT-Methylierungsstatus kein alleiniger prädiktiver Faktor für die adjuvante Temozolomid-Therapie, so dass er für diese Studie vernachlässigt werden kann.

Die therapeutische Konsequenz aus der MGMT-Analyse ist ebenfalls nicht gänzlich geklärt. Der Standard der primären Glioblastomtherapie bleibt das Temozolomid, welches im klinischen Alltag unabhängig davon angewandt wird, ob der MGMT-Methylierungsstatus untersucht wurde oder wie die Untersuchung ausgefallen ist. Bis eine gleichwertige Alternative zum Temozolomid für Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor gefunden ist, behält der MGMT-Methylierungsstatus vor allem seine akademische Relevanz.

#### ***4.4.2. Rationale für die Dauer der Chemotherapie***

Der Therapiestandard mit sechs adjuvanten Zyklen Temozolomid scheint willkürlich festgelegt zu sein, und tatsächlich lassen sich in der Studiendurchführung keine Anhaltspunkte für diese Entscheidung finden (Stupp et al., 2005). Die Festlegung beruht am ehesten in Anlehnung an frühere Studien mit zyklischem Carmustin zur Therapie von Gliomen (Walker et al., 1978; Greenberg et al., 1984). Im klinischen Alltag kommt es

häufig nach Beendigung des sechsten Zyklus Temozolomid zum Tumorrezidiv. Befürworter der prolongierten Temozolomid-Applikation argumentieren, dass dieses Rezidiv mit fortgesetzter Temozolomid-Therapie hätte verzögert werden können. Es liegt jedoch mit 50%iger Wahrscheinlichkeit in der Natur des Glioblastoms, nach sechs Monaten progredient zu werden, wie man zwei prospektiven Studien entnehmen kann:

	<b>Wahrscheinlichkeit für Progression</b>	
	<b>Resektion mit 5-ALA und Radiotherapie</b> (Stummer et al., 2006)	<b>Maximale Resektion und Stupp-Protokoll</b> (Stupp et al., 2005)
3 Monate	30 %	
6 Monate	60 %	50 %
9 Monate	80 %	
12 Monate	90 %	75 %

**Tabelle 3: Progressionswahrscheinlichkeit für Glioblastome**

Mit den Daten der Studie von Stummer et al. lässt sich der chemo-naïve Verlauf nach Operation und Radiotherapie am besten darstellen, da eine Chemotherapie nicht Bestandteil des Studienprotokolls war (Stummer et al., 2006). Im Vergleich dazu stammen die Daten der Studie von Stupp et al. aus dem Studienarm mit Temozolomid-Therapie (Stupp et al., 2005). Daran lässt sich gut erkennen, dass sowohl mit als auch ohne Temozolomid-Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach sechs Monaten bei etwa 50% liegt.

#### **4.4.3. Zyklische Chemotherapiekonzepte in der Onkologie**

Die prolongierte adjuvante Temozolomid-Therapie bei Glioblastomen wird bei bisher mangelnder Studienlage sicherlich weiterhin viel diskutiert werden. Eine prospektive vergleichende Studie scheint jedoch unwahrscheinlich: Die Prävalenz von Glioblastomen ist zu gering, als dass sich hinreichend große Patientenkollektive zusammenstellen ließen um den erwartet geringen Effekt zu detektieren.

Adjuvante zyklische Chemotherapie-Konzepte werden auch in anderen onkologischen Fachbereichen angewandt. Unter der Annahme, dass sich Pathogenese und Biologie verschiedener solider Tumoren ähnlich sind (Skipper-Schabel-Modell), kann es hilfreich sein, die Dauer adjuvanter zyklischer Chemotherapien bei anderen Tumoren in weitere Überlegungen mit einzubeziehen.

Obwohl Entitäten wie das Mamma- und Ovarial-Karzinom deutliche höhere Prävalenzen aufweisen als Glioblastome, ist auch hier die Datenlage zur Dauer der zyklischen adjuvanten Chemotherapie nicht ausreichend. Studien, die das gleiche Chemotherapie-Protokoll ausschließlich in der Therapiedauer variieren, sind selten zu finden. Viel häufiger unterscheiden sich die Studienarme sowohl in Therapiedauer als auch der Chemotherapie-Kombination.

Unter den soliden Tumoren, bei denen zyklische Chemotherapie-Protokolle eingesetzt werden, finden sich vergleichende Studien zur Dauer vor allem beim Mamma-Karzinom, nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom, Ovarial-Karzinom, colorectalen Karzinom und Seminom. Nach Durchsicht verschiedener Studien zeigt sich in den überwiegenden Fällen, dass eine prolongierte zyklische Chemotherapie-Applikation weder das progressionsfreie noch das Gesamtüberleben verlängern.

In einer Studie an Seminomen (UICC 1) haben Dieckmann et al. zwei Zyklen versus einen Zyklus Carboplatin verglichen und ein signifikant besseres PFS erhalten (Dieckmann et al., 2000). Ejlertsen et al. zeigten bei Patientinnen mit metastasiertem Mamma-Karzinom unter zyklischer Chemo-Kombinationstherapie (Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluoruracil), dass die Anwendung über 12 beziehungsweise 18 Monate für das OS und PFS von Vorteil sind im Vergleich zur Anwendung über 6 Monate (Ejlertsen et al., 1993). Eine spätere Studie an Patientinnen mit metastasiertem Mamma-Karzinom verglich bei zwei Chemotherapie-Protokollen (Vincristin + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid oder Mitoxantron + Methotrexat + Mitomycin C) jeweils 6 mit 12 Monaten Dauer. Unter prolongierter Therapie zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS, aber nur vergleichbares OS (Gregory et al., 1997). In einer weiteren Meta-Analyse wurde die Behandlung von rezidivierenden Ovarial-Karzinomen mit Topotecan untersucht. Es stellte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für Langzeitüberlebende heraus, die mehr als sieben Zyklen im Vergleich zu sechs Zyklen erhalten haben (Möbus et al., 2007).

In allen anderen durchgesehenen Studien wurde kein Vorteil der prolongierten Chemotherapie auf PFS oder OS festgestellt. Die aktuellste Studie verglich zwei Chemotherapie-Protokolle (Doxorubicin + Cyclophosphamid oder Paclitaxel) bei Mamma-Karzinom jeweils vier gegen sechs Monate und konnte keinen Vorteil der prolongierten Therapie zeigen (Shulman et al., 2012). Zwei weitere Studien, die

Carboplatin-basierte Chemotherapien beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom untersuchten, evaluierten neben PFS und OS auch die Lebensqualität. Es konnte gezeigt werden, dass die prolongierte Therapie keinen deutlich negativen Effekt auf die Lebensqualität hat, aber eben auch keinen positiven Effekt auf PFS und OS (von Plessen et al., 2006; Socinski et al., 2002).

Wie beim Glioblastom ist bei anderen soliden Tumoren die Datenlage zur Dauer der adjuvanten zyklischen Chemotherapie ungenügend und widersprüchlich. Nur wenige Studien untersuchen ausschließlich die Dauer einer adjuvanten Chemotherapie. In den meisten Fällen weisen diese Studien eine geringe Fallzahl auf, so dass die statistische Analyse an Genauigkeit verliert. Darüber hinaus gab es keine Folgestudien, die die Ergebnisse in randomisierten, prospektiven Studien verifiziert oder widerlegt haben.

Fast alle Studien liegen bereits mehrere Jahre zurück und untersuchten Chemotherapie-Protokolle, die heute nur in wenigen Fällen den Standard der Therapie darstellen. Das zeigt aber auch, dass selbst die prolongierten Konzepte, die einen Vorteil im PFS und OS ergaben, sich nicht als Therapiestandard durchsetzen konnten. Dies lässt sich gut an der Studie von Dieckmann et al. demonstrieren: Obwohl sich für die prolongierte Carboplatin-Chemotherapie beim Seminom (UICC 1) ein besseres PFS ergab (Dieckmann et al., 2000), ist der aktuelle Therapiestandard ein Zyklus Carboplatin (Schmoll et al., 2006).

Insgesamt unterstützen die Studienergebnisse, wenngleich auch nicht eindeutig, die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, als dass prolongierte Chemotherapie-Konzepte vereinzelt einen Vorteil erbringen können. Da in Zukunft prospektive Studien zur zyklischen Temozolomid-Therapie bei Glioblastomen nicht zu erwarten sind, sollten diese Studien an Tumoren höherer Prävalenz zur Entscheidung über die Therapiedauer mit einbezogen werden.

## 5. Zusammenfassung

Glioblastome haben trotz adäquater Therapie, bestehend aus maximal möglicher Resektion, kombinierter Radiochemotherapie sowie adjuvanter Temozolomid-Therapie (Stupp et al., 2005), und intensiver klinischer Forschung nach wie vor eine ungünstige Prognose. In der Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms hat es sich im

klinischen Alltag vieler Institute durchgesetzt, die adjuvante Temozolomid-Therapie über den Standard von sechs Zyklen hinaus weiter zu applizieren. Man erhofft sich, bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil, ein besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben sowie damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität. Diese Anwendung des Temozolomids wurde jedoch in klinischen Studien nicht vergleichend untersucht und ist zudem ein *off-label*-Einsatz.

In der vorliegenden Arbeit wurde an zwei Kollektiven, die sich in der Anzahl der applizierten Temozolomid-Zyklen unterscheiden, retrospektiv das Gesamt- und progressionsfreie Überleben untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Patienten sowohl im progressionsfreien ( $p = 0.009$ , logrank) als auch im Gesamtüberleben ( $p = 0.04$ , logrank) von einer prolongierten Temozolomid-Therapie profitieren.

Diese Studie ist vor allem auf Grund der geringen Fallzahl und der retrospektiven Natur in ihrer Aussagekraft limitiert. Ziel zukünftiger prospektiver Studien sollte es sein, diese Thematik weiter zu untersuchen. Nichtsdestotrotz sollte bei der derzeitigen Zulassung des Temozolomid die Indikation weiterhin kritisch geprüft werden.

## Literaturverzeichnis

Biernat, W; Aguzzi, A; Sure, U; Grant, JW; Kleihues, P & Hegi, ME (1995): Identical Mutations of the p53 Tumor Suppressor Gene in the Gliomatous and the Sarcomatous Components of Gliosarcomas Suggest a Common Origin from Glial Cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 54, S. 651-656.

Brada, M; Judson, I; Beale, P; Moore, S; Reidenberg, P; Statkevich, P.; Dugan, M; Batra, V & Cutler, D (1999): Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer* 81, S. 1022-1030.

Brada, M; Stenning, S; Gabe, R; Thompson, LC; Levy, D; Rampling, R; Erridge, S; Saran, F; Gattamaneni, R; Hopkins, K; et al. (2010): Temozolomide Versus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Recurrent High-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 28, S. 4601-4608.

Brandes, AA; Franceschi, E; Tosoni, A; Blatt, V; Pession, A; Tallini, G; Bertorelle, R; Bartolini, S; Calbucci, F; Andreoli, A; et al. (2008): MGMT Promotor Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol* 26, S. 2192-2197.

Brandsma, D & van den Bent, MJ (2009): Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 22, S. 633-638.

Brandsma, D; Stalpers, L; Taal, W; Sminia, P & van den Bent, MJ (2008): Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9, S. 453-461.

Buatti, J; Ryken, TC; Smith, MC; Sneed, P; Suh, JH; Mehta, M & Olson, JJ et al. (2008): Radiation therapy of pathologically confirmed newly diagnosed glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 89, S. 313-337.

Chakravarti, A; Erkkinen, MG; Nestler, U; Stupp, R; Mehta, M.;Aldape, K; Gilbert, MR; Black, PM & Loeffler, JS (2006): Temozolomide-Mediated Radiation Enhancement in Glioblastoma: A Report on Underlying Mechanisms. *Clin Cancer Res* 12, S. 4738-4746.

Chen, W (2007): Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med* 48, S. 1468-1481.

Dieckmann, KP; Brüggeboes, B; Pichlmeier, U; Küster, J; Müllerleile, U & Bartels, H (2000): Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 55, S. 102-106.

Duffau, H (2011): The Necessity of Preserving Brain Functions in Glioma Surgery: The Crucial Role of Intraoperative Awake Mapping. *World Neurosurg* 76, S. 525-527.

Ejlertsen, B; Pfeiffer, P; Pedersen, D; Mouridsen, HT; Rose, C; Overgaard, M; Sandberg, E & Kristensen B (1993): Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-

fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 29A, S. 527-531.

Everhard, S; Tost, J; El Abdalaoui, H; Crinière, E; Busato, F; Marie, Y; Gut, IG; Sanson, M; Mokhtari, K; Laigle-Donadey, F; et al. (2009): Identification of regions correlating MGMT promotor methylation and gene expression in glioblastomas. *Neuro Oncol* 11, S. 348-356.

Feigin, I & Gross, S (1955): Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol* 31, S. 633-653.

Ferlay, H; Bray, F; Forman, D; Mathers, C & Parkin, D (2010): *GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10*. (F. I. Lyon, & 2010, Hrsg.) Von <http://globocan.iarc.fr> abgerufen

Friedman, HS; Kerby, T & Calvert, H (2000): Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma. *Clin Cancer Res* 6, S. 2585-2597.

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

Gerstner, ER & Batchelor, TT (2010): Imaging and response criteria in gliomas. *Curr Opin Oncol* 22, S. 598-603.

Gerstner, ER; McNamara, MB; Norden, AD; LaFrankie, D & Wen, PY (2009): Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol* 94, S. 97-101.

Greenberg, HS; Ensminger, WD; Chandler, WF; Layton, PB; Junck, L; Knake, J & Vine, AK (1984): Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 61, S. 423-429.

Gregory, RK; Powles, TJ; Chang, JC & Ashley, S (1997): A Randomised Trial of Six Versus Twelve Courses of Chemotherapy in Metastatic Carcinoma of the Breast. *Eur J Cancer* 33, S. 2194-2197.

Hammoud, MA; Sawaya, R; Shi, W; Thall, PF & Leeds, NE (1996): Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 27, S. 65-73.

Han, SJ; Yang, I; Tihan, T; Prados, MD & Parsa, AT (2010): Primary gliosarcoma: key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *J Neurooncol* 96, S. 313-320.

Hau, P; Baumgart, U; Pfeifer, K; Bock, A; Jauch, T; Dietrich, J; Fabel, K; Grauer, O; Wismeth, C; Klinkhammer-Schalke, M; et al. (2003): Salvage Therapy in Patients with Glioblastoma: Is There any Benefit? *Cancer* 98, S. 2678-2686.

Hau, P; Koch, D; Hundsberger, T; Marg, E; Bauer, B; Rudolph, R; Rauch, M; Brenner, A; Rieckmann, P; Schuth, J; et al. (2007): Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 68, S. 688-690.

Hefti, M; Mehdorn, HM; Albert, I & Dörner, L (2010): Fluorescence-Guided Surgery for Malignant Glioma: A Review on Aminolevulinic Acid Induced Protoporphyrin IX Photodynamic Diagnostic in Brain Tumors. *Curr Med Imaging Rev* 6, S. 254-258.

Hegi, ME; Diserens, AC; Gorlia, T; Hamou, MF; de Tribolet, N; Weller, M; Kros, JM; Hainfellner, JA; Mason, W; Mariani, L; et al. (2005): MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 352, S. 997-1003.

Hegi, ME; Liu, L; Herman, JG; Stupp, R; Wick, W; Weller, M; Mehta, MP & Gilbert, MR (2008): Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promotor Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. *J Clin Oncol* 26, S. 4189-4199.

Hu, LS; Baxter, LC; Smith, KA; Feuerstein, BG; Karis, JP; Eschbacher, JM; Coons, SW; Nakaji, P; Yeh, RF; Debbins, J; et al. (2009): Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhancement Perfusion MR Imaging Measurements. *AJNR* 30, S. 552-558.

Jansen, O; Forsting, M & Sartor, K (Hrsg.): *Referenz-Reihe Radiologie Neuroradiologie*, 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008

Karayan-Tapon, L; Quillien, V; Guilhot, J; Wager, M; Fromont, G; Saikali, S; Etcheverry, A; Hamlat, A; Loussouarn, D; Campion, L; et al. (2010): Prognostic value of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioblastoma patients, assessed by five different methods. *J Neurooncol* 97, S. 311-322.

Karnofsky, DA & Burchenal, JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer in: *Symposia of the section on microbiology - Evaluation of chemotherapeutic agents*; MacLeod, C (Hrsg.); Columbia University Press, New York 1949, S. 191-205.

Kreth, FW; Berlis, A; Spiropoulou, V; Faist, M; Scheremet, R; Rossner, R; Volk, B & Ostertag, CB (1999): The Role of Tumor Resection in the Treatment of Glioblastoma Multiforme in Adults. *Cancer* 86, S. 2117-2123.

Lacroix, M; Abi-Said, D; Fourney, DR; Gokaslan, ZL; Shi, W; DeMonte, F; Lang, FF; McCutcheon, IE; Hassenbusch, SJ; Holland, E; et al. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95, S. 190-198.

Louis, DN (2006): Molecular Pathology of Malignant Gliomas. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1, S. 97-117.

Louis, DN; Ohgaki, H; Wiestler, OD & Cavenee, WK (Hrsg.): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, 4. Auflage; IARC, Lyon 2007

Möbus, V; Kieback, DG & Kaubitzsch, SK (2007): Duration of Chemotherapy with Topotecan Influences Survival in Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Anticancer Res* 27, S. 1581-1588.

Macdonald, DR; Cascino, TL; Schold Jr, SC & Cairncross, JG (1990): Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma. *J Clin Oncol* 8, S. 1277-1280.

Malkoun, N; Chargari, C; Forest, F; Fotso, MJ; Cartier, L; Auberdiac, P; Thorin, J; Pacaut, C; Peoc'h, M; Nuti, C; et al. (2012): Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol* 106, S. 127-133.

Malmström, A; Grønberg, BH; Marosi, C; Stupp, R; Frappaz, D; Schultz, H; Abacioglu, U; Tavelin, B; Lhermitte, B; Hegi, ME; et al. (2012): Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, S. 916-926.

Mehdorn, HM; Schwartz, F; Dawirs, S; Hedderich, J; Dörner, L & Nabavi, A (2011): High-field iMRI in glioblastoma surgery: improvement of resection radicality and survival for the patient? *Acta Neurochir Suppl* 109, S. 103-106.

Meis, JM; Ho, KL & Nelson, JS (1990): Gliosarcoma: a histologic and immunohistochemical reaffirmation. *Mod Pathol* 3, S. 19-24.

Meis, JM; Martz, KL & Nelson, JS (1991): Mixed Glioblastoma Multiforme and Sarcoma: A Clinicopathologic Study of 26 Radiation Therapy Oncology Group Cases. *Cancer* 67, S. 2342-2349.

Miller, CR & Perry, A (2007): Glioblastoma: Morphologic and Molecular Genetic Diversity. *Arch Pathol Lab Med* 131, S. 397-406.

Newlands, ES; Blackledge, GRP; Slack, JA; Rustin, GJS; Smith, DB; Stuart, NSA; Quarterman, CP; Hoffman, R; Stevens, MFG; Brampton, MH; et al. (1992): Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 65, S. 287-291.

Pauleit, D; Stoffels, G; Bachofner, A; Floeth, FW; Sabel, M; Herzog, H; Tellmann, L; Jansen, P; Reifenberger, G; Hamacher, K; et al. (2009): Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol* 36, S. 779-787.

Perry, JR; Ang, LC; Bilbao, JM, & Muller, PJ (1995): Clinicopathologic Features of Primary and Postirradiation Cerebral Gliosarcoma. *Cancer* 75, S. 2910-2918.

Pichlmeier, U; Bink, A; Schackert, G; Stummer, W & ALA Glioma Study Group (2008): Resection and survival in glioblastoma multiforme: An RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-Oncology* 10, S. 1025-1034.

Preusser, M; de Ribaupierre, S; Wöhrer, A; Erridge, SC; Hegi, M; Weller, M & Stupp, R (2011): Current Concepts and Management of Glioblastoma. *Ann Neurol* 70, S. 9-21.

Reardon, DA; Galanis, E; DeGroot, JF; Cloughesy, TF; Wefel, JS; Lamborn, KR; Lassman, AB; Gilbert, MR; Sampson, JH; Wick, W; et al. (2011): Clinical trial end points for high-grade glioma: the evolving landscape. *Neuro-Oncology* 13, S. 353-361.

Schlegel, U; Weller, M & Westpfahl, M (Hrsg.): *Referenz-Reihe Neurologie Neuroonkologie*, 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2003

Schmoll, HJ; Höffken, K & Possinger, K (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*, 4. Auflage; Springer, Heidelberg 2006

Schramm, P; Xyda, A; Klotz, E; Tronnier, V; Knauth, M & Hartmann, M (2010): Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas. *Eur Radiol* 20, S. 2482-2490.

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, S. 1691-1695.

Shapiro, WR; Green, SB; Burger, PC; Mahaley Jr, MS; Selker, RG; VanGilder, JC; Robertson, JT; Ransohoff, J; Mealey Jr, J; Strike, TA; et al. (1989): Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *J Neurosurg* 71, S. 1-9.

Sheline, GE; Wara, WM & Smith, V (1980): Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6, S. 1215-1228.

Shulman, LN; Cirrincione, CT; Berry, DA; Becker, HP; Perez, EA; O'Regan, R; Martino, S; Atkins, JN; Mayer, E; Schneider, CJ; et al. (2012): Six Cycles of Doxorubicin and Cyclophosphamide or Paclitaxel Are Not Superior to Four Cycles As Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Women With Zero to Three Positive Axillary Nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 30, S. 4071-4076.

Singh, G; Mallick, S; Sharma, V; Joshi, N; Purkait, S; Jha, P; Sharma, MC; Suri, V; Julka, PK; Mahapatra, AK; et al. (2012): A study of clinico-pathological parameters and O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promotor methylation status in the prognostication of gliosarcoma. *Neuropathology* 32, S. 534-542.

Skipper, HE; Schabel Jr, FM & Wilcox, WS (1964): Experimental evaluation of potential anticancer agents: XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 35, S. 1-111.

Socinski, MA; Schell, MJ; Peterman, A; Bakri, K; Yates, S; Gitten, R; Unger, P; Lee, J; Lee, JH; Tynan, M; et al. (2002): Phase III Trial Comparing a Defined Duration of Therapy Versus Continuous Therapy Followed by Second-Line Therapy in Advanced-Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 20, S. 1335-1343.

Stockhammer, F; Plotkin, M; Amthauer, H; van Landeghem, FKH & Woiciechowsky, C (2008): Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. *J Neurooncol* 88, S. 205-210.

Stockhammer, F; Misch, M; Horn, P; Koch, A; Fonyuy, N & Plotkin, M (2009): Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir* 151, S. 1377-1383.

Stockhorst, U; Steingrueber, HJ; Enck, P & Klosterhalfen, S (2006): Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Auton Neurosci* 129, S. 50-57.

Stummer, W & Kamp, MA (2009): The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 22, S. 645-649.

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

Stupp, R; Dietrich, PY; Ostermann Kraljevic, S; Pica, A; Maillard, I; Maeder, P; Meuli, R; Janzer, R; Pizzolato, G; Miralbell, R; et al. (2002): Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol* 20, S. 1375-1382.

Stupp, R; Mason, WP; van den Bent, MJ; Weller, M; Fisher, B; Taphoorn, MJB; Belanger, K; Brandes, AA; Marosi, C; Bogdahn, U; et al. (2005): Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352, S. 987-996.

Stupp, R; Hegi, ME; Gilbert, MR & Chakravarti, A (2007): Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. *J Clin Oncol* 25, S. 4127-4136.

Stupp, R; Hegi, ME; Mason, WP; van den Bent, MJ; Taphoorn, MJB; Janzer, RC; Ludwin, SK; Allgeier, A; Fisher, B; Belanger, K; et al. (2009): Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10, S. 459-466.

von Deimling, A; Korshunov, A & Hartmann, C (2011): The Next Generation of Glioma Biomarkers: MGMT Methylation, BRAF Fusions and IDH1 Mutations. *Brain Pathol* 21, S. 74-87.

von Plessen, C; Bergman, B; Andresen, O; Bremnes, RM; Sundstrøm, S; Gilleryd, M; Stephens, R; Vilsvik, J; Aasebø, U & Sörensen, S (2006): Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 95, S. 966-973.

Walker, MD; Alexander Jr, E; Hunt, WE; MacCarty, CS; Mahaley Jr, MS; Mealey Jr, J; Norrell, HA; Owens, G; Ransohoff, J; Wilson, CB; et al. (1978): Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 49, S. 333-343.

Wen, PY; Macdonald, DR; Reardon, DA; Cloughesy, TF; Sorensen, AG; Galanis, E; DeGroot, J; Wick, W; Gilbert, MR; Lassman, AB; et al. (2010): Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28, S. 1963-1972.

Wick, W; Platten, M; Meisner, C; Felsberg, J; Tabatabai, G; Simon, M; Nikkah, G; Papsdorf, K; Steinbach, JP; Sabel, M; et al. (2012): Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, S. 707-715.

## Danksagung

Mein besonderer Dank geht an PD Dr. Florian Stockhammer, der mir das Thema überlassen und mich über die gesamte Zeit betreut hat. Dabei hat er nicht nur geduldig alle meine Fragen beantwortet, sondern sich auch auf jede Diskussion eingelassen. Mit konstruktivem Rat hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mir vieles für meine zukünftige Tätigkeit mit auf den Weg gegeben.

Ein herzlicher Dank geht an Gerburg Schwarz aus der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock, die mich unermüdlich bei der Beschaffung aller Akten und vieler Patienteninformationen unterstützt hat.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Martin Misch bedanken, der mir ein zuverlässiger Ansprechpartner an der Charité Berlin war und mir sehr bei der Beschaffung von Patientendaten geholfen hat.

## Lebenslauf

Ich wurde am 01.07.1988 als Tochter von Heike Grabert, Beamtin im gehobenen Dienst im Bezirksamt, und Rainer Grabert, Diplom-Ingenieur für Schiffbau, in Berlin geboren. Von 1994 bis 2000 besuchte ich die 4. Grundschule am Koppenplatz, Berlin und absolvierte das Abitur 2007 am Max-Planck-Gymnasium Berlin Mitte.

Seit 2007 bin ich für das Fach Medizin an der Universität Rostock immatrikuliert und habe das erste Staatsexamen im Herbst 2009 abgelegt. Pflegepraktika und Famulaturen in verschiedenen Fachbereichen habe ich in Rostock, Berlin und Göttingen abgeleistet. Im Praktischen Jahr habe ich an der Universität Stellenbosch in Kapstadt (Südafrika), an der Universität Rostock sowie am University College London (Großbritannien) gearbeitet.

Während des Studiums hat sich bei mir ein besonderes Interesse für Neurochirurgie entwickelt, so dass ich fakultative Veranstaltungen über Neurophysiologie, Neuroanatomie, Neuroonkologie und klinische Neurologie wahrgenommen habe. Im Praktischen Jahr habe ich Neurologie als Wahlfach belegt und am National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London gearbeitet.

Neben Schule und Universität habe ich mit dem Projekt KidsCourage an Grundschulen Thementage über Kinderrechte durchgeführt und als Jugendleiterin Kinderfreizeiten der Sportjugend Berlin betreut. Außerdem war ich Tutorin der Medizinstudenten im ersten Semester an der Universität Rostock sowie Assistentin in den Blockpraktika am Institut für Physiologie Rostock.