

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

**Überlebensanalysen von Patienten mit
Glioblastomen – Identifikation von
klinischen, radiologischen und
molekulargenetischen prognostischen
Faktoren**

DISSERTATION

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

vorgelegt von

Katharina Conrad

aus
Kassel

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: Priv.-Doz. Dr. med. V. Malinova

Ko-Betreuer*in: Univ.-Prof. Dr. med. C. Kramm

Prüfungskommission

Referent*in: Priv.-Doz. Dr. med. V. Malinova

Ko-Referent*in:

Drittreferent*in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Überlebensanalysen von Patienten mit Glioblastomen – Identifikation von klinischen, radiologischen und molekulargenetischen prognostischen Faktoren" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden für das Paper „Personalized prognosis stratification of newly diagnosed glioblastoma applying a statistical decision tree model“ verwendet, welches sich im Peer-Review befindet.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Ätiologie	1
1.2 Epidemiologie und Lokalisation	1
1.3 Histopathologie	2
1.4 WHO-Klassifikation.....	2
1.5 Manifestationssymptomatik.....	3
1.6 Diagnostik	5
1.7 Therapie des GBM.....	6
1.7.1 Chirurgische Therapie	6
1.7.2 Radio- und Chemotherapie	7
1.8 Prognostische Faktoren.....	9
1.8.1 Prognostische Rolle des KPS.....	9
1.8.2 Charlson Index	10
1.8.3 Prognostisch prädiktive Marker.....	12
1.8.4 Einfluss der Therapie auf die Prognose.....	13
1.9 Therapie bei rezidivierendem und progredientem GBM.....	13
1.10 Shinoda-Klassifikation.....	14
1.11 Rationale der Studie	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Patientenpopulation und Auswahlkriterien.....	16
2.3 Klinische Parameter.....	16
2.4 Bildgebende Parameter.....	17
2.5 Molekulare Marker.....	18
2.6 Therapie.....	19
2.7 Statistische Analyse	19
3 Ergebnisse	22
3.1 Beschreibung der Studienkohorte	22
3.1.1 Klinische Parameter.....	22
3.1.2 Molekulare Marker und radiologische Parameter	22
3.1.3 Durchgeführte Therapie.....	25
3.1.4 Klinische und bildgebende Manifestation sowie Therapie bei Rezidiv	25

3.2	Überlebensanalysen.....	27
3.2.1	Mit dem Gesamtüberleben korrelierende Parameter	27
3.2.2	Benjamini-Yekutieli-Korrektur	31
3.2.3	Multivariate Cox-Regression	32
3.2.4	Kaplan-Meier-Kurven	33
3.3	Klassifikationsbaum.....	40
4	Diskussion	42
4.1	Hauptprädiktoren des Gesamtüberlebens.....	42
4.1.1	CCI	42
4.1.2	Gezielte Tumorthherapie	43
4.1.3	Alter und KPS	45
4.2	Weitere prognostisch relevante Prädiktoren.....	46
4.3	Vergleich mit der Klassifikation nach Shinoda	47
4.4	Limitationen der Arbeit.....	49
4.4.1	Limitationen der retrospektiven Kohortenanalyse	49
4.4.2	Limitationen durch die Ein- und Ausschlusskriterien.....	50
4.4.3	Limitationen der statistischen Analyse.....	50
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis.....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Symptome bei Erstmanifestation.....	22
Abbildung 2: Resektionsausmaß des Tumors.....	25
Abbildung 3: Häufigkeiten der Rezidive.....	26
Abbildung 4: Klinische Symptome bei Rezidiv.....	26
Abbildung 5: Gesamtüberleben.....	27
Abbildung 6: Ergebnisse Benjamini-Yekutieli-Korrektur.....	32
Abbildung 7: Kumuliertes Überleben nach Alter.....	33
Abbildung 8: Kumuliertes Überleben nach KPS.....	34
Abbildung 9: Kumuliertes Überleben nach CCI.....	35
Abbildung 10: Kumuliertes Überleben bei fokal-neurologischem Defizit.....	36
Abbildung 11: Kumuliertes Überleben bei Biopsie.....	37
Abbildung 12: Kumuliertes Überleben bei Ablehnen der Therapie oder palliativem Ansatz.....	38
Abbildung 13: Kumuliertes Überleben bei primärer Balkenlokalisierung.....	39
Abbildung 14: Klassifikationsbaum.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation.....	4
Tabelle 2: <i>Karnofsky performance score</i>	10
Tabelle 3: Index der Komorbiditäten.....	11
Tabelle 4: 1-Jahres-Mortalitätsrate.....	12
Tabelle 5: Lokalisationen der Tumoren nach Häufigkeiten	24
Tabelle 6: Mit längerem Gesamtüberleben assoziierte Parameter	29
Tabelle 7: Mit kürzerem Gesamtüberleben assoziierte Parameter	30
Tabelle 8: Signifikante Parameter der multivariaten Cox-Analyse.....	32

Abkürzungsverzeichnis

CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GBM	Glioblastom
GTR	<i>gross total resection</i>
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KPS	<i>Karnofsky performance score</i>
MGMT	O6-Methylguanin-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
OLIG2	<i>oligodendrocyte lineage transcription factor</i>
STR	<i>subtotal resection</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Ätiologie

Bei einem Glioblastom (GBM) handelt es sich um einen malignen Hirntumor, welcher zur Gruppe der Gliome gezählt wird. Der Begriff „Glioblastoma multiforme“ wurde von Bailey und Cushing aufgrund des vielfältigen mikroskopischen Erscheinungsbildes der Tumoren etabliert (Bailey und Cushing 1926). Nach der aktuellen World Health Organization (WHO)-Klassifikation von 2021 werden sogenannte integrative Diagnosen unter Berücksichtigung molekularer Marker gestellt (Louis et al. 2021). Für das Auftreten eines GBM verantwortliche Initiatoren sind bis heute weitgehend unbekannt (Schwartzbaum et al. 2006). Lediglich die Strahlenexposition des Kopfes gilt als ein sicher nachgewiesener Risikofaktor (Ohgaki und Kleihues 2005a). Des Weiteren werden das Zytomegalievirus (Price et al. 2013) und das Retinoblastom (Venter et al. 1991) häufig mit dem GBM assoziiert. Dies gilt ebenfalls für einige Syndrome wie beispielsweise das Turcot-Syndrom oder die Erkrankung an Neurofibromatose Typ I (Distelmaier et al. 2007). Eine familiäre Häufung liegt lediglich in 1% der Fälle vor (Ohgaki und Kleihues 2005a).

Der Ursprung des GBM auf zellulärer Ebene wird kontrovers diskutiert (Alcantara Llaguno und Parada 2016). Zum einen vermutet man den Ursprung in einer neuronalen Stammzelle, zum anderen werden differenzierte Gliazellen für die Tumorentstehung verantwortlich gemacht (Singh et al. 2004; Amendola et al. 2009). Nach der WHO-Klassifikation von 2016 wurde zwischen primären und sekundären GBM unterschieden. Das primäre GBM entsteht *de novo*, während sich das sekundäre GBM auf der Basis von sekundärer Malignisierung von niedrig-gradigen Astrozytomen entwickelt (Ohgaki und Kleihues 2007; Louis et al. 2016). Diese Differenzierung ist nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021 nicht mehr gültig, da die Diagnose GBM primär anhand molekularer Parameter definiert wird, welches unter 1.4 im Detail erläutert wird (Louis et al. 2021).

1.2 Epidemiologie und Lokalisation

Gliome sind mit 70% die häufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), wovon das GBM mit 65% den größten Anteil darstellt (Ohgaki und Kleihues 2005a). In 90% der Fälle handelt es sich um primäre GBM, während sekundäre GBM nur 10% der Fälle aus-

machen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Patienten mit primärem GBM bei 62 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Louis et al. 2016). Die jährliche Inzidenz, gemessen an der europäischen Standardpopulation, liegt bei 3,55/100.000 (Ohgaki und Kleihues 2005b). GBM sind meist supratentoriell (Louis et al. 2016) in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären – bevorzugt im Frontal- und Temporallappen – lokalisiert. Eine Ausbreitung über den Liquor-Raum ist ebenfalls möglich, stellt jedoch eine Ausnahme dar (Ostrom et al. 2014).

1.3 Histopathologie

GBM werden durch verschiedene histopathologische Charakteristika beschrieben, darunter fallen zentrale Nekrosen sowie Atypien der Zellkerne (Louis et al. 2007; 2016). Ein weiteres Charakteristikum ist die Heterogenität der Tumorzellen (Louis et al. 2007), resultierend aus Genmutationen, die das Zellwachstum, die Apoptose – den programmierten Zelltod – und die Neovaskularisation – die Gefäßneubildung – betreffen (Louis 2006). Die Heterogenität der Zellen erschwert eine spezifische Chemotherapie, sodass es häufig zu einer Resistenz dagegen und somit zu Rezidiven kommt (Wank et al. 2018). Typische Charakteristika der GBM sind infiltratives und invasives Wachstumsverhalten, wodurch eine komplette Resektion des Tumors praktisch unmöglich ist. Dies ist unter anderem für die schlechte Prognose der Behandlung eines GBM verantwortlich (Giese und Westphal 1996; Louis 2006).

1.4 WHO-Klassifikation

Während die Hirntumoren in der Fassung der WHO-Klassifikation von 2007 nach histologischen Charakteristika in niedrigmaligne (Grad I und II) und hochmaligne Gliome (Grad III und IV) eingeteilt wurden, berücksichtigte die Fassung von 2016 erstmals auch molekulare sowie immunhistochemische Marker. Die Isocitrat-Dehydrogenase(IDH)-Mutation, Kodeletionen der Chromosomenabschnitte 1p und 19q sowie der O6-Methylguanin-Methyltransferase(MGMT)-Promotor-Methylierungsstatus stellten die wichtigsten zu bestimmenden Molekularmarker dar (Louis et al. 2016).

Aufgrund der voranschreitenden Forschung wurde 2021 eine neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren etabliert, welche aktuelle Gültigkeit besitzt (Louis et al. 2021). Diese trennt die diffusen Gliome des Erwachsenenalters von jenen, die im juvenilen Alter auftreten. Die Tumoren gleichen sich oftmals in den histologischen Merkmalen, unterscheiden sich jedoch in der Klinik sowie der Tumorbiologie. Die klassische Einteilung mittels römi-

scher Zahlen wurde aufgehoben. Stattdessen erfolgt die Verwendung von arabischen Zahlen. ZNS-WHO-Grade untergliedern die verschiedenen Typen eines Tumors (Louis et al. 2021).

Können bei einem Tumor keine molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt werden, so wird er als *not otherwise specified* bezeichnet. Kann hingegen eine molekulare Untersuchung durchgeführt werden, die jedoch zu keinem aussagekräftigen Ergebnis führt, so wird der Tumor als *not elsewhere classified* bezeichnet.

Das GBM ist nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021 vom IDH-Wildtyp. Es ist der einzige Tumor, der auch ohne IDH-Mutation zu den adulten Tumoren gezählt wird. Weitere Charakteristika stellen Mutationen des *Telomerase-Reverse-Transcriptase*-Promotors, Amplifikationen des *epidermal growth factor receptors* sowie ein Gewinn von Chromosom 7 und ein Verlust von Chromosom 10 (+7/-10) dar. Diese Faktoren sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Aufgrund dessen werden Gliome mit diesen Eigenschaften als GBM bezeichnet – auch wenn histologische Eigenschaften wie Nekrosen oder pathologische Neovaskularisationen fehlen. Sogenannte IDH-mutierte GBM, wie sie noch in der Klassifikation von 2016 Berücksichtigung fanden, werden nun von den GBM abgegrenzt und als Astrozytome – IDH-mutiert – bezeichnet (Louis et al. 2021). Der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus spielt für das Ansprechen der GBM auf die alkylierende Chemotherapie eine entscheidende Rolle (Louis et al. 2016; 2021).

Die aktualisierte WHO-Klassifikation dient dem praktischen und konzeptionellen Fortschritt zu einer verbesserten Diagnostik sowie Einteilung der Hirntumoren. Eine präzisere Charakterisierung der Tumorentitäten sowie eine valide Einschätzung der Prognose und des Therapieansprechens werden ermöglicht. Daraus resultierend werden im klinischen Alltag Therapieempfehlungen getroffen, die durch die behandelnden Zentren gewährleistet werden sollen (Louis et al. 2021).

1.5 Manifestationssymptomatik

Die nachfolgende **Tabelle 1** gibt einen schematischen Überblick über die Symptome – abhängig von der Lokalisation der GBM:

Tabelle 1: Klinische Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation

Lokalisation	Symptomatik
Frontallappen	Ablenkbarkeit, Primitivreflexe, Kritikminderung, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsreduktion, Gedächtnisstörungen, Apathie, Apraxie, Inkontinenz (Urin), Aphasie
Frontales Augenfeld	Blickparese zur Gegenseite, epileptische Anfälle, sakkadierte Blickfolge
Gyrus praecentralis	Hemiparesen, fokal-motorische Anfälle
Parietallappen	Hemihypästhesie, Hemineglect, kontralaterale Quadrantenanopsie, fokal-sensible Anfälle
Temporallappen	Fokale epileptische Anfälle, Gedächtnisstörungen
Hypothalamus/ Hypophyse	Visusstörung, bitemporale Gesichtsfelddefekte, Hormonstörungen
Thalamus	Hemiparesen, Sensibilitätsstörung
Mittelhirn	Störung der Pupillen, Doppelbilder, Hemiparese
Pons	Läsionen der Hirnnerven (V bis VIII), Hemiparesen

Die Tabelle beschreibt die Symptome der GBM in Abhängigkeit von der Lokalisation der Tumoren. Sie wurde modifiziert nach Tonn (2016).

Hirntumoren sind durch unterschiedliche Symptome nachweisbar. Diese sind mit der Lokalisation und der Größe des Tumors kausal verknüpft. Zu den frühen Symptomen zählen therapieresistente Cephalgien (82%) sowie Schwindel und Erbrechen (34,5%). Bei Erstmanifestation können ebenfalls eine symptomatische Epilepsie (24%) und Wesensverände-

rungen (20%) auftreten. Sprach- und Sprechstörungen (10%) sowie apoplektiforme Symptome (5%) – plötzlich auftretende neurologische Defizite – können weitere Charakteristika für das Auftreten eines GBM darstellen. Die Größenzunahme des Tumors verursacht eine Kompression umliegender Hirnstrukturen, was zu neurologischen Defiziten führen kann. Eine Sehinderung (4,5%) ist durch Kompression der Sehbahn möglich. Je nach Tumorkomposition können Paresen oder Hirnnervenausfälle auftreten. Gedächtnis- sowie Konzentrationsstörungen sind ebenfalls häufige Begleitsymptome von Hirntumoren (Vogt 1972).

1.6 Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik eines GBM kann kontrastmittelgestützt mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen.

Eine MRT-Untersuchung stellt den Goldstandard dar, da ein besserer Kontrast des Weichgewebes gegeben ist. Mittels spezieller Kontrastdarstellungen, welche sich in ihrer Repetitionszeit und Echozeit unterscheiden, können verschiedene Eigenschaften des Tumors dargestellt werden: In einer T1-gewichteten Sequenz zeigt sich ein hypointenser Bereich, der von einem hyperintensen girlandenförmigen Randsaum umgeben ist (Schlegel et al. 2003). Die T2-gewichtete Sequenz stellt das GBM mit einem hyperintensen Zentrum, einem hypointensen Zwischenareal und schließlich einem hyperintensen Randsaum dar. Das Zentrum der Nekrose, der Tumor und das perifokale Ödem werden auf diese Weise abgebildet.

Um das perifokale Ödem noch besser aufzeigen zu können, wird eine *fluid attenuated inversion recovery*-Sequenz angefertigt. Das Signal des Liquors wird hier weitestgehend eliminiert, sodass der Liquor hypointens abgebildet und damit eine bessere Differenzierung zwischen gebundener und freier Flüssigkeit ermöglicht wird. Das Ödem zeigt sich hyperintens und kann somit erfasst werden (Jansen et al. 2008).

Differentialdiagnostisch zu einem GBM kommen Abszedierungen, Metastasen und primäre ZNS-Lymphome in Betracht, die eine ähnliche Bildmorphologie aufweisen können. MRT-Perfusions- sowie Diffusionsaufnahmen können zur Differenzierung dieser Entitäten herangezogen werden (Schlegel et al. 2003).

Auch die Magnetresonanztomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie können hilfreich sein. Metabolische Prozesse des Tumors können auf diese Weise dargestellt werden und somit kann in der Verlaufsdagnostik zwischen Tumorproliferation und Pseu-

doprogredion des GBM unterschieden werden (Gerstner und Batchelor 2010). Den Goldstandard stellt jedoch die histologische Diagnosesicherung nach einer Biopsie der verdächtigen Läsion dar (Schlegel et al. 2003).

1.7 Therapie des GBM

Die bestmögliche Therapie des GBM besteht nach aktuellem Stand der Wissenschaft aus einer maximal möglichen Resektion oder einer Biopsie bei nicht resektablen Tumoren sowie anschließender Radiochemotherapie mit Temozolomid – einem alkylierenden Zytostatikum – und einer Temozolomid-Monotherapie von sechs Zyklen (Stupp et al. 2005; DGN 2021).

Klinische Daten beweisen, dass die Resektion nicht nur die progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten steigert, sondern auch die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie verbessert (Stummer und Kamp 2009). Nach einer erfolgreichen Radiochemotherapie besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern (*Tumor Treating Fields* von *Novocure*). Diese wird, begleitend zur zyklischen Chemotherapie, mit Temozolomid durchgeführt (Stupp et al. 2017).

1.7.1 Chirurgische Therapie

Unter Berücksichtigung verschiedener prognostischer Faktoren konnten Lacroix et al. (2001) nachweisen, dass ein Resektionsausmaß von mehr als 98% das Gesamtüberleben der GBM-Patienten um 4,2 Monate verlängern kann.

Das Ziel der Operation ist folglich die vollständige Tumorsektion (Lacroix et al. 2001; DGN 2021). Definitionsgemäß meint dies die Entfernung der Tumorareale, die Kontrastmittel aufnehmen – im Englischen bezeichnet als *gross total resection* (GTR). Das Resektionsausmaß wird mit einer frühen postoperativen MRT-Kontrolle innerhalb von 72 h nach erfolgter Resektion evaluiert. Im Falle eines resektablen verbliebenen Resttumors wird eine Nachresektion erwogen, um einen Überlebensvorteil für den Patienten zu generieren. Während der Operation kommen verschiedene intraoperative Verfahren zum Einsatz, die bei der Identifikation der Tumorgrenze hilfreich sein können, um eine weitestgehende Tumorsektion unter Schonung des umliegenden Hirngewebes zu ermöglichen. Hierzu zählen neben der Neuronavigation – einem computergestützten Verfahren, das ein intraoperatives Abgleichen der Anatomie im Operationssitus mit der präoperativen Bildgebung ermöglicht – die intraoperative MRT. Ferner kommen Fluoreszenzstoffe wie die 5-Aminolävulinsäure

– eine Ketocarbonsäure – zum Einsatz. Sie ermöglichen eine bessere Identifikation der Tumordinfiltrationszone und optimieren auf diese Weise das Resektionsausmaß. Die präoperative perorale Einnahme führt zur Anreicherung von fluoreszierenden Porphyrinen in den Zellen der malignen Gliome, die anschließend mithilfe spezieller Filter am Operationsmikroskop (Blaulicht) besser identifiziert werden können. Eine Abgrenzung zu gesundem Hirngewebe wird erleichtert (Mehdorn et al. 2011). Bei einer Resektion mit 5-Aminolävulinsäure wird das progressionsfreie Überleben nachweislich verlängert (Stummer et al. 2006).

Multivariate Analysen bewiesen, dass die GTR des Tumors einer *subtotal resection* (STR) aus prognostischer Sicht deutlich überlegen ist und das Überleben der Patienten prolongiert. Doch auch durch eine subtotale Entfernung findet eine Reduktion des Tumorgewebes und der damit einhergehenden Symptome statt. Die Beseitigung der Raumforderung – zur Vermeidung neurologischer Defizite – kann daher ebenfalls eine Operationsindikation darstellen (Pichlmeier et al. 2008). Bei ungünstiger Lokalisation des GBM, multiplen Läsionen sowie einem schlechten Funktionsstatus der Patienten wird häufig eine stereotaktische oder eine navigationsgestützte Biopsie des Tumors – zur histologischen Diagnosesicherung – anstelle einer vollständigen Resektion gewählt (DGN 2021).

Das Ziel einer Operation – trotz maximal angestrebter Resektion – sollte es sein, keine weiteren neurologischen Defizite zu generieren. Mittels Wachkraniotomien und elektro-physiologischem Monitoring kann das Risiko hierfür reduziert werden. Eloquente Hirnareale werden mithilfe funktioneller MRT-Bildgebung identifiziert und können so intraoperativ geschont werden (Duffau 2011). Dies ist von Bedeutung, weil die Möglichkeit der adjuvanten Therapie mit dem klinischen Zustand des Patienten korreliert (Stupp et al. 2005; Osswald et al. 2015). Aufgrund des infiltrativen Wachstumsverhaltens der GBM in umliegende Hirnareale stellt auch die komplette Resektion des sichtbaren Tumors lediglich eine zytoreduktive Therapieform dar (Giese und Wesphal 1996; Pichlmeier et al. 2008) – die adjuvante Therapie ist aufgrund dessen unerlässlich (Pichlmeier et al. 2008).

1.7.2 Radio- und Chemotherapie

Eine postoperativ angewandte Radiotherapie verlängert das Überleben der GBM-Patienten von vier bis fünf Monaten auf neun bis zwölf Monate (Walker et al. 1979; Bleehen und Stenning 1991; DGN 2021). Für die Indikationsstellung spielen die Histologie und das Resttumorvolumen des GBM eine Rolle. Zwischen der Operation und der Strahlentherapie sollten drei bis fünf Wochen liegen. Unterbrechungen der Therapie von mehr als vier Ta-

gen sollten unterlassen werden (DGN 2021). Da eine Radiatio des gesamten Gehirns keinen Überlebensvorteil liefert, gilt die lokale Bestrahlung aus aktueller Sicht als Mittel der Wahl (DGN 2021).

Bei Patienten, die jünger als 70 Jahre alt und in einem guten Funktionsstatus sind (*Karnofsky performance score* (KPS) von mindestens 60%), wird als Standardtherapie eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Die Radiatio erfolgt mit einer Gesamtdosis von 60 Gy, die fraktioniert in einem Zeitraum von sechs Wochen verabreicht wird. Die Patienten werden mit 2 Gy an fünf Tagen der Woche bestrahlt. Zusätzlich wird Temozolomid, das durch Alkylierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) eine Apoptose der Zelle bewirkt, in einer Dosis von 75 mg/m² verabreicht. Nach Ende der konkomitanten Radiochemotherapie folgt eine vierwöchige Pause. Anschließend wird eine Temozolomid-Monotherapie von sechs Zyklen an jeweils 5 von 28 Tagen mit 150-200 mg/m² durchgeführt (Stupp et al. 2005; Hegi et al. 2008; DGN 2021). Ein Steigern der Temozolomid-Dosis sowie ein Verlängern der Erhaltungstherapie konnte die Überlebenszeit der GBM-Patienten nicht erhöhen (Balana et al. 2020).

Bei MGMT-methylierten GBM besteht die Möglichkeit, eine Behandlung nach dem CeTeG-Protokoll durchzuführen, wenn die Patienten einen guten Funktionsstatus (KPS von mindesten 70%) aufweisen. Im Rahmen des CeTeG-Protokolls wird die Chemotherapie mit Temozolomid durch Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU) – auch Lomustin genannt – ergänzt. An Tag eins des Zyklus, welcher gleichzeitig den ersten Tag der Bestrahlung darstellt, werden 100 mg CCNU/m² Körperoberfläche gegeben. Von Tag zwei bis sechs werden 100 mg Temozolomid/m² Körperoberfläche verabreicht, die auf maximal 200 mg/m² im weiteren Verlauf der Zyklen gesteigert werden können. Das mittlere Überleben konnte durch diese Behandlungsoption von 31,4 auf 48,1 Monate verlängert werden (Herrlinger et al. 2019). Während der Behandlung muss eine regelmäßige Kontrolle der Laborwerte erfolgen, um mögliche Thrombozytopenien – einen Mangel an Thrombozyten – oder Schäden der Leberfunktion zu diagnostizieren und zu behandeln (DGN 2021). Das Verabreichen von Temozolomid ist größtenteils auf GBM mit MGMT-Promotor-Methylierung beschränkt (Wick et al. 2020).

Bei älteren Patienten ab 70 Jahren – mit reduziertem Gesundheitszustand sowie einem niedrigen KPS – stellt die hypofraktionierte Radiotherapie eine Alternative dar. Sie ist der alleinigen Gabe von Temozolomid nicht unterlegen, wirkt sich allerdings weniger beeinflussend auf den Allgemeinzustand des Patienten aus (Malmström et al. 2012; Wick et al. 2012). Perry et al. (2017) empfehlen bei älteren Erkrankten mit vermindertem Funktions-

status eine hypofraktionierte Bestrahlung und begleitend eine Temozolomid-Therapie, die bevorzugt bei GBM mit einer MGMT-Methylierung indiziert ist.

1.8 Prognostische Faktoren

Das GBM ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Ohgaki und Kleihues 2005a). Trotz vollständiger Resektion und einer komplett durchgeführten Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll liegt das mittlere Überleben bei nur 14,6 Monaten (Stupp et al. 2005).

Einige prognostische Faktoren von GBM in Bezug auf die Überlebenszeit konnten bisher identifiziert werden. Das Erkrankungsalter spielt eine entscheidende Rolle. So geht ein höheres Alter nachweislich mit einer schlechteren Prognose einher. Der Allgemeinzustand des Patienten – durch den KPS dargestellt – sowie vorliegende Komorbiditäten – durch den *Charlson Comorbidity Index* (CCI) repräsentiert – zählen ebenfalls zu den prädiktiven Faktoren. Darüber hinaus sind molekulare Marker – wie der MGMT-Status oder die IDH-Mutation – aus prognostischer Sicht von Bedeutung (Charlson et al. 1987; Weller et al. 2009).

1.8.1 Prognostische Rolle des KPS

Der KPS stellt den Allgemeinzustand des Patienten dar und erfasst die noch verbliebene Selbstständigkeit beim Verrichten alltäglicher Aktivitäten (Karnofsky und Burchenal 1949). Die nachfolgende **Tabelle 2** gibt einen Überblick über den KPS:

Tabelle 2: *Karnofsky performance score*

KPS [%]	Symptome
100	Normalzustand, keine Einschränkungen
90	Normaler Leistungszustand, geringe Symptome der Krankheit
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt teilweise Hilfe
50	Hilfe und ärztliche Betreuung werden in Anspruch genommen
40	Behindert, qualifizierte Pflege notwendig
30	Schwerbehindert, Hospitalisation notwendig
20	Schwer krank, Intensivmedizin notwendig
10	Moribund, körperlicher Verfall
0	Tod

Die Tabelle repräsentiert den entsprechenden Leistungszustand der Patienten je nach KPS. Sie wurde modifiziert nach Karnofsky und Burchenal (1949).

Bereits im Jahr 1993 konnte nachgewiesen werden, dass ein präoperativer KPS $\leq 70\%$ mit einem kürzeren Überleben einhergeht (Devaux et al. 1993). Ein präoperativer sowie postoperativer KPS $\geq 80\%$ wirkt sich nachweislich positiv auf die Überlebensrate aus (Kurimoto et al. 2004; Kreth et al. 2013).

1.8.2 Charlson Index

Der CCI dient der Erfassung vorliegender Komorbiditäten und beschreibt die Mortalitätsrate verschiedener Erkrankungen. Er ist ein wichtiger prognostischer Faktor – bezogen auf die Überlebensrate der Patienten. In vielen Studien galten Komorbiditäten bis zur Entwicklung dieses Index als ein Ausschlusskriterium. Der CCI wird häufig im Zusammenhang mit Krebserkrankungen erhoben (Charlson et al. 1987).

Um den Index zu entwickeln, wurde eine erste Kohorte von 559 Patienten ein Jahr lang untersucht. Für jede Erkrankung wurde das Risiko des Versterbens ermittelt. Bei einem zu geringen Schwellenwert wurde die Krankheit nicht berücksichtigt. War der Schwellenwert erhöht, erhielt die Erkrankung eine höhere Gewichtung. So wurden 19 relevante Komorbiditäten ermittelt, welche in nachfolgender **Tabelle 3** dargestellt sind (Charlson et al. 1987).

Tabelle 3: Index der Komorbiditäten

Punktzahl	Komorbidität
1	<ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt - Systolische Herzinsuffizienz - Periphere arterielle Verschlusskrankheit - Zerebrovaskuläre Erkrankungen - Demenz - Chronische Lungenerkrankung - Kollagenose - Gastroduodenale Ulkuskrankheit - Leichte Lebererkrankung - Diabetes mellitus
2	<ul style="list-style-type: none"> - Hemiplegie - Moderate bis schwere Nierenerkrankung - Diabetes mellitus mit Endorganschädigung - Tumor - Leukämie - Lymphom
3	<ul style="list-style-type: none"> - Moderate bis schwere Lebererkrankung
6	<ul style="list-style-type: none"> - Metastasierender solider Tumor - Aids

Die Tabelle repräsentiert die Punktwerte des CCI entsprechend der verschiedenen Erkrankungen. Sie wurde modifiziert nach Charlson et al. (1987).

Mithilfe einer zweiten Kohorte (685 Patienten), die über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht wurde, ließ sich die Vorhersagekraft des Index verifizieren. Das Mortalitätsrisiko steigerte sich in der Studie um den Faktor 2,3 bei Veränderung des Index um einen Punkt. Das Alter spielte eine entscheidende Rolle für die Mortalitätsrate. Jede Lebensdekade erhöhte das Risiko zu versterben um den Faktor 2,4. Aufgrund dessen werden ab dem 50. Lebensjahr ein, ab dem 60. Lebensjahr zwei und ab dem 70. Lebensjahr drei Punkte addiert. Dieses Schema wird bei weiteren Lebensdekaden gleichermaßen fortgeführt (Charlson et al. 1987).

Aus den Summen der Punktwerte ergeben sich folgende Ergebnisse für die 1-Jahres-Mortalitätsraten, welche in **Tabelle 4** dargestellt sind:

Tabelle 4: 1-Jahres-Mortalitätsrate

Punktwert	1-Jahres-Mortalitätsrate [%]
0	7
1-2	21
3-4	43
>5	78

Die Tabelle repräsentiert die Mortalitätsraten entsprechend des CCI, der durch Addition der Punktwerte der unterschiedlichen Erkrankungen und jener des Alters ermittelt werden kann. Modifiziert wurde diese Darstellung nach Charlson et al. (1987).

1.8.3 Prognostisch prädiktive Marker

Molekulare Marker wie die MGMT gelten als prädiktive Faktoren bezüglich der Überlebensrate der GBM-Patienten. Die MGMT beseitigt durch ihre enzymatische Aktivität DNA-Schäden, die durch Alkylierung der DNA, beispielsweise mittels Temozolomid, entstehen. Eine Methylierung des MGMT-Promotors führt zu einer verringerten Produktion der MGMT (Schlegel et al. 2003). Aus diesem Grund korreliert eine MGMT-Promotor-Methylierung mit einem besseren Ansprechen auf die Temozolomid-Therapie und damit mit einem längeren Überleben der GBM-Patienten (Hegi et al. 2005).

Auch die IDH zählt zu den prognostisch relevanten molekularen Markern und spielt eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel. Seit der neuen WHO-Klassifikation von 2021 werden IDH-mutierte Gliome nicht mehr als GBM bezeichnet. Sie werden als IDH-mutierte Astrozytome beschrieben und nach den entsprechenden ZNS-WHO-Graden eingeteilt. Die Voraussetzung für die Diagnose eines GBM stellt der IDH-Wildtyp dar. Die Tumoren unterscheiden sich deutlich bezüglich des klinischen Verlaufs und der Tumorbiologie. Aufgrund dessen wurde die Einteilung in primäre und sekundäre GBM, wie sie noch im Jahr 2016 vorgenommen wurde, verworfen (Louis et al. 2016; 2021).

Das p53-Protein zählt zu den Tumorsuppressorgenen. Die Aktivierung erfolgt beispielsweise durch Faktoren wie DNA-Schädigung, oxidativem Stress oder Vorhandensein von Onkogenen. Mutationen oder Genverluste von p53 treten häufig im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen auf (Barekati et al. 2010).

1.8.4 Einfluss der Therapie auf die Prognose

Das Resektionsausmaß des Tumors hat einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten. Einige Studien konnten die Überlegenheit einer vollständigen beziehungsweise einer nahezu vollständigen Resektion gegenüber einer subtotalen Resektion oder lediglich einer Biopsie nachweisen (Albert et al. 1994; Stummer et al. 2006). Deshalb wird – trotz Limitationen der Datengrundlagen – eine möglichst radikale Tumorexstirpation als Goldstandard angesehen, um die Überlebensrate der GBM-Patienten zu steigern (Sanai und Berger 2008). Die oben genannten Limitationen entstehen durch uneinheitliche Definitionen hinsichtlich der vollständigen Resektion der Tumoren. Eine fehlende Kontrastmittelanreicherung wird in einigen Publikationen als totale Resektion verstanden (Wirtz et al. 2000). Andere Studien hingegen zählen eine Resektion, bei der mehr als 95% des Tumors entfernt wurden, bereits als Komplettresektion (Bloch et al. 2012). Stummer et al. (2008) konnten nachweisen, dass bei einem postoperativen Tumolvolumen – kleiner als $0,175 \text{ cm}^3$ – das mittlere Überleben von 11,8 Monaten auf 16,7 Monate gesteigert werden konnte. Daher definierten die Autoren Resektionen mit diesem Resttumolvolumen als Komplettresektion.

Obwohl die totale Tumorexstirpation als Goldstandard angesehen wird, konnte nachgewiesen werden, dass auch eine subtotale Resektion von mindestens 78% die Prognose der GBM-Patienten verbessert (Sanai et al. 2011).

1.9 Therapie bei rezidivierendem und progredientem GBM

Bei 90% der GBM-Rezidive handelt es sich um Lokalrezidive, die in einem circa 2 cm großen Kreis um die ursprüngliche Tumorlokalisierung auftreten. Die übrigen 10% stellen distante Rezidive dar und weisen einen größeren Entfernungsradius von der ursprünglichen Tumorlokalisierung auf (Oh et al. 2011).

Die Datengrundlage bezüglich des Stellenwertes einer Operation bei rezidivierenden GBM ist kontrovers. Nieder et al. (2000) haben von 1987 bis 2000 Studien zu Reoperationen durchgeführt. Eine erneute Resektion konnte im Vergleich zu einer alleinigen Radio- oder Chemotherapie keinen entscheidenden Vorteil bezüglich des Überlebens bringen. Andere Autoren hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass eine Resektion von Rezidiv-Tumoren mit einem Ausmaß von 95% mit signifikant längerem Überleben assoziiert war (Bloch et al. 2012).

Die Therapie des Rezidiv-Tumors sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden – mit anschließender Therapieempfehlung. Der Behandlungsansatz wird in Abhängigkeit vom Alter sowie dem klinischen Zustand des Patienten individuell erarbeitet. Weitere wichtige Faktoren, die dabei berücksichtigt werden, sind Lokalisation und Volumen des Rezidivs (Weller et al. 2014). Sprechen diese beiden Faktoren für die Operabilität und beträgt der KPS mindestens 70%, so wird eine erneute Resektion als sinnvoll angesehen (Park et al. 2010).

Eine erneute Radiotherapie sowie ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollten bei Auftreten eines Rezidivs ebenfalls innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz evaluiert werden (DGN 2021). Kommt es während der Chemotherapie zu einem Tumorprogress, so sollte diese unterbrochen werden. Während es klare Empfehlungen bezüglich der Primärtherapie von GBM bei Erstdiagnose gibt, ist dies bei einem Rezidiv während eines Therapiezyklus nicht der Fall. Bei Auftreten eines Rezidivs während einer Therapie mit Temozolomid wird ein Wechsel der Chemotherapie auf CCNU empfohlen. Tritt bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Temozolomid und CCNU erhalten, ein Rezidiv auf, wird eine Antikörpertherapie mit Regorafenib abgewogen (Lombardi et al. 2019). Kommt es gegen Ende der Chemotherapie zu einem Tumorprogress, wird eine erneute Chemotherapie mit Temozolomid bei den meisten Patienten als geeignete Therapie betrachtet (Hegi et al. 2005).

Bevacizumab stellt einen individuellen Therapieversuch in der Behandlung des rezidivierenden GBM dar. Weil die bisherigen Studien jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigten, kann diese Therapie nicht als Standardtherapie bei allen Patienten mit einem Tumor-Rezidiv empfohlen werden. Bisher ist Bevacizumab in Deutschland noch nicht für die Behandlung von GBM zugelassen (DGN 2021). Eine erneute Radiotherapie kann nach sechs Monaten durchgeführt werden, gilt jedoch als umstritten und muss individuell evaluiert werden. Eine Therapieempfehlung seitens der vorbehandelnden Strahlentherapeuten sollte abgegeben werden (DGN 2021).

1.10 Shinoda-Klassifikation

Im Jahr 2001 wurde ein *Staging*-System für GBM unter Berücksichtigung verschiedener bildgebender Faktoren der MRT etabliert. Die Lokalisation des Tumors, die Tumorgöße sowie die Lagebeziehung zu eloquenten Regionen des Gehirns wurden in die sogenannte Shinoda-Klassifikation einbezogen. Ihnen wurden verschiedene Punktwerte zugewiesen und zur Bestimmung des Stadiums addiert. Aus prognostischer Sicht ist bei einem Tumor

des Stadiums I eine Kompletresektion sicher durchführbar, da der Tumor keine eloquenten Regionen betrifft. Bei einem GBM des Stadiums II sollte eine Resektion im Bereich der kritischen Areale vermieden werden und eine detailliertere Planung der Operation durchgeführt werden, da der Tumor in der Nähe eloquenter Areale lokalisiert ist, was das Resektionsausmaß einschränkt. Eine Kompletresektion ist bei einem Stadium-III-GBM nach Shinoda aufgrund der Beteiligung eloquenter Hirnregionen nicht möglich (Shinoda et al. 2001).

1.11 Rationale der Studie

Die Ergebnisse der experimentellen und klinischen Forschung der letzten Jahre haben zum besseren Verständnis der GBM-Tumorbiologie geführt. Aus neu gewonnenen Erkenntnissen über die molekularen und immunhistochemischen Eigenschaften der GBM resultierten wiederholte Aktualisierungen der Klassifikationen der Gliome. Dies brachte sowohl diagnostische, therapeutische als auch prognostische Implikationen für den klinischen Alltag mit sich. Anders als bei anderen Krebserkrankungen, deren Tumorausdehnung anhand der *Tumor-Nodes-Metastasis*-Klassifikation verlässlich erfasst werden kann – was gleichzeitig eine prognostische Einschätzung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erlaubt –, existiert ein solches *Staging* bei den GBM-Patienten nicht. Diese prognostische Einschätzung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wäre sowohl für die Therapieplanung als auch für die Beratung der betroffenen Patienten und deren Angehörigen von großer Bedeutung.

Einige klinische, bildgebende und molekulare prognostische Parameter konnten bisher definiert werden. Dennoch existiert bis heute keine Einteilung unter Berücksichtigung dieser Parameter, die eine prognostische Einschätzung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erlaubt (Gupta et al. 2009; Capellades et al. 2018).

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, klinische, radiologische und molekulargenetische prognostische Faktoren zu ermitteln, um ein GBM-spezifisches-*Staging*-System für die betroffenen Patienten zu entwickeln. Das dadurch entwickelte Schema soll bei der Diagnosestellung eine valide Einschätzung des Krankheitsverlaufs und der dabei zu erwartenden Prognose ermöglichen. Hierbei soll eine Qualitätssicherung des GBM-Patienten-Managements etabliert werden und Berücksichtigung in der Therapieplanung finden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Etablierung eines *Staging*-Systems für GBM wurde ein interdisziplinäres Qualitätssicherungsprojekt durchgeführt. Die Abteilungen der Palliativmedizin, der Neuroradiologie sowie der Neurochirurgie waren hieran beteiligt. Ein Ethikvotum der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) mit dem Aktenzeichen 16/12/20 lag vor. Die Datenerhebung wurde anhand einer konsekutiven Patientenpopulation mit erstdiagnostizierten GBM – aus dem Zeitraum von 2010 bis 2021 – in Form einer retrospektiven Kohortenanalyse durchgeführt. Eine Pseudonymisierung aller vorliegenden Patientendaten wurde vorgenommen. Zunächst erfolgte die Zuordnung der verwendeten Daten mittels Patientennamen. Für die statistische Auswertung wurden die Namen durch Ziffern ersetzt, sodass eine Reproduzierbarkeit lediglich für die Beteiligten der Studie möglich war.

2.2 Patientenpopulation und Auswahlkriterien

Die Auswahl der Patientenpopulation erfolgte mithilfe einer Auflistung der Operationsfälle. In die Studie eingeschlossen wurden die von 2010 bis 2021 in der neurochirurgischen Fachabteilung operierten GBM-Patienten der UMG, da erst seit 2010 eine vollständige Datengrundlage existiert. Aufgenommen wurden Patienten jeden Alters, bei denen eine sichere histopathologische Diagnose bestand. Konnten keine klinischen Parameter erhoben werden oder waren die Todesdaten nicht bekannt, wurden die Patienten aus der Kohorte eliminiert. Gleiches galt für Patienten, deren erste Tumorresektion nicht in Göttingen durchgeführt wurde. Es verblieben 462 GBM-Patienten.

2.3 Klinische Parameter

Die Erhebung der klinischen Parameter erfolgte mithilfe vorliegender Arztbriefe, Verlaufsdokumentationen der Untersuchungen, Operationsberichten und Anmeldungen zum *Tumorboard*. Das Geschlecht sowie das jeweilige Alter der betroffenen Patienten bei Erstmanifestation fanden im Rahmen der Datenerhebung Berücksichtigung. Als Referenzpunkte galten das Geburtsdatum sowie das Datum der Erst-Operation. Das Rezidiv-Datum wurde als ein erneutes Auftreten des GBM in der MRT-Bildgebung definiert. Die Ermittlung der

Todesdaten – zur Erfassung der Überlebensdauer der Patienten – erfolgte anhand von Dokumentationsdaten der Palliativmedizin sowie anhand vorhandener Arztbriefe.

Eine Analyse des präoperativen KPS sowie jenem bei Auftreten des Rezidivs fand statt. Diese beiden Parameter konnten aus den Anmeldungen des *Tumorboards* identifiziert oder aus den klinischen Beschreibungen der Arztbriefe abgeleitet werden.

Die Symptomatik der Erstmanifestation sowie jene bei Auftreten des Rezidivs konnten den Arztbriefen der neurochirurgischen Klinik oder der interdisziplinären Notaufnahme entnommen werden. An dieser Stelle wurden Anzeichen eines epileptischen Anfalls, fokalneurologische Defizite oder kognitive Defizite und das Auftreten von Kopfschmerzen berücksichtigt. Zu den fokalneurologischen Defiziten wurden Aphasien, Paresen sowie Sehstörungen gezählt. Aphasien bezeichnen das fehlende Sprechvermögen beziehungsweise ein mangelndes Sprachverständnis. Paresen umfassen das Auftreten von motorischen Defiziten. Als kognitive Defizite wurden Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Wesensveränderungen definiert. Klinische Daten der Rezidiv-Patienten konnten aufgrund der mangelnden Datengrundlage nur zum Teil erhoben werden.

Der CCI – zur Erfassung der Komorbiditäten betroffener Patienten – wurde mithilfe der Anamnese aus den neurochirurgischen Arztbriefen ermittelt.

2.4 Bildgebende Parameter

Größe, Ausdehnung und Lokalisation eines Tumors wurden anhand der verfügbaren initialen MRT-Bildgebung analysiert. Hierfür wurde primär die T1-gewichtete Sequenz nach Injektion des Kontrastmittels herangezogen. Der Großteil der MRT-Bildgebung wurde in der UMG nach Aufnahme der Patienten angefertigt. Bei dem Teil der Patienten, bei denen die initiale diagnostische Bildgebung auswärtig durchgeführt worden war, wurden die Bilder ins Pacs-System eingelesen, sodass diese ebenfalls für die Analyse verfügbar waren. Länge, Breite und Höhe der Tumoren wurden bestimmt. Anschließend wurde das Tumolvolumen anhand der ABC/2-Formel ($A = \text{Länge}$, $B = \text{Breite}$, $C = \text{Höhe}$) berechnet, wobei ausschließlich der kontrastmittelaufnehmende Tumor berücksichtigt wurde. Anhand ihrer Ausdehnung in der Bildgebung wurden die GBM in drei Gruppen unterteilt: singuläre Tumoren, multifokale Tumoren und multizentrische Tumoren. Als multizentrische GBM wurden Tumoren bezeichnet, die in unterschiedlichen Hirnlappen Tumorkläsionen aufwiesen, während multifokale GBM multiple Tumorkläsionen innerhalb eines Hirnlappens hatten (Batzdorf und Malamud 1963). Als singuläre Tumoren wurden jene Kläsionen bezeich-

net, welche eine zusammenhängende Tumormasse ohne weitere distante Läsionen in der Bildgebung darstellten – in einem oder in mehreren benachbarten Hirnlappen lokalisiert. Einige Tumoren wiesen sogenannte Satellitenläsionen – kleine, unmittelbar um die Haupttumorläsion lokalisierte kontrastmittelaufnehmende Tumorkläsionen – auf. Diese fanden ebenfalls Berücksichtigung in der Auswertung. Der Rand des Tumors wurde zusätzlich auf Irregularitäten untersucht.

Neben der Tumorlokalisierung in den einzelnen Hirnlappen wurden folgende anatomische Lokalisationen berücksichtigt: Inselregion, Balken, Stammganglien und Hirnstamm. Die Anzahl der vom Tumor betroffenen Hirnlappen wurde dokumentiert. Unterschieden wurde in frontale, parietale, temporale und occipitale Lokalisationen. Kombinationen der einzelnen Hirnlappen wurden ebenfalls berücksichtigt sowie den statistischen Analysen unterzogen, der Einfachheit halber jedoch nicht separat aufgelistet. Ein Ventrikelkontakt sowie das Betroffensein eloquenter Areale – Regionen, in denen Funktionen des Gehirns gespeichert sind – wurden untersucht. Die peri-trigonale Lokalisation – eine dreieckige Region (*Trigonum*), in der sich das Vorder-, Hinter- und Unterhorn der Seitenventrikel treffen – fand Berücksichtigung. Die Seite (rechts, links oder beidseits) wurde ebenfalls dokumentiert.

Singuläre GBM wurden in Tumoren, die nur einen Hirnlappen betreffen und keine Satelliten aufweisen, und in jene, welche in mehreren Hirnlappen lokalisiert sind, unterteilt.

Rezidive wurden in lokale und distante eingeteilt. Ferner wurde berücksichtigt, ob diese multifokal oder singular auftraten. Falls initial eine Teilresektion des Tumors vorgenommen wurde, fand eine Unterscheidung zwischen lokalem, multifokalem oder distantem Progress des Resttumors statt. Außerdem wurde das progressionsfreie Überleben – die Zeit, welche nach der Operation bis zum Progress verging – ermittelt.

2.5 Molekulare Marker

Die molekularen Marker wurden den Befunden der Neuropathologie entnommen und durch Routinediagnostik nach bekannten Standards ermittelt. Man untersuchte p53-Mutationen, den MGMT-Status sowie IDH-Mutationen. Zusätzlich fand die Analyse eines Transkriptionsfaktors, des *oligodendrocyte lineage transcription factor 2* (OLIG2), sowie des Proliferationsmarkers Ki-67 statt. Ab 2016 erfolgte die Erfassung der molekularen Marker, da erst ab diesem Zeitpunkt eine routinemäßige Bestimmung an der UMG durchgeführt wurde.

2.6 Therapie

Die Daten bezüglich des Resektionsausmaßes des initialen Tumors und des Rezidivs wurden den Operationsberichten der Neurochirurgie entnommen. Anschließend erfolgte eine Verifizierung dieser Angaben mithilfe der postoperativen MRT-Bildgebung, um eine einheitliche sowie reproduzierbare Beurteilung zu gewährleisten. Unterschieden wurde in Biopsie, STR oder GTR – bei einer Resektion von mehr als 95% des ursprünglichen Tumors.

Die Daten zur Radio- und Chemotherapie wurden den Dokumentationen des *ixserv* – einer Datenbank der UMG – entnommen. Aufzeichnungen der *Tumorboard*-Konferenz und Ambulanzbriefe wurden ebenfalls als Datenquellen verwendet. Zuvor musste geprüft werden, ob die Patienten bereits eine Therapie erhalten hatten oder keine Therapie stattgefunden hatte. Eine Ablehnung der angebotenen Therapie seitens der betroffenen Patienten wurde mit der palliativmedizinischen Betreuung zusammengefasst. Eine Kategorisierung des vorzeitigen Versterbens – vor Beginn einer Radio- oder Chemotherapie – fand ebenfalls statt. Anschließend erfolgte bei den therapierten Patienten eine Spezifizierung bezüglich der angewandten Protokolle. Es wurde ermittelt, ob die Therapie nach dem Stupp-Protokoll, dem CeTeG-Protokoll (Herrlinger et al. 2016) oder im Rahmen anderer Studien durchgeführt wurde. Die Komplettierung des ersten Regimes sowie die Anzahl der abgeschlossenen Zyklen der Chemotherapie wurden überprüft und dokumentiert. Therapieprotokolle, die beim Rezidivieren beziehungsweise Progress des Tumors durchgeführt wurden – beispielsweise mit Lomustin oder die metronomische Chemotherapie mit Temozolomid – fanden ebenfalls Berücksichtigung in der Datenerhebung. Weitere Therapie-Regime nach anderen Studienprotokollen wurden zusammengefasst. Die Analyse der Dosis sowie des Zeitraumes der Radiotherapie fanden ebenfalls statt.

2.7 Statistische Analyse

Die Methodik der statistischen Analysen wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik erarbeitet. Die Datenerfassung erfolgte zunächst tabellarisch mit Microsoft Excel. Anschließend fand mit dem Programm IBM SPSS Version 28.0 die Analyse statt. Um die Verteilung der Stichprobe zu ermitteln, wurde die deskriptive Statistik angewandt. Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum sowie Maximum waren die gewählten Maßzahlen. Anschließend fand eine systematische Untersuchung der Patientenkohorte mittels einzelner Cox-Regressionsanalysen statt. Die Variablen wurden in Bezug zur Überlebenszeit gesetzt und auf ihren Effekt hin analysiert, die Parameter in signifikante

Parameter mit einem p -Wert $\leq 0,05$ und nicht signifikante Parameter mit einem p -Wert $> 0,05$ eingeteilt. Der $\text{Exp}(B)$ – die Hazard Ratio, welche die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein Ereignis in einem bestimmten Zeitraum eintritt – wurde bestimmt, um den Einfluss der jeweils signifikanten Parameter auf das Überleben zu untersuchen. Ein $\text{Exp}(B) < 1$ verlängerte das Gesamtüberleben, wohingegen ein $\text{Exp}(B) > 1$ die Überlebenszeit verringerte. Eine Analyse des 95%-Konfidenzintervalls diente der Prüfung, ob die untersuchten Variablen tatsächlich eine Veränderung der Überlebenszeit generierten.

Zur Vermeidung der Alpha-Fehler-Kumulierung – aufgrund des multiplen Testens – wurde die Korrektur nach Benjamini-Yekutieli durchgeführt (Benjamini und Yekutieli 2001).

Ein multivariates Cox-Modell wurde aus den – die Überlebenszeit erklärenden – Faktoren entwickelt. Variablen, die durch andere erklärt werden konnten, mussten ausgeschlossen werden. Mehrere unvollständige Größen konnten nicht in die Analyse integriert werden. Eine Untersuchung klinischer Parameter wie Alter, präoperativer KPS und CCI fand statt. Symptome wie fokale-neurologische sowie kognitive Defizite wurden in das Modell integriert. Gleiches galt für das Auftreten eines Rezidivs oder eines Progresses. Der Einfluss der Faktoren einer alleinigen Radiotherapie sowie der Durchführung einer initialen Radiotherapie wurden im multivariaten Modell untersucht. Chemotherapeutisch wurden die Auswirkungen des durchgeführten Stupp-Protokolls und die Komplementierung des ersten Regimes analysiert. Das CeTeG-Protokoll und die GLARIUS-Studie fanden ebenfalls Berücksichtigung. Der Effekt des Ablehnens der Therapie oder eines palliativen Ansatzes wurde untersucht. Beim Resektionsausmaß fanden lediglich die GTR und die Biopsie im multivariaten Modell Berücksichtigung, da sich die STR mithilfe der GTR erklären ließ. Der Einfluss multifokaler und multizentrischer GBM wurde untersucht. Die Auswirkungen singulärer Tumoren ließen sich als Gegensatz ableiten, weshalb diese Variable aus der Analyse ausgeschlossen werden musste. Eine Untersuchung der statistischen Bedeutung der vom Tumor betroffenen Hirnlappen fand statt, ebenfalls eine Berücksichtigung der Balkenlokalisation.

Das multivariate Modell untersuchte und quantifizierte den gemeinsamen Effekt der analysierten Datensätze im Hinblick auf die Überlebenszeit. Variablen, welche sich im multivariaten Modell und im Entscheidungsbaum als aussagekräftig erwiesen, wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven visualisiert. Die Erstellung der Diagramme erfolgte ebenfalls mit SPSS.

Die statistischen Analysen wurden mit der Entwicklung des Klassifikationsbaumes komplettiert. Parameter, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bekannt waren, wurden in das statistische Modell integriert. Der präoperative KPS, das Alter und der CCI fanden Berücksichtigung.

sichtigung. Die Durchführung einer Therapie, welche mit der Therapiefähigkeit der Patienten gleichgesetzt wurde, sowie das Resektionsausmaß wurden als unabhängige Variablen analysiert. Gleiches galt für Multifokalität, Volumen und Anzahl der betroffenen Hirnlap-
pen der GBM. Mithilfe einer Methode zur Klassifizierung von SPSS konnte eine übersicht-
liche Segmentierung der Parameter generiert werden. Anschließend erfolgte die Berech-
nung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Äste mithilfe von Überlebensta-
bellen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienkohorte

3.1.1 Klinische Parameter

Das Patientenkollektiv umfasste 462 GBM-Patienten aus dem Zeitraum 2010 bis 2021. Hiervon waren 269 (58%) männliche und 193 (42%) weibliche Patienten. Das Alter bei Erstmanifestation betrug im Mittel 65 ± 13 Jahre (Median 66 Jahre). Der mittlere präoperative KPS des Kollektivs betrug $77 \pm 14\%$ (Median 80%) und der mittlere CCI 3 ± 2 (Median 3). **Abbildung 1** gibt einen Überblick über die bei Erstmanifestation auftretenden Symptome – wie in 2.3 beschrieben.

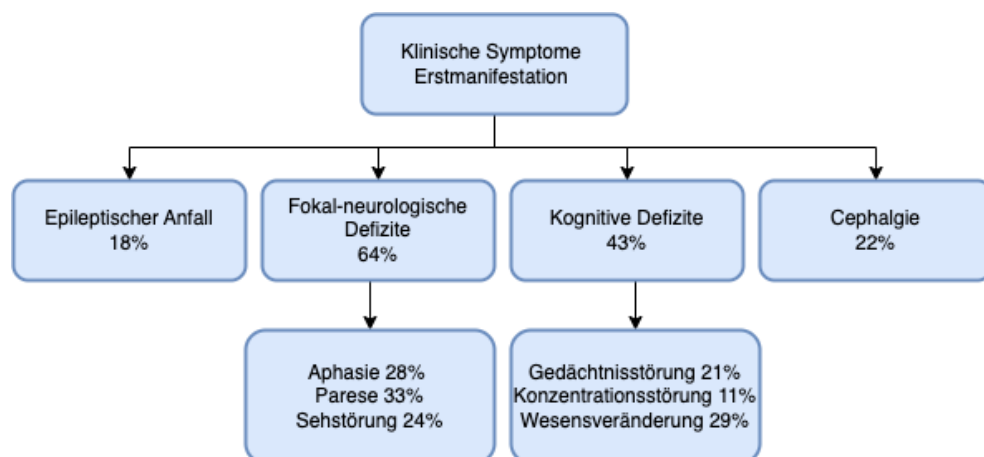


Abbildung 1: Klinische Symptome bei Erstmanifestation. Übersicht der klinischen Symptome bei Erstmanifestation mit prozentualem Anteil – bezogen auf die Gesamtkohorte (n=462).

3.1.2 Molekulare Marker und radiologische Parameter

Daten zum MGMT-Status waren bei insgesamt 225 Patienten vorhanden. Von ihnen wiesen 43% einen positiven MGMT-Status auf, 57% waren nicht MGMT-methyliert. Daten zur IDH-Mutation lagen bei 257 Patienten vor, wobei 96% der untersuchten Tumoren vom IDH-Wildtyp waren, 4% wiesen eine IDH-Mutation auf. Der OLIG2-Marker wurde bei 208 Patienten untersucht, 91% davon waren positiv, wohingegen 9% OLIG2-negativ waren. Von den 237 Patienten mit Informationen zu p53-Mutationen zeigten sich 35% der Tumoren positiv und 65% negativ für p53. Der Ki-67-Proliferationsmarker lag zwischen

0% und 60% innerhalb der untersuchten Patientenkohorte. Der Mittelwert betrug $12 \pm 7\%$ und der Median lag bei 10%.

Das Tumolvolumen konnte anhand der MRT-Bildgebung bei 362 Patienten bestimmt werden. Im Mittel lag dieses bei 39 ± 31 ml (Median 31 ml). Das Minimum des Tumolvolumens betrug 0,1 ml und das Maximum 150 ml.

Bezüglich der Wachstumsmuster in der Bildgebung zeigten 18 GBM (4%) ein multifokales oder multizentrisches Wachstum, 344 (75%) konnten als singuläre Tumoren identifiziert werden. In 71 Fällen (15%) waren Satellitenläsionen um den Haupttumor herum vorhanden.

Die Tumorlokalisierung in der Bildgebung wurde ebenfalls analysiert. Eloquente Regionen waren in 144 Fällen (31%) durch den Tumor betroffen. Ein Ventrikelkontakt des Tumors lag bei 308 GBM (67%) vor und 101 Tumoren (22%) wiesen eine peri-trigonale Lage auf. In 66% der Fälle waren die Tumoren ausschließlich in einem Hirnlappen lokalisiert, 20% befanden sich in zwei und 1% in drei Hirnlappen. Die übrigen Tumoren waren in mehr als drei Hirnlappen lokalisiert. **Tabelle 5** schlüsselt die einzelnen Lokalisationen der Tumoren nach Häufigkeiten auf.

Tabelle 5: Lokalisationen der Tumoren nach Häufigkeiten

Lokalisation	Prozentanteil [%]	Anzahl Tumoren
Temporallappen	28	128
Frontallappen	25	115
Sekundäre Infiltration des Balkens	18	85
Primäre Balkenlokalisierung	13	60
Inselregion	8	36
Stammganglien	7	30
Parietallappen	5	25
Sonstige Lokalisationen *	10	38

Die Anzahl der verschiedenen Tumorlokalisationen mit Angabe in Prozent – auf die Gesamtanzahl (n = 462) bezogen – ist in der Tabelle dargestellt. Der Einfachheit halber wurde auf eine Unterteilung in rechts, links oder beidseits verzichtet. *: Seltene Lokalisationen wurden zusammengefasst. Hierunter fielen im Einzelnen: parietooccipital, temporooccipital, occipital, zerebellär, frontoparietal, frontotemporal, frontotemporoparietal, temporoparietal. Insgesamt machten diese Lokalisationen 10% aus. Einzelnen betrachtet lag jede unter einem Prozent.

3.1.3 Durchgeführte Therapie

Abbildung 2 gibt einen Überblick über das Resektionsausmaß der insgesamt 462 durchgeführten Operationen.

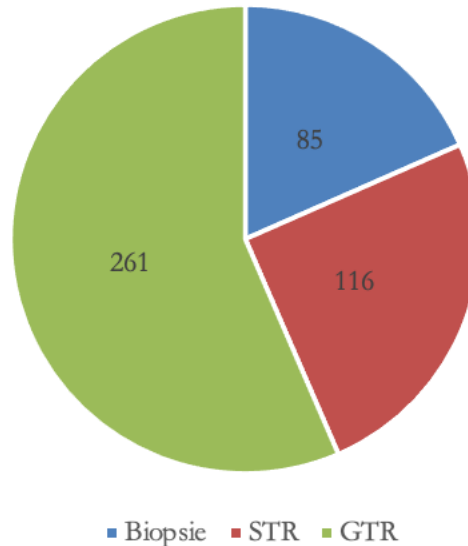


Abbildung 2: Resektionsausmaß des Tumors. Die Abbildung repräsentiert das Resektionsausmaß des Tumors nach den Operationen. Bei 57% der Patienten wurde eine GTR und bei 25% eine STR durchgeführt. In 18% der Fälle fand ausschließlich eine Biopsie des Tumors statt.

Eine adjuvante Therapie – bestehend aus Radio- und/oder Chemotherapie – wurde bei 408 Patienten durchgeführt. Vor Therapiebeginn verstarben vier der GBM-Patienten (1%), 34 Patienten (8%) lehnten eine Therapie ab und wurden palliativmedizinisch betreut. Das Stupp-Protokoll kam bei 341 Patienten (84%) zum Einsatz. Durchschnittlich erfolgte die Radiatio mit 58 ± 6 Gy. Eine Behandlung nach dem CeTeG-Protokoll wurde in 26 Fällen (6%) vorgenommen. Bei 29 Patienten (7%) erfolgte ausschließlich eine Radiotherapie. Eine Behandlung im Rahmen der GLARIUS-Studie wurde bei acht GBM-Patienten (2%) durchgeführt und vier (1%) wurden nach einem anderen Studienprotokoll behandelt.

3.1.4 Klinische und bildgebende Manifestation sowie Therapie bei Rezidiv

Bei 234 GBM-Patienten wurde in Verlaufskontrollen ein Tumor-Rezidiv oder ein Progress des Tumors festgestellt. **Abbildung 3** gibt einen Überblick über die verschiedenen Rezidiv-Arten.

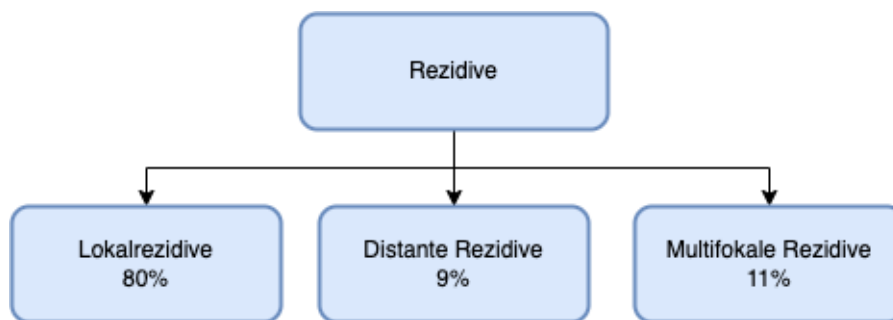


Abbildung 3: Häufigkeiten der Rezidive. Die Abbildung repräsentiert die prozentualen Anteile der Rezidiv-Arten – bezogen auf die Gesamtanzahl der bewerteten Rezidive ($n = 132$). Bei 102 Tumor-Rezidiven existierte keine sichere Bildgebung zur Bewertung.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Symptome, die zum Zeitpunkt des Tumor-Rezidivs beziehungsweise bei Progress des Tumors festgestellt wurden. Fokal-neurologische Defizite waren bei 72% der Patienten ($n = 138$) zum Zeitpunkt des Rezidivs vorhanden. Hiervon wiesen 19% ($n = 53$) eine Aphasie auf, 37% eine Parese ($n = 70$) und 26% eine Sehstörung ($n = 50$). Kognitive Defizite wurden in 28% ($n = 53$) nachgewiesen. Hiervon hatten 12% ($n = 22$) der Patienten eine Gedächtnisstörung, 7% ($n = 13$) eine Konzentrationsstörung und 19% ($n = 36$) eine Wesensveränderung.

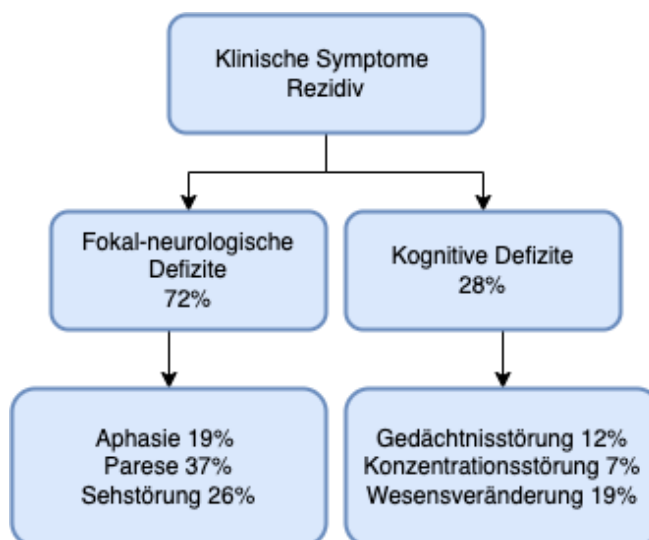


Abbildung 4: Klinische Symptome bei Rezidiv. Die Abbildung stellt die klinischen Symptome, welche bei Auftreten des Rezidivs oder des Progresses erfasst werden konnten, dar. Es erfolgte eine Untergliederung in fokal-neurologische Defizite und kognitive Defizite.

Der KPS – bei Auftreten des Rezidivs – konnte von insgesamt 205 Patienten erfasst werden. Dieser lag im Mittelwert bei $71 \pm 16\%$. Der Median betrug 70% und die Spanne der

Werte reichte von 30% bis 100%. Des Weiteren wurde die progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten analysiert. Sie lag im Mittel bei 10 ± 11 Monaten. Der Median lag bei sieben Monaten. Die Spanne der Werte reichte von einem bis zu 78 Monaten.

Ein lokaler Progress bei vorhandenem Resttumor oder nach einer Biopsie fand bei 59 Rezidiv-Patienten statt. Ein distanter Progress war in vier Fällen nachzuweisen. Ein Teil der Patienten ($n = 97$) mit einem Rezidiv erhielt eine Reoperation. Zwei Patienten mit einem Tumor-Rezidiv wurden biopsiert. In 26 Fällen erfolgte eine STR. Eine GTR konnte bei 69 Patienten mit einem Tumor-Rezidiv durchgeführt werden.

Einige Patienten mit einem Tumor-Rezidiv wurden erneut chemotherapeutisch behandelt. Bei 26 GBM erfolgte eine metronomische Chemotherapie mit Temozolomid. Eine Chemotherapie mit CCNU wurde bei 96 Patienten mit Tumor-Rezidiv durchgeführt.

3.2 Überlebensanalysen

Das Gesamtüberleben konnte von 404 Patienten ermittelt werden und lag im Mittel bei 13 ± 14 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei neun Monaten. Das Minimum der Überlebenszeit betrug einen Monat und das Maximum lag bei 124 Monaten. Die nachfolgende **Abbildung 5** schlüsselt die Ergebnisse bezüglich der Datenerhebung zum Gesamtüberleben auf. Von insgesamt 462 Patienten lebten noch 8% zum Zeitpunkt der Datenerhebung ($n = 39$). Von 87% der Patienten der Studienpopulation konnte das Gesamtüberleben, folglich das Datum des Todes, ermittelt werden ($n = 404$). In 5% ($n = 19$) der Fälle lagen diesbezüglich keine Daten vor.

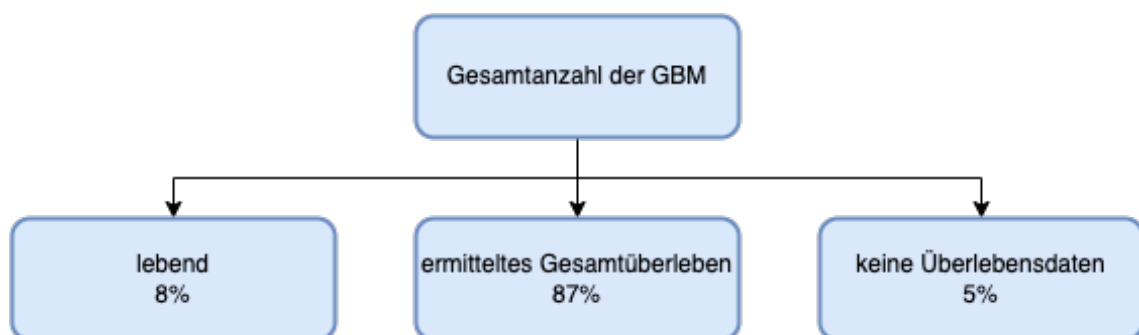


Abbildung 5: Gesamtüberleben. Die Abbildung stellt die Daten zum Gesamtüberleben graphisch dar.

3.2.1 Mit dem Gesamtüberleben korrelierende Parameter

Das Alter sowie der CCI erwiesen sich als signifikante Prädiktoren des Gesamtüberlebens. Je älter die Patienten und je größer der CCI, desto geringer war das Gesamtüberleben in

Monaten. Ein höherer präoperativer KPS ging mit einer längeren Überlebenszeit einher. Gleiches galt für den KPS bei einem Tumor-Rezidiv. Fokal-neurologische Defizite (Paresen sowie Sehstörungen) und kognitive Defizite bei Erstmanifestation des Tumors waren ebenfalls signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben der Patienten. Gleiches galt für Paresen beim Auftreten eines Tumor-Rezidivs. Diese Faktoren korrelierten mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit. Epileptische Anfälle bei Erstmanifestation gingen hingegen mit einem signifikant längeren Überleben der Patienten einher.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem längeren progressionsfreien Überleben und einem längeren Gesamtüberleben festgestellt werden. Die Anzahl der Operationen hatte einen positiven Effekt auf das Überleben. Je mehr Operationen pro Patient durchgeführt wurden, desto länger war das Überleben. Die GTR war sowohl bei Erstmanifestation des Tumors als auch beim Tumor-Rezidiv mit längerem Überleben assoziiert. Eine primäre Biopsie des Tumors ging hingegen mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben – einer schlechteren Prognose – einher.

Die Durchführung einer Radio- und Chemotherapie nach dem Stupp-Protokoll wirkte sich positiv auf das Überleben der GBM-Patienten aus. Ein Ablehnen der Therapie oder auch ein rein palliativer Therapieansatz war mit signifikant kürzerem Überleben der Erkrankten verknüpft.

Betraff ein singulärer Tumor lediglich einen Lappen des Gehirns, so konnte ein längeres Gesamtüberleben des GBM-Patienten festgestellt werden. Gleiches galt für die Tumorlokalisierung im rechten Temporallappen. Auf der anderen Seite waren folgende Tumorlokalisationen mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert: primäre Balkenlokalisierung, sekundäre Balkeninfiltration, Ventrikelkontakt sowie peri-trigonale Lagebeziehung des Tumors. Multifokale oder multizentrische Wachstumsmuster der GBM gingen ebenfalls mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben der Patienten einher. Die übrigen Parameter bezüglich der Lokalisation, welche unter 2.4 im Detail beschrieben wurden, wiesen – statistisch betrachtet – keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf.

Tabelle 6 und **Tabelle 7** veranschaulichen die Ergebnisse der Cox-Regressionen.

Tabelle 6: Mit längerem Gesamtüberleben assoziierte Parameter

Gruppierung	Parameter	p-Wert	Exp(B)	95%-KI
Klinische Parameter	Präoperativer KPS	< 0,001	0,98	1,02 - 1,03
	KPS bei Rezidiv	< 0,001	0,98	0,97 - 0,99
	Epileptischer Anfall bei Erstmanifestation	0,03	0,74	0,57 - 0,96
Operative Therapie	Gesamtanzahl der Operationen	< 0,001	0,46	0,37 - 0,58
	GTR	< 0,001	0,77	0,63 - 0,93
	GTR beim Rezidiv	< 0,001	0,53	0,39 - 0,72
Rezidiv	Progressionsfreie Überlebenszeit	< 0,001	0,95	0,94 - 0,97
	Lokalrezidiv	0,03	0,72	0,54 - 0,96
Radio- und Chemotherapie	Stupp-Protokoll	< 0,001	0,49	0,39 - 0,61
	Stupp-Protokoll 1. Regime	< 0,001	0,5	0,4 - 0,62
	Radiotherapie	< 0,001	0,52	0,43 - 0,64
Tumorparameter	Singulärer Tumor in einem Lappen	0,01	0,78	0,64 - 0,95
	Temporallappen	0,03	0,73	0,55 - 0,97

p-Wert: Signifikanzniveau; Exp(B): Hazard Ratio, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; KPS: *Karnofsky performance score*; GTR: *gross total resection*

Die Tabelle repräsentiert Parameter, die nach Analyse mittels Cox-Regressionen signifikant ($p \leq 0,05$) mit einem längerem Gesamtüberleben assoziiert waren ($\text{Exp(B)} < 1$). Das 95%-Konfidenzintervall des Exp(B) – der Hazard Ratio – war für diese Parameter kleiner als eins.

Tabelle 7: Mit kürzerem Gesamtüberleben assoziierte Parameter

Gruppierung	Parameter	p-Wert	Exp(B)	95%-KI
Klinische Parameter	Alter	< 0,001	1,03	1,02 - 1,03
	CCI	< 0,001	1,2	1,12 - 1,27
	Fokal-neurologische Defizite	< 0,001	1,52	1,12 - 1,87
	Kognitive Defizite	0,05	1,22	1 - 1,49
Operative Therapie	Biopsie	< 0,001	1,67	1,3 - 2,14
Radio- und Chemotherapie	Palliativer Ansatz oder Therapie abgelehnt	< 0,001	5,22	3,56 - 7,67
Tumorparameter	Multizentrisches GBM	< 0,001	1,93	1,38 - 2,69
	Multifokales GBM	< 0,001	1,77	1,31 - 2,39
	Primäre Balkenlokalisation	0,01	1,74	1,18 - 2,58
	Sekundäre Balkeninfiltration	< 0,001	1,72	1,34 - 2,21
	Ventrikelkontakt	< 0,001	1,46	1,17 - 1,81
	Peri-trigonale Lage	0,005	1,4	1,11 - 1,77

p-Wert: Signifikanzniveau; Exp(B): Hazard Ratio, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; GBM: Glioblastom; CCI: *Charlson Comorbidity Index*

Die Tabelle repräsentiert Parameter, welche nach Analyse mittels Cox-Regressionen signifikant ($p \leq 0,05$) mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert waren ($\text{Exp(B)} > 1$). Das 95%-Konfidenzintervall des Exp(B) – der Hazard Ratio – war für diese Parameter größer als eins.

3.2.2 Benjamini-Yekutieli-Korrektur

Aufgrund des multiplen Testens beinhalten die einzeln durchgeführten Cox-Regressionen das Risiko einer Alpha-Fehler-Kumulierung. Die Korrektur nach Benjamini-Yekutieli wurde deshalb – wie in 2.7 beschrieben – durchgeführt. Parameter, deren p-Werte kleiner als die adjustierten waren, wurden weiterhin als statistisch signifikant gewertet. Die übrigen Variablen entfielen aus der Analyse. Der KPS – bei Erstmanifestation und bei Rezidiv – blieb ein signifikanter Prädiktor. Je größer der Wert des KPS, desto länger war das Gesamtüberleben. Alter, CCI und fokal-neurologische Defizite waren negative Prädiktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Anzahl der Operationen und die GTR des Rezidivs hatten außerdem einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine Biopsie des Primärtumors war mit einem kürzeren Gesamtüberleben der GBM-Patienten assoziiert. Bezüglich Radio- und Chemotherapie hatte die Durchführung des Stupp-Protokolls einen positiven Einfluss auf das Überleben. Das Ablehnen der Therapie oder ein palliativer Therapieansatz hingegen ging mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben einher. Das progressionsfreie Überleben – die Zeit bis zum Auftreten eines Tumor-Rezidivs oder Tumorprogresses – verblieb ebenfalls als signifikanter Faktor. Je länger das progressionsfreie Überleben war, desto länger war das Gesamtüberleben der Patienten. Tumorparameter wie Ventrikelkontakt, Balkenbeteiligung und Multifokalität waren mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Singuläre Tumoren waren hingegen mit einem längeren Gesamtüberleben verknüpft. **Abbildung 6** repräsentiert die signifikanten Parameter nach Durchführung der Benjamini-Yekutieli-Korrektur.

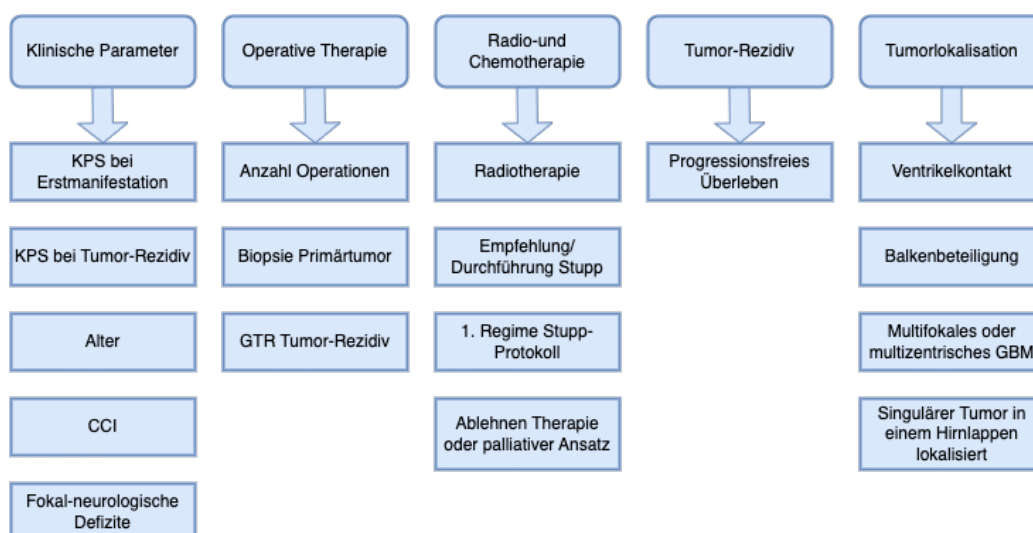


Abbildung 6: Ergebnisse Benjamini-Yekutieli-Korrektur. KPS: Karnofsky performance score; CCI: Charlson Comorbidity Index; GTR: gross total resection; GBM: Glioblastom

Dargestellt sind jene Parameter, die nach Durchführung der Benjamini-Yekutieli-Korrektur signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Die Reihenfolge weist keinen Zusammenhang mit den Signifikanzniveaus auf.

3.2.3 Multivariate Cox-Regression

Das Auftreten von fokal-neurologischen Defiziten ging im Modell mit einem $\text{Exp}(B) > 1$, folglich einer kürzeren Überlebenszeit, einher. Gleiches galt für den CCI, die Tumorlokalisierung im Bereich des Balkens und einen rein palliativen Therapieansatz nach Diagnosestellung. **Tabelle 8** gibt einen Überblick über die signifikanten Faktoren des multivariaten Modells.

Tabelle 8: Signifikante Parameter der multivariaten Cox-Analyse

Variable	p-Wert	Exp(B)
Fokal-neurologisches Defizit bei Erstmanifestation	0,001	1,52
CCI	0,017	1,11
Palliativer Therapieansatz oder Therapie abgelehnt	0,007	2,1
Primär Balkenlokalisierung	0,042	1,653

p-Wert: Signifikanzniveau; Exp(B): Hazard Ratio. Die Tabelle stellt die signifikanten Prädiktoren des multivariaten Modells dar.

3.2.4 Kaplan-Meier-Kurven

Ein jüngeres Alter ging signifikant ($p < 0,001$) mit einer besseren Überlebensrate einher. Die kumulierte Überlebensrate nach 15 Monaten betrug bei den unter 60-Jährigen ($n = 118$) 43%, während sie bei den über 60-Jährigen ($n = 286$) bei 19% lag. **Abbildung 7** repräsentiert die Kaplan-Meier-Kurven nach Alter untergliedert.

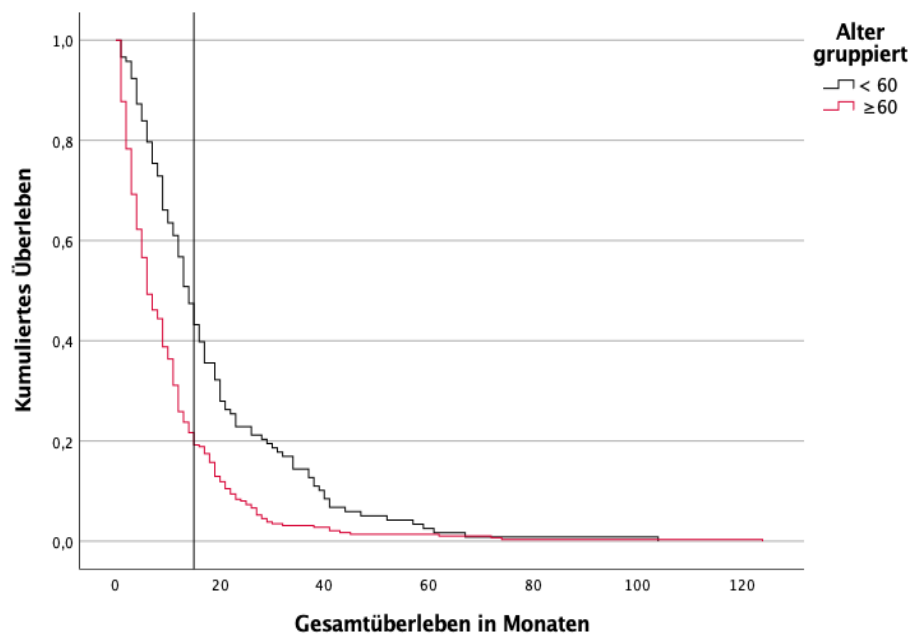


Abbildung 7: Kumuliertes Überleben nach Alter. Die Abbildung repräsentiert die Kaplan-Meier-Kurven nach Gruppierung des Alters. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Die schwarze Kurve stellt die Überlebenskurve der unter 60-jährigen Patienten dar und die rote Kurve jene der über 60-Jährigen. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Der präoperative KPS wurde in fünf Subgruppen untergliedert: 10% bis 20%, 30% bis 40%, 50% bis 60%, 70% bis 80% und 90% bis 100%. Patienten mit einem KPS zwischen 10% und 40% verstarben vor der 15-Monats-Grenze. Lag der KPS in einem Bereich von 50% bis 60%, so lebten nach 15 Monaten noch rund 14% der Patienten. Das kumulierte Überleben der nachfolgenden Subgruppen, deren KPS zwischen 70% und 80% lag, betrug nach 15 Monaten 28%. Bei einem KPS von 90% bis 100% überlebten nach 15 Monaten 37% der Patienten-Kohorte. Der KPS ging signifikant ($p < 0,001$) mit einem längerem Gesamtüberleben einher. **Abbildung 8** repräsentiert die Kaplan-Meier-Kurven der verschiedenen Subgruppen.

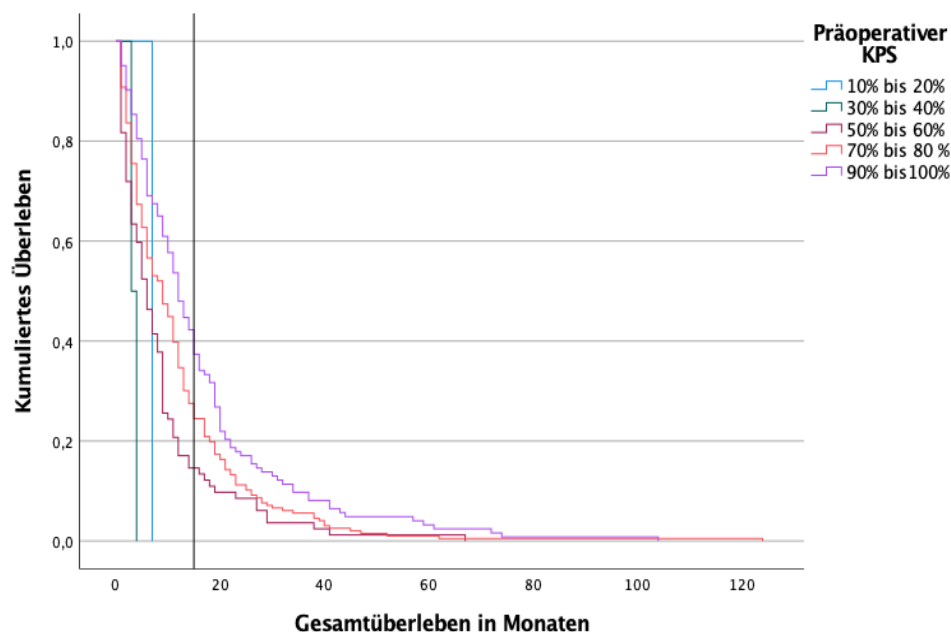


Abbildung 8: Kumuliertes Überleben nach KPS. Die Abbildung repräsentiert die Kaplan-Meier-Kurven nach Gruppierung des KPS. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Die blaue Kurve stellt die Überlebenskurve der Gruppe mit einem präoperativen KPS von 10% bis 20% dar. Die grüne Kurve stellt das Überleben der Kohorte mit einem KPS von 30% bis 40% dar, die rote Kurve jenes der Gruppe mit einem KPS von 50% bis 60%. Die orange Kurve repräsentiert das Überleben der GBM-Patienten mit einem KPS von 70% bis 80% und die violette Kurve jenes der Gruppierung mit einem KPS von 90% bis 100%. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Der CCI korrelierte signifikant ($p < 0,001$) mit der Überlebensrate. Er wurde nach der 1-Jahres-Mortalitätsrate, wie in **Tabelle 4** beschrieben, untergliedert. Die 15-Monats-Überlebensrate in der Patientengruppe mit einem CCI von null ($n = 43$) lag bei 40%, in der Patientengruppe mit einem CCI von eins bis zwei ($n = 141$) bei 33%, in der Patientengruppe mit einem CCI von drei bis vier ($n = 153$) bei 24% und in der Patientengruppe mit einem CCI größer als fünf (67%) bei 10%. **Abbildung 9** repräsentiert die Überlebenskurven der einzelnen Subgruppen.

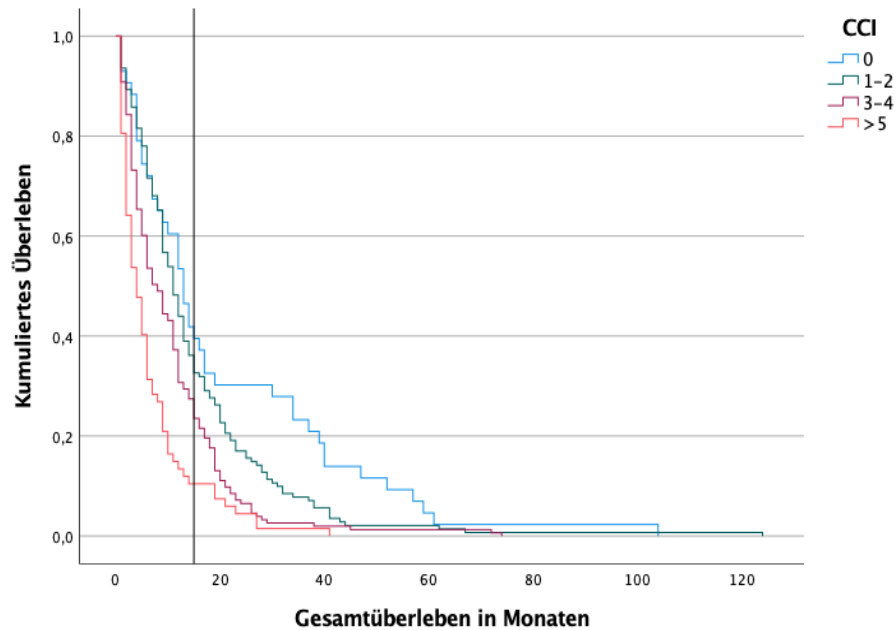


Abbildung 9: Kumuliertes Überleben nach CCI. Die Abbildung repräsentiert die Kaplan-Meier-Kurven nach Gruppierung des CCI. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Die blaue Kurve stellt die Überlebenskurve der Gruppe mit einem CCI von null dar. Die grüne Kurve stellt das Überleben der Kohorte mit einem CCI von eins bis zwei dar, die rote jenes der Gruppe mit einem CCI von drei bis vier. Die orange Kurve repräsentiert das Überleben der GBM-Patienten mit einem CCI größer als fünf. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Das Vorhandensein eines fokal-neurologischen Defizits bei Erstmanifestation ($n = 264$) wies eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben auf. Die 15-Monats-Überlebensrate dieser Patienten lag bei 20%. Patienten ohne fokal-neurologische Defizite hatten im Vergleich dazu eine 15-Monats-Überlebensrate von 37%. **Abbildung 10** gibt einen Überblick über die Überlebenskurven.

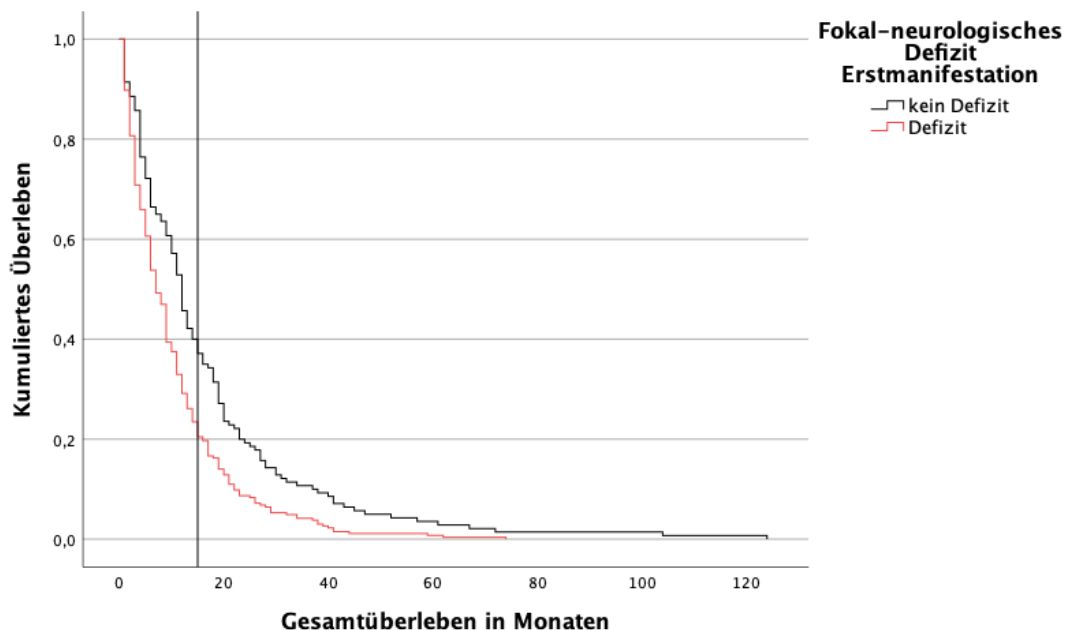


Abbildung 10: Kumuliertes Überleben bei fokal-neurologischem Defizit. Die Abbildung repräsentiert zwei Kaplan-Meier-Kurven. Die schwarze Kurve repräsentiert das Überleben der Patienten, die kein fokal-neurologisches Defizit aufwiesen. Die rote Kurve stellt das Überleben jener GBM-Patienten dar, die ein fokal-neurologisches Defizit aufwiesen. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Die Patienten mit nicht resektablen Tumoren, die nur eine Biopsie erhielten, wiesen signifikant schlechtere Überlebensraten auf als jene mit einer STR oder GTR. Die 15-Monats-Überlebensrate lag bei lediglich biopsierten GBM bei 9% und bei GBM, welche einer STR oder GTR unterzogen wurden, bei 31%. Separat betrachtet lag die 15-Monats-Überlebensrate nach einer GTR bei 29% und bei einer STR bei 26%. **Abbildung 11** repräsentiert die Überlebenskurven.

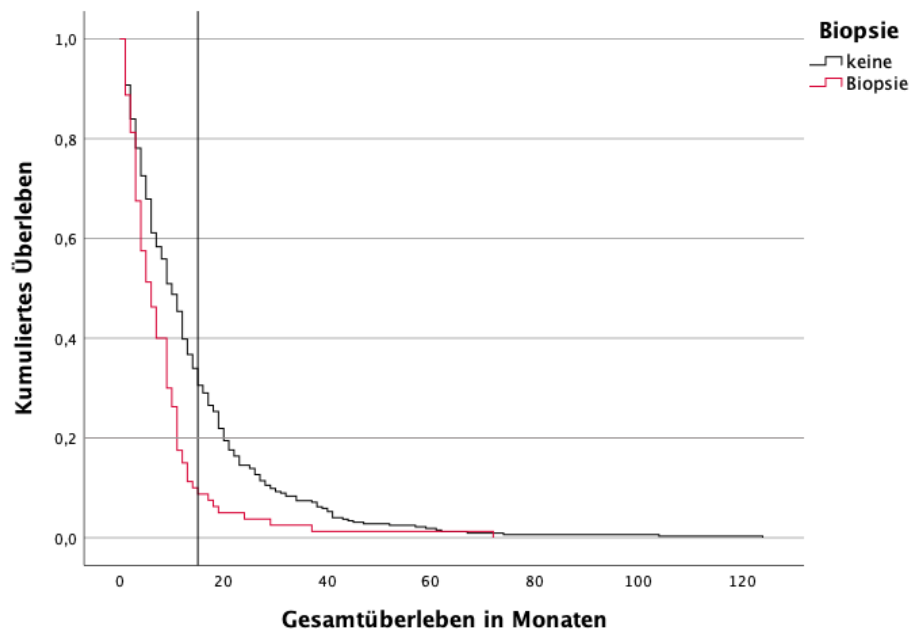


Abbildung 11: Kumuliertes Überleben bei Biopsie. Die rote Kurve stellt die Überlebenskurve der Patienten dar, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde. Die schwarze Kurve repräsentiert das Überleben jener Kohorte, bei der keine Biopsie durchgeführt wurde. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Ein palliativer Therapieansatz oder das Ablehnen der Therapie hatten signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Ausschließlich palliativmedizinisch therapierte Patienten ohne eine gezielte Tumorthherapie oder jene, welche eine Therapie ablehnten, verstarben vor der 15-Monats-Grenze. Rund 29% der Patienten, die eine Tumorthherapie erhielten, lebten noch nach 15 Monaten. **Abbildung 12** stellt die beiden Überlebenskurven dar.

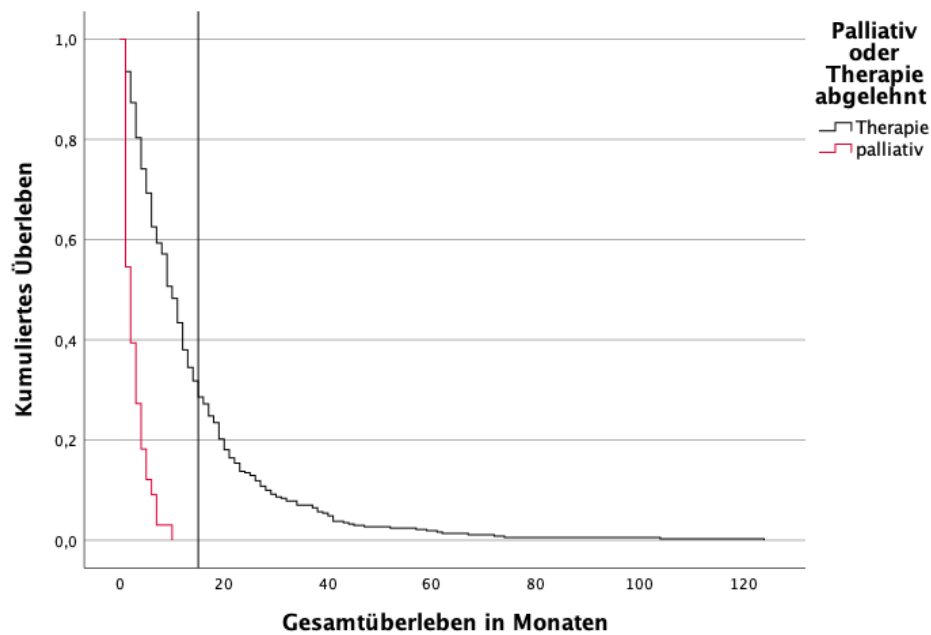


Abbildung 12: Kumuliertes Überleben bei Ablehnen der Therapie oder palliativem Ansatz. Die rote Kurve stellt die Überlebenskurve der Patienten dar, welche palliativ behandelt wurden oder eine Therapie ablehnten. Die schwarze Kurve repräsentiert das Überleben jener Kohorte, welche eine gezielte Tumorthherapie erhielt. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

Die primäre Balkenlokalisierung korrelierte signifikant mit dem Gesamtüberleben ($p = 0,006$). War der Balken nicht betroffen, so lebten 27% der GBM-Patienten zum Zeitpunkt der 15-Monats-Grenze. War der Tumor primär im Balken lokalisiert, lag die Überlebensrate nach 15 Monaten lediglich bei 11%. **Abbildung 13** gibt einen Überblick über die Überlebenskurven.

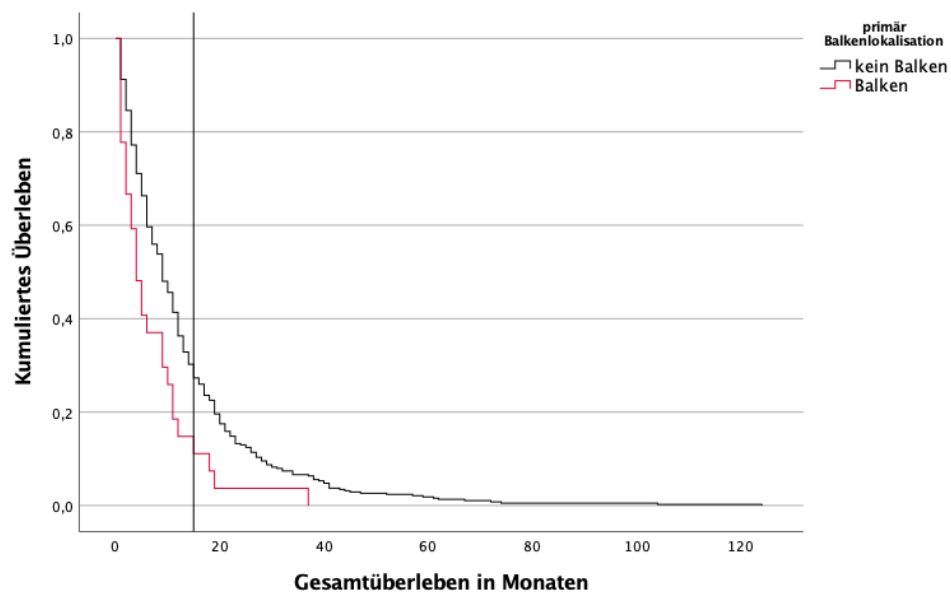


Abbildung 13: Kumuliertes Überleben bei primärer Balkenlokalisierung. Die rote Kurve stellt die Überlebenskurve der Patienten dar, deren GBM primär im Balken lokalisiert war. Die schwarze Kurve jener Patienten, deren Tumoren nicht im Balken lokalisiert waren. Auf der x-Achse ist das Gesamtüberleben in Monaten beschrieben und auf der y-Achse das kumulierte Überleben. Bei 15 Monaten ist eine Senkrechte – von der x-Achse ausgehend – eingezeichnet.

3.3 Klassifikationsbaum

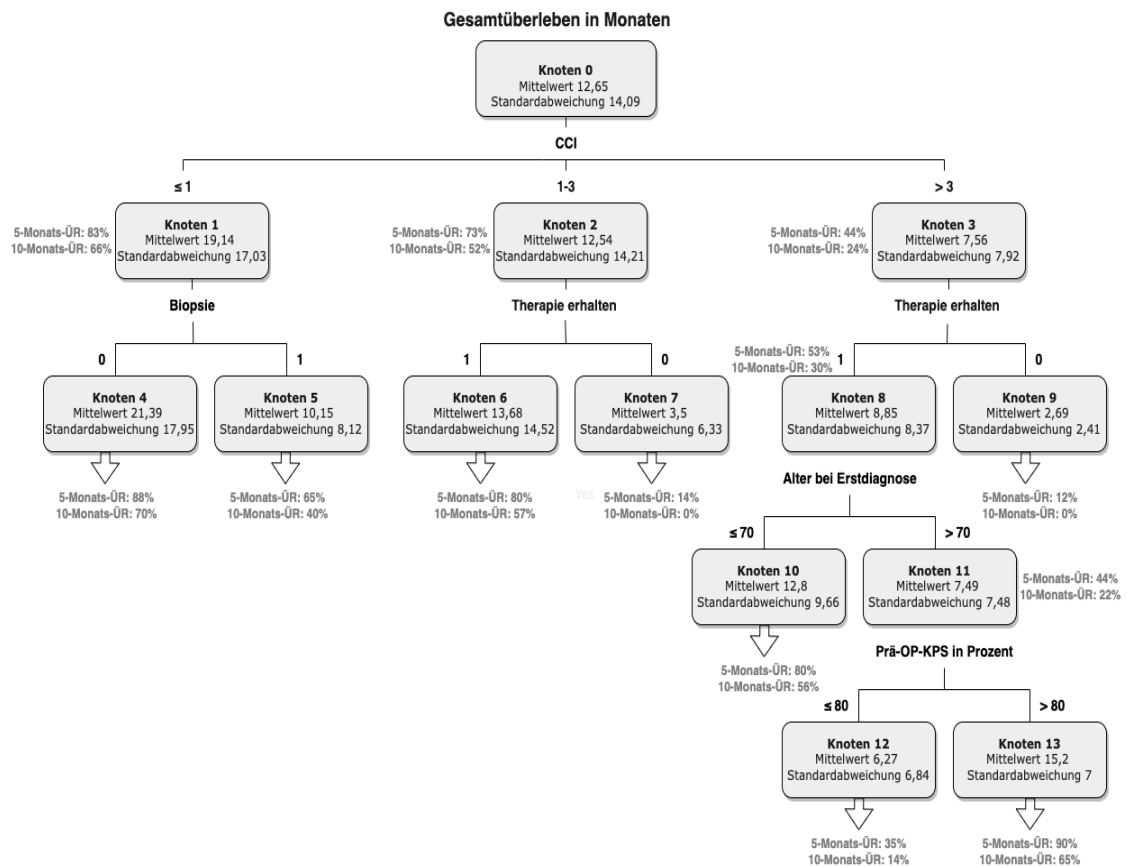


Abbildung 14: Klassifikationsbaum. 1: trifft zu; 0: trifft nicht zu; CCI: *Charlson Comorbidity Index*; 5-Monats-ÜR: 5-Monats-Überlebensrate; 10-Monats-ÜR: 10-Monats-Überlebensrate, Prä-OP-KPS: präoperativer *Karofsky performance score*

Abbildung 14 stellt den entwickelten Entscheidungsbaum dar. Im Abschnitt 2.7 wurden die zur Analyse verwendeten Parameter beschrieben. Der CCI, die Biopsie, die Durchführung einer gezielten Tumorthherapie, das Alter sowie der präoperative KPS verblieben nach der Klassifizierungsmethode von SPSS und wurden als unabhängige Variablen in den Baum aufgenommen. Für jeden Knoten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Überlebenszeit in Monaten bestimmt.

Das Hauptkriterium für die Unterteilung stellte der CCI dar. War der Index ≤ 1 (vorhanden bei 100/404 Patienten), so überlebten die GBM-Patienten im Mittel 19 ± 17 Monate. Die Überlebensrate nach fünf Monaten betrug in dieser Gruppe 83%, nach zehn Monaten 66%. Ein weiteres Unterteilungskriterium stellte das Resektionsausmaß dar. Patienten, welche lediglich biopsiert wurden (20/404), lebten im Mittel 10 ± 8 Monate. Nach fünf Monaten betrug die Überlebensrate dieser Gruppe 65% und nach zehn Monaten lag sie bei 40%.

Einen $CCI \leq 1$ und eine STR oder GTR hatten 80 der insgesamt 404 GBM-Patienten. Das mittlere Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe betrug 21 ± 18 Monate. Nach fünf Monaten lebten 88% und nach zehn Monaten 70% der Patienten aus dieser Kohorte. Eine weitere Unterteilung fand in diesem Knoten nicht statt.

Das Gesamtüberleben der Patienten, deren CCI zwischen eins und drei lag, betrug im Mittel 13 ± 14 Monate. Die 5-Monats-Überlebensrate in dieser Patientengruppe lag bei 73% und die 10-Monats-Überlebensrate betrug 52%. Zu dieser Gruppe zählten 180 der insgesamt 404 Patienten. Bei ihnen wurde eine weitere Unterteilung in therapiefähig und nicht therapiefähig vorgenommen. Die Patienten, die eine Tumorthherapie erhielten ($n = 160$), überlebten im Mittel 14 ± 15 Monate. Nach fünf Monaten betrug die Überlebensrate dieser Kohorte 80% und nach zehn Monaten 57%. Ohne Durchführung einer Therapie betrug das Gesamtüberleben im Mittel 4 ± 6 Monate. Lediglich 20 Patienten zählten zu dieser Gruppe. Die 5-Monats-Überlebensrate betrug für diese Kohorte 14%. Nach zehn Monaten waren alle Erkrankten verstorben.

Einen $CCI > 3$ hatten 124 der 404 Patienten. Sie bildeten die dritte Hauptgruppierung mit einem mittleren Gesamtüberleben von 8 ± 8 Monaten. Die 5-Monats-Überlebensrate lag bei 44% und die 10-Monats-Überlebensrate bei 24%. Eine Unterteilung in therapiefähig und nicht therapiefähig wurde durchgeführt. Patienten, welche keine Tumorthherapie erhielten ($n = 26$), überlebten im Mittel 3 ± 2 Monate. Nach fünf Monaten lag die Überlebensrate der Kohorte bei 12%. Nach zehn Monaten waren alle Patienten verstorben. Waren die Betroffenen therapiefähig, so lebten sie im Mittel 9 ± 8 Monate. Die 5-Monats-Überlebensrate lag bei diesen Patienten bei 53% und die 10-Monats-Überlebensrate betrug 30%. Dies betraf 98 der insgesamt 404 Patienten. Im nachfolgenden Knoten wurde diese Gruppe anhand des Alters untergliedert, wobei 25 Patienten jünger als 70 Jahre alt waren. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 13 ± 10 Monate. Die Überlebensrate nach fünf Monaten betrug 80%. Nach zehn Monaten lebten noch 56% der Kohorte. Patienten, die älter als 70 Jahre ($n = 73$) waren, überlebten im Mittel 7 ± 7 Monate. Auch hier wurden die 5-Monats-Überlebensrate (44%) und die 10-Monats-Überlebensrate (22%) bestimmt. Es erfolgte eine weitere Untergliederung durch den präoperativen KPS. War dieser kleiner als 80%, so lag das mittlere Gesamtüberleben bei 6 ± 7 Monaten. 63 Patienten wiesen einen geringeren KPS als 80% auf. Nach fünf Monaten lebten 35% und nach zehn Monaten lebten noch 14% der Patienten dieser Kohorte. Einen KPS $> 80\%$ hatten zehn Patienten. Das mittlere Gesamtüberleben dieser Subgruppe betrug 15 ± 7 Monate. 90% dieser Gruppierung lebten weitere fünf Monate. Nach zehn Monaten lag die Überlebensrate bei 65%.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden die Hauptprädiktoren für das Gesamtüberleben bei GBM-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung analysiert, um eine gezielte und individuelle Patientenberatung zu gewährleisten. Der CCI erwies sich in der Studie als der aussagekräftigste Prädiktor, gefolgt von der Therapiefähigkeit der Patienten, welche die Durchführung einer gezielten Tumortherapie (Radio- und Chemotherapie) ermöglichte, dem Alter sowie dem präoperativen KPS. Die aussagekräftigsten Faktoren dienten als Basis für die Erstellung eines Klassifikationsbaumes zur individuellen Prognoseeinschätzung.

4.1 Hauptprädiktoren des Gesamtüberlebens

4.1.1 CCI

Im Klassifikationsbaum erwies sich der CCI als bestes Unterteilungskriterium für die Kohorte. In den univariaten Analysen und im multivariaten Modell war er signifikant mit einem kürzerem Gesamtüberleben assoziiert. Der mittlere CCI der untersuchten Patientenkohorte lag bei 3 ± 2 und ähnelt der Studie von Aly et al. (2020), die von einem mittleren CCI von 2 in ihrem Patientenkollektiv berichtet hatten. Das mittlere Gesamtüberleben der Patientenkohorte dieser Studie lag bei 13 Monaten, war also geringer als in der gängigen Literatur (14,6 Monate) (Stupp et al. 2005). Dies könnte am unterschiedlichen Alter der Studienteilnehmer liegen. In unserer Kohorte lag das mittlere Erkrankungsalter bei 66 Jahren, während es bei Stupp et al. (2005) bei 56 Jahren lag. Diese Altersdifferenz wäre eine mögliche Erklärung für das frühere Versterben.

Im Entscheidungsbaum bildete der $CCI \leq 1$ den ersten Knoten zur Untergliederung. Definitionsgemäß kann dieser Index Patienten mit einem Alter von 50 bis 59 Jahren ohne das Vorliegen einer Komorbidität zugeordnet werden. Alternativ kann dieser CCI an Patienten, welche jünger als 50 Jahre alt sind und lediglich eine Komorbidität aufweisen, vergeben werden (Charlson et al. 1987). Im zweiten Knoten stellte ein CCI von eins bis drei den übergeordneten Faktor zur Untergliederung der Patientenkohorte dar. Dieser kann definitionsgemäß an Patienten vergeben werden, die über 70 Jahre alt sind und keine Komorbiditäten aufweisen. Alternativ kann er jüngeren Patienten zugewiesen werden, welche unter wenigen Komorbiditäten leiden. GBM-Patienten höherer Altersklassen konnten folglich nur diesem Ast zugeordnet werden, wenn sie keine Komorbiditäten aufwiesen. Der dritte

Knoten des Klassifikationsbaumes umfasste Patienten jeden Alters, da ein CCI > 3 das erste Unterteilungskriterium darstellte. Indirekt erfolgte in den ersten drei Knoten des Klassifikationsbaumes folglich nicht nur eine Untergliederung anhand des CCI, sondern auch eine Unterteilung anhand des Lebensalters. Beide Parameter – das Alter und der CCI – sind bekannte prognostische Prädiktoren für das Gesamtüberleben von GBM-Patienten und haben sich auch in unserer Patientenpopulation als die aussagekräftigsten Parameter erwiesen (Krex et al. 2007; Ening et al. 2015; Ius et al. 2020).

Die prognostische Bedeutung des CCI im Zusammenhang mit Krebserkrankungen ist bekannt. Dass er jedoch im klinischen Alltag von solch großer Relevanz bezüglich der Stratifizierung von GBM-Patienten ist, stellt eine neue Erkenntnis dar. In unserer Studie erwies sich der CCI als besserer Unterteilungsfaktor als andere etablierte Faktoren wie beispielsweise Alter oder KPS. Ursächlich hierfür könnte der indirekte Einfluss des CCI auf diese etablierten Faktoren sein. Patienten mit multiplen Komorbiditäten weisen zumeist ein höheres Lebensalter sowie einen eingeschränkten Funktionsstatus auf. Häufig kann bei diesen Patienten keine gezielte Tumorthherapie durchgeführt werden, was das Gesamtüberleben zusätzlich verkürzt. Der CCI und Parameter wie Alter, KPS und Therapiefähigkeit könnten somit Kofaktoren sein, die sich gegenseitig beeinflussen.

Im klinischen Alltag stellt der CCI einen einfach zu erhebenden Parameter dar, der bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines GBM analysiert werden kann. Dies spricht für eine gute Integrierbarkeit in die Beratung der GBM-Patienten.

4.1.2 Gezielte Tumorthherapie

Bei Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren ohne das Vorliegen einer Komorbidität sowie bei Patienten unter 50 Jahren mit lediglich einer Komorbidität spielte im Klassifikationsbaum das Operationsverfahren eine entscheidende Rolle. Die Integration der lediglich biopsierten GBM-Patienten in die Kohorte stellte eine Besonderheit der Studie dar. In anderen multiplen Studien wurden biopsierte Patienten aus dem Patientenkollektiv entfernt und es wurde lediglich das Gesamtüberleben jener Patienten untersucht, welche eine STR oder GTR erhalten hatten (Lacroix et al. 2001; Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008; Sanai et al. 2011). Durch die Berücksichtigung biopsierter GBM wurde eine realitätsnähere Untergliederung erreicht, welche die Anwendung des Klassifikationsbaumes für jede Patientengruppe ermöglicht. In unserem Patientenkollektiv waren 18% der Patienten biopsiert worden, 25% hatten eine STR und 57% eine GTR erhalten. Dies ist vergleichbar mit der bekannten Stupp-Studie aus dem Jahr 2005, in welcher 16% der GBM-Patienten biopsiert

worden waren und sich 84% einer chirurgischen Intervention (STR oder GTR) unterzogen (Stupp et al. 2005). Patienten, die biopsiert wurden, verstarben im Mittel 11,2 Monate früher als Patienten, die eine STR oder eine GTR erhielten. Die GTR, sowohl beim Primärtumor als auch beim Tumor-Rezidiv, ging mit einem längerem Gesamtüberleben der Patienten einher. Diese Ergebnisse zeigen Übereinstimmungen mit jenen der gängigen Literatur (Sanai et al. 2011; Capellades et al. 2018; Ius et al. 2020). Auch hier wird eine Resektion von mehr als 95% als positiver Prädiktionsmarker für das Überleben der GBM-Patienten gesehen. Nach fünf Monaten lebten noch 65% der biopsierten Patienten und 88% der Patienten, bei denen eine STR oder eine GTR durchgeführt worden war. Differenzierter betrachtet lag das 5-Monats-Überleben der Patienten, die eine GTR erhalten hatten, bei 94% und jenes der Patienten mit einer STR bei 78%.

In den Knoten vier und fünf des Entscheidungsbaumes stellte die Biopsie den entscheidenden Risikofaktor dar. Biopsierte Patienten wiesen signifikant schlechtere Überlebensraten auf – auch wenn sie die jüngste Gruppe des Entscheidungsbaumes darstellten und nach den Vergabekriterien des CCI höchstens 59 Jahre alt waren. Dies verdeutlicht die Relevanz einer adäquaten Therapie junger Patienten, wie sie auch bei Löber-Handwerker et al. (2022) beschrieben wurde. Häufig werden Tumoren, die aufgrund von Multifokalität, bilateraler Tumorausdehnung und Infiltration eloquenter Areale inoperabel sind, lediglich biopsiert. Diese Parameter limitieren die Überlebenszeit der Patienten erheblich (Soliman et al. 2022).

Im Klassifikationsbaum wurde keine Kategorisierung in STR und GTR vorgenommen, sondern in biopsierte sowie nicht biopsierte GBM-Patienten. Der Effekt einer Biopsie scheint in unserer Studie von größerer Bedeutung in Bezug auf das Gesamtüberleben zu sein als die Differenzierung nach GTR und STR. Dies weicht von der gängigen Literatur ab. Zwar wird darin ebenfalls ein positiver Effekt der STR beschrieben, jedoch gilt die GTR als der Goldstandard in der GBM-Therapie, wohingegen eine STR kontrovers diskutiert wird, weil ein klarer Überlebensvorteil durch eine STR nicht konsistent gezeigt werden konnte (Sanai et al. 2011).

Bei einem CCI von eins bis drei spielte es eine entscheidende Rolle, ob die Patienten eine Tumorthherapie erhielten oder nicht. Diese verlängerte das mediane Gesamtüberleben um zehn Monate. Nach fünf Monaten lebten noch 80% der Patienten, die eine Therapie erhielten und 14% der Patienten, welche nicht therapiert wurden. Das Erhalten beziehungsweise die Durchführung einer Therapie spiegelt die Therapiefähigkeit des Patienten wieder. Patienten mit einem schlechten klinischen Funktionsstatus sowie einem erhöhten CCI weisen eine verminderte Therapiefähigkeit auf, was bedeutet, dass diese aufgrund des einge-

schränkten Allgemeinzustandes und multipler Komorbiditäten früher verstorben sein könnten.

Bezüglich der Radio- und Chemotherapie gingen die Durchführung einer Therapie nach dem Stupp-Protokoll sowie die Komplettierung des ersten Regimes – vor und nach der Benjamini-Yekutieli-Korrektur – signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben der Patienten einher. Im Gegensatz dazu wirkten sich der palliative Therapieansatz oder das Ablehnen der Therapie im univariaten sowie im multivariaten Modell negativ auf die Prognose der GBM-Patienten aus.

Der Einfluss einer Reoperation auf das Gesamtüberleben wurde ebenfalls untersucht. Insgesamt wurden 21% der GBM-Patienten ein weiteres Mal operiert. Dieser Wert liegt etwas unter dem Durchschnittswert anderer Studien (25%) (Stark et al. 2012). Dies könnte am höheren medianen Lebensalter unserer Patientenkohorte – 66 Jahre im Vergleich zu 62 – liegen. Ältere Patienten haben zumeist einen schlechteren Allgemeinzustand und können deshalb häufig nicht erneut operiert werden. In unserer Studie war die Reoperation beziehungsweise die Anzahl der Operationen lediglich in der univariaten Analyse signifikant an ein besseres Gesamtüberleben gekoppelt. Doch auch andere Autoren belegten, dass eine Reoperation die Lebensqualität und die Überlebensdauer der Patienten deutlich verbesserte. Die Prognose war in diesen Studien jedoch zusätzlich an Faktoren wie Alter, Funktionsstatus, Lokalisation und chirurgische Effizienz verknüpft. Unter „chirurgischer Effizienz“ wird das Resektionsausmaß des Tumors verstanden. Die GTR war der STR in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen (Stark et al. 2012; Robin et al. 2017). Kritisch zu hinterfragen ist allerdings, ob der Effekt der Reoperation das Gesamtüberleben der Patienten verlängerte oder ob die Patienten länger überlebten, da sie jünger waren und einen besseren Funktionsstatus aufwiesen, wodurch eine Reoperation erfolgen konnte. Damit wäre die Reoperation lediglich ein Kofaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben.

4.1.3 Alter und KPS

Der dritte Knoten beinhaltete Patienten jeden Alters, da ein CCI > 3 das erste Unterteilungskriterium bildete. Die Durchführung einer Tumorthherapie beziehungsweise die Therapiefähigkeit brachte einen entscheidenden Überlebensvorteil von sechs Monaten. Wurden die Patienten therapiert, war das Alter der nächste Prädiktor zur Untergliederung. Das mittlere Alter unserer Kohorte lag bei 65 ± 13 Jahren. In der Literatur wird ein mittleres Erkrankungsalter von 64 Jahren beschrieben (Louis et al. 2007; Thakkar et al. 2014). Patienten unter 70 Jahren lebten laut Modell des Klassifikationsbaumes fünf Monate länger.

Bei Patienten über 70 Jahren spielte der präoperative KPS eine entscheidende Rolle für die Prognose. Der mittlere KPS der Kohorte lag bei $77 \pm 14\%$, was mit anderen Studien korreliert (Mittelwert 80%) (Pereira et al. 2015). In unserer Studie spielte der Funktionsstatus in Kombination mit dem Alter eine entscheidende Rolle. Ein KPS von über 80% ging mit einem neun Monate längeren Gesamtüberleben einher, auch wenn die Patienten ein Alter von über 70 Jahren aufwiesen. Ein Lebensalter von 70 Jahren in Kombination mit einem guten Funktionsstatus wurde auch in der Leitlinie als Kriterium zur Empfehlung einer gezielten Tumorthherapie gewählt. Für Patienten über 70 Jahren – mit vermindertem Funktionsstatus – wurde lediglich eine hypofraktionierte Strahlentherapie empfohlen, während ältere Patienten mit einem guten KPS zusätzlich mit Temozolomid therapiert werden sollten (DGN 2021). Das beweist, dass auch in höherem Lebensalter bei gutem Funktionsstatus eine Tumorthherapie die Prognose der Patienten deutlich verbessert (Kreth et al. 2013; DGN 2021).

In vielen Quellen wird ein Zusammenhang zwischen Lebensalter, CCI, KPS und Therapiefähigkeit beschrieben (Lacroix et al. 2001; Krex et al. 2007; Stummer et al. 2008; Kreth et al. 2013; Ius et al. 2020). Ältere Patienten leiden vermehrt unter Komorbiditäten und haben meist einen schlechteren Funktionsstatus, was mit einem verminderten KPS einhergeht. Diese miteinander korrelierenden Parameter wirken sich – einzeln betrachtet – reduzierend auf das Gesamtüberleben aus und bedeuten häufig nur die Möglichkeit weniger aggressiver Therapien, was das Gesamtüberleben der Erkrankten noch weiter verkürzt (Kreth et al. 2013; Aly et al. 2020; Ius et al. 2020; DGN 2021).

4.2 Weitere prognostisch relevante Prädiktoren

Kognitive Defizite wirkten sich negativ auf das Gesamtüberleben der GBM-Patienten aus. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Johnson et al. (2012) und Shinoda et al. (2001). In der Studie von Shinoda et al. (2001) wurden kognitive Defizite mit spezifischen neuropsychologischen Tests gemessen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass diese mit einer schlechten Prognose bei neu diagnostizierten GBM assoziiert waren. Fokal-neurologische Defizite wie Paresen oder Sehstörungen wirkten sich ebenfalls negativ auf die Überlebenszeit der Patienten aus. Dies ergab sowohl das univariate als auch das multivariate Modell, was auf einen deutlichen Effekt – wie auch in unserer Studie festgestellt wurde – hinweist. Sie zählen zu den typischen Symptomen bei Auftreten eines GBM. Dennoch konnten keine Studien gefunden werden, die rein die präoperativen Defizite der Patienten in Bezug zur Prognose setzten. Eine Studie analysierte die präoperativen Defizite

und jene nach drei Monaten. In der multivariaten Analyse dieser Studie wies lediglich der Zustand nach drei Monaten einen Zusammenhang mit der Prognose der GBM-Patienten auf (Kasper et al. 2021).

Epileptische Anfälle waren in der univariaten Analyse mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Sie traten häufig bei Erstmanifestation der GBM auf und wurden von Patienten sowie Angehörigen frühzeitig als pathologische Symptome wahrgenommen. Hierdurch könnten die Tumoren früher diagnostiziert und therapiert worden sein und somit einen positiven prognostischen Effekt begründen (Lange et al. 2021).

Die meisten Tumoren waren im Frontal- oder Temporallappen lokalisiert. Dies sind typische Lokalisationen der GBM (Kleihues et al. 2002), wobei jene im Temporallappen mit einem besseren Gesamtüberleben einherging. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren und ihren Studien überein (Kuhnt et al. 2011; Fyllingen et al. 2021). Der Ventrikelkontakt des Tumors war im univariaten Modell signifikant mit einem kürzerem Gesamtüberleben assoziiert. Das Gleiche wiesen Mistry et al. (2017) in ihrer retrospektiven Analyse nach. Die primäre Balkenlokalisierung des Tumors und eine sekundäre Balkeninfiltration wirkten sich ebenfalls im univariaten sowie im multivariaten Modell negativ auf die Prognose der GBM-Patienten aus. Zu diesem Ergebnis kamen auch Chen et al. (2015). In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass eine GTR bei GBM bei diesen Lokalisationen einen wesentlichen Faktor für eine bessere Prognose darstellt (Hazaymeh et al. 2022)

Singuläre Tumoren und solche, die sich nur in einem Hirnlappen befanden, gingen mit einer besseren Prognose für die Patienten einher. Multizentrische und multifokale GBM-Manifestationen in der Bildgebung waren hingegen mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies korreliert mit den Ergebnissen der Literatur. Multifokale GBM sind heterogen und aggressiv und aufgrund dessen resistenter gegenüber einer Chemotherapie als singuläre Tumoren. Es besteht kein einheitlicher internationaler Konsens für die Therapie der multifokalen GBM, was sich ebenfalls reduzierend auf das Gesamtüberleben auswirken könnte (Li et al. 2021).

4.3 Vergleich mit der Klassifikation nach Shinoda

Shinoda et al. (2001) versuchten erstmals ein Klassifikationssystem für GBM zu entwickeln. Sie legten den Fokus ausschließlich auf bildgebende Parameter. In ihrer Studie ging es um die Analyse, ob eine GTR das Gesamtüberleben der Patienten prolongiert und für welche Patienten trotz einer GTR ein geringes Risiko postoperativer neurologischer Einschrän-

kungen entsteht. Im multivariaten Modell der Studie waren der KPS und das Resektionsausmaß unabhängige, signifikant gute Prädiktoren für die Einteilung von GBM-Patienten. Das Resektionsausmaß wurde anhand einer MRT-Aufnahme einen Monat nach der Operation bewertet. Neurologische Defizite, welche länger als drei Wochen nach der Operation blieben, wurden als solche bewertet. Die Tumoren wurden anhand ihrer Lokalisation, Größe und Lagebeziehung zu eloquenten Hirnregionen in verschiedene Stadien eingeteilt. Für die einzelnen Parameter wurden Punktwerte vergeben und addiert. Anschließend erfolgte eine Einteilung in Stadien: Stadium I (ein oder zwei Punkte), Stadium II (drei Punkte) oder Stadium III (vier oder fünf Punkte). Verschiedene klinische Parameter wie Alter, Geschlecht sowie postoperative adjuvante Therapie wiesen keinen signifikanten Unterschied in den jeweiligen Stadien auf. Der präoperative KPS und das Resektionsausmaß hingegen differierten stark in den unterschiedlichen Stadien, welches auf eine Korrelation dieser Parameter hinwies. Shinoda et al. (2001) kamen zu dem Ergebnis, dass aus prognostischer Sicht bei Stadium-I-GBM eine Kompletresektion sicher durchführbar ist. Bei einem GBM des Stadiums II sollte eine Resektion im Bereich der kritischen Areale vermieden werden, um postoperative neurologische Störungen zu vermeiden. Die Kompletresektion sollte bei einem Stadium-III-GBM aufgrund der Beteiligung eloquenter Hirnregionen vermieden werden. Der Klassifikations-Ansatz von Shinoda et al. (2001) unterschied sich von unserem Ansatz. Der CCI, welcher in unserer Studie von besonderer Relevanz war, wurde in ihrer Studie nicht berücksichtigt. Gleiches galt beispielsweise für molekulare Marker. Dies stellt einen Nachteil für die Vergleichbarkeit dar.

Nach Shinoda et al. (2001) hatten weder Alter noch adjuvante Therapie eine entscheidende Bedeutung im Klassifikationssystem. In unserer Studie hingegen waren die adäquate und gezielte Tumorthherapie sowie das Lebensalter von großer Relevanz für die Stratifizierung der GBM-Patienten. Patienten, die über 70 Jahre alt waren, hatten einen entscheidenden Überlebensvorteil, sobald sie einen KPS von über 80% aufwiesen und eine gezielte Tumorthherapie erhielten. Der KPS wurde auch in der Klassifikation von Shinoda et al. (2001) als wichtiger Parameter für die Einteilung von GBM-Patienten identifiziert. Er unterschied sich in den verschiedenen Stadien, an denen sich die Empfehlungen für das Resektionsausmaß orientierten. Dennoch divergieren die Erkenntnisse, da in unserer Studie der KPS an die generelle Durchführung einer gezielten Tumorthherapie (Resektion, Radio- und Chemotherapie) gekoppelt war, wohingegen er in der Klassifikation nach Shinoda et al. (2001) hauptsächlich mit dem Resektionsausmaß korrelierte.

Insgesamt handelt es sich um unterschiedliche Ansätze der Klassifizierung. Während es in unserer Studie darum ging, prognostische Prädiktoren für das Gesamtüberleben der GBM-Patienten zu identifizieren und anhand dieser ein System zur Stratifizierung zu entwickeln, ging es bei Shinoda et al. (2001) um die Analyse, bei welchen Patienten eine GTR durchgeführt werden kann, ohne hierbei neurologische Defizite zu generieren – mit dem Ziel eines möglichst langen Gesamtüberlebens. Die Klassifikation nach Shinoda et al. (2001) stellt somit eher eine Empfehlung für die chirurgische Therapie der GBM dar, welche besonders den Operateuren von Nutzen sein kann. Der Klassifikationsbaum unserer Studie dient hingegen vermehrt der Information der GBM-Patienten. Sie können anhand fester prognostischer Faktoren – auf das Gesamtüberleben bezogen – beraten werden.

Das generelle Risiko bei der Verwendung eines Klassifikationssystems besteht darin, dass Patienten nicht mehr individuell, sondern lediglich anhand eines festen Schemas beraten, eingeteilt und therapiert werden. Dies gilt es zu vermeiden. Vielmehr sollten der Klassifikationsbaum sowie die Klassifikation nach Shinoda et al. (2001) ein Leitfaden sein, der durch die individuelle Beratung eines Neurochirurgen ergänzt werden sollte, um eine optimale Einschätzung der Prognose beziehungsweise der gezielten Tumortherapie zu gewährleisten.

Der in unserer Studie entwickelte Entscheidungsbaum erlaubt lediglich eine Unterteilung des Gesamtüberlebens in Monate. Diese Tatsache lässt sich durch die Aggressivität der GBM und die damit einhergehende kurze Überlebenszeit jedoch nicht vermeiden.

4.4 Limitationen der Arbeit

4.4.1 Limitationen der retrospektiven Kohortenanalyse

Die Limitation dieser Arbeit entsteht durch die retrospektive Analyse der Daten. Zusammenhänge können erarbeitet und Hypothesen aufgestellt, jedoch nicht endgültig nachgewiesen werden. Um eine definitive Aussage treffen zu können, müsste der entworfene Entscheidungsbaum anhand einer weiteren Patientenkohorte überprüft werden.

Des Weiteren ergaben sich Nachteile aus der vereinzelt unvollständigen Datenerhebung. Überlebensdaten und radiologische Parameter konnten nicht von allen GBM-Patienten erfasst werden. Gleiches galt für die molekularen Marker, die Radio- und Chemotherapie sowie die Rezidiv-Daten. Molekulare Marker konnten erst ab dem Jahr 2016 erhoben werden. Kein molekularer Marker besaß – statistisch betrachtet – prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben der GBM-Patienten. Die unvollständige Datenerhebung könnte dies

begründen. Laut aktueller Studienlage ist die prognostische Bedeutung unumstritten (DGN 2021; Louis et al. 2021). Die aktuelle WHO-Klassifikation setzt einen IDH-Wildtyp für die Diagnosestellung des GBM voraus (Louis et al. 2021). Da unsere Datenerhebung vor der Aktualisierung durchgeführt wurde, wurden vereinzelt IDH-mutierte GBM in die Studie eingeschlossen (4%). Der statistische Effekt dieser Anzahl wird vermutlich von geringer Bedeutung sein. Dennoch gilt der Einschluss „IDH-mutierter GBM“ entsprechend der alten Klassifikation als Limitation dieser Arbeit.

Fehler in der Dokumentation sind ebenfalls denkbar. Für die Vergabe des KPS existieren zwar feste Kriterien. Dennoch ist die Bewertung vom Untersucher abhängig, was zu einer Limitation der vorhandenen KPS-Werte führt. Kognitive Defizite wurden bei uns nicht mittels spezieller neuropsychologischer Tests ermittelt, sondern lediglich aus den Arztbriefen entnommen. Auch dies stellt eine Limitation der Arbeit dar. Die nicht beeinflussbare und unabhängige Ausführung der Neurochirurgen im *ixserv* stellt einen Vorteil dar.

4.4.2 Limitationen durch die Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden 462 GBM-Patienten eingeschlossen, was im Vergleich zu vielen anderen Studien eine große konsekutive Kohorte mit neu diagnostizierten GBM darstellt. Dies machte eine valide Subgruppierung des Patientenkollektivs möglich und wirkt sich positiv auf die statistische Aussagekraft aus (Mäurer et al. 2000; Awad et al. 2017).

Eine medikamentöse Therapie der Patienten – wie beispielsweise die Steroideinnahme – wurde nicht berücksichtigt. Steroide haben nachweislich Einfluss auf die Anreicherung des Kontrastmittels in den GBM. Die Daten der Progression oder Tumor-Rezidive könnten hierdurch verfälscht worden sein. Des Weiteren erfolgte die Bildgebung nicht immer in einer festen zeitlichen Abfolge, was zu Verzerrungen des Rezidiv-Datums führen könnte. Die Tatsache, dass eine Differenzierung zwischen Pseudoprogression und Tumorprogress nicht immer verlässlich möglich ist, kann ebenfalls zur Fehldiagnose eines Tumor-Rezidivs geführt haben (Brandes et al. 2008). Die uneinheitliche und teilweise unvollständige MRT-Bildgebung beeinflusst die Auswertung der radiologischen Parameter wie Volumen, Größenverhältnisse und auch Bewertung des Resektionsausmaßes – ein bekanntes Problem des klinischen Alltags, welches auch in anderen Studien auftritt (Stark et al. 2012).

4.4.3 Limitationen der statistischen Analyse

Klassifizierungsbäume sind analytisch gesehen anspruchsvolle Modelle, die eine gute Visualisierung und somit Auswertung der Ergebnisse ermöglichen. Eine Einschränkung des

Baumes besteht jedoch in der Überanpassung. Die Modellgüte in Bezug auf die Trainingsdaten ist effektiv. Jedoch lassen sich die Ergebnisse häufig nicht sehr gut auf zukünftige Daten übertragen. Kleinere Änderungen in den Daten haben häufig einen großen Effekt auf den Entscheidungsbaum. Über Kriterien, die nicht zur Separierung in Knoten des Entscheidungsbaumes beitragen, können häufig in Bezug auf ihren Effekt hin keine Aussagen getroffen werden.

Cox-Regressionen weisen das Problem des möglichen Fehlens von wichtigen Kovariablen auf. Zusätzlich sind Regressionen sehr anfällig für kollineare Probleme. Unabhängige Variablen in starker linearer Korrelation können sich gegenseitig in ihrer Vorhersagekraft relativieren.

5 Zusammenfassung

Eine prognostische Einschätzung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu erhalten, ist sowohl für die betroffenen Patienten als auch für deren Angehörige von großer Bedeutung.

Klinische, radiologische und molekulargenetische Faktoren wurden als prädiktive Parameter zur Einschätzung der Prognose untersucht. Anschließend wurden unterschiedliche statistische Verfahren zur Auswertung eingesetzt. Die Parameter wurden mittels univariaten und multivariaten Cox-Regressionen analysiert. Zusammenhänge wurden in einem Klassifikationsbaum dargestellt.

Der *Charlson Comorbidity Index* (CCI) erwies sich in unserer Studie als besonders aussagekräftiger prognostischer Faktor. Je größer er war, desto geringer war das Gesamtüberleben der Erkrankten. Er eignete sich am besten für eine erste Stratifizierung der Patienten in drei Gruppen: Patienten mit bester Überlebensrate, Patienten mit mittelmäßiger Überlebensrate und Patienten mit schlechterer Überlebensrate. Unter Heranziehen weiterer prognostischer Parameter wie dem Resektionsausmaß des Tumors, der Durchführung einer adjuvanten Therapie, einem jüngeren Lebensalter und einem höheren *Karnofsky performance score* konnte eine weitere Gliederung der drei Gruppen mit Stratifizierung der Prognose vorgenommen werden. Junge Patienten wiesen bessere Überlebensraten auf. Doch auch das Gesamtüberleben älterer Patienten mit einem guten klinischen Funktionsstatus wurde nach durchgeführter Therapie optimiert. Eine Biopsie oder ein palliativer Therapieansatz wirkten sich trotz eines geringeren Komorbiditäten-Index negativ auf die Überlebensraten aus. Die Durchführung einer Tumorthherapie steigerte die Überlebensraten der Glioblastom-Patienten. Insbesondere die *gross total resection* sowie die Reoperationen rezidivierender Tumoren prolongierten die Überlebenszeit. Auch Radio- und Chemotherapien brachten den Patienten einen entscheidenden Überlebensvorteil.

Es konnten multiple Parameter identifiziert werden, die mit der Prognose der Patienten signifikant zusammenhängen. Die prognostische Bedeutung des CCI ist in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben und eine Neuerung für den klinischen Alltag, gefolgt vom Resektionsausmaß sowie der adjuvanten Therapie. Diese Faktoren können bei der frühen Prognoseeinschätzung nach Diagnosestellung herangezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994): Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34, 45–60
- Alcantara Llaguno SR, Parada LF (2016): Cell of origin of glioma: biological and clinical implications. *Br J Cancer* 115, 1445–1450
- Aly A, Singh P, Korytowsky B, Ling YL, Kale HP, Dastani HB, Botteman MF, Norden AD (2020): Survival, costs, and health care resource use by line of therapy in US Medicare patients with newly diagnosed glioblastoma: a retrospective observational study. *Neurooncol Pract* 7, 164–175
- Amendola D, De Salvo M, Marchese R, Verga Falzacappa C, Stigliano A, Carico E, Brunetti E, Moscarini M, Bucci B (2009): Myc down-regulation affects cyclin D1/cdk4 activity and induces apoptosis via Smac/Diablo pathway in an astrocytoma cell line. *Cell Prolif* 42, 94–109
- Awad AW, Karsy M, Sanai N, Spetzler R, Zhang Y, Xu Y, Mahan MA (2017): Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma. *J Neurooncol* 135, 161–171
- Bailey P, Cushing HW (Hrsg.): A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1926
- Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, Mesia C, Del Barco S, Pineda E, Muñoz-Langa J, Estival A, de Las Peñas R, Fuster J et al. (2020): A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol* 22, 1851–1861
- Barekati Z, Radpour R, Kohler C, Zhang B, Toniolo P, Lenner P, Lv Q, Zheng H, Zhong XY (2010): Methylation profile of TP53 regulatory pathway and mtDNA alterations in breast cancer patients lacking TP53 mutations. *Hum Mol Genet* 19, 2936–2946
- Batzdorf U, Malamud N (1963): The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg* 20, 122–136

- Benjamini Y, Yekutieli D (2001): The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *The Annals of Statistics* 29, 1165–1188
- Bleehen NM, Stenning SP (1991): A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The medical research council brain tumour working party. *Br J Cancer* 64, 769–774
- Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT (2012): Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg* 117, 1032–1038
- Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, Franceschi E (2008): Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol* 10, 361–367
- Capellades J, Puig J, Domenech S, Pujol T, Oleaga L, Camins A, Majós C, Diaz R, de Quintana C, Teixidor P et al. (2018): Is a pretreatment radiological staging system feasible for suggesting the optimal extent of resection and predicting prognosis in glioblastoma? An observational study. *J Neurooncol* 137, 367–377
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383
- Chen K, Wu TWE, Chuang CC, Hsu YH, Hsu PW, Huang YC, Lin TK, Chang CN, Lee ST, Wu CT et al. (2015): Corpus callosum involvement and postoperative outcomes of patients with gliomas. *J Neurooncol* 124, 207–214
- Devaux BC, O’Fallon JR, Kelly PJ (1993): Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78, 767–775
- DGN (2021): Gliome (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-099-gliome-2021>; abgerufen am 16.11.2021
- Distelmaier F, Fahsold R, Reifenberger G, Messing-Juenger M, Schaper J, Schneider DT, Göbel U, Mayatepek E, Rosenbaum T (2007): Fatal glioblastoma multiforme in a patient with neurofibromatosis type I: the dilemma of systematic medical follow-up. *Childs Nerv Syst* 23, 343–347

- Duffau H (2011): The necessity of preserving brain functions in glioma surgery: the crucial role of intraoperative awake mapping. *World Neurosurg* 76, 525–527
- Ening G, Osterheld F, Capper D, Schmieder K, Brenke C (2015): Charlson comorbidity index: an additional prognostic parameter for preoperative glioblastoma patient stratification. *J Cancer Res Clin Oncol* 141, 1131–1137
- Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, Jakola AS, Sagberg LM, Berntsen EM, Salvesen Ø, Solheim O (2021): Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochir* 163, 1895–1905
- Gerstner ER, Batchelor TT (2010): Imaging and response criteria in gliomas. *Curr Opin Oncol* 22, 598–603
- Giese A, Westphal M (1996): Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery* 39, 235–250
- Gupta T, Sarin R, Jalali R, Sharma S, Kurkure P, Goel A (2009): A pragmatic clinicopathological grouping/staging system for gliomas: proposal of the Indian TNM subcommittee on brain tumors. *Neurol India* 57, 247–251
- Hazaymeh M, Löber-Handwerker R, Döring K, Abboud T, Mielke D, Rohde V, Malinova V (2022): Prognostic differences and implications on treatment strategies between butterfly glioblastoma and glioblastoma with unilateral corpus callosum infiltration. *Sci Rep* 12, 192–208
- 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, 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) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26, 4189–4199
- Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, Friedrich F, Rohde V, Ringel F, Schlegel U et al. (2016): Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-methylguanine-DNA methyltransferase non-methylated glioblastoma: The randomized GLARIUS trial. *J Clin Oncol* 34, 1611–1619

- Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O et al. (2019): Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393, 678–688
- Ius T, Pignotti F, Della Pepa GM, La Rocca G, Somma T, Isola M, Battistella C, Gaudino S, Polano M, Dal Bo M et al. (2020): A novel comprehensive clinical stratification model to refine prognosis of glioblastoma patients undergoing surgical resection. *Cancers* 12, 386
- Jansen O, Forsting M, Sartor K (Hrsg.): Referenz-Reihe Radiologie Neuroradiologie. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, O'Neill BP, Wefel JS (2012): Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 14, 808–816
- Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C (Hrsg.): Evaluation of chemotherapeutic Agents. Columbia University Press, New York 1949, 191–205
- Kasper J, Wende T, Fehrenbach MK, Wilhelmy F, Jähne K, Frydrychowicz C, Prasse G, Meixensberger J, Arlt F (2021): The prognostic value of NANO scale assessment in IDH-wild-type glioblastoma patients. *Front Oncol* 11, 790458
- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002): The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61, 215–225
- Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M et al. (2013): Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 24, 3117–3123
- Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G et al. (2007): Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 130, 2596–2606

- Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C (2011): Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol* 13, 1339–1348
- Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H, Nagai S, Shibata T, Asahi T, Matsumura N, Hirashima Y, Endo S (2004): Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: a single-institution retrospective study. *Minim Invasive Neurosurg* 47, 278–283
- 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, 190–198
- Lange F, Hörnschemeyer J, Kirschstein T (2021): Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells* 10, 1226
- Li Y, Zhang ZX, Huang GH, Xiang Y, Yang L, Pei YC, Yang W, Lv SQ (2021): A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Clin Neurosci* 83, 71–76
- Löber-Handwerker R, Döring K, Bock C, Rohde V, Malinova V (2022): Defining the impact of adjuvant treatment on the prognosis of patients with inoperable glioblastoma undergoing biopsy only: does the survival benefit outweigh the treatment effort? *Neurosurg Rev* 45, 2339–2347
- Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, Lolli I, Pace A, Daniele B, Pasqualetti F et al. (2019): Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20, 110–119
- Louis DN (2006): Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol* 1, 97–117
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97–109
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803–820

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G et al. (2021): The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 23, 1231–1251
- 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, 916–926
- Mäurer M, Becker G, Wagner R, Woydt M, Hofmann E, Puls I, Lindner A, Krone A (2000): Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. *Acta Neurochir* 142, 1089–1097
- 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* 109, 103–106
- Mistry AM, Hale AT, Chambless LB, Weaver KD, Thompson RC, Ihrie RA (2017): Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta-analysis. *J Neurooncol* 131, 125–133
- Nieder C, Grosu AL, Molls M (2000): A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 26, 397–409
- Oh J, Sahgal A, Sanghera P, Tsao MN, Davey P, Lam K, Symons S, Aviv R, Perry JR (2011): Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments. *Can J Neurol Sci* 38, 621–625
- Ohgaki H, Kleihues P (2005a): Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 109, 93–108
- Ohgaki H, Kleihues P (2005b): Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64, 479–489
- Ohgaki H, Kleihues P (2007): Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 170, 1445–1453
- Osswald M, Jung E, Sahn F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M et al. (2015): Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 528, 93–98

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014): CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16, 1–63
- Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, Olsen Bailey N, Kreisl TN, Iwamoto FM, Sul J et al. (2010): Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 28, 3838–3843
- Pereira AF, Carvalho BF, Vaz RM, Linhares PJ (2015): Glioblastoma in the elderly: Therapeutic dilemmas. *Surg Neurol Int* 6, S573–S582
- Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W et al. (2017): Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376, 1027–1037
- 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 Oncol* 10, 1025–1034
- Price RL, Song J, Bingmer K, Kim TH, Yi JY, Nowicki MO, Mo X, Hollon T, Murnan E, Alvarez-Breckenridge C et al. (2013): Cytomegalovirus contributes to glioblastoma in the context of tumor suppressor mutations. *Cancer Res* 73, 3441–3450
- Robin AM, Lee I, Kalkanis SN (2017): Reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Clin N Am* 28, 407–428
- Sanai N, Berger MS (2008): Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62, 753–764
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS (2011): An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115, 3–8
- Schlegel U, Weller M, Westphal, M (Hrsg.): Referenz-Reihe Neurologie Neuroonkologie. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2003
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M (2006): Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2, 494–503
- Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T (2001): Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* 52, 161–171

- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB (2004): Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432, 396–401
- Soliman MA, Khan A, Azmy S, Gilbert O, Khan S, Goliber R, Szczecinski EJ, Durrani H, Burke S, Salem AA et al. (2022): Meta-analysis of overall survival and postoperative neurologic deficits after resection or biopsy of butterfly glioblastoma. *Neurosurg Rev* 45, 3511–3521
- Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A (2012): Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 114, 840–845
- Stummer W, Kamp MA (2009): The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 22, 645–649
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, ALA-Glioma Study Group (2006): Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7, 392–401
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C et al. (2008): Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62, 564–576
- 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, 987–996
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K et al. (2017): Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 318, 2306–2316
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL (2014): Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 1985–1996
- Tonn JC (Hrsg.): Hirntumoren und spinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage; Zuckschwerdt, München 2016

- Venter DJ, Bevan KL, Ludwig RL, Riley TE, Jat PS, Thomas DG, Noble MD (1991): Retinoblastoma gene deletions in human glioblastomas. *Oncogene* 6, 445–448
- Vogt U (1972): Neurological diagnosis and course of glioblastoma. *Dtsch Med Wochenschr* 97, 717–722
- Walker MD, Strike TA, Sheline GE (1979): An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5, 1725–1731
- Wank M, Schilling D, Schmid TE, Meyer B, Gempt J, Barz M, Schlegel J, Liesche F, Kessel KA, Wiestler B et al. (2018): Human glioma migration and infiltration properties as a target for personalized radiation medicine. *Cancers* 10, 456
- Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC et al. (2009): Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 27, 5743–5750
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C et al. (2014): EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15, 395–403
- Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, Felsberg J, Weybrock A, Papsdorf K, Steinbach JP et al. (2020): Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol* 22, 1162–1172
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah 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, 707–715
- Wirtz CR, Knauth M, Staubert A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, Tronnier VM (2000): Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 46, 1112–1120

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Vesna Malinova für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation. Darüber hinaus danke ich ihr für Möglichkeit zur Durchführung der Studie.

Des Weiteren möchte ich mich besonders bei meinem Ko-Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Christof Kramm für die tatkräftige Unterstützung und Mitbetreuung der Studie bedanken.

Dem Institut für Medizinische Statistik der UMG danke ich für die Hilfestellungen im Rahmen der Durchführung der statistischen Analysen.

Abschließend möchte ich mich bei der gesamten Abteilung der Klinik für Neurochirurgie der UMG für die Bereitstellung der notwendigen Daten bedanken.