

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse der Rezidivlokalisierung
total und subtotal resezierter Glioblastom-Patienten
nach adjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sandra Pfeiffer
aus Gerolstein

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

Meinen Eltern gewidmet

in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	VI
Abbildungsverzeichnis:	VIII
Tabellenverzeichnis:	X
1 Einleitung und Ziele	11
1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese	11
1.2 Graduierung	11
1.3 Molekulargenetische Marker	12
1.4 Symptome	13
1.5 Lokalisation	14
1.6 Bildgebung	15
1.6.1 MRT Diagnostik	15
1.6.2 CT Diagnostik	18
1.6.3 PET Diagnostik	18
1.6.4 Verlaufsbeurteilung und Therapieansprechen	21
1.7 Therapie	22
1.8 Zielsetzung der Arbeit	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Einschlusskriterien	27
2.3 Ausschlusskriterien	28
2.4 Primäre und sekundäre Endpunkte	28
2.5 Therapiearme	29
2.6 Therapie	30
2.6.1 Operation	30
2.6.2 Chemotherapie	30
2.6.3 Strahlentherapie	31
2.6.4 Supportive Therapie	34
2.6.4.1 Kortikosteroide	34
2.6.4.2 Antikonvulsiva	34
2.7 Datenerhebung	35
2.8 Statistische Analyse	36
2.9 Verlaufskontrolle und Festlegung des Therapieansprechens	36
2.10 Analyse der Zielvolumina	37
3 Ergebnisse	38
3.1 Patientencharakteristika	38

3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung	38
3.1.2	Molekulargenetische Verteilung	38
3.2	Therapie	42
3.2.1	Prä-operative Diagnostik und Operation	42
3.2.2	Chemotherapie	42
3.2.3	Strahlentherapie	43
3.2.4	Supportive Therapie	44
3.3	Bildgebung	44
3.3.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	46
3.3.2	Cranielle Computertomographie (cCT)	46
3.3.3	Positronenemissionstomographie (PET).....	47
3.4	Tumorkalisation	48
3.5	Nachbeobachtung	49
3.6	Rezidiv-Analysen	49
3.6.1	Verhältnis des Rezidivs zum Primarius	49
3.6.2	Das Rezidiv in Beziehung zum Bestrahlungsvolumen des Primarius.....	52
3.6.3	Die Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen und einer PET-Diagnostik vor Radiotherapie	56
3.7	Überlebenszeitanalyse	60
3.7.1	Das Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET- Diagnostik	60
3.7.1.1	Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET- Diagnostik	60
3.7.1.2	Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik	63
3.7.2	Das Überleben in Abhängigkeit vom Operationsstatus.....	67
4	Diskussion	69
4.1	Patientenkollektiv	69
4.2	Strahlentherapieplanung	71
4.3	Tumorkalisation	74
4.4	Überlebenszeit	75
4.4.1	Gesamtüberleben	75
4.4.2	Progressionsfreies Überleben	76
4.5	Prognostische und prädiktive Bedeutung einer FET-PET	77
4.6	Prognostische Bedeutung des Operationsstatus.....	82
4.7	Rezidivmuster	83
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	89

7	Anhang.....	104
	Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis:

18F-FET	18F-Fluorethyltyrosin
3DCRT	Three-dimensional conformal radiation therapy
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
Abb.	Abbildung
ACNU	Nimustin
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BCNU	Carmustin
CCNU	Lomustin
cCT	cranielle Computertomographie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target Volume
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DWI	Diffusion-weighted imaging
EANO	European Association of Neuro-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
FDG	Fluorodeoxyglucose
FET	Fluorethyltyrosin
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
FMISO	Fluoromisonidazole
fMRT	funktionale Magnetresonanztomographie
GBM	Glioblastoma multiforme
GTV	Gross tumor Volume
Gy	Gray
i.v.	Intravenös
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ID	Identifikationsnummer
IDH1	Isocitratdehydrogenase 1
IDH2	Isocitratdehydrogenase 2

IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KM	Kontrastmittel
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning target volume
PVC	Procarbazin, Vincristin, CCNU (Lomustin)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
rGBM	rezidivierendes Glioblastom
RTx	Radiotherapie
SVZ	Subventrikuläre Zone
TeR	Teilresektion
TMZ	Temozolomid
ToR	Totalresektion
UCT	Universitären Centrum für Tumorerkrankungen
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
WHO	World Health Organization
Wo	Woche
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Kernspintomographische Bildgebung eines Glioblastoms (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz).....	17
Abb. 2: Bilddiagnostik zu Erfassung der intraaxialen GBM-Ausdehnung vor Therapie (Abb. aus: Langen K-J, Stoffels G. Nuklearmediziner 2009; 32: 135–141).....	20
Abb. 3: Therapieempfehlung bei Glioblastom-Patienten nach initialer Resektion oder Biopsie.	23
Abb. 4: Therapeutisches Management der Glioblastomtherapie in unserem Studienkollektiv.....	29
Abb. 5: Postoperative KM-gestütztes MRT bei Z.n. Totalresektion eines Glioblastoms (Abb. Aus der Universitätsmedizin Mainz).....	33
Abb. 6: Prä- und Postoperative Bildgebungen eines Glioblastoms (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz);.....	45
Abb. 7a: Schwerpunkt Abstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für das Gesamtkollektiv.	54
Abb. 7b: Schwerpunkt Abstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für Patienten die eine PET vor Bestrahlung erhalten haben.....	55
Abb. 7c: Schwerpunkt Abstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für Patienten die keine PET vor Bestrahlung erhalten haben.....	55
Abb. 8: Lokalisation eines Glioblastomrezidivs in Bezug zum initialen Bestrahlungsvolumen (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz).....	57
Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik.....	61
Abb. 10: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei totalresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik.....	62
Abb. 11: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei teilresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik.....	63
Abb. 12: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik	64
Abb. 13: Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben bei totalresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik	65
Abb. 14: Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben bei teilresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik	66

Abb. 15: Kaplan-Meier Kurve für die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Operationsstatus.....	67
Abb. 16: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Operationsstatus.....	68

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Einteilung einiger neuroepithelialer Tumore gemäß der WHO-Klassifikation (Louis et al. 2016).....	12
Tabelle 2: Übersicht einiger Tumorlokalisationen mit korrelierender typischer Symptomatik.....	14
Tabelle 3: Charakteristika des Patientenkollektivs	39
Tabelle 4: Lokalisation des Primarius und des Rezidivs	48
Tabelle 5: Das Rezidiv in Bezug zum Primarius-GTV, Primarius-Ödem und Primarius-PTV in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisation aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit Totalresektion und Subgruppe mit Teilresektion.	51
Tabelle 6: Primarius-PTV und Rezidivvolumen unter Berücksichtigung ihrer Schnittmenge aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit Totalresektion und Subgruppe mit Teilresektion.	53
Tabelle 7: Verhältnis des Rezidivs zum Primarius-PTV und zu einer PET vor Radiotherapie, aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit PET vor Bestrahlung und Subgruppe ohne PET vor Bestrahlung.....	59

1 Einleitung und Ziele

1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Gliome sind Tumore neuroepithelialen Ursprungs und stellen mit etwa 30 – 40% die häufigsten intrinsischen Hirntumore dar (Weller et al. 2017). Das zur Subgruppe der Gliome gehörige Glioblastoma multiforme (GBM) ist hierbei mit 57,3% der Gliome und 14,6% aller primären Hirntumore der häufigste und gleichzeitig tödlichste hirneigene Tumor (Ostrom et al. 2019, Holland E.C. 2000). Die Inzidenz in Europa und Nordamerika beträgt 2,9 bis 3,5 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner (Register 2004-2006). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, in seltenen Fällen kann es jedoch bereits im Kindesalter auftreten (Mahvash et al., 2011; Dohrmann et al., 1976). Männer haben eine 1,58 erhöhte Inzidenz gegenüber Frauen (Ostrom et al., 2018).

Beim Glioblastom wird eine primäre von einer sekundären Genese unterschieden. Während sich primäre Glioblastome innerhalb von 3 Monaten neu aus Gliazellen entwickeln, entstehen sekundäre Glioblastome aus vorbekannten und besser differenzierten Astrozytomen oder Oligodendrogliomen (Hufschmidt et al. 2013).

1.2 Graduierung

Gliome werden entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in verschiedene Entitäten eingeteilt. Die Einteilung von Grad I – IV basiert hierbei auf histopathologischen Merkmalen und gibt zudem den Malignitätsgrad an. Im Zuge dessen wird zwischen niedrigmalignen Gliomen (entsprechend WHO-Grad I-II) und hochmalignen Gliomen (WHO-Grad-III-IV) unterschieden (Scheithauer 2009; Gladson et al.2010).

WHO-Grad	Tumorentität/Variante
I	Pilozytisches Astrozytom, Subependymom
II	Diffuses Astrozytom, Oligodendrogliom, Ependymom
III	Anaplastisches Oligodendrogliom, Anaplastisches Astrozytom, Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom
IV	Glioblastom

Tabelle 1: Einteilung einiger neuroepithelialer Tumore gemäß der WHO-Klassifikation (Louis et al. 2016).

Das namensgebende, facettenreiche histomorphologische Erscheinungsbild des Glioblastoma multiforme kann unter anderem Hyperzellularität, Kernatypien, Nekrosen, vaskuläre Proliferationen oder das Auftreten von Riesenzellen beinhalten, die neben der zellulären Herkunft des Tumors auch den Grad der Anaplasie bestimmen. Insbesondere das Auftreten von Nekrosen gilt laut WHO als entscheidendes Merkmal der histologischen Differenzierung des GBM von anderen hirneigenen Tumoren (Kleihues P, 1993).

1.3 Molekulargenetische Marker

Jüngste klinische Untersuchungen und Therapiestudien mit explorativen Biomarkeranalysen zeigten, dass die integrierte Diagnostik im Sinne einer Kombination des histopathologischen Befunds mit vorhandenen molekulargenetischen Markern eine bessere prognostische Abschätzung des klinischen Outcomes zulässt als die alleinige Betrachtung der histologischen Merkmale (Brat et al. 2015; Panageas et al. 2014; van den Bent MJ et al. 2013; Cairncross G 2013).

Aus diesem Grund wurden in der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Jahre 2016 erstmals molekulare Parameter in die neuropathologische Diagnostik aufgenommen (Louis et al. 2016). Ihre fundamentale Implementierung führte in Zusammenschau mit der pathologischen Analyse des Tumorgewebes zu einer besser differenzierten Einteilung der Gliome und lässt nicht nur eine genauere Prognose der Überlebenszeit zu, sondern beeinflusst auch maßgeblich das weitere therapeutische Vorgehen nach Diagnosestellung sowie die Stratifikation von Patienten in Therapiestudien.

In unserer Studie wurden, gemäß den aktuellen Leitlinien zur GBM-Therapie, Mutationen der Isozitat-Dehydrogenase (IDH), als auch eine Methylierung der Promotorregion der Methyl-Guanin-DNA-Methyl-Transferase (MGMT) berücksichtigt. Ist die IDH nicht mutiert, liegt ein IDH-Wildtyp vor. Das IDH-mutierte Glioblastom, welches häufig auch mit einer methylierten MGMT assoziiert ist, findet sich zumeist bei Patienten jüngeren Alters und zeigt eine wesentlich bessere Prognose als das GBM mit IDH Wildtyp (Hartmann C et al. 2010; Louis DN et al. 2016)

1.4 Symptome

Abhängig von der Lage, dem Wachstumsmuster sowie der Größe des Tumors kann sich die neurologische Symptomatik sehr vielfältig äußern. Da die rapide Zellteilung ein charakteristisches Merkmal des Glioblastoms ist, treten Symptome zumeist unvermittelt auf und zeigen einen rasch progredienten Verlauf (Brisman R. 1968). Psychische Auffälligkeiten, kognitive Alterationen, fokale neurologische Defizite oder epileptische Anfälle, sind nur ein Ausschnitt der multiplen klinischen Auffälligkeiten, mit denen sich Glioblastom-Patienten erstmals vorstellen (Arnold et al. 2008; Chandana et al. 2008). Typischerweise ist das hochproliferative Glioblastom mit einem perifokalen Ödem verbunden, wodurch es zu einer akuten Hirndrucksymptomatik mit Übelkeit, Kopfschmerz und Erbrechen kommen kann. Weiter zu erwähnen ist die wachsende Zahl der asymptomatischen Zufallsbefunde, die sich durch zunehmend häufiger indizierte Bild Diagnostik bei unspezifischen Beschwerden, wie beispielsweise andauerndem Kopfschmerz oder Schwindel, erklären lässt.

Das Zeitintervall zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose liegt im Durchschnitt bei ungefähr 3 Monaten (Roth und Elvidge 1959; Kondziolka et al. 1987).

Die auftretenden Symptome spiegeln dabei häufig die Lokalisation des Tumors wider (Vordermark 2008; Chen und Silverman 2008). Einige lokalisationstypische Symptome sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefasst.

Lokalisation	Klinische Symptomatik
Frontalpol	Kritikminderung, Gedächtnisstörungen, Apathie, Primitivreflexe, Aufmerksamkeitsstörungen
Medialer Frontallappen	Gangapraxie, Incontinentia urinae
Parietallappen	Sensible fokale Anfälle, Hemihypästhesie, Anosognosie, Hemineglect,
Temporallappen	Fokale epileptische Anfälle
Mesencephalon	Parinaud-Syndrom, Doppelbilder, Ptosis, Hydrozephalus, Hemiparese, akinetischer Mutismus, Parkinson-Syndrom
Pons	Hirnnervenläsion (Nn. V-VIII), Hemiparese, zerebelläre Ataxie, Locked-in-Syndrom

Tabelle 2: Übersicht einiger Tumorlokalisationen mit korrelierender typischer Symptomatik

1.5 Lokalisation

Das Glioblastom ist bei Erwachsenen häufig im Marklager des Großhirns lokalisiert (Bode und Schlegel 2003). Besonders kombinierte frontotemporale Lokalisationen sind dabei typisch (Kleihues und Cavenee 2000).

Durch das infiltrative Wachstum ist eine schnelle Ausbreitung mit Befall benachbarter Hirnstrukturen charakteristisch für den Krankheitsverlauf. Insbesondere Faserbahnen wie den Fornix oder die Capsula interna dienen dem Glioblastom als migratorische Leitbahnen, an denen die Gliomzellen entlangwandern und bei Befall des Corpus Callosum sogar in die kontralaterale Hemisphäre ziehen können (Schmetterlingsgliom) (Kleihues und Cavenee 2000). In seltenen Fällen kann es auch

über das Ventrikelependym im Subarachnoidalraum zu einer liquorigenen Aussaat kommen (Giordana, Bradac et al. 1995).

Glioblastomrezidive treten in bis zu 90 % aller Fälle innerhalb eines 2 cm messenden umgebenden Parenchymsaumes um den ursprünglichen Primärherd auf (Liang et al. 1991). In selteneren Fällen kann sich ein Glioblastomrezidiv durch diffuse Infiltration auch an anderen Orten des Gehirns zeigen (Deen et al. 1993; Choucair et al. 1986; Wallner et al. 1989).

1.6 Bildgebung

Die bildgebende Bewertung des Tumors ist bei Glioblastom-Patienten der Grundpfeiler jeglicher Therapieentscheidungen, sowohl initial mit primärem Fokus auf Operabilität als auch im späteren Verlauf der Behandlung hinsichtlich dem Therapieansprechen oder dem Nachweis eines Rezidivs.

1.6.1 MRT Diagnostik

In der klinischen Routine ist die Magnetresonanztomographie (MRT) das derzeitige Standardverfahren für die Beurteilung von hirneigenen Tumoren. Die Korrelation von nativen und kontrastmittelgestützten Sequenzen erlaubt eine Charakterisierung der intrazerebralen Raumforderungen. Weitere Techniken wie beispielsweise die Magnetresonanzspektroskopie, die durch messbare Metabolitensignale eine Differenzierung zwischen neoplastischen und nicht neoplastischen Läsionen erlaubt, oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), welche die Hirnaktivität durch Durchblutungsveränderungen darstellen kann, können zusätzliche Informationen bringen. Diese Methoden werden zur besseren differenzialdiagnostischen Abgrenzung bei untypischem morphologischem Erscheinungsbild oder zur ergänzenden neurochirurgischen Operationsplanung eingesetzt (Martinez-Bisbal und Celda 2009; Schonberg et al. 2006).

Der Vorteil der MRT-Bildgebung im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten liegt in den unterschiedlichen Bildgebungskontrasten bei gleichzeitig hoher räumlicher Auflösung. Darüber hinaus zeigt die MRT des Gehirns im Gegensatz zu einer

Computertomographie des Schädels (cCT) bei ausbleibender Belastung durch ionisierende Strahlung, einen überlegenen Weichteilkontrast und eine bessere anatomische Beurteilbarkeit der hinteren Schädelgrube aufgrund ausbleibender Aufhärtungsartefakte durch knöcherne Strukturen (Mostrom und Ytterbergh 1986; Reiser und Semmler 1992; Jenkinson et al. 2007).

Glioblastome sind schlecht abgrenzbare, raumfordernde Läsionen und können durch zentrale Nekrosezonen, Zysten oder auch Einblutungen eine inhomogene Binnenstruktur aufweisen (Papanagiotou 2012). Das im Rahmen der Untersuchung intravenös applizierte Kontrastmittel dient vor allem der präziseren Abgrenzung der Raumforderung von einem in der Regel begleitenden perifokalen Ödem, zur Differenzierung von vitalem und nekrotischem Tumorgewebe, sowie zur Detektion kleiner Satelittenherde (Cha 2009). Der in T1 gewichteten Sequenzen zumeist hypointense Tumor zeigt nach KM-Gabe eine ausgeprägte, aber inhomogene Kontrastmittelaufnahme. Die Kontrastmittelgabe ermöglicht zudem eine genauere Ermittlung der Bereiche, in denen die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt ist und das Kontrastmittel das vaskuläre System verlassen kann.

Die kontrastmittelanreichernden Tumoranteile haben beim GBM charakteristische morphologische Eigenschaften wie beispielsweise eine girlandenförmige oder knotige Kontrastmittelaufnahme, aber auch punktuelle oder fleckige KM-Herde können typisch sein. Die nicht kontrastmittelaufnehmenden Anteile des heterogenen Tumors lassen sich am besten mit T2 gewichteten oder FLAIR-Sequenzen identifizieren (FLAIR: Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery). Typisch sind dabei unscharf abgrenzbare Tumorränder und eine ausgedehnte perifokale Tumorödempzone (Lasocki und Gaillard 2019).

Zusammenfassend bietet die MRT eine nicht-invasive Möglichkeit, einen derartig heterogen aufgebauten Tumor wie das Glioblastom in seiner dreidimensionalen Konfiguration zu charakterisieren und darüber hinaus im Zuge regelmäßiger Verlaufskontrollen das therapeutische Ansprechen adäquat zu beurteilen. Entsprechend der enormen Vielfalt mit der sich das GBM präsentieren kann, ist die MRT in der Lage, derartige unterschiedliche Phänotypen zu erkennen und erlaubt eine entsprechende Analyse der Tumormasse (Cha 2006; Nelson und Cha 2003).

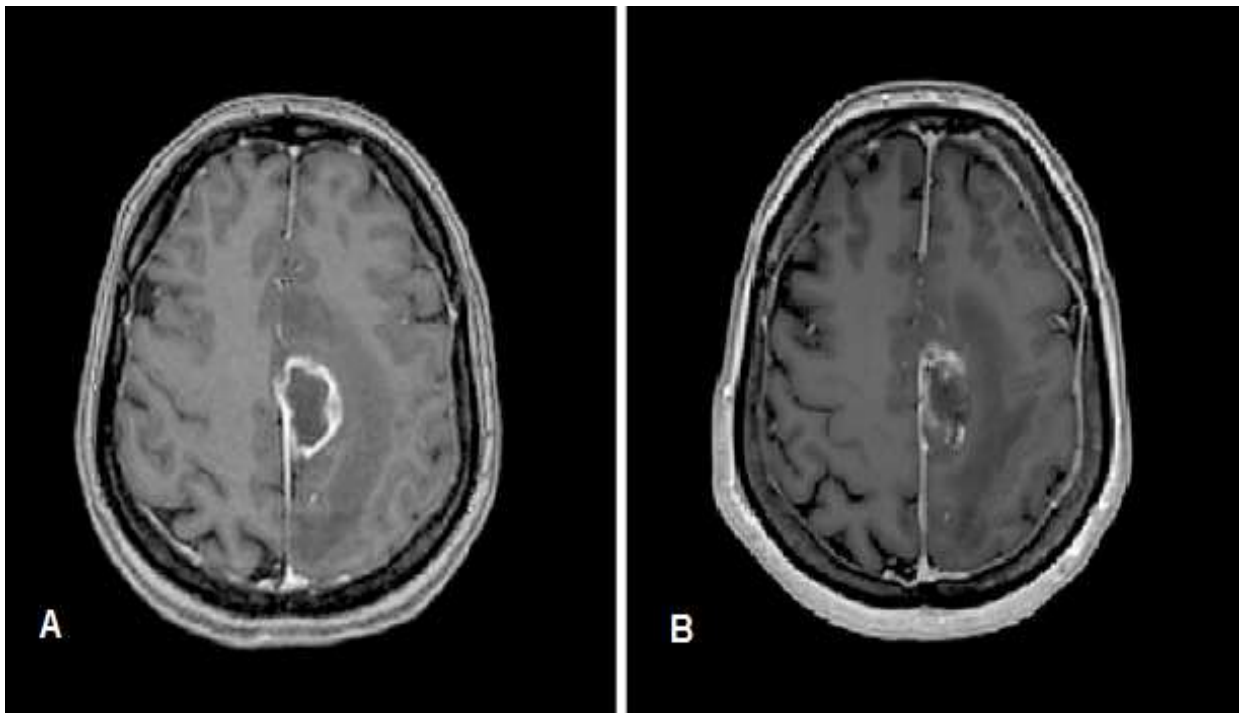


Abb. 1: Kernspintomographische Bildgebung eines Glioblastoms (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz)

A – präoperative T1-MPRAGE nach KM axial, B – postoperative T1-MPRAGE nach KM.

In Abbildung 1 werden exemplarische MRT-Bilder gezeigt, die nach intravenöser Kontrastmittelgabe entstanden sind und aus T1 gewichteten Sequenzen extrahiert wurden. Sie zeigen zum einen die initial vorherrschende Tumormorphologie zum Diagnosezeitpunkt (A) mit ringförmiger KM-Aufnahme und zentraler Hypointensität, sowie den postoperativen Bildbefund nach subtotaler Glioblastom-Resektion (B), mit Resektionshöhle und weiterhin flau abgrenzbaren und betont parafalxin gelegenen, KM-anreichernden Tumorkläsionen.

Die postoperative Evaluation des Resektionsergebnisses auf Basis einer MRT stellt aktuell die sensitivste Methode dar, um potenziell verbliebenen Residualtumor darzustellen (Stupp et al., 2009).

1.6.2 CT Diagnostik

Die Indikation für eine Computertomographie (CT) bei bekannten Hirntumoren besteht grundsätzlich bei Notfällen, nicht kooperativen Patienten oder im Zuge einer adäquateren Beurteilung hinsichtlich einer potentiellen Knochenreaktion bzw. –infiltration. Auch bei fehlender MRT-Verfügbarkeit oder bestehenden Kontraindikationen gegenüber einer MRT, kann eine CT mit nativer Bildgebung oder als kontrastmittelgestützte Untersuchung indiziert sein.

Obwohl die CT im Vergleich zur MRT durch den reduzierten Weichteilkontrast in der detaillierten Analyse des Tumors unterlegen ist, ermöglicht sie im notfalldiagnostischen Rahmen, beispielsweise bei akuten neurologischen Ausfällen, eine vergleichsweise kostengünstige und schnell verfügbare Diagnostik (Jenkinson et al. 2007).

Typische, in der CT detektierbare, morphologische Charakteristika des Glioblastoms sind die Kombination aus KM-Anreicherungen, Tumoreinblutungen und Nekrosezonen, sowie ein zumeist begleitendes Marklagerödem (Papanagiotou P et al. 2007).

Eine weitere Indikation zur CT-Bildgebung ist die strahlentherapeutisch notwendige Therapie-Planungs-CT, die postoperativ zur Bestrahlungsplanung angefertigt wird. Durch Kombination mit einer präoperativen MRT lassen sich das Zielvolumen und die im Rahmen der Planung zu berücksichtigenden, strahlensensiblen Risikoorgane markieren.

1.6.3 PET Diagnostik

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, durch das es möglich ist mittels radioaktiv markierter Substrate biologisch aktives Gewebe darzustellen. Man erhält daher mit dieser Bildgebung eine Karte der zum Aufnahmezeitpunkt stoffwechselaktiven Areale des untersuchten Gebiets.

Grundsätzlich wird am häufigsten in der Tumordiagnostik das Glukose-Analogon [18F]-Fluordesoxyglukose (FDG) als Tracer verwendet. Entsprechend dem erhöhten Glukosebedarf metabolisch aktiver Zellen, kommt es zu einer ausgeprägten FDG-Anreicherung in den malignen Zellen (Del Sole et al. 2001; Di Chiro et al. 1982; Chen

2007). Dabei korreliert die Tracer-Anreicherung in der Regel mit dem Malignitätsgrad des Tumors und ermöglicht eine Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und Tumorrezidiv und kann darüber hinaus als metabolische Bildgebung zur Planung einer gezielten Biopsie genutzt werden (Santra et al. 2012; Goldman et al. 1997).

In der Hirntumordiagnostik bietet die FDG-PET allerdings keine gute metabolische Abgrenzung des Tumors von gesundem umgebendem Hirngewebe, da auch das normale Hirngewebe einen hohen Glukosestoffwechsel aufweist. Zudem erschwert die erhöhte FDG-Anreicherung in entzündlichem Gewebe eine spezifische Bilddiagnostik und wird aufgrund häufig unspezifischer Anreicherungen für die Diagnostik von Hirntumoren nicht mehr verwendet (Ricci et al. 1998, Herholz et al. 2012).

Daher hat sich in den letzten Jahren bei Hirntumorpatienten vorrangig die ¹⁸F-markierte Aminosäure O-(2-[F-18]-Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) etabliert. Die FET-PET ermöglicht eine bessere Abgrenzung von neoplastischem und nicht-neoplastischem Gewebe und wird insbesondere in der Verlaufsbeurteilung zur Differenzierung zwischen Radionekrose und Glioblastom-Rezidiv genutzt (Rapp et al. 2013; Galldiks et al. 2015).

Durch erhöhte Expression von Aminosäuretransportproteinen in Tumorzellen akkumulieren die Aminosäure-Tracer vorrangig in den malignen Zellen und machen den Tumor mit einem starken Kontrast vom gesunden umgebenden Hirngewebe abgrenzbar. Dies kann insbesondere in nicht KM-affinen Tumorealen eine bessere Identifikation der Tumorausdehnung ermöglichen (Kaschten B et al. 1998).

Summa summarum verspricht der Einsatz einer PET in Klinik und Forschung bei malignen Gliomen eine verbesserte Tumordiagnostik, durch Demaskierung von Prozessen, die sich einer CT- oder MRT-Darstellung entziehen können. Das Tumolvolumen kann präziser bestimmt und in unklaren Fällen ein Rezidiv gezielter diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden (Barker FG et al. 1997; Kuwert T et al. 1998; Doyle WK et al 1987). Aufgrund posttherapeutischer Phänomene, insbesondere nach vorangegangener Bestrahlung, können eine Beurteilung des Therapieansprechens sowie eine Rezidivdiagnose schwierig sein und von einer ergänzenden PET profitieren (Kuwert T et al. 1998).

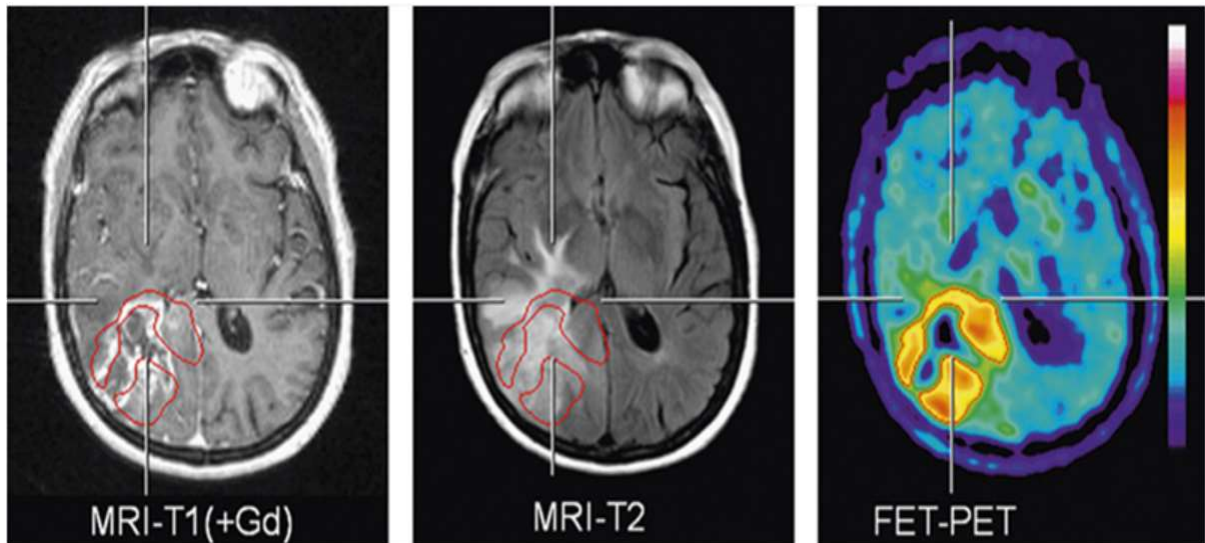


Abb. 2: Bilddiagnostik zu Erfassung der intraaxialen GBM-Ausdehnung vor Therapie (Abb. aus: Langen K-J, Stoffels G. Nuklearmediziner 2009; 32: 135–141)

links – T1-MPRAGE axial nach KM, mittig – FLAIR axial, rechts – FET-PET axial.

Die Abbildung 2 zeigt die Tumorausdehnung eines Glioblastoms. Das linke und das mittlere Bild demonstrieren die MRT-Darstellung eines Glioblastoms in transversaler Schnittführung nach Kontrastmittel-Gabe auf T1-gewichteter Sequenz (links) und auf T2-FLAIR-Sequenz (mitte). Das rechte Bild zeigt eine FET-PET Aufnahme desselben Tumors. Die exakte Tumorausdehnung wurde in allen Bildern rot eingezeichnet.

Die Abbildung 2 verdeutlicht die erschwerte Tumorquantifizierung mittels alleiniger MRT-Diagnostik. Die nicht KM-affinen Tumoranteile bleiben nach Gadolinium-Gabe weiterhin maskiert und lassen sich auch in einer ergänzenden FLAIR-Sequenz nur erschwert abgrenzen, da das Tumorgewebe bildmorphologisch mit der umgebenden Ödemzone verschmilzt.

1.6.4 Verlaufsbeurteilung und Therapieansprechen

Um eine einheitliche und standardisierte Bewertung zu gewährleisten, wurden einige allgemein gültige Bildgebungskriterien entwickelt. Die Grundlage zur Beurteilung bildmorphologischer Merkmale werden in den „Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)“ Kriterien erfasst. Sie basieren auf den ehemals geltenden MacDonald Kriterien aus den 90er Jahren und berücksichtigen in der Bildbewertung zusätzlich die komplexer werdenden neuroonkologischen Therapieregime.

Zur Definition der Tumorlast reicht die alleinige Ausdehnung der KM-anreichernden Areale nicht aus. Bei Phänomenen, wie beispielsweise der Pseudoprogression, kommt es nach strahlentherapeutischer Behandlung oder adjuvanter Chemotherapie zu Neovaskularisationen, die insbesondere in der ersten posttherapeutischen bildgebenden Nachuntersuchung einen scheinbaren Tumorprogress mimen und zu Fehlinterpretationen führen können (Wen et al. 2010). Ebenso ist es entscheidend, das Auftreten einer Pseudoresponse, die mit der Verkleinerung des KM-aufnehmenden Areals assoziiert ist, jedoch keine echte Tumorreaktion darstellt, als solche zu erkennen und nicht fehlerhaft als Therapieansprechen zu deuten. Die Einnahme antiangiogen wirksamer Substanzen, wie zum Beispiel Bevacizumab, übt stabilisierende Effekte auf die Blut-Hirn-Schranke aus und reduziert dadurch einen KM-Austritt aus den permeabilitätsgestörten Tumorgefäßen, wodurch eine Größenregredienz des Tumors imitiert werden kann (Arevalo et al. 2019).

Die oben genannten beispielhaften Therapieeffekte verdeutlichen, dass eine ausschließlich quantitative Bewertung der bildgebend nachweisbaren Tumormasse nicht ausreicht. Eine adäquate radiologische Evaluierung gemäß den RANO-Kriterien, ist als multifaktorielle Auswertung zu verstehen die neben der Berücksichtigung therapieassoziierter Phänomene und klinischer Merkmale eine permanente Überarbeitung fordert, die sich den modernen und immer komplexer werdenden neuroonkologischen Therapieregimen und ihren bildmorphologisch nachweisbaren Auswirkungen anpasst und diese richtig interpretiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, die jedoch noch keine Berücksichtigung in den RANO-Kriterien findet, besteht in der Kombination aus anatomischen Bildsequenzen (z.B. FLAIR, T1 oder T2 gewichteten Sequenzen) mit einer funktionellen Bildgebung (z.B. DWI, ADC) (Pope und Brandal 2018; Kazda et al. 2016).

1.7 Therapie

Trotz jahrzehntelanger Forschung gehört das Glioblastom weiterhin zu den Tumorentitäten mit der schlechtesten Prognose. Lediglich 6,8% der Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung (Ostrom et al. 2019).

Zu den Grundpfeilern der Glioblastomtherapie zählt unter anderem die maximal mögliche und gleichzeitig nicht funktionell einschränkende Resektion. Durch verschiedene moderne Techniken wie Neuronavigation, Fluoreszenzmarkierung, intraoperative MRT oder intraoperatives Mapping ist zwar oft eine makroskopisch vollständige Resektion möglich, aufgrund des diffus infiltrierenden Charakters des Tumors handelt es sich dabei aber in der Regel nicht um eine kurative Behandlungsoption. Dennoch ist das Ausmaß der neurochirurgischen Resektion ein prognostisch bedeutsamer Faktor, weshalb eine möglichst vollständige Resektion angestrebt werden sollte (Molinaro EM et al. 2020).

Ein weiterer Grundpfeiler ist die Strahlentherapie. Diese gilt bei Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren in konkomitanter Kombination mit einer Temozolomid-Chemotherapie als Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms. Bei älteren Patienten ohne MGMT-Methylierung kann eine Bestrahlung auch als postoperative Monotherapie eingesetzt werden (siehe Abbildung 3).

Da die MGMT-Promotor-Methylierung der stärkste prädiktive Biomarker für das Ansprechen einer Temozolomid-Therapie ist und dementsprechend mit der Wirksamkeit des alkylierenden Chemotherapeutikums assoziiert ist, kann bei älteren Patienten, in Abhängigkeit vom MGMT-Status, auf eine kombinierte Behandlung, zugunsten einer alleinigen Chemotherapie, verzichtet werden (Stupp R et al. 2005; Hegi ME et al. 2005; Stupp R et al. 2009).

Demnach besteht die Standardtherapie für Patienten unter 70 Jahren mit neu diagnostiziertem GBM aus einer maximalen chirurgischen Resektion, gefolgt von einer postoperativen Bestrahlung mit konkomitanter und adjuvanter Temozolomid-Therapie (Abbildung 3) (Stupp et al. 2005; Weller et al. 2017).

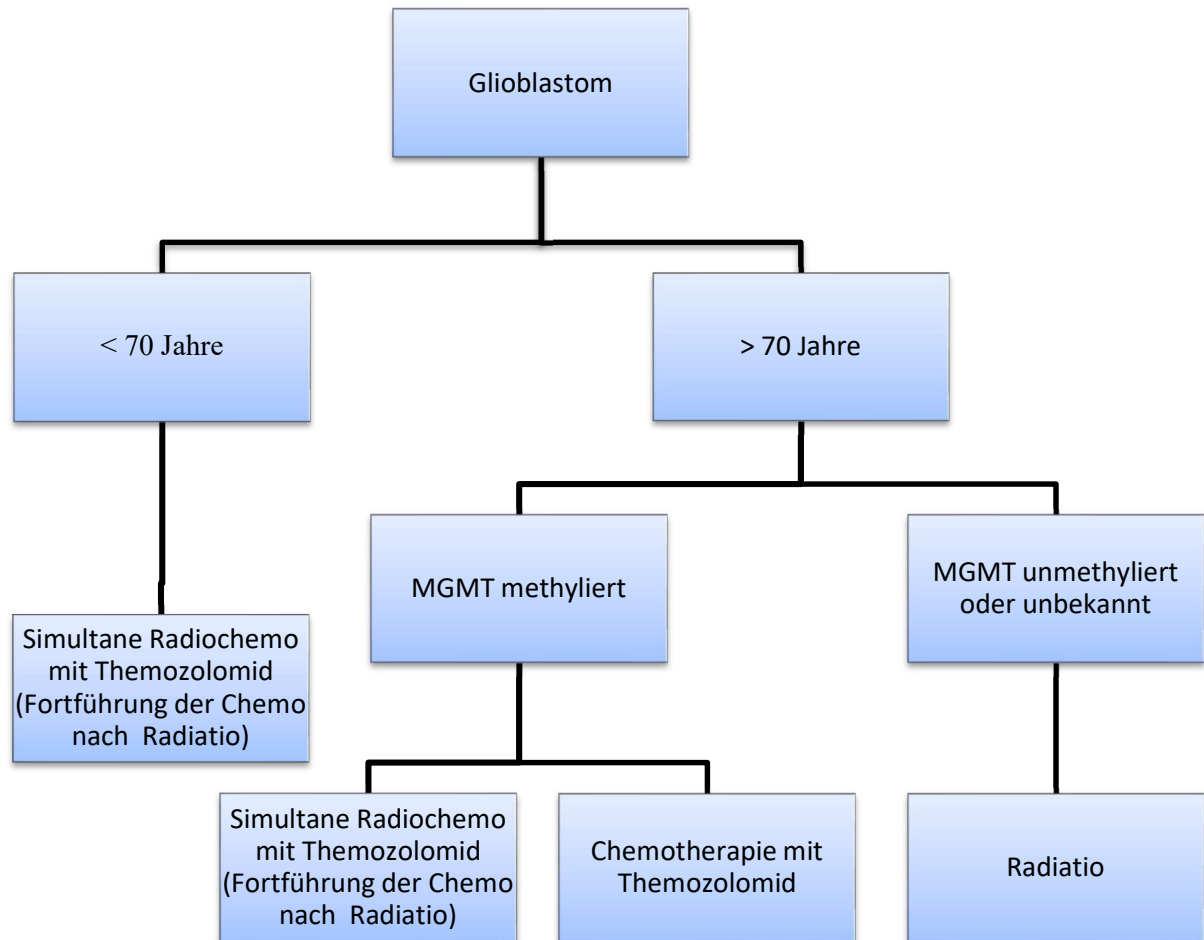


Abb. 3: Therapieempfehlung bei Glioblastom-Patienten nach initialer Resektion oder Biopsie.

Trotz initial aggressiver Behandlung erkranken 73,1% der Glioblastom-Patienten innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung an einem Rezidiv. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit bis zum erneuten Auftreten beträgt hierbei 6,9 Monate (Stupp et al. 2005). Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv überleben normalerweise weniger als 12 Monate (Taal et al. 2014).

Die Behandlungsoptionen des rezidierten Glioblastoms sind begrenzt, wobei keine allgemein anerkannte Standardtherapie zur Verfügung steht.

Zu den allgemein gültigen Therapieoptionen für das rezidierte Glioblastoma multiforme (rGBM) zählen (Seystahl et al. 2016):

- Reoperation:
Nur etwa 20 bis 30% des Patienten sind für eine zweite Operation oder Biopsie geeignet, hauptsächlich abhängig vom Ort und Ausmaß des Wiederauftretens und dem klinischen Zustand des Patienten (Weller et al. 2017).

- Bestrahlung:
Der Nutzen einer Bestrahlung ist beim rezidierten GBM nicht sicher belegt. Während retrospektive Daten die Behandlung mittels erneuter Bestrahlung bei ausgewählten Patienten unterstützen, fehlt bisher eine prospektive Evaluation (Howard et al. 2017).

- Hauptstrategien der systemischen Therapie:
 - Temozolomid (TMZ), insbesondere im Sinne einer „Rechallenge-Therapie“. Da die Mehrheit der Patienten Temozolomid bereits in der Ersttherapie erhielt, werden im Rahmen der Rezidivtherapie andere Dosierungspläne angewendet (Weller et al. 2015).

 - Nitrosoharnstoffe, als Einzelwirkstoff (z. B. LOMUSTIN oder Carmustin) oder bei Kombinationsschemata (z. B. PCV-Schema mit einer Kombination aus Procarbazin, Lomustin und Vincristin) (Kappelle et al. 2001).

 - Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich als Angiogenese-Hemmer gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) richtet (Friedman et al. 2009; Kreisl et al. 2009).

Van Linde et al. publizierten im Jahr 2017 eine retrospektive, multizentrische Studie, die im Vergleich verschiedener Behandlungsoptionen zeigte, dass Patienten mit rezidiviertem Glioblastoma multiforme (rGBM) von einer zusätzlicher Behandlung (Reoperation, Radiatio und/oder systemische Therapie) profitieren. Die behandelten rGBM Patienten zeigten im Vergleich mit Patienten, denen lediglich eine palliativmedizinische Behandlung zuteil wurde, eine signifikant längere Überlebenszeit.

Grundsätzlich sollte immer eine unterstützende Therapie in Betracht gezogen werden, um die Symptombelastung zu verringern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (Pace et al. 2017). Dies schließt unter anderem Kortikosteroide ein, die bei Hirntumorpatienten durch eine Verminderung des symptomatischen peritumoralen Ödems den lokal raumfordernden Effekt reduzieren und den Hirndruck dadurch senken können.

Die derzeitige Datenlage deutet darauf hin, dass auftretende Arzneimittelresistenzen in der Glioblastom-Therapie auf die Tumorheterogenität zurückzuführen sind (Fisher et al. 2013; Furnari et al. 2015; Qazi et al. 2017; Saunders et al. 2012). Daher ist die noch unzureichend untersuchte Heterogenität eines der Haupthindernisse für eine wirksame Behandlung des rGBM und Gegenstand aktueller Forschung (Wick und Kessler 2018).

Letztlich ist die beste Therapie für Glioblastom-Patienten eine individuell zugeschnittene Behandlung, die auf Grundlage vorangegangener Behandlungsverfahren, individueller Patientencharakteristika (Tumorlokalisation, Alter und Allgemeinzustand) sowie spezifischer molekularer Marker (MGMT-Status und IDH-Mutation) festgelegt wird (Martinez-Garcia et al. 2018; van Linde et al. 2017).

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv und initial entweder totaler oder subtotaler chirurgischer Resektion sowie anschließender Bestrahlung.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

1. Hat die FET-PET, die bei einigen Patienten zur Therapieplanung oder Therapieverlaufsbeurteilung erfolgt ist, einen Einfluss auf das progressionsfreie- oder das Gesamtüberleben gezeigt?
2. Wie verhält sich die räumliche Verteilung des Rezidivs zur initialen Tumorausdehnung, zur initialen Ödemzone und zum primären Zielvolumen der Radiotherapie.
3. Wie verhält sich die räumliche Verteilung des Rezidivs zur prä- bzw. postoperativen FET-PET?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse eines definierten Patientenkollektivs. Die Patienten dieser Studie erhielten im Zeitraum von Juli 2010 bis November 2017 die Erstdiagnose eines Glioblastoma multiforme. Anschließend erfolgte die strahlentherapeutische Behandlung in der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen eines interdisziplinären Therapiekonzepts.

2.2 Einschlusskriterien

Alle 48 Patienten dieser Studie weisen ein histopathologisch gesichertes Glioblastom WHO Grad IV als Erstdiagnose auf und wurden diesbezüglich operativ therapiert sowie nachfolgend adjuvant bestrahlt. Da eine Differenzierung zwischen primären (de novo entstandenen) und sekundären Glioblastomen möglich ist und sich beide Glioblastom-Typen in ihrer Altersverteilung, der Pathogenese, dem klinischen Verlauf und den Behandlungsstrategien signifikant voneinander unterscheiden, wurden nur Patienten mit primärem Glioblastom in die Studie aufgenommen (Ohgaki H et al. 2004; Ohgaki H and Kleihues P 2005; Ohgaki H and Kleihues P 2007).

Als operative Maßnahmen wurden hierbei Biopsien, Teilresektionen und Totalresektionen anerkannt, wobei erweiterte Biopsien und Teilresektionen gleichgesetzt wurden. Patienten jeden Alters, Geschlechts sowie Gesundheitszustands wurden in die Studie eingeschlossen. Ebenso erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der strahlentherapeutisch applizierten Einzeldosen oder der kumuliert erzielten Gesamtdosis. Darüber hinaus erfolgte im Hinblick auf eine simultan oder nach Bestrahlung begonnenen, kombinierten Chemotherapie, sowie in Bezug auf das verordnete Chemotherapeutikum keine Restriktion.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden die Patienten, die nicht primär in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, oder deren extern durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen nicht mehr nachvollzogen werden konnten. Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum kein Rezidiv entwickelten, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Darüber hinaus führte auch ein Abbruch der primären Strahlentherapie zu einem Studienausschluss.

2.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde der erste bildmorphologische Nachweis eines Rezidivs angesehen. Die Definition eines Rezidivs richtet sich hierbei an den RANO-Kriterien (siehe Kapitel Einleitung).

Sekundäre Endpunkte dieser Studie sind die rezidivfreie Überlebenszeit und die gesamte Überlebenszeit.

Die in der Universitätsmedizin Mainz oder extern durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen, wurden mit Schwerpunkt auf Therapieerfolg, Tumorrezidiv/-progress, Lokalisation und volumetrische Merkmale aufgearbeitet.

Die absolute Überlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben wurden insbesondere in Hinblick auf erfolgte PET-Diagnostik vor der Radiotherapie evaluiert.

Die Nachbeobachtungsdauer umfasst die zeitliche Periode vom Abschluss der Radiotherapie bis zum Eintreten des primären Rezidivs und lag zwischen 0 und 34 Monaten; im Median wurden 6 Monate erreicht. Die Nachbeobachtungsdauer für die Studie endete am 01.08.2019.

2.5 Therapiearme

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwei Subgruppen gebildet, die sich hinsichtlich einer gegebenenfalls vor Radiotherapie durchgeführten PET voneinander unterscheiden und deren, durch mehrere Faktoren definiertes, Outcome anschließend verglichen wurde.

Die Therapie wurde prä-interventionell, unter Berücksichtigung der Lokalisation und Ausdehnung des GBM, der aktuellen Leitlinien und in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt.

Das Therapiekonzept beruht auf einer ausführlichen präoperativen Diagnostik sowie einem gegebenenfalls zusätzlich durchgeführten intraoperativen Fluoreszenzverfahren.

Zur Festlegung des operativen Therapieerfolgs wurde außerdem eine frühe post-operative MRT-Bildgebung innerhalb der ersten 48 Stunden nach OP durchgeführt, die eine valide Einschätzung hinsichtlich des Resektionsstatus ermöglicht.

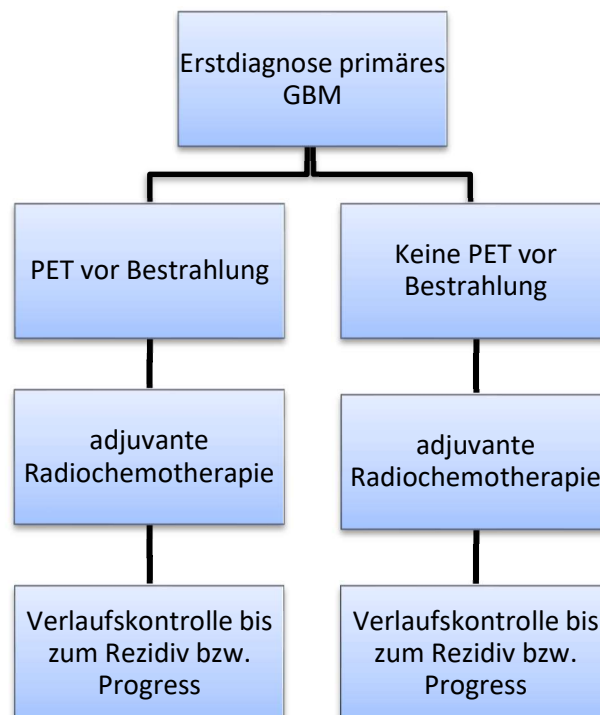


Abb. 4: Therapeutisches Management der Glioblastomtherapie in unserem Studienkollektiv

2.6 Therapie

2.6.1 Operation

Auch wenn in allen Fällen eine möglichst radikale Resektion angestrebt wurde, wird bei hirneigenen Tumoren immer ein weitgehend vollständiger Erhalt der eloquenten Hirnareale und der damit verbundenen körperlichen Funktionen angestrebt. Neben einer präoperativen Bildgebung mittels CT, MRT und PET wurde bei einigen Patienten ein zusätzliches fluoreszenzgestütztes Verfahren genutzt, um intraoperativ eine präzise Tumorlokalisation und -volumetrie zu erreichen. Die für die Tumorfluoreszenz präoperativ zugeführte 5-Aminolävulinsäure akkumuliert in den malignen Glioblastomzellen und ermöglicht intraoperativ eine gezielte Identifikation der malignen Zellen. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung zur histologischen Diagnosesicherung durchgeführt

2.6.2 Chemotherapie

Für die begleitende sowie erhaltende adjuvante Chemotherapie diente Temozolomid als leitliniengerechte Standardtherapie und wurde gegebenenfalls um einen Nitrosoharnstoffe wie ACNU (Nimustin), BCNU (Carmustin) oder CCNU (Lomustin) erweitert. Auch das PVC-Regime wurde angewandt, was ein Kombinationsschema aus den Zytostatika Procarbazin, CCNU (Lomustin) und Vincristin darstellt. Darüber hinaus wurde die zytostatische Therapie in Einzelfällen um Chemotherapeutika wie den Topoisomerasehemmer Etoposid, dem Angiogenesehemmstoff Bevacizumab oder auch dem Checkpointinhibitor Nivolumab erweitert. Im Rahmen von Kombinationstherapien gab es zudem auch Patienten, die eine interstitielle Chemotherapie mit implantierten BCNU-Wafern erhielten.

2.6.3 Strahlentherapie

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz einer Strahlentherapie zugeführt. Computer- und Magnetresonanztomografien wurden als bildgebende Verfahren für eine exakte dreidimensionale Bestrahlungsplanung verwendet. Die anschließende Radiatio wurde unter Fixation der Patienten mittels individuell angefertigter thermoplastischer Masken durchgeführt. Das Ablaufschema der Therapie von der Diagnosestellung bis hin zur Bestrahlungsdurchführung unterschied sich nicht zwischen den Patienten.

Die Bestrahlungsplanung des Ausgangstumors als auch die später folgende manuelle Konturierung des Rezidivs erfolgte unter denselben Bedingungen, wobei die der Bestrahlungsplanung zugrunde liegende Zielvolumendefinition auf dem ICRU Report 62 (aus dem Jahr 1999) sowie dem Report 83 (aus dem Jahr 2010) basierte.

Die Erstellung der Zielvolumina wurde mithilfe eines *contouring-tools* der Planungssoftware Eclipse® (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA, V.11) erstellt. Somit konnten die räumliche Ausdehnung und die daraus resultierenden Zielvolumina exakt bestimmt werden.

Es wird zwischen drei Zielvolumina unterschieden, die im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung das Bestrahlungsvolumen genau definieren. Das „*Gross Tumor Volume*“ (GTV) umfasst das makroskopisch sichtbare Zielvolumen, welches durch prä- und postoperative bildgebende Diagnostik bestimmt wird. Wenn jedoch alle makroskopisch sichtbaren Tumoranteile im Rahmen einer Totalresektion entfernt wurden, entspricht das GTV der Resektionshöhle.

Das „*Clinical Target Volume*“ (CTV) beinhaltet das GTV und umfasst zusätzlich einen mindestens 1,5 cm breiten Sicherheitsabstand in jeder Ebene, der gegebenenfalls um die Ausdehnung der präoperativen Ödemzone erweitert wurde. Da das CTV als klinisch gefährdetes Gewebe bewertet wird, in dem histologische Tumorausläufer zu erwarten sind, wird die Ödemzone des Tumors in der Bestrahlungsplanung berücksichtigt.

Basierend auf Abschätzungen von Ungenauigkeiten bei der Planung und Durchführung der Behandlung wird das CTV anschließend um einen weiteren 5 mm umfassenden Sicherheitssaum zum „*Planning Target Volume*“ (PTV) erweitert. Vom

primären Tumolvolumen ausgehend garantiert somit in Summe ein 2 cm messender Sicherheitssaum eine optimale Dosisabdeckung.

Die Bestrahlungsplanung und Definition der Zielvolumina wurde entsprechend den Richtlinien der internationalen Interessengemeinschaft EANO (European Association of Neuro-Oncology) durchgeführt (Weller, M., et al. 2017).

Für die spätere Auswertung wurden die beiden bearbeiteten Bilddatensätze in das Planungssystem Eclipse® der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie importiert und anatomisch kongruent übereinandergelegt, wodurch beide Tumolvolumina zueinander ins Verhältnis gesetzt und bezüglich ihrer Charakteristika analysiert werden konnten.

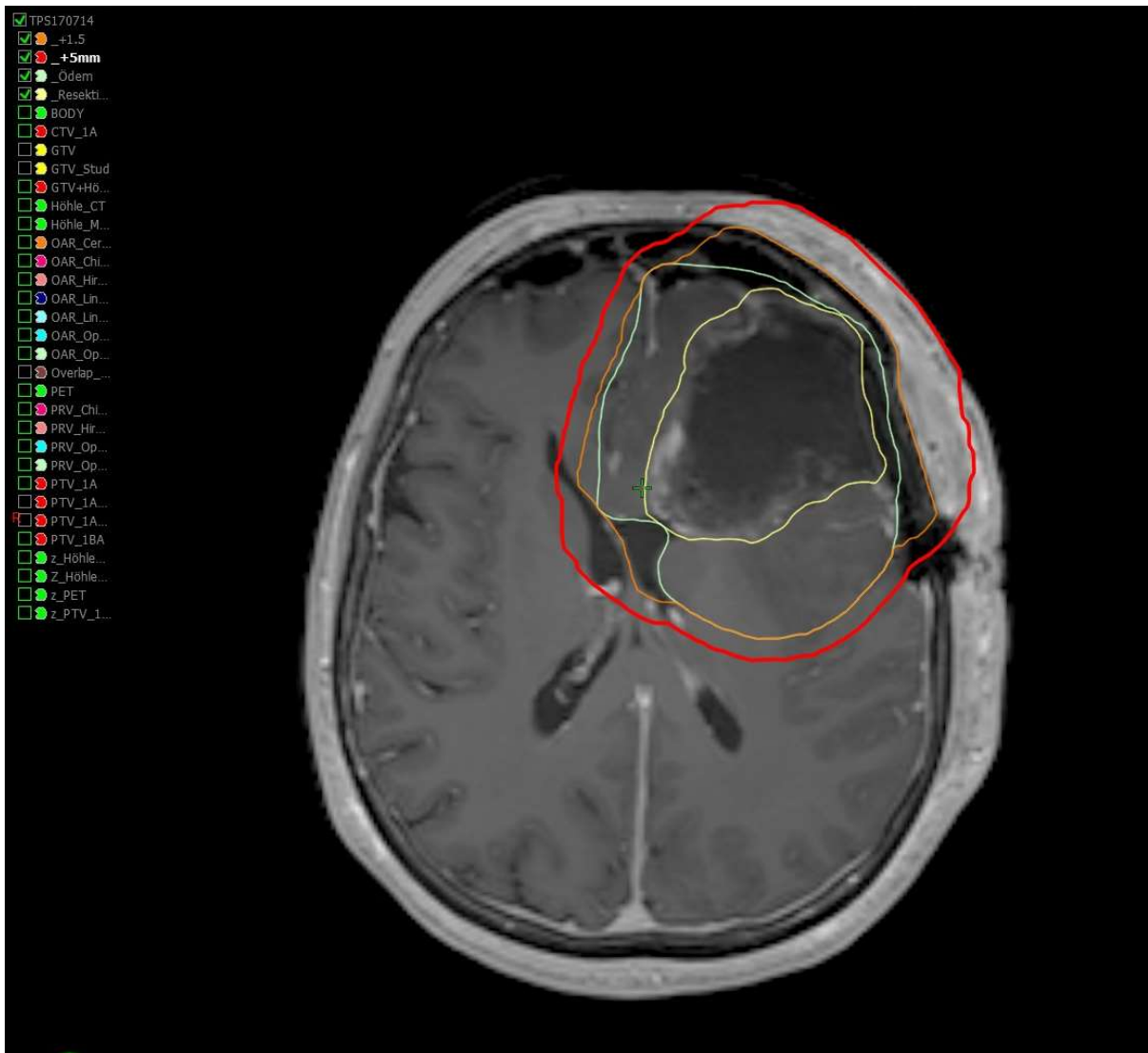


Abb. 5: Postoperative KM-gestütztes MRT bei Z.n. Totalresektion eines Glioblastoms (Abb. Aus der Universitätsmedizin Mainz)

Die Abbildung 5 zeigt die segmentierten Zielvolumina und Bestrahlungsplanung anhand synchronisierter CT- und MRT- Bilddatensätze.

Von innen nach außen betrachtet wird hier in Gelb das GTV dargestellt, welches in diesem Falle, bei postoperativem Zustand nach Totalresektion, der Resektionshöhle entspricht. Hellgrün konturiert wurde die präoperative perifokale Ödemzone des Glioblastoms. Die orange Kontur zeigt das CTV an, welches sich aus einem dreidimensionalen, 1,5 Sicherheitssaum rund um die Resektionshöhle ergibt und zusätzlich um das präoperative perifokale Ödem erweitert wird (hier betont den posterioren Volumenanteil betreffend). Das Äußerste, und damit rot abgebildete

Volumen, entspricht dem PTV. Das PTV ist die Summation aller oben genannten Teilvolumina.

Die Abbildung stammt aus einer kontrastmittelgestützten T1w-Sequenz der frühen postoperativen MRT-Bildgebung. Dies ist an den typischen post-operativen Veränderungen (intrakranielle Lufteinschlüssen, Galeahämatom und Weichteilschwellung, osteoplastische Trepanation der Kalotte) zu erkennen. Die saumartige Signalsteigerung perifokal an die Resektionshöhle angrenzend entspricht in Zusammenschau mit der nativen T1w-Sequenz (nicht abgebildet) typischen, post-hämorrhagischen Signalalterationen sowie Granulationsgewebe.

2.6.4 Supportive Therapie

2.6.4.1 Kortikosteroide

Das perifokale Ödem stellt eine typische Begleiterscheinung des Glioblastoms dar und kann die raumfordernde Wirkung des Tumors potenzieren. Daher wird eine gezielte medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden genutzt, um das peritumorale Ödem zu reduzieren und somit neurologischen Ausfällen vorzubeugen oder diese zu behandeln (Piette et al. 2006).

In unserer Studie wurden die Wirkstoffe Dexamethason und Hydrocortison zur kortikoiden Therapie genutzt.

2.6.4.2 Antikonvulsiva

Ungefähr die Hälfte, der an Glioblastom erkrankten Patienten leidet unter epileptischen Anfällen und benötigt daher eine supportive, antikonvulsive Therapie (Weller et al. 2011).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden die antikonvulsiven Arzneistoffe Levetiracetam, Risperidon, Lorezepam und Phenytoin gegeben.

2.7 Datenerhebung

Die in dieser Studie ausgewerteten Daten wurden durch eine klinikinterne Datenbankanalyse sowie durch Aktenstudium erhoben. Dabei wurden epidemiologische und klinische Daten sowie Daten zu Operationen und Operationsausmaß berücksichtigt.

Die in den Krankenakten fehlenden Daten zur molekularpathologischen Auswertung des Resektats wurden am Institut für allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erfragt.

Da in einigen Fällen ein genauer Todeszeitpunkt nicht aktenkundig war, wurde das Sterbedatum beim „Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT)“ in Mainz abgefragt.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Patienten mittels eines standardisierten Codebogens (siehe Anhang) analysiert und hierauf basierend alle klinisch relevanten Informationen abgefragt und festgehalten. Der Codebogen wurde für jeden Patienten angelegt und lässt sich in vier Abschnitte untergliedern:

1. Patientencharakteristika inklusive Tumorhistologie, Operationsdaten und Bildgebung
2. Therapiedokumentation mit Fokus auf radioonkologisch induzierten Therapiemaßnahmen
3. Rezidivanalyse und Rezidivtherapie
4. Follow up mit letzter Nachsorge, Sterbedatum sowie Todesursache

Die retrospektiv erhobenen Daten wurden anschließend in eine eigens erstellte EDV-Datenbank mit Microsoft Excel ® Tabelle (Microsoft Excel, Microsoft Office 2010, Redmond, Washington, USA) eingepflegt. Zum Datenschutz wurden die Patientennamen mittels fortlaufender Nummern ersetzt und somit pseudonymisiert.

Die beiden Therapiearme (siehe Kapitel 2.5) wurden unter anderem mit Blick auf den Operationsstatus, das Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiatio, das

Rezidiv-freie Überleben, sowie die Rezidiv-Charakteristika inklusive Rezidivtherapie eingehend analysiert und miteinander verglichen.

Alle untersuchten Patientencharakteristika sind in der Tabelle 3 im Ergebnisteil herausgearbeitet.

2.8 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen wurden unter Anwendung des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25, IBM, Chicago IL, USA) in Form von Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier, sowie einer graphischen Darstellung der Schwerpunktabstände von Primarius und Rezidiv durchgeführt. Die Software Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) wurde zur Analyse der Patientencharakteristika hinsichtlich prozentualer Verteilung, Median, Mittelwert und Spannweite verwendet.

Durch Anwendung von log-Rank-Tests konnten die Ergebnisse der Überlebenszeiten, sowie der progressionsfreien Überlebenszeiten der verschiedenen Subgruppen ermittelt werden. Das Signifikanzniveau (p -Wert) wurde für alle statistischen Tests auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Die absolute und progressionsfreie Überlebenszeit nach Kaplan-Meier wurde für die Gesamtpopulation sowie für diverse Subgruppen ermittelt. Die Einteilung der Subgruppen erfolgte dabei in Abhängigkeit von einer gegebenenfalls vor Bestrahlung stattgehabten PET-Diagnostik.

2.9 Verlaufskontrolle und Festlegung des Therapieansprechens

Im Zeitraum der Nachsorge wurde das Therapieansprechen über das konventionelle MRT untersucht und anhand der sogenannten RANO-Kriterien (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) beurteilt (Van den Bent et al. 2011; Wen et al. 2010). Die kontrastmittelgestützten, kernspintomographischen Kontrollen wurden hierbei gemäß Leitlinie standardmäßig in einem Abstand von drei Monaten durchgeführt, der jedoch bei Verschlechterung des klinischen Zustandes entsprechend verkürzt wurde (Weller, M., et al. 2017).

Anhand festgelegter bildmorphologischer Kriterien erfolgte dabei die Diagnosestellung eines Rezidivs durch einen Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt für Neuroradiologie. Bei diagnostischer Unsicherheit (bspw. bei Verdacht auf einen Pseudoprogress) wurde die Diagnostik ggf. um eine zusätzliche PET erweitert oder es wurden weitere MRT-Kontrollen mit einbezogen.

2.10 Analyse der Zielvolumina

Bei allen Patienten erfolgte die Segmentierung der Zielvolumina in CT und MRT manuell durch jeweils zwei erfahrene Strahlentherapeuten im Konsensusverfahren unter Berücksichtigung des neuroradiologischen Befundes. Im Falle einer Bestrahlungsplanung mit Berücksichtigung einer PET, wurden die Zielvolumina in Korrespondenz mit einem erfahrenen Nuklearmediziner festgelegt.

Folgende Parameter wurden im Rahmen der Primarius- und Rezidivanalyse besonders berücksichtigt:

- Primärtumorvolumen, Rezidivvolumen und sich daraus ergebendes Schnittmengenvolumen
- Lokalisation des Rezidivs und Verhältnis zum Primarius
- Relation des Rezidivs zum primären Bestrahlungsvolumen
- Postoperatives PET-CT und räumlicher Bezug des Rezidivvolumens zum PET-Volumen

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Patientengruppen mit PET vor Radiotherapie (PET) und keiner PET vor Radiotherapie (keine PET) des untersuchten Kollektivs mit insgesamt n = 48 Patienten zeigten keine wesentlichen demographischen Unterschiede. Die Geschlechterverteilung in den Gruppen war vergleichbar mit einem Anteil von 57 % (PET) und 60 % (keine PET) männlichen Patienten, entsprechend 43 % (PET) und 40 % (keine PET) weiblichen Patienten. Die Altersverteilung zeigte ein durchschnittliches Alter von 57,5 Jahren für die Patientengruppe mit PET vor Radiotherapie und 67,5 Jahren für die Patientengruppe ohne PET vor Radiotherapie bei Erstdiagnose.

3.1.2 Molekulargenetische Verteilung

Im Studienkollektiv findet sich, in Abhängigkeit von einer PET vor Radiotherapie, ein vergleichbarer Anteil von Patienten mit IDH1-Mutation (IDH1-Mutation, n (%) = 1 (4) PET vs. 0 (0) keine PET). Die Bestimmung der MGMT-Promotormethylierung ergab darüber hinaus einen ebenfalls vergleichbaren Anteil von Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor, unabhängig von einer PET vor Radiotherapie (MGMT-Methylierung, n (%) = 11 (39) PET vs. 10 (50) keine PET).

Tabelle 3: Charakteristika des Patientenkollektivs

Charakteristika	Alle	PET vor Bestrahlung	Keine PET Vor Bestrahlung
	n=48	n=28	n=20
Alter bei Diagnose			
Median (Spannweite)	61,5 (42-80)	57,5 (42-74)	67,5 (44-80)
Geschlecht			
Männlich	28 (58%)	16 (57%)	12 (60%)
Weiblich	20 (42%)	12 (43%)	8 (40%)
ECOG -Status			
0	11 (23%)	8 (29%)	3 (15%)
1	28 (58%)	18 (64%)	10 (50%)
2	7 (15%)	2 (7%)	5 (25%)
3	2 (4%)	0 (0%)	2 (10%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Biopsie			
Ja	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)
Nein	45 (94%)	26 (93%)	19 (95%)
IDH1-Genstatus			
Wildtyp	46 (96%)	27 (96%)	19 (95%)
Mutation	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)
Unbekannt	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)
MGMT-Genstatus			
Methyliert	21 (44%)	11 (39%)	10 (50%)
Nicht-Methyliert	19 (39%)	11 (39%)	8 (40%)
Unbekannt	8 (17%)	6 (21%)	2 (10%)
Bildgebung vor Bestrahlung¹			
CT	45 (94%)	25 (89%)	20 (100%)
MRT	48 (100%)	28 (100%)	20 (100%)
PET	28 (58%)	28 (100%)	0 (0%)
Bildgebung nach Bestrahlung¹			
CT	13 (27%)	8 (29%)	5 (25%)
MRT	47 (98%)	28 (100%)	19 (95%)
PET	9 (19%)	8 (29%)	1 (5%)

¹ Es sind mehrere Optionen pro Patienten möglich.

Charakteristika	Alle n=48	PET vor Bestrahlung n=28	Keine PET Vor Bestrahlung n=20
Latenzzeit OP – RTX (Kalendertage)²			
Median (Spannweite)	35 (20-193)	35,5 (20-57)	31,5 (24-193)
Bestrahlungsdauer (Kalendertage)			
Median (Spannweite)	42 (6-67)	42 (32-49)	41 (12-67)
Bestrahlungstechnik			
3DCRT	27 (56%)	16 (57%)	11 (55%)
IMRT	21 (44%)	12 (43%)	9 (45%)
Gesamtdosis			
60 Gy	40 (83%)	26 (93%)	14 (70%)
59,4 Gy	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)
40 Gy	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)
34 Gy	5 (10%)	0 (0%)	5 (25%)
Fraktionierung			
5 x 2,0 Gy/Wo	40 (83%)	26 (93%)	14 (70%)
5 x 3,4 Gy/Wo	5 (10%)	0 (0%)	5 (25%)
5 x 1,8 Gy/Wo	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)
5 x 2,67 Gy/Wo	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)
Chemo			
Simultan	40 (83%)	24 (86%)	15 (75%)
Nach Bestrahlung	7 (15%)	4 (14%)	4 (20%)
Keine	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)
Abbruch Chemo			
Ja	7 (15%)	4 (14%)	3 (15%)
Nein	41 (85%)	24 (86%)	17 (85%)
Rezidivfreies Follow-up (Monate)			
Median (Spannweite)	6 (0-34)	6,5 (0-18)	4 (0-34)
Follow-up (Monate)			
Median (Spannweite)	19 (5-46)	19 (5-37)	17,5 (8-46)

² Stellt das Zeitfenster, nach Operation und bis zum Beginn der Radiotherapie, dar.

Abkürzungen

CT = Computertomographie;

Gy = Gray;

Gy/Wo = Gray pro Woche

IDH1 = Isocitratdehydrogenase 1;

IMRT = intensitätsmodulierte Radiotherapie;

MGMT = O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase;

MRT = Magnetresonanztomographie;

PET = Positronenemissionstomographie;

RTx = Radiotherapie;

3DCRT = 3D konformale Radiotherapie

Anmerkung: Rundungsungenauigkeiten führen bei den Prozentangaben in Einzelfällen dazu, dass diese sich nicht zu 100% addieren.

3.2 Therapie

Basierend auf einem multimodalen Therapiekonzept wurde im Rahmen interdisziplinärer Fallkonferenzen ein auf die Patienten individuell zugeschnittenes Therapieregime erarbeitet und anschließend in der Universitätsmedizin Mainz eingeleitet. Dabei wurde die standardisierte Vorgehensweise bei Glioblastoma multiforme mit initialer Resektion, gefolgt von postoperativer Radiatio und adjuvanter Chemotherapie, unter Berücksichtigung der Topografie und Größe des Tumors sowie im Hinblick auf das Alter und den Allgemeinzustand des Patienten modifiziert [Wilmanns et al., 2000].

3.2.1 Prä-operative Diagnostik und Operation

Alle in die Studie mitaufgenommenen Patienten wurden postoperativ rekrutiert. Das Ausmaß der Resektion war dabei leitliniengerecht von Größe und Lokalisation des Tumors sowie patientenbezogenen Kriterien wie Allgemeinzustand und Nebendiagnosen abhängig. Aus dieser Population konnte bei insgesamt 24 Patienten (50 %) eine komplette Tumorsektion (ToR) erzielt werden und bei weiteren 24 (50 %) wurde der Primärtumor nur partiell entfernt im Sinne einer Teilresektion (TeR). Das Ausmaß der Resektion war entscheidend abhängig von der präoperativen Bildgebung mittels CT, MRT und gegebenenfalls zusätzliche PET (CT, n (%) = 35 (73); MRT, n (%) = 47 (98); PET, n (%) = 5 (10)).

3.2.2 Chemotherapie

Nach der operativen Behandlung erhielten 47 Patienten (97,9 %) eine adjuvante Chemotherapie. Bei insgesamt 40 Patienten (83,3 %), und somit einem Großteil des Kollektivs, wurde die Chemotherapie dabei unabhängig vom Resektionsergebnis simultan zur Bestrahlung eingeleitet. Mit 7 Patienten (14,6 %) erhielt ein entsprechend kleinerer Anteil der Population erst nach der Bestrahlung eine zusätzliche Chemotherapie.

Ein Patient der Studienpopulation lehnte eine chemotherapeutische Behandlung ab.

Insgesamt 7 Patienten (14,6 %) mussten die Chemotherapie abbrechen. Bei fünf Patienten war eine hämatologische Toxizität hierfür ursächlich, bei weiteren zwei Patienten traten hepatotoxische Nebenwirkungen auf, die zum Zyklusabbruch führten und später eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Behandlungsprotokolls nach sich zogen. Engmaschige Laborwertkontrollen detektierten in allen Fällen die akut auftretenden toxischen Nebenwirkungen.

3.2.3 Strahlentherapie

Im Median betrug die Latenzzeit zwischen Operation und Bestrahlung in der gesamten Studienpopulation 35 Tage (Min.-Max. = 20-193 Tage) und unterschied sich nicht zwischen den Subgruppen (postoperative Latenzzeit vor Radiatio in Tagen, Median (Min.-Max.) = 35,5 (20-57) PET vs. 31,5 (24-193) keine PET).

Die Bestrahlungsdauer betrug unabhängig von einer vor Radiotherapie stattgehabten PET im Median 42 Tage (Min.-Max. = 6-68 Tagen) und unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Subgruppen (Bestrahlungsdauer in Tagen, Median (Min.-Max.) = 42 (32-49) PET vs. 41 (12-67) keine PET).

Es erhielten dabei 40 (83,3 %) der insgesamt 48 Patienten eine Gesamtdosis von 60 Gy, bei einer Einzeldosis von 2 Gy. Bei 2 Patienten (4,2 %) wurde in Summe eine Dosis von 59,4 Gy erreicht, die mit jeweiligen Einzeldosen von 1,8 Gy appliziert wurden. Darüber hinaus wurde 1 Patient (2,1 %) mit einer Gesamtdosis von 40,0 Gy und einer Einzeldosis von 2,67 Gy bestrahlt. Es wurden insgesamt 5 Patienten (8,3 %) mit einer kumulativen Dosis von 34 Gy bei einer Einzeldosis von 3,4 Gy therapiert.

Unabhängig von Gesamtdosis und Einzeldosis wurde die Bestrahlung einmal täglich mit einer Fraktionierung von fünf Fraktionen pro Woche durchgeführt (Montag bis Freitag).

Im Hinblick auf die bei der Radiatio angewandte Bestrahlungstechnik wurde zwischen der IMRT und der 3DCRT unterschieden. Es zeigte sich, dass im gesamten

untersuchten Patientenkollektiv ein Anteil von 27 Patienten (56,3 %) mittels 3DCRT und 21 Patienten (43,8 %) mittels IMRT bestrahlt wurde.

3.2.4 Supportive Therapie

In Summe wurden 15 Patienten (31,3 %) supportiv mit Antikonvulsiva kotherapieert. Darüber hinaus benötigten 36 Patienten (75,0 %) des untersuchten Kollektivs eine begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden. Es zeigte sich, dass 11 Patienten (22,9 %) im Rahmen ihrer Grunderkrankung simultan mit Kortikosteroiden und Antikonvulsiva behandelt werden mussten.

3.3 Bildgebung

Das GBM wird in aller Regel mittels MRT-Untersuchung diagnostiziert. Während in der cCT-Untersuchung lediglich eine inhomogene, intraaxiale Raumforderung zu sehen ist mit einem perifokalen Ödem in unterschiedlichem Ausmaß, kann mittels MRT und den charakteristischen bildmorphologischen Kriterien des GBM in der MRT-Untersuchung für ein Großteil der Fälle die Diagnose gestellt werden. Wenn ein GBM bei Erstdiagnose zentral eingeschmolzen ist mit entsprechender Nekrose, ist eine relevante Differentialdiagnose der intraaxiale Abszess. Als ergänzende MRT-Sequenz bietet hier die MRT-Perfusion die Möglichkeit, eine tumor-assoziierte Hypervaskularisation darzustellen, die bei vielen fortgeschrittenen GBM-Fällen vorhanden ist. Bei diagnostischer Unsicherheit wird vor Therapie und Resektion eine Biopsie vorgenommen.

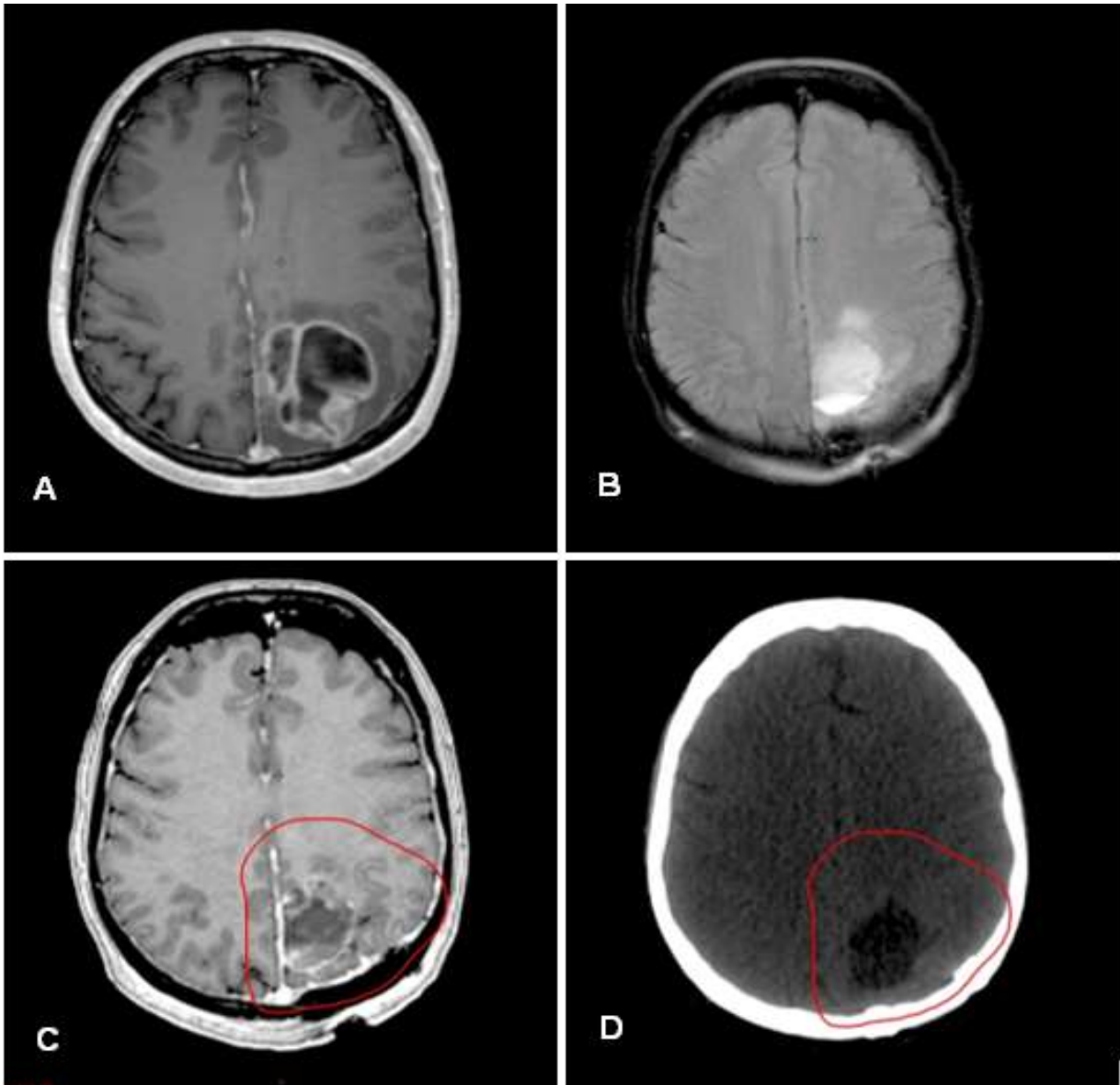


Abb. 6: Prä- und Postoperative Bildgebungen eines Glioblastoms (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz);

A – präoperative T1-MPRAGE nach KM axial, B - FLAIR axial postoperativ: Resektionshöhle mit Spiegelbildung links parietal mantelkantennah, C – T1-MPRAGE nach KM axial: postoperative Resektionshöhle mit reaktiver perifokaler KM-Anreicherung ohne Nachweis eines Resttumors, D – cCT nativ axial: postoperative Darstellung der hypodensen Resektionshöhle.

In der präoperativen MRT-Bildgebung eines klassischen GBM des untersuchten Patientenkollektivs stellt sich die Raumforderung in der T1-Sequenz nach i.v. KM-Gabe mit unregelmäßig konfigurierter, girlandenförmiger Kontrastmittelaufnahme und zentraler Nekrose dar – siehe Abbildung 6 (A).

In der frühen, postoperativen MRT-Untersuchung lässt sich in der FLAIR-Sequenz die Resektionshöhle mit Spiegelbildung sowie eine umschriebene perifokale FLAIR-Hyperintensität als residuelles Ödem oder beginnende Gliose nach Operation abgrenzen (B).

In der postoperativen und T1-gewichteten Sequenz nach i.v. KM-Gabe (C) zeigt sich kein Nachweis einer pathologischen, kontrastmittelaufnehmenden Läsion. Damit bestätigt die MRT-Untersuchung nicht nur die vollständige Glioblastom-Resektion, sondern dient darüber hinaus in Kombination mit einer zeitgleich postoperativ angefertigten Planungs-CT (D) der Bestrahlungsplanung.

Das anschließend im Rahmen der Bestrahlungsplanung ermittelte PTV-Volumen ist hier in Rot eingezeichnet – siehe Abbildung 6 (C, D).

3.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit insgesamt 47 (97,9 %) Patienten haben nahezu alle Probanden eine präoperative kernspintomographische Diagnostik erhalten. Postoperativ sowie im weiteren Therapieverlauf haben alle 48 Patienten (100%) des untersuchten Kollektivs eine MRT-Bildgebung erhalten.

3.3.2 Cranielle Computertomographie (cCT)

Eine cCT wurde bei 35 Patienten (72,9 %) präoperativ angefertigt. Dies erfolgte entweder initial aufgrund vorherrschender, bis dato unerklärter, neurologischer Symptomatik oder im Zuge der neurochirurgischen Operationsplanung.

Bei allen Patienten wurde zur Bestrahlungsplanung eine Planungs-CT angefertigt, welche jedoch lediglich für die Therapieplanung und Dosisberechnung verwendet wurde. Unabhängig von der Planungs-CT erhielten darüber hinaus weitere 39

Patienten (81,3 %) eine postoperative cCT. Lediglich 13 Patienten (27,1 %) wurden im anschließenden Therapieverlauf mittels CT untersucht, dabei in nahezu allen Fällen aufgrund akut auftretender neurologischer Ausfallerscheinungen.

3.3.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Neben der MRT- und CT-Bildgebung ergänzte die PET das Spektrum der bildgebenden Verfahren zur bildmorphologischen Analyse der Tumormasse.

Bei allen Patienten unserer Studie, die eine PET-Diagnostik erhielten, wurde die PET mit dem Tracer O-(2-[F-18] -Fluorethyl) -L-tyrosin (FET) durchgeführt.

Die PET-Diagnostik konnte entweder im Rahmen der präoperativen Untersuchung zur genaueren Quantifizierung der Tumorläsion dienen oder erlaubte nach stattgehabter Bestrahlung eine Differenzierung therapieassoziierter Veränderungen von einem möglichen Rezidiv. Des Weiteren ermöglichte sie in einigen Fällen im längerfristigen Verlauf eine spezifischere Beurteilung des Therapieansprechens.

So wurde bei insgesamt 28 Patienten (58 %) eine PET vor Radiotherapie durchgeführt, die bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt wurde. Im weiteren therapeutischen Verlauf wurde bei 9 Patienten (18,8 %) die PET-Bildgebung genutzt, um posttherapeutische Veränderungen von einem potenziellen Lokalrezidiv zu differenzieren oder um bei bereits bekanntem Rezidiv die weitere Therapieplanung anzupassen.

3.4 Tumorlokalisation

Bei Analyse des Gesamtkollektivs ließ sich der Primarius bei 18 Patienten (37,5 %) am häufigsten im Temporallappen lokalisieren.

Ebenso zeigte sich bei Analyse der Rezidivlokalisation, ohne Berücksichtigung des Resektionsstatus, der Tumor in den meisten Fällen im Temporallappen mit insgesamt 18 Patienten (37,5 %).

Bei einem Patienten handelte es sich zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose um ein multifokales Rezidiv.

Tumorlokalisation	Lokalisation Primärtumor	Lokalisation Rezidiv
Frontal	12 (25%)	9 (19%)
Temporal	18 (38%)	18 (38%)
Parietal	14 (29%)	15 (31%)
Occipital	4 (8%)	4 (8%)
Kleinhirn	0 (0%)	1 (2%)
Multilokulär	0 (0%)	1 (2%)

Tabelle 4: Lokalisation des Primarius und des Rezidivs

Anmerkung: Rundungsungenauigkeiten führen bei den Prozentangaben in Einzelfällen dazu, dass diese sich nicht zu 100% addieren.

3.5 Nachbeobachtung

Bei allen Patienten im untersuchten Kollektiv entwickelte sich im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Im Median betrug die Nachbeobachtungszeit in der gesamten Population 19 Monate (Min.-Max. = 5-46 Monaten).

Die rezidivfreie Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs betrug hierbei im Median 6 Monate bei einer Spannweite von 0-34 Monaten.

3.6 Rezidiv-Analysen

Ziel der Rezidiv-Analyse war es unter anderem, das Rezidivvolumen und die Rezidiv-Lokalisation mit dem Primarius-Volumen (Primarius-GTV), dem Bestrahlungsvolumen des Primärtumors (Primarius-PTV) sowie dem Primarius-Ödem ins Verhältnis zu setzen.

Das GTV entspricht hierbei dem makroskopisch sichtbaren Tumolvolumen bzw. bei Z.n. Totalresektion der verbliebenen Resektionshöhle (siehe Kapitel 2.6.3). Beim Primarius-Ödem handelt es sich immer um die präoperative, lokoregionäre Ödemzone des Primarius zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

3.6.1 Verhältnis des Rezidivs zum Primarius

Die Auswertung des Gesamtkollektivs zeigte, dass sich 29 Rezidive (60,4 %) im GTV des Primarius und der Ödemzone des Primärtumors befand.

Bei 10 Rezidiven (20,8 %) befand sich dieses vollständig im Primarius-GTV und schnitt die umgebende Primarius-Ödemzone nicht.

In 5 Fällen (10,4 %) überlappte das Rezidiv mit dem Primarius-Ödem, schnitt jedoch nicht das GTV-Volumen des Primarius.

Bei 4 Rezidiven (8,3 %) gab es keinen Bezug zwischen Rezidiv und dem Primarius-GTV sowie auch nicht zum Primarius-Ödem.

Die Rezidive, die sich im Primarius-GTV als auch in der Primarius-Ödemzone befanden, zeigten mit einem Mittelwert von 22,1 Milliliter (ml) die größten Rezidivvolumina.

In den Fällen, in denen sich das Rezidiv im Primarius-GTV jedoch nicht in der Primarius-Ödemzone befand, wurde ein Durchschnittswert von 4,3 ml für das Rezidivvolumen ermittelt.

Die Rezidive, die nicht im Primarius-GTV lagen, sich jedoch mit dem Primarius-Ödem überschritten, zeigten im Mittelwert ein Rezidivvolumen von 0,9 ml.

In den Fällen, in denen das Rezidiv weder im Primarius-GTV noch im Primarius-Ödem lag, konnte ein Mittelwert von 9,2 ml für das Rezidivvolumen ermittelt werden.

Darüber hinaus wurde analysiert, wie groß das Schnittmengenvolumen zwischen dem Bestrahlungsvolumen des Primarius (Primarius-PTV) und dem Rezidivvolumen in Bezug zum Rezidivvolumen war, um zu quantifizieren mit welchem Anteil das aufgetretene Rezidiv im Bestrahlungsvolumen des Primärtumors lag.

Die Fälle mit dem Rezidiv im Primarius-GTV und Primarius-Ödem zeigten dabei einen Mittelwert von 95,5 % für das Schnittmengenvolumen.

In den Fällen, in denen das Rezidiv vollständig im Primarius-GTV lokalisiert war und sich somit nicht in der Primarius-Ödemzone befand, liegt das Rezidivvolumen zu 100% im Bestrahlungsvolumen des Primarius.

Die Rezidive, die sich nicht im Primarius-GTV befanden, sich jedoch mit dem Primarius-Ödem überschritten, zeigten im Mittelwert ein Schnittmengenvolumen, welches sich zu 90,3 % mit dem Rezidivvolumen deckte.

In den Fällen, in denen das Rezidiv weder im Primarius-GTV noch im Primarius-Ödem lag, nahm das Schnittmengenvolumen 53,9 % des Rezidivvolumen ein.

	Alle	Totalresektion	Teilresektion
	n=48	n=24	n=24
Rezidivlokalisierung			
GTV + / Ödem +	29	16	13
Rezidivvolumen			
Mittelwert (ml)	22,1	7,2	40,5
Anteil des Schnittmengenvolumens (Primarius-PTV/Rezidivvolumen) am Rezidivvolumen			
Mittelwert (%)	95,5	94,3	97
Rezidivlokalisierung			
GTV + / Ödem -	10	5	5
Rezidivvolumen			
Mittelwert (ml)	4,3	1,7	6,8
Anteil des Schnittmengenvolumens (Primarius-PTV/Rezidivvolumen) am Rezidivvolumen			
Mittelwert (%)	100	100	100
Rezidivlokalisierung			
GTV - / Ödem +	5	2	3
Rezidivvolumen			
Mittelwert (ml)	0,9	1,55	0,5
Anteil des Schnittmengenvolumens (Primarius-PTV/Rezidivvolumen) am Rezidivvolumen			
Mittelwert (%)	90,3	75,9	100
Rezidivlokalisierung			
GTV - / Ödem -	4	1	3
Rezidivvolumen			
Mittelwert (ml)	9,2	29,6	2,4
Anteil des Schnittmengenvolumens (Primarius-PTV/Rezidivvolumen) am Rezidivvolumen			
Mittelwert (%)	53,9	0	71,9

Tabelle 5: Das Rezidiv in Bezug zum Primarius-GTV, Primarius-Ödem und Primarius-PTV in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit Totalresektion und Subgruppe mit Teilresektion.

Anmerkung. Bezüglich der Schnittmengenvolumenberechnung: Durch unsere Planungssoftware Eclipse® war es uns möglich die Bilddatensätze, in denen das Rezidiv erstmals diagnostiziert wurde, mit der initialen Bestrahlungsplanung zu koppeln. Nach manueller, dreidimensionaler Konturierung des Rezidivs konnte im Folgenden das Schnittmengenvolumen zwischen dem Bestrahlungsvolumen des Primarius (Primarius-PTV) und dem Rezidivvolumen berechnet werden.

Anmerkung. Rezidivlokalisierung:

GTV + / Ödem + = Rezidiv liegt im präoperativen Ödem und überlappend/ teilweise im GTV des Primarius

GTV + / Ödem - = Rezidiv liegt vollständig im GTV-Primarius (keine Überschneidung mit der präoperative Ödemzone)

GTV - / Ödem + = Rezidiv liegt ausserhalb des GTV-Primarius, aber in der präoperativen Ödemzone

GTV - / Ödem - = Rezidiv liegt weder im GTV-Primarius noch im präoperativen Ödem

Anmerkung. Bezüglich der Fallzahl: Ein totalresezierter Patient hat präoperativ keine MRT Bildgebung und kann daher hier nicht zugeteilt/ ausgewertet werden. Ein anderer (ebenfalls totalresezierter) Patient entwickelte zwei Rezidive, welche beide einzeln für sich betrachtet werden. Wodurch die Fallzahl des Gesamtkollektivs unverändert bleibt.

3.6.2 Das Rezidiv in Beziehung zum Bestrahlungsvolumen des Primarius

Bei Analyse des Gesamtkollektivs umfasste das Primarius-PTV im Median 286,6 ml bei einer Spannweite von 152,7-581,1 ml (Primarius-PTV in Milliliter [Median (Spannweite)] = 286,6 (187-581,1) s. 287,6 (152,7-566,9) TeR).

Das Rezidivvolumen aller Patienten betrug im Median 4,8 ml bei einer Spannweite von 0,1-83,9 ml (Rezidivvolumen in Milliliter [Median (Spannweite)] = 3,4 (0,2-48,4) ToR vs. 8,5 (0,1-83,9) TeR).

Das ermittelte Schnittmengenvolumen, welches sich aus der Überlappung von Primarius-PTV und Rezidivvolumen ergab, zeigte ein medianes Volumen von 4,8 ml bei einer Spannweite von 0-83,9 ml (Schnittmengenvolumen Rezidivvolumen/Primarius-PTV in Milliliter [Median (Spannweite)] = 3,3 (0-48,4) ToR vs. 8,5 (0,1-83,9) TeR.

Zudem wurde für alle Patienten (unabhängig vom Operationsstatus oder der Rezidivlokalisierung) der Anteil des Schnittmengenvolumens am Rezidivvolumen ermittelt. Es ergab sich ein Durchschnittswert von 92,6% für den Anteil des Schnittmengenvolumens am Rezidivvolumen (Anteil des Schnittmengenvolumens

(Primarius-PTV und Rezidivvolumen) am Rezidivvolumen in Prozent [Mittelwert] = 90,4% ToR vs. 94,9% TeR).

Die darüber hinaus ermittelten Schwerpunkte der Bestrahlungs- und Rezidivvolumina zeigten im Median einen Abstand von 1,8 cm bei allen Patienten mit einer Spannweite von 0,2-9,5 cm (Abstand der Schwerpunkte Primarius-PTV/ Rezidivvolumen in Zentimeter [Median (Spannweite)] = 1,8 (0,44-9,5) ToR vs. 1,6 (0,2-5,7) TeR).

	Alle n=49 ¹	Totalresektion n=25	Teilresektion n=24
Primarius-PTV (ml)			
Median (Spannweite)	286,6 (152,7-581,1)	286,6 (187-581,1)	287,6 (152,7-566,9)
Rezidivvolumen (ml)			
Median (Spannweite)	4,8 (0,1-83,9)	3,4 (0,2-48,4)	8,5 (0,1-83,9)
Schnittmengenvolumen			
Rezidivvolumen/Primarius-PTV (ml)	4,8 (0-83,9)	3,3 (0-48,4)	8,5 (0,1-83,9)
Median (Spannweite)			
Anteil des Schnittmengenvolumens am Rezidivvolumen (%)			
Mittelwert	92,6	90,4	94,9
Abstand der Schwerpunkte Primarius-PTV/Rezidivvolumen (cm)			
Median (Spannweite)	1,8 (0,2-9,5)	1,8 (0,44-9,5)	1,6 (0,2-5,7)

Tabelle 6: Primarius-PTV und Rezidivvolumen unter Berücksichtigung ihrer Schnittmenge aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit Totalresektion und Subgruppe mit Teilresektion.

¹ Die Gesamtzahl beträgt 49 da bei einem Patienten zwei Rezidive aufgetreten sind, welche gleichwertig behandelt werden sollen.

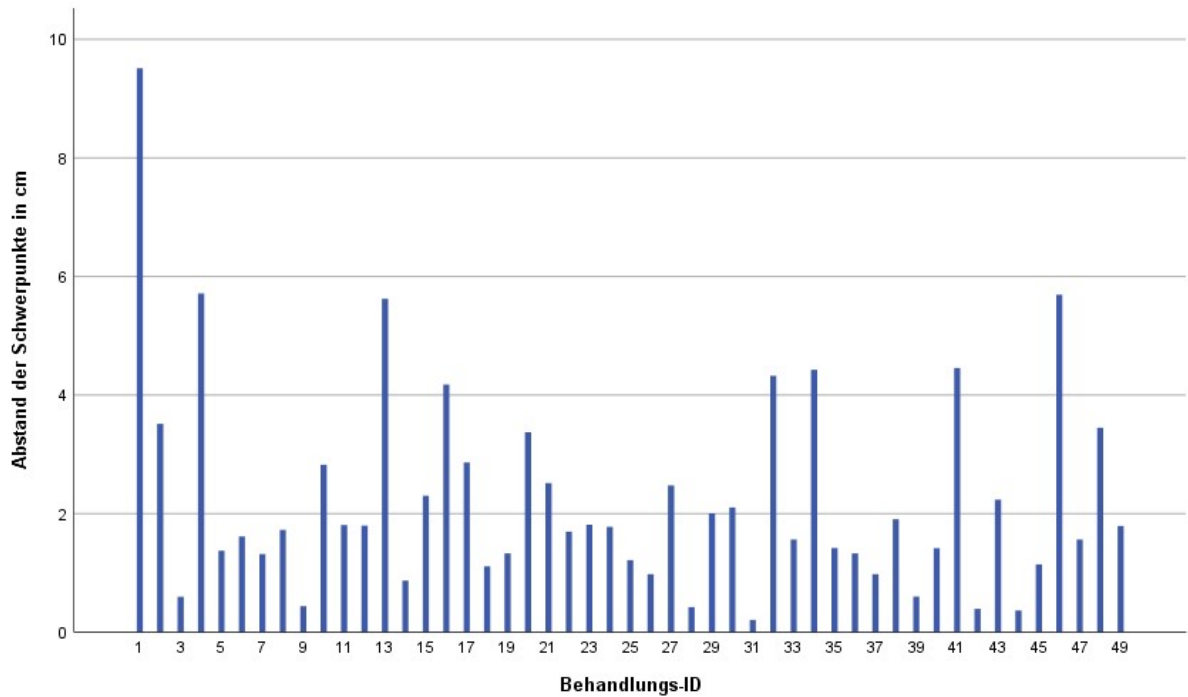


Abb. 7a: Schwerpunktabstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für das Gesamtkollektiv.

Anmerkung. Die Gesamtzahl beträgt 49 da bei einem Patienten zwei Rezidive aufgetreten sind, welche gleichwertig behandelt werden.

Die Abbildung 7a veranschaulicht in Form eines Balkendiagramms die Abstände zwischen den initialen Bestrahlungsvolumen-Schwerpunkten (PTV-Schwerpunkte) und den Rezidiv-Schwerpunkten. Die einzelnen Rezidive werden einer Behandlungs-ID zugeordnet. Da bei einem Patienten zwei Rezidive aufgetreten sind, die gleichwertig behandelt werden sollen, weicht die Anzahl der Behandlungs-IDs von der Patientenzahl ab.

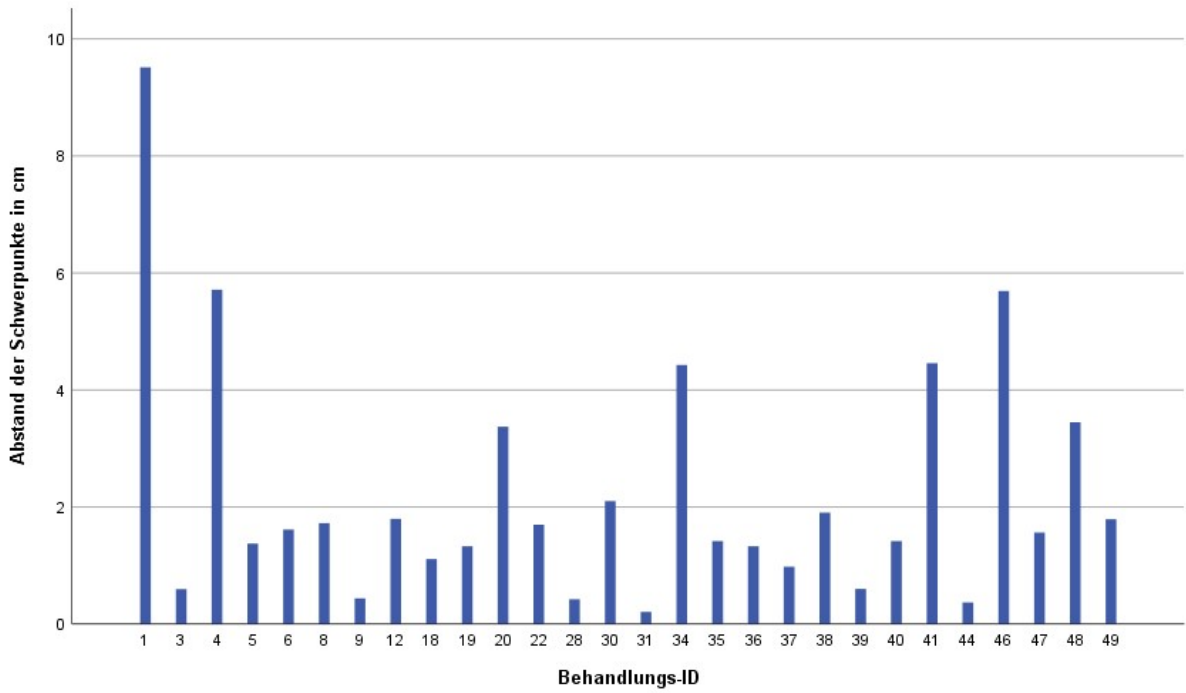


Abb. 7b: Schwerpunktabstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für Patienten die eine PET vor Bestrahlung erhalten haben.

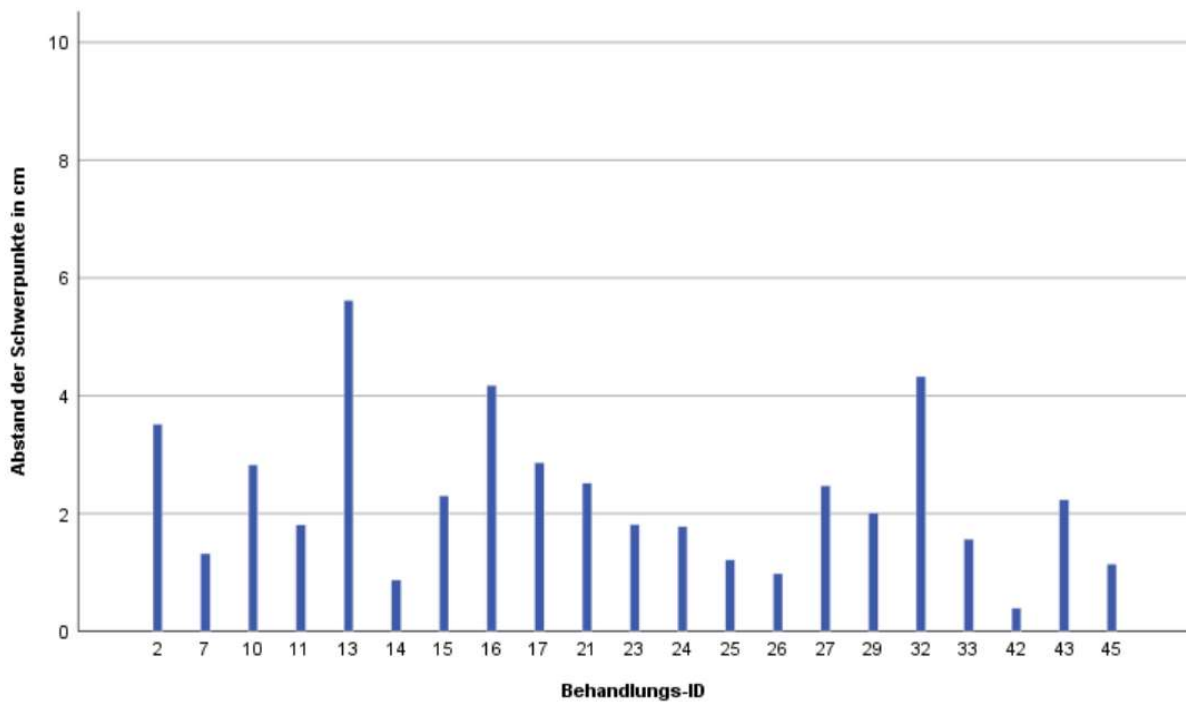


Abb. 7c: Schwerpunktabstand zwischen Primarius-PTV und Rezidivvolumen für Patienten die keine PET vor Bestrahlung erhalten haben.

Die Abbildungen 7b und 7c veranschaulichen in einem Balkendiagramm den Schwerpunkteabstand der Bestrahlungsvolumina mit den zugehörigen Rezidivvolumina, jeweils für die Subgruppe, die eine PET vor Bestrahlung erhalten hat (Abb. 7b) und für die Subgruppe, die keine PET vor Bestrahlung erhalten hat (Abb. 7c). Da in der Subgruppe, die keine PET-Bildgebung vor Bestrahlung erhalten hat, ein Patient zwei Rezidive entwickelte, die gleichwertig behandelt werden sollen, weicht die Summe der Behandlungs-IDs von der Patientenzahl ab.

Die Abbildung der Rezidivanalyse nach PET-integrierter Bestrahlung (Abb. 7b) zeigt, dass insgesamt 8 Rezidivschwerpunkte mehr als 2 cm und 7 Rezidivschwerpunkte mehr als 3 cm vom Schwerpunkt des jeweiligen Primarius-PTV entfernt waren. Im Vergleich hierzu lässt sich in der Behandlungsgruppe ohne PET-adaptierte Bestrahlungsplanung (Abb. 7c) ablesen, dass 11 Rezidivschwerpunkte mehr als 2 cm und 4 Rezidivschwerpunkte mehr als 3 cm vom zugehörigen Primarius-PTV entfernt waren.

3.6.3 Die Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen und einer PET-Diagnostik vor Radiotherapie

Im Zuge der Auswertung der Rezidivlokalisierung interessierte insbesondere das Verhältnis zwischen dem Rezidiv und dem Bestrahlungsvolumen des Primarius (Primarius-PTV), sowie das Verhältnis zwischen Rezidiv und einer postoperativen und vor Bestrahlung durchgeführten PET-Diagnostik.

Die im Rahmen der PET-Bildgebung abgrenzbaren und als suspekt zu bewertenden Arealen, werden im folgenden Kontext als PET-Volumen festgelegt. Sie stellen das PET definierte Tumolvolumen dar.

Es wurde dabei im Folgenden zwischen drei Lokalisationen unterschieden:

1. Ein vollständig im Zielvolumen (Primarius-PTV oder PET-Volumen) lokalisiertes Rezidiv wird als „in-field“ Rezidiv definiert.
2. Ein Rezidiv, welches sich nur anteilig im Zielvolumen befindet, wird als „Feldrand“ Rezidiv bezeichnet.

3. Bei fehlender Schnittmenge des Rezidivs mit dem Zielvolumen, handelt es sich um ein „out-field“ Rezidiv.

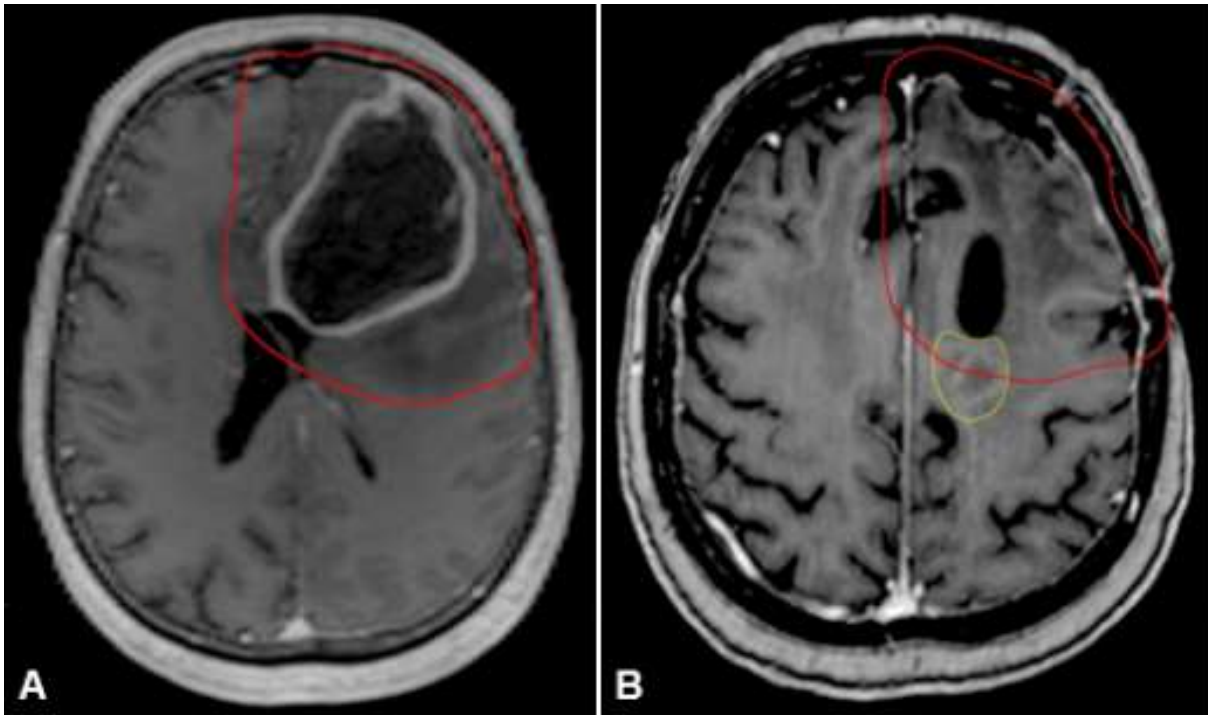


Abb. 8: Lokalisation eines Glioblastomrezidivs in Bezug zum initialen Bestrahlungsvolumen (Abb. aus der Universitätsmedizin Mainz)

A – präoperative T1-MPRAGE nach KM axial, B – postoperative T1-MPRAGE nach KM axial

Die Abbildung 8 zeigt MRT-Aufnahmen eines 63 Jahre alten Mannes mit einem Glioblastoma multiforme im linken Frontalbereich.

In der präoperativen MRT-Bildgebung (A) zeigt sich die initiale Tumormasse, mit dem in Rot eingezeichneten Planungszielvolumen (PTV). In der postoperativen MRT-Verlaufskontrolle (B), bei Z.n. Totalresektion, lässt sich 16 Monate nach konkomitanter Radiochemotherapie mit Temozolomid ein Rezidiv (gelb markiert) im Randgebiet der Resektionshöhle und überlappend zum initialen PTV abgrenzen. Das hier dargestellte Rezidiv ist entsprechend unserer Lokalisationseinteilung, in Bezug zum Primarius-PTV, als „Feldrand“ Rezidiv zu werten.

Die Auswertung der Rezidivlokalisierung, im Hinblick auf das initiale PTV der primären Tumormasse, zeigte bei n = 49 aufgetretenen GBM-Rezidiven, dass es sich in 41 Fällen um „in-field“ Rezidive handelte.

Bei weiteren 7 Patienten war das Rezidiv randständig zum Primarius-PTV lokalisiert und die Patienten zeigten damit ein „Feldrand“ Rezidiv auf.

Bei einem Patienten konnte ein „out-field“ Rezidiv nachgewiesen werden, welches sich außerhalb des Primarius-PTV befand.

28 Rezidive konnten mit einer initialen PET-Bildgebung verglichen werden. Die Betrachtung der Rezidivlokalisierung in Bezug zum jeweils zuordenbaren PET-Volumen zeigte bei insgesamt 19 Patienten ein „in-field“ Rezidiv.

Weitere 4 Patienten wiesen ein „Feldrand“ Rezidiv auf und zeigten dadurch nur eine partielle Überlappung des PET-Volumens und des Rezidivvolumens.

Bei 5 Patienten lag das Rezidiv außerhalb des PET-Volumens und entsprachen damit einem „out-field“ Rezidiv.

	Alle n=49 ¹	PET vor Bestrahlung n=28	Keine PET Vor Bestrahlung n=21 ¹
Bezug des Rezidivs zum Primarius-PTV			
In-field	41	24	17
Feldrand	7	3	4
Out-field	1	1	0
Bezug des Rezidivs zum PET-Volumen			
In-field	19	19	
Feldrand	4	4	
Out-field	5	5	

Tabelle 7: Verhältnis des Rezidivs zum Primarius-PTV und zu einer PET vor Radiotherapie, aufgeteilt nach Gesamtpopulation, Subgruppe mit PET vor Bestrahlung und Subgruppe ohne PET vor Bestrahlung

¹ Da ein Patient des Kollektivs zwei Rezidive hatte, die gleichwertig berücksichtigt werden sollen, kommt es in dieser Tabelle zu Abweichungen bezüglich der Fallzahl.

3.7 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeit wurde unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren analysiert, um einen möglichen Einfluss dieser Faktoren auf ein progressionsfreies Überleben bzw. das Gesamtüberleben ableiten zu können. Dazu wurden diverse Subgruppen ermittelt, die im Folgenden miteinander verglichen werden.

3.7.1 Das Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

Im weiteren Verlauf wurde das Patientenkollektiv bezüglich eines Zusammenhangs zwischen einer vor Bestrahlung durchgeführten PET-Diagnostik, die bei der Bestrahlungsplanung und folgender Radiatio der primären Tumormasse berücksichtigt wurde, und dem Überleben untersucht.

3.7.1.1 Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

In der untersuchten Population erhielten 28 Patienten eine vor Bestrahlung durchgeführte PET-Diagnostik, die bei der Bestrahlungsplanung einbezogen wurde. Sie wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 27 Monaten auf. Die restlichen 20 Patienten ohne eine PET gestützte Bestrahlungsplanung zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 17 Monaten.

Es ließ sich im Log-Rank-Test, bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,047$, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gesamtüberlebenszeiten nachweisen.

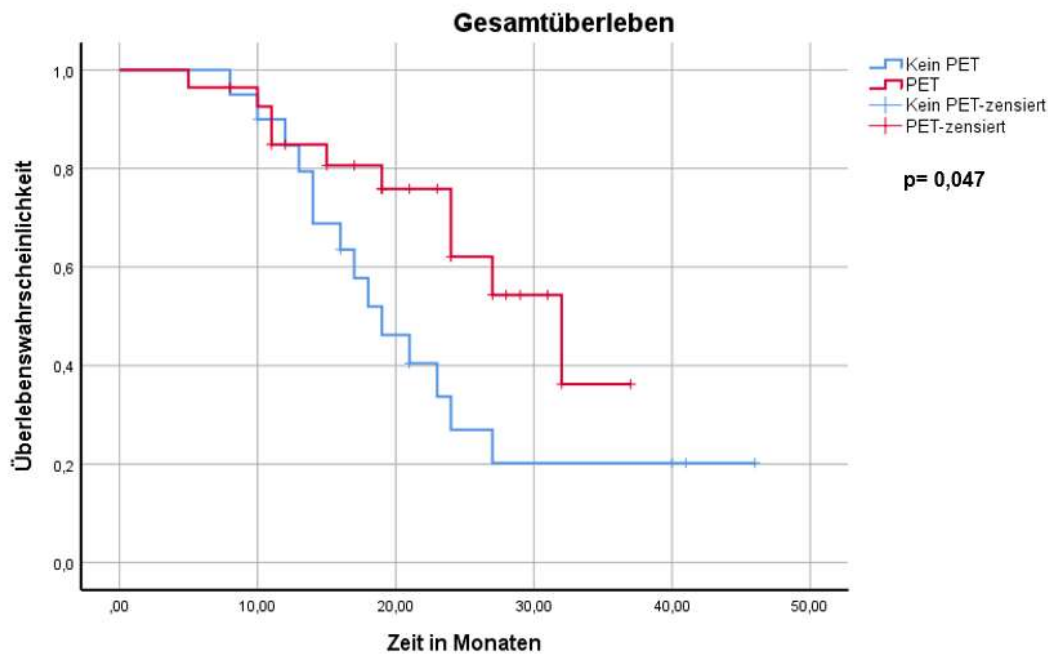


Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

Nachfolgend wurde der mögliche Einfluss einer vor Bestrahlung durchgeführten PET-Bildgebung auf das Gesamtüberleben, unter Beachtung des operativen Ausgangsbefundes, untersucht.

Hierzu wurden aus dem Patientenkollektiv vier Subgruppen gebildet, die sich zum einen durch den initialen Operationsstaus, sowie zum anderen durch erfolgte oder nicht erfolgte initiale PET-Bildgebung voneinander unterschieden.

Von den 24 totalresezierten Patienten, hatten in Summe 12 Patienten eine PET-Bildgebung vor strahlentherapeutischer Behandlung erhalten. Sie zeigten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 24 Monaten. Im Gegensatz dazu verstarben die 12 totalresezierten Patienten ohne PET-Bildgebung vor Radiatio im Median nach 23 Monaten. Es ergab sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ($p=0,008$) der Überlebenszeiten.

Die Analyse der 24 subtotal resezierten Patienten ergab insgesamt 16 Patienten mit einer zusätzlichen PET-Diagnostik vor Bestrahlung, die eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 27 Monaten hatten.

Es konnten 8 subtotal resezierte Patienten ohne PET-Bildgebung vor Radiatio ermittelt werden, die eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 14 Monaten aufwiesen. Im Log-Rank-Test ergab sich ein Signifikanzniveau von $p = 0,492$.

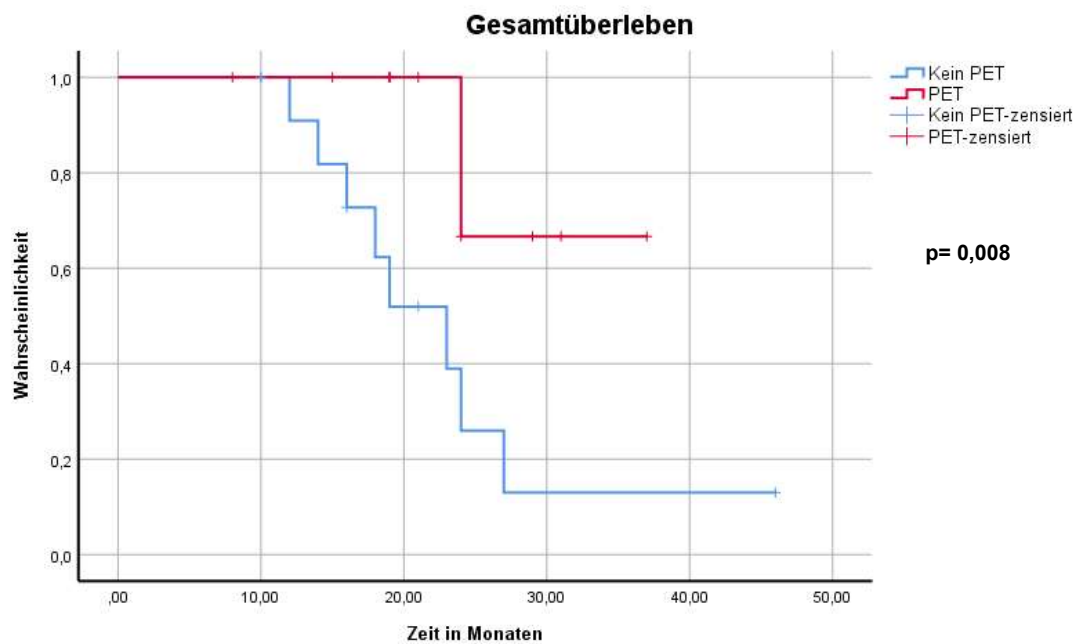


Abb. 10: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei totalresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

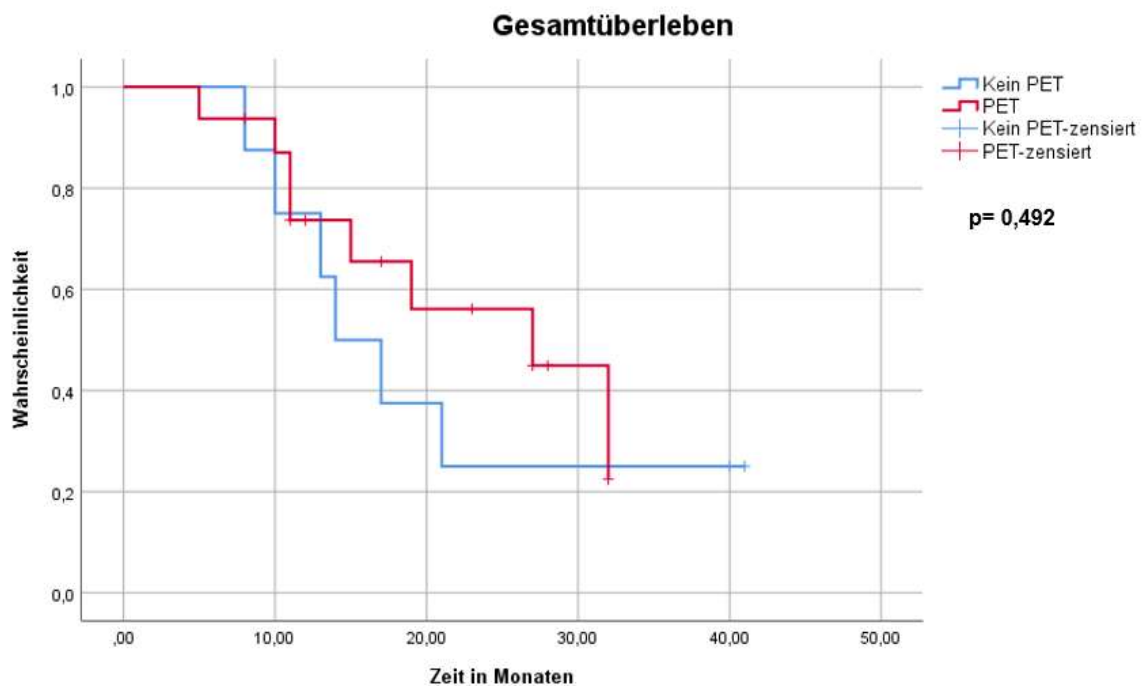


Abb. 11: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei teilresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

3.7.1.2 Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

Die gesamte Population wies eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 6 Monaten auf.

Die weitere Aufarbeitung des Kollektivs zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben von 6 Monaten für Patienten mit einer PET-Diagnostik vor Radiatio und ein medianes progressionsfreies Überleben von 5 Monaten für Patienten ohne PET-Diagnostik vor Radiatio. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein Signifikanzniveau von $p = 0,547$.

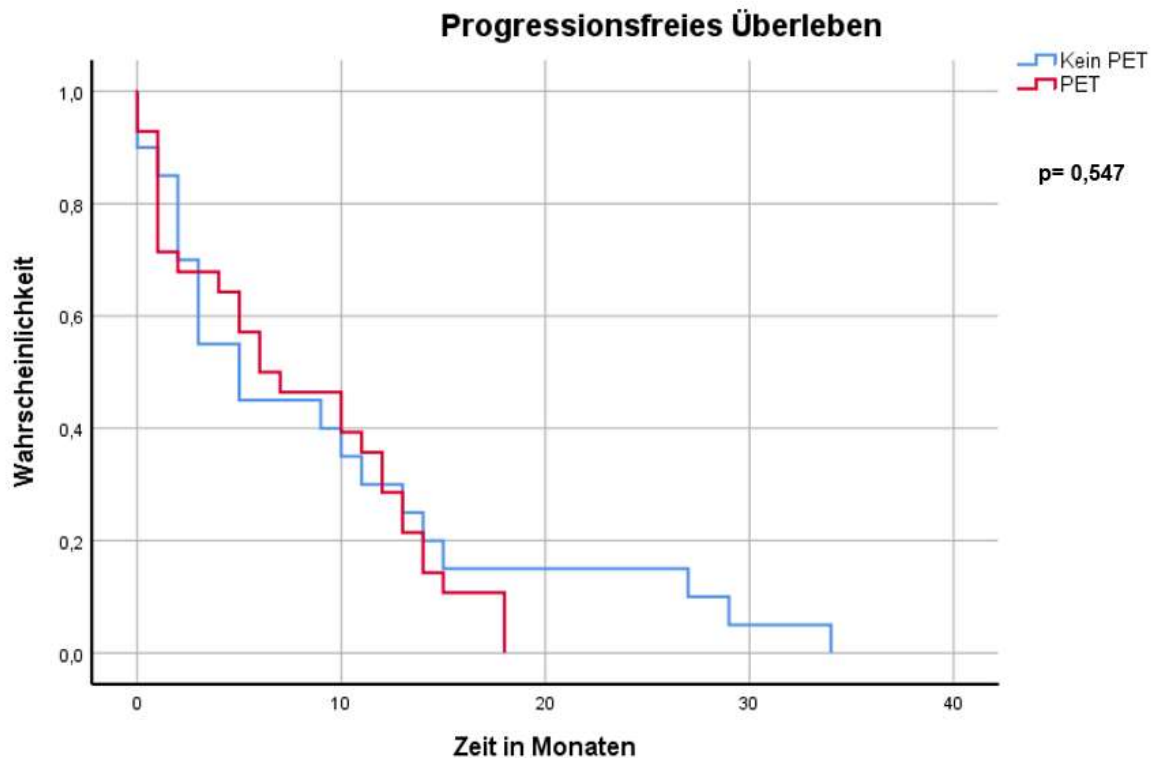


Abb. 12: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

Nachfolgend wurde die Analyse hinsichtlich einer potenziellen Auswirkung einer PET gestützten Bestrahlungsplanung auf Veränderungen des progressionsfreien Überlebens, unter Einbezug des operativen Ausgangsbefundes aufgegliedert.

Die Patientengruppe mit Z.n. Totalresektion des GBM hatte ein medianes progressionsfreies Überleben von 10 Monaten. Eine weitere Differenzierung hinsichtlich einer zusätzlich durchgeführten PET-Diagnostik ergab 12 Patienten mit einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik und ebenso viele Patienten ohne PET-Bildgebung vor strahlentherapeutischer Behandlung. Die Patienten mit PET-Diagnostik verzeichneten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 11 Monaten und die Patienten ohne PET-Diagnostik eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 5 Monaten. Die beiden Überlebenszeiten zeigten im Log-Rank-Test ein Signifikanzniveau von $p= 0,513$

Die Patientengruppe mit Z.n. Teilresektion wies im Median ein progressionsfreies Überleben von 3 Monaten auf. Die Unterteilung des Kollektivs in Anbetracht einer PET-Diagnostik vor Radiatio ergab in Summe 16 Patienten mit einer PET-Diagnostik vor Strahlentherapie und 8 Patienten ohne PET-Bildgebung. Subtotal resezierte Patienten mit einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik lebten im Median 4 Monate bis zum Eintritt eines Rezidivs/ Progresses. Die subtotal resezierten Patienten ohne eine PET-Diagnostik vor Bestrahlung, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 2 Monaten auf bis es zur Diagnose eines Rezidivs/ Progresses kam. Der Unterschied der progressionsfreien Überlebenszeiten beim subtotal resezierten Patientenkollektiv belief sich, in Abhängigkeit von einer vor Radiotherapie stattgehabten PET, im Log-Rank-Test auf ein Signifikanzniveau von $p=0,513$.

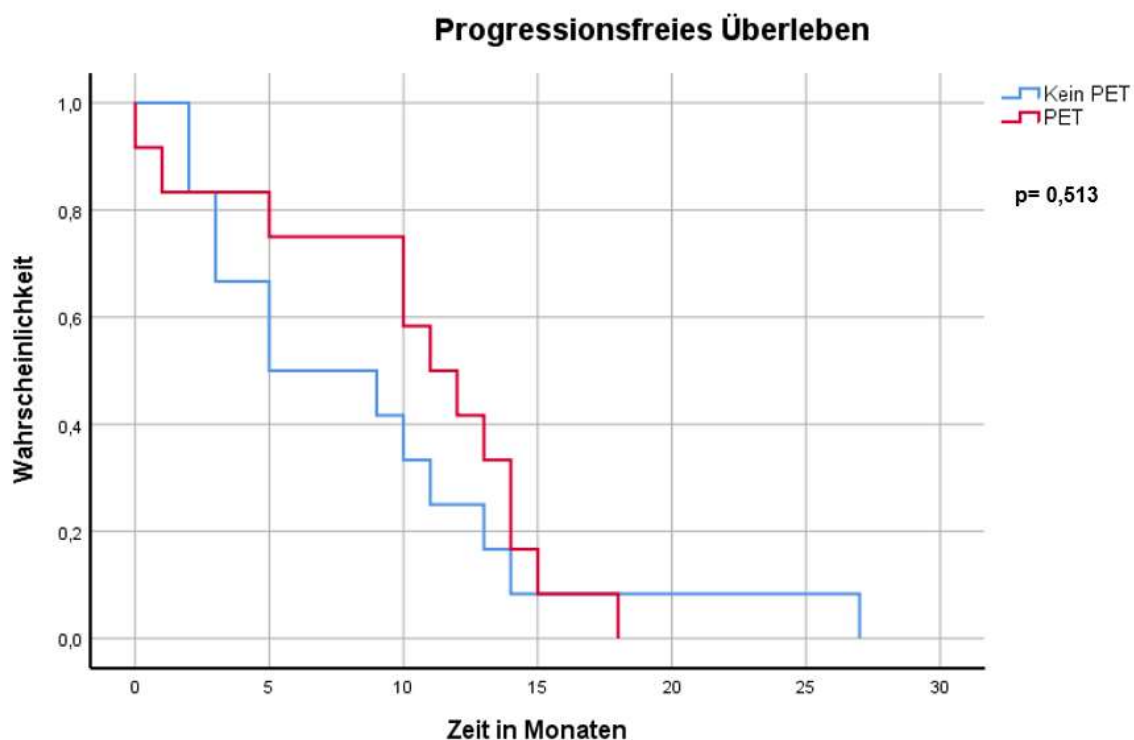


Abb. 13: Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben bei totalresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

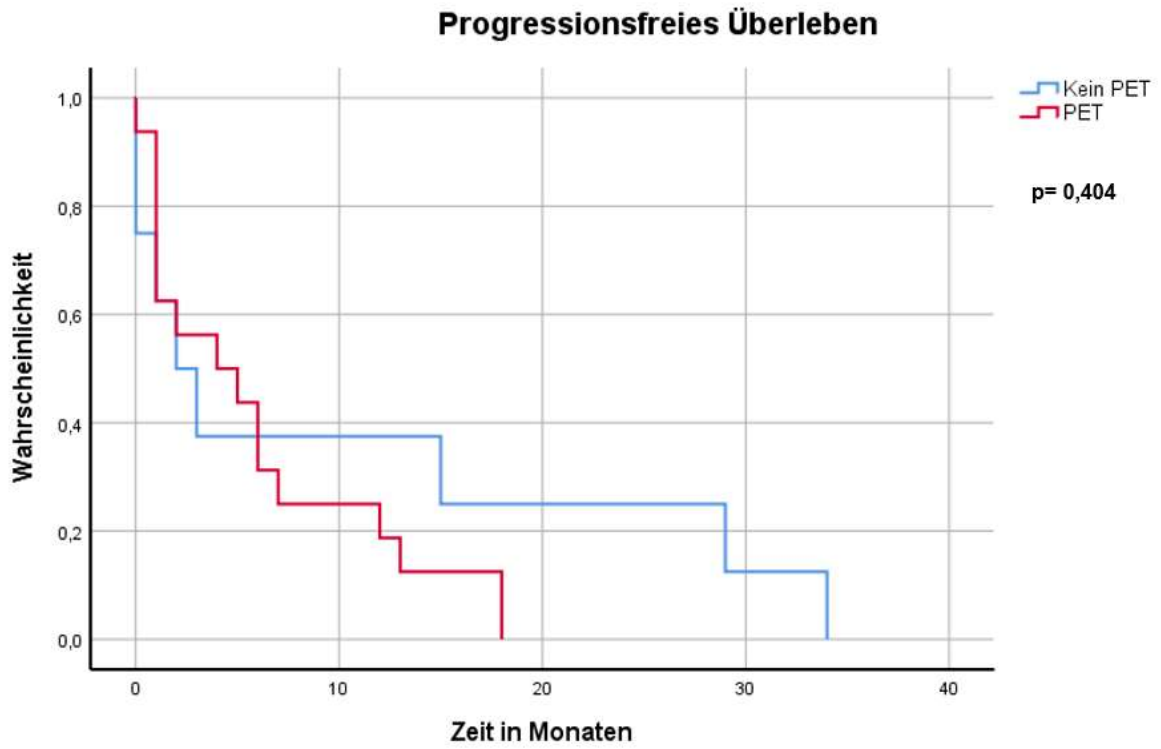


Abb. 14: Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben bei teilresezierten GBM-Patienten, in Abhängigkeit von einer vor Bestrahlung erfolgten PET-Diagnostik

3.7.2 Das Überleben in Abhängigkeit vom Operationsstatus

Für die Gesamtpopulation konnte ein medianes Gesamtüberleben von 24 Monaten (95 Prozent Konfidenzintervall (20,3-27,7)) ermittelt werden (Gesamtüberleben in Monate [Median (95%-Konfidenzintervall)] = 24 (20,8-27,2) ToR vs. 19 (10,8-27,2) TeR). Die Unterschiede beider Gesamtüberlebenszeiten erwiesen sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ($p = 0,19$).

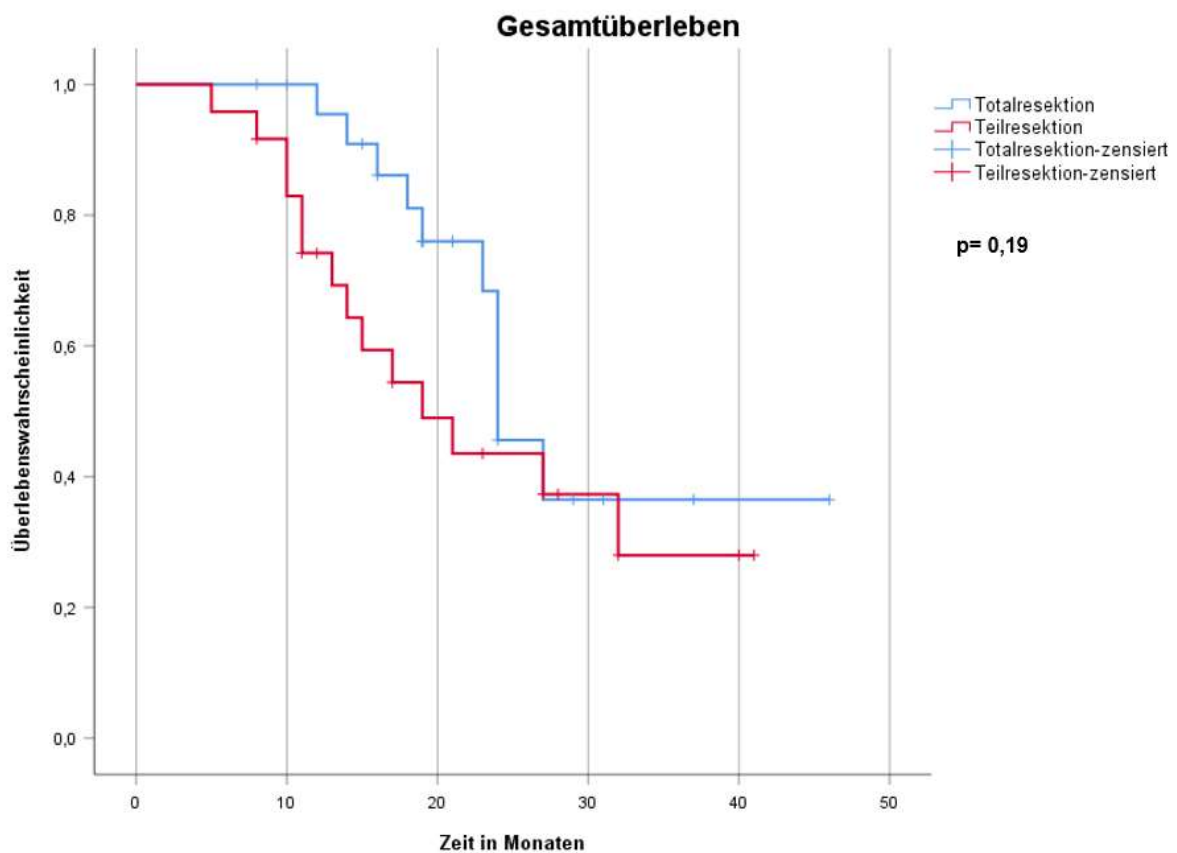


Abb. 15: Kaplan-Meier Kurve für die Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Operationsstatus

Das ermittelte progressionsfreie Überleben der Gesamtpopulation betrug im Median 6 Monate (95 Prozent Konfidenzintervall (1,8-10,2)); (Progressionsfreies Überleben in Monate [Median (95%-Konfidenzintervall)] = 10 (8,1-11,9) ToR vs. 3 (0-6,8) TeR). Die Unterschiede beider Gesamtüberlebenszeiten zeigten im Log-Rank-Test ein Signifikanzniveau von $p = 0,69$.

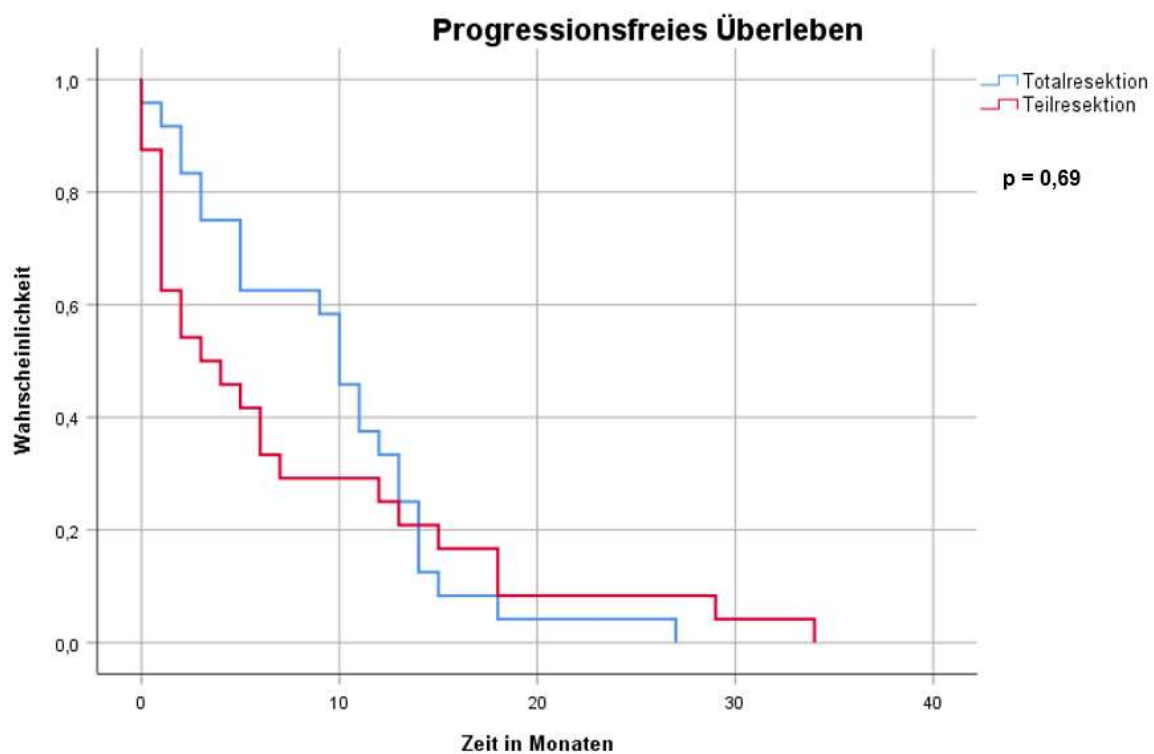


Abb. 16: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Operationsstatus

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wird ein definiertes Patientenkollektiv mit der Erstdiagnose Glioblastoma multiforme und anschließender Therapie untersucht. Nach Festsetzung der Einschlusskriterien und Definition der Ausschlusskriterien konnte ein in der Universitätsmedizin Mainz betreutes Patientenkollektiv ermittelt werden. Entscheidend für eine folgende Subgruppenbildung war die Differenzierung zwischen einer Strahlentherapieplanung, die entweder auf Basis einer rein anatomischen Bildgebung beruhte oder um eine zusätzliche funktionelle Bildgebung (FET-PET) erweitert wurde.

Das Gesamtkollektiv sowie eine Gegenüberstellung der Subgruppen erfolgte unter besonderer Betrachtung der prognostischen und prädiktiven Auswirkungen einer therapieintegrierten FET-PET, der prognostischen Bedeutung des operativen Ausgangsbefundes, sowie dem räumlichen Bezug des Rezidivs zu ausgewählten therapierelevanten Markern.

4.1 Patientenkollektiv

Aufgrund der definierten Hauptziele dieser Arbeit war eine durchgängige Therapiebetreuung durch die Unimedizin Mainz und eine damit einhergehend konsequent evaluierbare Bilddokumentation erforderlich.

In der vorliegenden Studie konnten 48 Patienten inkludiert werden. Diese eher geringe Fallzahl ist hauptsächlich durch extern erfolgte Nachsorgeuntersuchungen zu erklären. Bei Patienten, die externe MRT Verlaufsuntersuchungen in Anspruch genommen und sich im Falle eines Befundprogresses nicht für eine fortführende Behandlung in der Universitätsmedizin Mainz entschieden hatten, konnte aufgrund fehlender Vorlage der bildgebenden Diagnostik keine Rezidivanalyse durchgeführt werden. Diese Patienten konnten dementsprechend nicht in die Studie aufgenommen werden.

Durch weitere Differenzierung des Gesamtkollektivs beziehungsweise der Subgruppen ergeben sich aufgrund der niedrigen Fallzahl vereinzelt Probleme

hinsichtlich der statistischen Aussagekraft. Dennoch ist die Fallzahl unserer Studienpopulation durchaus mit Fallzahlen anderer Studien vergleichbar (Iliadis et al. 2009; Mäurer et al. 2000; Schneider et al. 2005; Iliadis et al. 2012; Aydn et al. 2001). Die Patienten unseres Studienkollektivs zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein medianes Lebensalter von 61,5 Jahren. Das in der Literatur angegebene mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren (Schlegel et al. 2008; Dolecek et al. 2012). Unser Patientenkollektiv ist somit geringfügig jünger, was unter anderem dadurch bedingt sein kann, dass nur strahlentherapeutisch behandelte Glioblastompatienten in die Studie aufgenommen wurden. So stellen bereits die Voraussetzungen für eine adjuvante Strahlentherapie mit vorangegangener Resektion (unter Betrachtung des Lebensalters, der Vorerkrankungen und des klinischen/neurologischen Zustands) eine Vorselektion dar.

Die beiden gebildeten Patientengruppen wurden entsprechend der durchgeführten Strahlentherapieplanung, mit der Unterscheidung zwischen einer Planung auf Basis rein anatomischer Bilddokumentation oder einer ergänzenden, therapieintegrierten FET-PET, zugeordnet. Im Zuge der Datenanalyse wurden anhand ausgewählter und potenziell prognostisch relevanter Faktoren weitere Subgruppen definiert.

Im Vergleich zu anderen Arbeiten erfolgte keine Restriktion hinsichtlich des Patientenalters. So wurden beispielsweise bei Stupp et al. in einer vergleichbaren Studie von 2005 Patienten über dem 70. Lebensjahr aus der Studie ausgeschlossen (Stupp et al. 2005). Ebenso wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich des Karnofsky-Index vorgenommen, wie es bei anderen Arbeiten der Fall war (Stupp et al. 2005; Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008).

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, die Tumorlokalisierung und den zeitlichen Therapieablauf entsprechen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen weitgehend denen der Literatur (Stupp et al. 2005; Stummer et al. 2008; Schlegel et al. 2008; Dolecek et al. 2012). Das angewandte Therapieregime der adjuvanten strahlentherapeutischen Behandlung wurde entsprechend Stupp et al. durchgeführt (Stupp, Pavlidis et al. 2005).

Dementsprechend lag dieser Studie ein sehr heterogenes Studienkollektiv zugrunde, welches, in Kombination mit der eher geringen Fallzahl, im Rahmen der folgenden

Subgruppenanalysen dazu geführt haben könnte, dass nur noch schwerlich signifikante Ergebnisse erzielbar waren. Die Zusammenstellung der Untersuchungsgruppe bietet zugleich jedoch auch den Vorteil eines geringeren Verzerrungspotenzials der Resultate durch systematische Fehler aufgrund einer Vorselektion des Patientengutes.

4.2 Strahlentherapieplanung

Die Wirksamkeit einer Radiotherapie im adjuvanten Therapiekonzept wurde bei Glioblastom-Patienten bereits mittels mehrerer randomisierter kontrollierter Studien gegenüber einer alleinigen Chemotherapie oder einer alleinigen Supportivtherapie nachgewiesen (Walker et al. 1978; Walker et al. 1979; Walker et al. 1980; Kristiansen et al. 1981; Sandberg-Wollheim et al. 1991).

In einer randomisierten NOA-8 Studie konnte von Wick et al. zudem beobachtet werden, dass das mediane Überleben der Patienten mit alleiniger adjuvanter Radiatio (9,6 Monaten) der Überlebenszeit der Patienten mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie (8,6 Monate) überlegen war (Wick et al. 2012).

In einer kanadischen Metaanalyse konnte ebenfalls bestätigt werden, dass Glioblastom-Patienten durch eine adjuvante Radiotherapie im Vergleich mit Patienten, die keiner Radiatio zugeführt wurden, einen signifikanten Überlebensvorteil erhielten (Laperriere et al. 2002). Somit stellt bereits die alleinige adjuvante Radiatio einen Überlebensvorteil dar. Diesbezüglich wurde von Li et al. im Jahre 2010 ein Modell publiziert, durch welches anhand bestimmter Selektionskriterien Patienten ermittelt werden können, die für eine alleinige postoperative Radiatio geeignet sind. Entscheidend sind dabei das Lebensalter, der Karnofsky-Index, neurologische Ausfallerscheinungen und der Operationsstatus (Li et al. 2010).

Die strahlentherapeutische Behandlung unserer Untersuchungsgruppe wurde gemäß den evidenzbasierten Leitlinien der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und der European Association for Neuro-Oncology (EANO) für Glioblastom-Bestrahlung durchgeführt (Weller et al., Lancet Oncol. 2017; Sulman et al. 2017). Die ASTRO-Leitlinie zur Bestrahlung von Glioblastomen stellt derzeit die aktuellste verfügbare Leitlinie dar (Seidel und Kortmann 2017).

Dementsprechend gilt bei Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eine fokale Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 - 60 Gy und einer Fraktionierung von 1,8 - 2,0 Gy. Die Leitlinie wird ab einem Patientenalter von 70 Jahren aufgrund fehlender Evidenz vage. Bei fehlender Überlegenheit der konventionell fraktionierten Bestrahlung wird eine Hypofraktionierung empfohlen (Malmström et al. 2012). Einer randomisierten Phase 3 Studie von Malmström et al. zufolge scheint die kürzere hypofraktionierte Behandlung bei älteren Patienten genauso effektiv zu sein wie die Standardbestrahlung (Malmström et al. 2012). Die Fraktionierung und Gesamtdosis (beispielsweise: 13 x 2,67 Gy, 10 x 3,4 Gy oder 5 x 5Gy) bleiben allerdings offen (Malmström et al. 2012; Roa et al. 2015; Roa et al. 2015).

In unserer Studienpopulation wurden diese Empfehlungen leitlinienentsprechend umgesetzt und es wurden in Summe 6 Probanden (12%) mittels Hypofraktionierung mit einer applizierten Gesamtdosis von 24 – 40 Gy bestrahlt.

Die modernen strahlentherapeutischen Verfahren wie IMRT und 3DCRT ermöglichen eine erhöhte Strahlendosis in dem Tumorbett und dem umgebenden Rand unter gleichzeitiger Schonung strahlenempfindlicher Hirnstrukturen (Heesters et al. 1993; Lorentini et al. 2013). Die verwendete Bestrahlungstechnik richtete sich in unserem Untersuchungskollektiv vornehmlich nach der Glioblastomlokalisierung.

Da das Glioblastom ein diffus infiltratives Wachstumsmuster im peritumoralen Gewebe aufzeigt, wird das direkt umgebende Hirngewebe des Tumorherds in der strahlentherapeutischen Planung berücksichtigt. Konventionelle Bildgebungssequenzen ermöglichen keine exakte Differenzierung zwischen vasogenem Ödem und infiltrierender Neoplasie. Dies ist unter anderem der Grund für einen variabel festlegbaren Bestrahlungsrandsaum um das Resektionsbett.

Es werden daher derzeit zwei Zielvolumenkonzepte akzeptiert: Das vermehrt in Amerika gebräuchliche zweistufige Konzept mit initial großzügigem klinischen Zielvolumen unter Einbezug des Ödems und des Sicherheitssaums (Dosis hier 44 – 46 Gy) mit sequenziellem Boost bis 60 Gy auf kontrastmittellaffine Tumoranteile bzw. die Resektionshöhle und das eher „europäische“ einstufige Konzept mit 60 Gy auf die Resektionshöhle bzw. kontrastmittelanreichernde Areale und umgebendem Sicherheitssaum (Seidel und Kortmann 2017).

Das in unserer Studie verwendete Behandlungskonzept bezog die lokoregionäre Tumorödemezone in die Bestrahlungsplanung mit ein. Das klinische Bestrahlungsvolumen (CTV) wurde hierbei in den Fällen, in denen das Ödem nicht vollständig miterfasst wurde, um dieses erweitert und anschließend zur PTV-Bildung durch einen Sicherheitssaum ergänzt (Siehe Kapitel 2.6.3).

In einigen Studien wird diskutiert, dass der vollständigen Integration des perifokalen Ödems in das Bestrahlungsvolumen keine besondere Bedeutung zukommt (Aydn et al. 2001). Im Hinblick auf den räumlichen Bezug zwischen Lokalrezidiv und dem ursprünglichen Primärtumor, sowie der Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivtumors, konnten Aydn et al. keinen Einfluss des Bestrahlungsvolumens auf das spätere Rezidivmuster erkennen (Aydn et al. 2001). Daher sprach Aydn et al. 2001 die Empfehlung einer kleinvolumigen Bestrahlung aus. Gleichzeitig zeigte jedoch eine Studie von Nakagawa et al., dass eine Erhöhung der Gesamtstrahlendosis auf 90 Gy zu einer Reduktion der Lokalrezidive führte (von 84,2 % auf 30,8 %). Allerdings kam es in dieser Studie zu einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen, welche sich in einem höheren Aufkommen (2 von 17 Patienten) an radiogen bedingten Hirnnekrosen zeigte (Nakagawa et al. 1998).

Mittlerweile ist gezeigt worden, dass sich insbesondere in der perifokalen Ödemezone Tumorzellen befinden und aufgrund des diffus infiltrierenden Wachstumsmusters, bei kaum oder nicht nachweisbarer Blut-Tumor-Schranken-Störung, eine Erweiterung des Zielvolumens befürwortet wird (Claes et al. 2007; Stupp et al. 2005).

Die Problematik der bildmorphologischen Beurteilbarkeit bezüglich einer peritumoralen Infiltration ist bereits in einigen Studien diskutiert worden (Barajas et al. 2012; Saima et al. 2018). So haben Saima et al. in einer 2018 publizierten Studie die Infiltration peritumoraler Glioblastom-Ödeme analysiert und anhand der radiomischen Signatur versucht Lernalgorithmen zur Rezidivvorhersage zu erstellen, mit dem Ziel einer personalisierten Strahlentherapieplanung und einer gezielten Dosisescalation zur Verbesserung der lokalen Kontrolle.

Hier fehlt bis dato ein einheitlicher Konsens, der sich auch in mehreren akzeptierten Zielvolumenkonzepten widerspiegelt.

Ein weiterer moderner strahlentherapeutischer Ansatz in der Glioblastom-Behandlung liegt in der aktuell untersuchten Option einer Schwerionen- oder Protonen-Bestrahlung. Derzeit laufen am DKFZ Heidelberg erste prospektive klinische Studien,

welche die Auswirkungen einer Kohlenstoffionen-Bestrahlung in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten (CLEOPATRA) und Gliomrezidiven (CINDERELLA) untersuchen (Müller 2018). Erste veröffentlichte Sicherheitsdaten zeigen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt lediglich eine therapieassoziierte signifikante Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten gegenüber der IMRT (Caroline et al. 2017). Ergebnisse bezüglich einer ebenbürtigen oder verbesserten strahlentherapeutischen Behandlungsoption im Vergleich mit einer IMRT stehen derzeit noch aus.

4.3 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation unseres Patientenkollektivs ist mit den Angaben der Literatur vergleichbar. Eine von Wüllenweber et al. analysierte Studienpopulation mit 1.181 Patienten zeigte 1992, dass Glioblastome mit 34 % am häufigsten im Temporallappen lokalisiert sind, unmittelbar gefolgt vom Frontallappen, der in 31 % aller Fälle den Tumor beinhaltet. In der von uns untersuchten Kohorte waren die meisten Tumore mit 38 % der Fälle im Temporallappen lokalisiert. An zweiter Stelle folgte mit 29 % der Parietallappen und in 25 % der Fälle war der Frontallappen Erstmanifestationsort. In der Studie von Wüllenweber et al. waren 12 % der Neubildungen im Parietallappen. Seltener waren die Raumforderungen im Okzipitallappen zu finden, hier zeigte unsere Population 8 % der Neubildungen gegenüber 19 % in der von Wüllenweber et al. untersuchten Population (Wüllenweber et al. 1992).

Die Tumorlokalisation der später auftretenden Rezidive entspricht weitgehend der Verteilung der Primärtumorlokalisation, was durch hauptsächlich auftretende Lokalrezidive zu erklären ist (s. Kapitel 4.7).

4.4 Überlebenszeit

4.4.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug im Median 24 Monate. Damit ist das Gesamtüberleben der von uns untersuchten Patientengruppe länger als die in der Literatur beschriebene Überlebenszeit (Barker et al. 1996; Lacroix et al. 2001; Lutterbach et al. 1999; Brandes et al. 2003; Stupp et al. 2005; Stupp et al. 2009; Wick et al. 2012; Stummer et al. 2008). Grund für die vorliegenden Abweichungen könnten unter anderem die definierten Einschlusskriterien für unser Studienkollektiv sein. Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine Operation oder Bestrahlung in Frage kamen, die aufgrund operativer Komplikationen beziehungsweise in Folge ihrer Grunderkrankung noch vor Diagnosestellung eines Rezidivs verstarben, sind per se nicht inkludiert. Dies könnte sich positiv auf die mediane Überlebenszeit der Studiengruppe ausgewirkt haben.

Exemplarisch konnten Iliadis et al. 2012 in einer prospektiven Studie bei Glioblastom-Patienten, die alle einer Radiatio zugeführt wurden und eine Temozolomidtherapie erhalten hatten, eine mediane Überlebenszeit von 16,3 Monaten nachweisen. Ebenso zeigte Slotty et al. in einer 2013 publizierten vergleichbaren Studie, die den prospektiven Effekt einer fluoreszenzgesteuerten operativen Versorgung mit anschließender Radiochemotherapie untersuchte, eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten und entspricht damit in Annäherung unseren Studienergebnissen.

Die insbesondere in den letzten Jahren verlängerte Überlebenszeit ist mitunter durch einen Wechsel des Therapieregimes erklärbar. Dazu zählen zum einen die Einführung der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid und zum anderen die chirurgische Entwicklung, die durch Einführung der fluoreszenzgestützten Operation eine radikalere Resektionsmöglichkeit bietet (Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008; Slotty et al. 2013; Dubrow et al. 2013; Ewelt et al. 2011):

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich in den vergleichbaren Literaturangaben kein einheitlich festgelegter Anfangszeitpunkt findet. Es ist aus den Publikationen oftmals nicht zu eruieren, ob die Überlebenszeit ab Diagnosestellung oder erst ab Therapiebeginn berechnet wurde.

Darüber hinaus war das mediane Alter der untersuchten Patienten bei Diagnosestellung geringer als das in der Literatur beschriebene mediane Erkrankungsalter. Auch hieraus könnte sich ein potenzieller Einfluss auf die Überlebensdaten ergeben haben.

4.4.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs lag im Median bei 6 Monaten. Dies deckt sich weitgehend mit den Literaturangaben (Aydin et al. 2001; Stummer et al. 2006; Kreth et al. 2013; Rapp et al. 2013; Iliadis et al. 2012).

Grundsätzlich ist die Vergleichbarkeit unserer ermittelten medianen progressionsfreien Überlebenszeit mit den Angaben anderer Studien jedoch eingeschränkt. Neben unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien gab es in den vergleichbaren Studien keine einheitliche Definition des Progress- beziehungsweise Rezidivstatus. Des Weiteren fehlt in einigen Publikationen bei der Rezidivauswertung die Berücksichtigung eines potenziellen Pseudoresponse und einer möglichen Pseudoprogression (wie es in unserer Arbeit der Fall war), was ebenfalls zu einer erschwerten Vergleichbarkeit führt.

Darüber hinaus erfolgte die Evaluation des Resektionsergebnisses aller Studienteilnehmer mittels einer sogenannten früh-postoperativen MRT. Dies ist die spezifischste Methode, eventuell verbliebenen Resttumor von postinterventionellen Veränderungen abzugrenzen und wird innerhalb eines engen postoperativen Zeitraums von 72 Stunden angefertigt (Albert et al. 1994; Henegar et al. 1996). Es ist den meisten vergleichbaren Studien jedoch nicht entnehmbar, wie und in welchem Zeitraum das Resektionsergebnis postoperativ evaluiert wurde. So erfolgte die Bewertung des Resektionsergebnis in einigen Arbeiten alleinig durch den behandelnden Neurochirurgen, unabhängig von einer postoperativen MRT-Bildgebung (Albert et al. 1994; Cairncross et al. 1985). Dies könnte zu fehlerhaften Interpretationen bei der Differenzierung postoperativer Veränderungen gegenüber verbliebenem Tumorgewebe und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse, im Sinne zu kurzer progressionsfreier Überlebenszeiten, geführt haben.

Auch die selektive Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit einiger Studien für spezifizierte Subgruppen macht einen Vergleich diffizil.

4.5 Prognostische und prädiktive Bedeutung einer FET-PET

Nahezu alle Glioblastom-Patienten entwickeln ein Rezidiv und dementsprechend eine Resistenz gegen den aktuellen Therapiestandard. Obwohl sich die Behandlung in den letzten Jahrzehnten immer weiter verbessert hat, zeigen die Rezidive darüber hinaus weiterhin einen unmittelbaren lokalen Bezug zum Primärtumor (Minniti et al. 2010; Milano et al. 2010).

Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. In unserem Studienkollektiv lag das Rezidiv, unabhängig vom Resektionsstatus, bei 84 % aller Probanden vollständig im ehemaligen Bestrahlungsfeld (PTV) und bei weiteren 14 % befand sich das Rezidiv zumindest überlappend im Bestrahlungsfeld des Primarius.

Das Versagensmuster des aktuellen Therapiestandards zeigt, dass eine weiterführende Analyse des Tumors, insbesondere im Randbereich, zur Verbesserung der lokalen Kontrolle notwendig ist. Ein hierzu untersuchter Strategieansatz liegt in einer therapieintegrierten PET, die den Tumormetabolismus analysiert und insbesondere der verbesserten Darstellung des mikroinvasiven Wachstumsmusters dient. Die ergänzende Einbeziehung einer funktionellen Bildgebungsdiagnostik wie der PET in die Bestrahlungsplanung wird daher bereits seit geraumer Zeit kontrovers diskutiert (Ling et al. 2000; Gambhir 2002).

Ziel unserer Arbeit war es mitunter einen möglichen Effekt einer therapieintegrierten PET auf das Überleben bei Glioblastom-Patienten zu untersuchen. Um in unserem untersuchten Kollektiv eine mögliche prognostische Bedeutung einer PET zu analysieren, wurde das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von einer therapieintegrierten PET-Bildgebung betrachtet. Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss einer PET-adaptierten Bestrahlungsplanung auf das Gesamtüberleben.

Die Probandengruppe, die eine zusätzliche PET-Bildgebung zur Bestrahlungsplanung erhalten hatte, wies ein signifikant längeres Gesamtüberleben auf, gegenüber der Probandengruppe, die keine PET gestützte Bestrahlungsplanung erhalten hatte. Die

Ergebnisse zeigten bei einem Signifikanzniveau von $p= 0,047$ ein medianes Gesamtüberleben von 27 Monaten bei Patienten mit strahlentherapeutisch integrierter PET-Bildgebung, gegenüber 17 Monaten Gesamtüberleben bei Patienten ohne erfolgter PET. Ein demographischer Vergleich der beiden Patientengruppen zeigt jedoch, dass die Patienten, die eine zusätzliche PET erhalten hatten mit im Median 57,5 Jahren, 10 Jahre jünger waren als die Patientengruppe ohne zusätzliche PET (im Median 67,5 Jahre bei Erstdiagnose). Darüber hinaus finden sich auch tendenzielle Unterschiede beim ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) -Status. So hatten in Summe 93% der Patienten, die eine PET vor Bestrahlung erhalten hatten, einen ECOG-Score von 0 und 1, jedoch erreichten lediglich 65% der Patienten, die keine PET erhalten hatten, diese ECOG-Scores. Diese Faktoren könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben, sodass unklar bleibt, ob die Patienten mit einer PET vor Bestrahlung ein längeres Gesamtüberleben zeigten, weil sie jünger und körperlich fitter waren, oder ob die PET einen relevanten und überlebensverlängernden Einfluss auf die Therapie hatte.

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung sowie den Genstatus (IDH und MGMT) finden sich zwischen den Gruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Bei zusätzlicher Berücksichtigung des operativen Ausgangsbefundes zeigten die totalresezierten Patienten in Abhängigkeit von einer erfolgten bzw. nicht erfolgten PET integrierten Bestrahlungsplanung vergleichbare Überlebenszeiten. Die Patienten mit einer PET gestützten Bestrahlungsplanung überlebten im Median 24 Monate, während die Patienten ohne eine PET gestützte Bestrahlungsplanung im Median 23 Monate überlebten.

Die subtotal resezierten Patienten unseres Kollektivs zeigten jedoch, in Abhängigkeit von einer bei Bestrahlungsplanung berücksichtigten PET, einen deutlichen Lebenszeitunterschied. Mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 27 Monaten hatten die Patienten, die eine PET basierte Bestrahlungsplanung hatten, eine nahezu doppelt so lange Überlebenszeit wie die Patienten ohne eine PET integrierte Bestrahlungsplanung (14 Monate).

Die Tatsache, dass bei totalresezierten Patienten eine zusätzliche PET keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeiten zeigte, könnte darin begründet sein, dass bei diesen Patienten nicht nur MRT- und CT-Bildgebungen der Tumorvisualisierung dienten, sondern zusätzlich zumeist fluoreszenzgestützte

intraoperative Visualisierungsverfahren genutzt wurden, um verbliebene Tumorzellen in den Resektionsgrenzen zu demarkieren. Dementsprechend wurde die Resektionszone dann intraoperativ angepasst und ggf. erweitert. Bei den vollständig resezierten Patienten führten daher am ehesten einzelne verbliebene Tumorzellen zur Rezidiventwicklung, was vermutlich auch nicht durch eine zusätzliche therapieintegrierte PET verhindert oder hinausgezögert werden konnte. Dahingegen behielten die Patienten, die eine subtotale Tumorsektion erhalten hatten, postoperativ eine größere verbliebene Tumormasse. Die ergänzende Analyse der peritumoralen Infiltrationszone könnte bei diesen Patienten zu einer verbesserten strahlentherapeutischen Planung geführt haben, sodass eine größere Menge vitaler Tumorzellen bestrahlt wurde. Dem Gedankenansatz entsprechend wäre davon auszugehen, dass die ergänzende PET Bildgebung bei diesen Patienten eine bessere Anpassung der Bestrahlungsfelder an die verbliebene Tumormasse zur Folge hatte und vermutlich auch zu einer Vergrößerung der Bestrahlungsvolumina führte. Dies würde sich auch mit den Angaben der Literatur decken. Diese zeigt, dass die Berücksichtigung einer PET bei der Bestrahlungsplanung tendenziell zu größeren Gesamtvolumina führt (Munck et al. 2015).

Bei der Frage welche therapeutische Konsequenz diese Informationen haben könnten, lassen sich zwei strahlentherapeutische Optionen in Erwägung ziehen. Zum einen wäre durch die exaktere Quantifizierung der Tumorausdehnung, welche durch die PET ohnehin tendenziell größer ausfällt, eine Verkleinerung der notwendigen Randsäume (CTV und PTV) denkbar. Zum anderen könnte in dem durch die PET neu definierten GTV, eine gezieltere lokale Dosisescalation erreicht werden.

Die Forschungsarbeit von Schön hatte sich diesbezüglich in jüngster Vergangenheit der Aufgabe angenommen auf Basis PET adaptierter Tumorumfänge neue standardisierte Randsäume für die zu ermittelnden Bestrahlungsvolumina festzulegen. Das Ergebnis dieser Arbeit war eine signifikante Reduktion der Bestrahlungsfelder (Schön 2020).

Eine gezieltere Dosisescalation in einem PET definierten Tumorumfang wäre insbesondere deshalb so erstrebenswert, weil bekannt ist, dass Glioblastome dazu neigen, in PET-positiven Arealen zu rezidivieren, wenn diese nicht in das Bestrahlungsvolumen einbezogen wurden (Harat et al. 2016).

Ein weiterer, aktuell in Studien geprüfter, Strategieansatz zur PET gestützten Optimierung der lokalen Kontrolle befasst sich mit der Strahlenresistenz des Glioblastoms. Die häufig beobachtbare Strahlenresistenz der Tumorzellen, die selbst innerhalb der ehemaligen Bestrahlungsregion zu einer Rezidiventwicklung führt, erschwert die lokale Kontrolle nach Operation (Choucair et al. 1986; Hochberg und Pruitt 1980; Rapp et al. 2017). Dabei ist bekannt, dass der radiotherapeutische Erfolg unter anderem von der Sauerstoffkonzentration im Tumorgewebe abhängt (Valk et al. 1992; Vaupel et al. 1994; Chédeville et al. 2021). Bestehende Tumorphoxie ist nicht nur ein Merkmal für eine aggressivere biologische Verhaltensweise eines Malignoms, sondern prognostiziert im Allgemeinen bei einigen Tumorentitäten eine schlechtere Ansprechrate auf eine strahlentherapeutische Behandlung (Pöpperl G. 2004). Sauerstoff hat einen radiosensibilisierenden Effekt, weshalb in hypoxischem Gewebe die zwei- bis dreifach höhere Strahlendosis zur Zellabtötung benötigt wird (Lartigau et al. 1992). Charakteristisch für das Glioblastom ist jedoch eine ausgeprägte Gewebshypoxie, deren Ausmaß durch intratumorale Nekroseareale bestimmt wird (Louis et al. 2007). Die PET bietet hier eine gängige Möglichkeit der nichtinvasiven, funktionellen Hypoxie-Bildgebung. Durch Akkumulation eines Hypoxietracers, wie [18F]-Fluoromisonidazol (FMISO), innerhalb von hypoxischen Gewebssarealen, können diese visualisierbar gemacht werden (Rasey et al. 1996; Hicks et al. 2005; Eschmann et al. 2005). Spence und seine Arbeitsgruppe konnten diese Herangehensweise nutzen, um die prognostische Bedeutung der Gewebshypoxie in Glioblastomen (mittels 18F-FMISO-PET) zu analysieren. Sie konnten zudem nachweisen, dass eine signifikante Korrelation zwischen ausgeprägter Hypoxie und schlechterem Überleben existiert (Spence et al. 2008). Darüber hinaus liegen uns jedoch keine weiteren Daten zur Integration einer funktionellen Hypoxie-Bildgebung in die Glioblastomtherapie und ihrer prognostischen Bedeutung vor. Hier wären weitere, auf prospektiven Studien basierende, Daten wünschenswert.

Die PET konnte sich zudem insbesondere in der Rezidivdiagnostik sowie im Therapiemonitoring der Glioblastombehandlung etablieren. Die Rezidivdiagnostik mittels PET zeigt, entsprechend der aktuellen Datenlage, die höchsten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte bei Verwendung von Aminosäuretracer und erlaubt zuverlässige Differenzierungen zwischen reaktiven posttherapeutischen Veränderungen und Rezidiventwicklungen (Becherer et al. 2003; Pöpperl et al. 2004; Van Leare et al.

2005). Die Literatur gibt eine zuverlässige Aussagekraft des PET-basierten Therapiemonitorings an (Pöpperl et al. 2004; Van Leare et al. 2005). Dennoch konnten wir in unserer Studie keinen Überlebenszeitunterschied zwischen der Patientengruppe mit PET gestütztem Therapiemonitoring im Vergleich zu der Patientengruppe ohne zusätzliche PET Bildgebung im Rahmen der Verlaufskontrollen feststellen. Die Erweiterung des Therapiemonitorings um eine PET konnte weder für die progressionsfreie Überlebenszeit noch für die Gesamtüberlebenszeit einen signifikanten Unterschied zeigen. Ein Vergleich dieser beiden Patientengruppen ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da beim Glioblastom-Rezidiv keine allgemeingültige Therapieempfehlung vorliegt und Unterschiede in der Rezidivtherapie bei Auswertung der Überlebenszeiten nicht berücksichtigt wurden. Im Gegensatz zu unserer Studie liegen weitere Ergebnisse vor, die zeigen, dass eine ergänzende PET-Diagnostik ein signifikanter Prädiktor für das Überleben bei Verdacht auf ein rezidivierendes Gliom darstellen kann (Santra et al. 2011). In einer von Grosu et al. 2005 publizierten Studie konnte der Vorteil einer Aminosäure-PET basierten Bestrahlungsplanung zur stereotaktisch fraktionieren Re-Bestrahlung bei hochgradigen Gliomen gezeigt werden. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, deren Bestrahlungsplanung PET-adaptiert war, im Vergleich zu den Patienten, die nur anhand anatomischer Bildgebung (CT, MRT) geplant wurden, nachgewiesen werden (Grosu et al. 2005). Darüber hinaus liegen jedoch derzeit keine vergleichbaren Daten vor, die einen Zusammenhang zwischen therapieüberwachender PET Bildgebung und dem Überleben beim rezidivierten Glioblastom belegen oder widerlegen konnten. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass nach wie vor kein einheitliches Behandlungskonzept für das rezidivierende Glioblastom vorliegt. Zahlreiche laufende Studien suchen weiterhin mittels verschiedenster Therapieverfahren nach effektiven Behandlungsmöglichkeiten, um das Überleben bei Diagnose eines Glioblastomrezidivs zu verlängern. Bisher jedoch ohne durchgreifenden Erfolg. Dies verdeutlicht, dass selbst die richtige Diagnose im Therapiemanagement die infauste Prognose des rezidivierten Glioblastoms nur bedingt beeinflussen kann. Speziell im Rahmen der Rebestrahlung rezidivierter Glioblastome sollten weitere Studien einen möglichen Benefit einer integrierten PET überprüfen.

4.6 Prognostische Bedeutung des Operationsstatus

Die Überlebenszeitanalyse zeigte, dass die Patientengruppe mit vollständiger Tumorentfernung im Median 24 Monate und die Patientengruppe mit postoperativ verbliebenem Resttumor im Median 19 Monate nach Diagnosestellung überlebte. Trotz dieser deutlichen Differenz zeigte sich in Abhängigkeit vom operativen Ausgangsbefund kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten der Subgruppen. Dies ist am ehesten auf die relativ kleinen Patientenzahlen und die Heterogenität der Subgruppen zurückzuführen. Dennoch ist in unseren Ergebnissen ein eindeutiger Trend hinsichtlich eines Einflusses des operativen Ausgangsbefundes auf die Prognose der Glioblastom-Patienten erkennbar. Dies entspricht den Angaben der Literatur, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens in Korrelation zum Resektionsausmaß beschreibt. So konnte ein signifikanter Überlebensvorteil einer Komplettresektion gegenüber einer inkompletten Resektion in Bezug auf das mediane Überleben nachgewiesen werden (Pichlmeier et al. 2008; Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008). Weiter belegten Vuorinen et al. 2003 in einer prospektiven randomisierten Studie den Überlebensvorteil jeglicher Resektionsergebnisse (subtotal und total) gegenüber einer alleinigen Biopsie.

Bei der Analyse der progressionsfreien Überlebenszeit waren die Ergebnisse in Bezug auf das Resektionsausmaß nicht signifikant. Doch auch hier konnte ein deutlicher Trend gezeigt werden, der sich in einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 10 Monaten bei totaler Tumorresektion gegenüber lediglich 3 Monaten medianer progressionsfreier Überlebenszeit bei subtotaler Tumorresektion widerspiegelt. Vergleichbare Studien konnten den Trend unserer Arbeit bestätigen und zeigen, dass das Resektionsausmaß ein signifikanter prognostischer Parameter hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit darstellt (Stummer et al. 2006; Ewelt et al. 2011). So konnte von Stummer et al. nachgewiesen werden, dass die fluoreszenzgesteuerte Resektion zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt (Stummer et al. 2006). Auch von Rapp et al. konnte 2013 bewiesen werden, dass der operative Ausgangsbefund einen relevanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit primären Glioblastom hat.

Gegenstand aktueller Forschungen ist zudem die supramarginale Resektion supratentorieller Glioblastome. Ziel ist hierbei den Resektionsrand über das

radiologisch visualisierbare Tumorgewebe hinaus neu zu definieren, um eine verbesserte lokale Kontrolle zu erreichen (Li, Suki et al. 2016; Yordanova et al. 2011; Duffau et al. 2014). Es ist bekannt, dass es im Gehirn nicht eloquente (nicht funktionstragende) Areale gibt, die in großen Teilen entfernt werden können, ohne dass der Patient dabei permanente Defizite befürchten muss (Ius et al. 2011; Duffau et al. 2014). Die ausgedehntere Resektion wird dabei nicht mehr allein durch die Tumormorphologie, sondern vielmehr durch Funktionseinschränkungen begrenzt (Yordanova et al. 2011).

4.7 Rezidivmuster

Die Mehrzahl der Rezidive (38%) trat in der Temporalregion auf, gefolgt von der Parietal- (31%) und Frontalregion (19%). Damit entsprach die Lokalisation der Rezidive weitgehend der Verteilung des Primärtumors.

Die Auswertung der Rezidivlokalisierung im Hinblick auf das initiale PTV der primären Tumormasse zeigte, dass es sich bei n = 49 aufgetretenen GBM-Rezidiven in 41 Fällen (84%) um „in-field“ Rezidive handelte, in 7 Fällen (14%) das Rezidiv als „Feldrand“ Rezidiv zu werten war und bei lediglich einem Patienten (2%) ein „out-field“ Rezidiv vorlag. Damit entsprechen unsere Studienergebnisse den Literaturangaben, welche belegen, dass bis zu 90% der Rezidive innerhalb eines Radius von 2 cm in Bezug zum ehemaligen Primariusgebiet auftreten (Hochberg and Pruitt 1980; Burger 1983; Halperin et al. 1989; Oppitz et al. 1999; Milano et al. 2010; Chamberlain 2011; De Bonis, Anile et al. 2013; Petrecca et al. 2013).

Im gesamten Untersuchungskollektiv fand sich nur ein Patient mit einem multilokulären Rezidiv (2%). Der Patient wurde einer vollständigen operativen Tumorentfernung zugeführt und ist ohne vorangegangene PET-Diagnostik bestrahlt worden. Bei Diagnosestellung, im Rahmen einer MRT-Verlaufskontrolle, wurde bei diesem Patienten ein lokales Rezidiv entdeckt, welches vollständig im ehemaligen Bestrahlungsfeld (PTV) lag, sowie ein weiteres, distantes Rezidiv, welches nur zu einem kleinen Teil (< 10%) innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes lag.

Darüber hinaus konnte, bis auf lediglich einen Studienpatienten, bei allen Teilnehmern eine Schnittmenge mit dem Primarius-PTV nachgewiesen werden. Dies lässt darauf

schließen, dass das Auftreten eines distanten Rezidivs ohne örtlichen Bezug zum Primarius-PTV ein seltenes Ereignis ist. Im Mittel betrug der Anteil des Schnittmengenvolumens zwischen Primarius-TV und Rezidiv-GTV über 90%, unabhängig vom Operationsstatus. Die niedrige Anzahl multizentrisch rezidivierter Glioblastome sowie deren Rezidivmuster deckt sich mit den Ergebnissen von Lim, Cha et al. 2007, die zeigten, dass vor allem Tumore mit Kontakt des Primarius zur Subventrikulären Zone (SVZ) multilokulär oder eher distant rezidivieren, während dies bei Tumoren ohne Kontakt zur SVZ so gut wie nie der Fall ist. Diese Annahme basiert auf der These, dass die SVZ neuronale Stammzellen enthält, die für die Entwicklung eines Glioms verantwortlich sind (Galli et al. 2004; Singh et al. 2004; Zhu et al. 2005). Andere Studien zeigten weiter, anhand post mortem Untersuchungen an mit GBM verstorbenen Patienten, dass auch in weit von der Primariusregion entfernt gelegenen Gehirnarealen Tumorzellen nachweisbar sind (Burger 1983; Burger et al. 1988; Halperin et al. 1989). Die Autoren gehen hierbei davon aus, dass die Tumorzellen in seltenen Fällen in der Lage sind, entlang der Nervenfasern zu wandern und so vom Primarius losgelöste, distante Rezidive entstehen können (Louis 2006).

Der prozentual geringe Anteil von Rezidiven in der Peripherie des Bestrahlungsfeldes spricht eher gegen die Thesen von Wick et al., 2002; und von Wild-Bode et al., 2001, dass eine subletale Bestrahlung von Gliomzellen im Randbereich des Tumors zu einer vermehrten Tumordissemination und Satellitenbildung führt. Möglicherweise liegt dies auch an der antagonisierenden Wirkung von Temozolomid, die ebenfalls von Wick et al. 2002 nachgewiesen wurde.

Bei gesonderter Betrachtung der Patientengruppe, die eine PET-Bildgebung zur Therapieplanung erhalten hatte (n=28), zeigte sich in Bezug zum PET-positiven-Areal, dass in 17 Fällen (68%) „in-field“ Rezidive vorlagen, in 4 Fällen (14%) „Feldrand“ Rezidive aufgetreten waren und in 7 Fällen (18%) „out-field“ Rezidive bestanden. Die Ergebnisse bringen zum Ausdruck, dass trotz therapieintegrierter PET-Bildgebung und konsekutiver Berücksichtigung der PET-positiven-Areale bei Bestrahlung, Rezidive überwiegend innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auftraten.

Beim Vergleich der Ergebnisse muss jedoch bedacht werden, dass wir bei allen Patienten mit einer PET vor Radiatio eine folgende Anpassung der Bestrahlungsvolumina vorausgesetzt haben. Der tatsächliche Anteil dieser Patienten, bei dem die PET eine Änderung der Bestrahlungsplanung zur Folge hatte, ist

retrospektiv nicht mehr rekonstruierbar. Es bleibt demnach unbekannt in wie vielen Fällen die Bestrahlungsplanung verändert wurde, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte.

Zu beachten ist weiter, dass die PET oftmals zu einer Erweiterung des Bestrahlungsfeldes (PTV) führen kann (Munck et al. 2015). Demnach kann in diesen Fällen ein „infield“ Rezidiv, welches sich innerhalb des initialen PTV befindet, dennoch eine weitere Distanz zum ehemaligen Primarius haben als bei den „infield“ Rezidiven, bei denen die Bestrahlungsplanung lediglich auf Basis von MRT-/ CT-Bildgebung erfolgte und das PTV gegebenenfalls etwas kleinvolumiger angelegt worden war. Nichtsdestotrotz wiesen unsere Ergebnisse, auch beim Vergleich der Rezidivschwerpunkte zum jeweiligen Primarius-PTV, mit Berücksichtigung einer PET-adaptierten Bestrahlungsplanung, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen auf (siehe Abb. 7b und Abb. 7c). Dementsprechend konnte, auf Basis unserer Daten, die lokale Kontrolle durch eine therapieintegrierte PET nur bedingt verbessert werden und stellt weiterhin das entscheidende Problem des Therapieversagens dar.

Bei der Auswertung des Rezidivvolumens mit Bezug zum Primarius-GTV bzw. zur Ödemzone zeichnete sich in unseren Ergebnissen ein Trend ab, der eine Korrelation zwischen Rezidivlokalisierung und Rezidivvolumen aufzeigt. Es zeigte sich, dass diejenigen Rezidive, die sich sowohl im Bereich des Primarius-GTV als auch im Bereich des ehemaligen Ödems befanden, im Mittel die größten Volumina aufwiesen. So waren sie mit durchschnittlich 22,1 ml mehr als doppelt so groß wie Rezidive, die sich weder im Primarius-GTV noch in der ehemaligen Ödemzone befanden (durchschnittlich 9,2 ml). Unabhängig vom operativen Ausgangsbefund zeigten zentrale Rezidive tendenziell größere Tumolvolumina als periphere Rezidive. Das wiederum führt zu der Frage, ob periphere Rezidive ein anderes Wachstumsmuster als lokale Rezidive aufzeigen. Dies lässt sich durch die Literatur jedoch weder beweisen noch widerlegen, da keine Quellen oder Studien vorliegen, welche den Zusammenhang zwischen Rezidivvolumina und Rezidivlokalisationen untersuchten.

Eine mögliche Korrelation zwischen dem Rezidivmuster und dem Überleben wurde in unserer Arbeit nicht weitergehend untersucht. Die Literaturangaben sind hierzu jedoch widersprüchlich. Während einige Quellen einen Zusammenhang zwischen niedrigem

OS und distanten Rezidiven beschreiben (Pope et al. 2005; Konishi et al. 2012), belegen andere Arbeiten ein verbessertes OS bei distanten Rezidiven (Brandes et al. 2009; De Bonis et al. 2013; Tejada et al. 2014). Jedoch werden in den Studien sowohl die unterschiedlich genutzten Rezidiv-Therapiemodalitäten als auch deren divergierender Einfluss auf die Überlebenszeit nicht berücksichtigt, wodurch ein ableitbarer Konsens zwischen alleinigem Rezidivmuster und Überleben in Frage zu stellen bleibt. Die meisten Studien postulieren jedoch keine signifikante Änderung des GBM-Rezidivmusters durch bisherige Therapiemodalitäten (Milano et al. 2010; Chamberlain 2011; McDonald et al. 2011; Petrecca et al. 2013).

5 Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste und tödlichste hirneigene Tumor des Menschen. Obwohl die Glioblastomtherapie in den letzten Jahrzehnten nennenswerte Fortschritte gemacht hat, beträgt die mediane Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung im Median nur 14 Monate. Zur Verbesserung des aktuellen Standards ist es wichtig, prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren und diese in den Therapiemodalitäten zu berücksichtigen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Einfluss diverser potentiell prognostisch bedeutsamer Faktoren auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben eines definierten Patientenkollektivs untersucht. Das Studienkollektiv umfasst 48 Patienten, die im Zeitraum von Juli 2010 bis November 2017 an einem primären Glioblastom erkrankten und in der Universitätsmedizin Mainz einer strahlentherapeutischen Behandlung zugeführt wurden.

Ziel dieser Arbeit war es zu ermitteln, ob eine therapieintegrierte FET-PET einen Einfluss auf das Überleben zeigt und wie sich die räumliche Verteilung des Rezidivs zur initialen Tumorausdehnung, zur initialen Ödemzone, zum primären Zielvolumen der Radiotherapie und hinsichtlich einer gegebenenfalls erfolgten FET-PET verhält.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass eine vor strahlentherapeutischer Behandlung durchgeführte FET-PET einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit der Patienten hat. Die Patientengruppe, welche eine zusätzliche PET-Bildgebung zur Bestrahlungsplanung erhalten hatte, wies gegenüber der Probandengruppe ohne PET gestützte Bestrahlungsplanung ein signifikant längeres Gesamtüberleben auf. Die ergänzende Verwendung einer funktionellen Bildgebung (FET-PET) könnte demzufolge helfen, das diffuse, mikroinvasive Wachstumsmuster des GBM, sowie nicht kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile besser darzustellen. Durch die exaktere Quantifizierung der Tumorausdehnung wäre darüber hinaus zukünftig eine Verkleinerung der notwendigen Randsäume (CTV und PTV) denkbar oder es könnten gezieltere lokale Dosisescalationen angestrebt werden.

Die Rezidive befanden sich in 98% der Fälle überlappend und in 84% der Fälle vollständig innerhalb des primären strahlentherapeutischen Zielvolumens. Damit konnten wir bestätigen, dass Glioblastome in den meisten Fällen lokoregionär rezidivieren und ein distantes Rezidiv ein sehr seltenes Ereignis darstellt. Zudem bestätigt das Rezidivmuster die häufig beobachtbare Strahlenresistenz der Tumorzellen, die sogar innerhalb der ehemaligen Bestrahlungsregion zu einer Rezidiventwicklung führt.

Weiterhin untersuchten wir einen möglichen Einfluss einer PET auf das Glioblastom-Rezidivmuster. Es konnte gezeigt werden, dass in 82% der Fälle das Rezidiv zumindest teilweise und in 68% der Fälle vollständig im initial PET-positiven-Areal auftrat. So rezidierten die Glioblastome trotz therapieintegrierter PET, mit konsekutiver Berücksichtigung der PET-positiven-Areale bei Bestrahlung, überwiegend innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes. Auch die Abstandsanalyse der Rezidivschwerpunkte zu den Zielvolumenschwerpunkten wies in Abhängigkeit von einer PET-adaptierten Bestrahlungsplanung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen auf. Dementsprechend konnte in unserer Population kein relevanter Einfluss einer therapieintegrierten PET auf das Rezidivmuster nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

A.L. Grosu, M. Piert, W.A. Weber, B. Jeremic, M. Picchio, U. Schratzenstaller, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning *Strahlenther Onkol*, 181 (2005), pp. 483-499

Albert FK et al. (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(1): 45–60; discussion 60–1.

Albert, F. K., M. Forsting, et al. (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(1): 45-60; discussion 60-1.

Arnold, S. D., et al. (2008). "Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors." *Neuro Oncol*: 171-181.

Aydın, H., Sillenbergl, I. & von Lieven, H. Muster des Versagens nach CT-basierter 3-D-Bestrahlung bei malignem Gliom. *Strahlenther Onkol* 177, 424–431 (2001). <https://doi.org/10.1007/PL00002424>

Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79(1): 115- 126.

Barker, F. G.; Prados, M. D.; Chang, S. M.; Gutin, P. H.; Lamborn, K. R.; Larson, D. A.; Malec, M. K.; McDermott, M. W.; Sneed, P. K.; Wara, W. M. und Wilson, C. B. (1996): Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme, *J.Neurosurg.* 84 [3], Seite 442-448. URL: PM:8609556

Batchelor TT, Byrne TN: Supportive care of brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(6): 1337–61.

Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, Henk C, Wunderbaldinger P, Czech T, Wadsak W, Kletter K. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Nov;30(11):1561-7. doi: 10.1007/s00259-003-1259-1. Epub 2003 Jul 23. PMID: 14579097.

Bode, Udo ; SCHLEGEL, Uwe: Neuroonkologie : 71 Tabellen. 2., erw. Aufl. Stuttgart [u.a.] : Thieme, 2003 (RRN, Referenz-Reihe Neurologie Klinische Neurologie)

Brandes, A. A.; Vastola, F.; Basso, U.; Berti, F.; Pinna, G.; Rotilio, A.; Gardiman, M.; Scienza, R.; Monfardini, S. und Ermani, M. (2003): A prospective study on glioblastoma in the elderly, *Cancer* 97 [3], Seite 657-662. URL: PM:12548608

Brandes, Alba A., et al. "Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status." *Journal of Clinical Oncology* 27.8 (2009): 1275-1279.

Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372: 2481–98.

Brisman, R. (1968). "Functional classification of glioblastoma." *N Engl J Med*: 1289.

Burger, Peter C., et al. "Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme." *Journal of neurosurgery* 58.2 (1983): 159-169.

Burger, Peter C., et al. "Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme." *Journal of neurosurgery* 68.5 (1988): 698-704.

C.C. Ling, J. Humm, S. Larson, H. Amols, Z. Fuks, S. Leibel, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47 (2000), pp. 551-560

Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337–43

Cairncross, J. G., J. H. Pexman, et al. (1985). "Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor." *Ann Neurol* 17(6): 570-2

Caroline Chung, Paul D. Brown, Sarah McAvoy, David R. Grosshans, Seyedeh Dibaj, Nandita Guha-Thakurta, Jing Li, Susan L. McGovern, Mary Fran Mcaleer, Amol Ghia, Arnold Paulino, Erik Sulman, Marta Penas-Prado, Jihong Wang, John de Groot, Amy Heimberger, Terri S. Armstrong, Mark R. Gilbert, Anita Mahajan, Jeffrey Wefel, ACTR-72. Ein Prospektiver randomisierter Phase II-Versuch zum Vergleich der Intensitätsmodulierten Protonenstrahltherapie (IMPT) vs. Intensity Modulated Radiotherapie (IMRT) for new diagnosed Glioblastom (GBM), *Neuro-Oncology* , Volume 19, Issue suppl_6, November 2017, Seite vi16, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox168.059>

Cha S: Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 2009; 6(3): 465–77.

Chamberlain, Marc C. "Radiographic patterns of relapse in glioblastoma." *Journal of neuro-oncology* 101.2 (2011): 319-323.

Chandana, S. R., et al. (2008). "Primary brain tumors in adults." *Am Fam Physician*: 1423-1430.

Chédeville AL, Madureira PA. Die Rolle der Hypoxie bei der Glioblastom-Strahlentherapieresistenz. *Krebs (Basel)* . 2021;13(3):542. Veröffentlicht 2021 Feb. 1. doi:10.3390/cancers13030542

Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48:1468-1481.

Chen, W. and D. H. Silverman (2008). "Advances in evaluation of primary brain tumors." *Semin Nucl Med*: 240-250.

Choucair AK, Levin VA, Gutin PH. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 22; 1986: 465

Choucair AK, Levin VA, Gutin PH. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 22; 1986: 465.

Claes, A., Idema, A. J. & Wesseling, P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 114, 443–458 (2007).

De Bonis, Pasquale, et al. "The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma." *Clinical neurology and neurosurgery* 115.1 (2013): 37-43.

De Ruysscher D, Wanders S, Minken A et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005;77: 5-10.

Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, Fike JR, Israel MA, Kun LE, Levin VA, Marton LJ, Packer RJ, Pegg AE, Rosenblum ML, Suit HD, Walker MD, Wikstrand CJ, Wilson CB, Wong AJ, Yung WKA. Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. *J Neurooncol* 16 (3); 1993: 243-272

Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobrini L, De Marchis D, Bombardieri E, Lucignani G (2001) Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *European journal of nuclear medicine* 28:1851-1872.

Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufra CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP (1982) Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32:1323-1329.

Dohrmann, G. J., Farwell, J. R. & Flannery, J. T. 1976. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg*, 44, 442-8.

Dolecek, T. A. ; Propp, J. M. ; Stroup, N. E. ; Kruchko, C.: Cbtrus Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. In: *Neuro-Oncology* 14 (2012), suppl 5, S. v1

Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(4): 563-570.

Dubrow, Robert ; Darefsky, Amy S. ; Jacobs, Daniel I. ; Park, Lesley S. ; Rose, Michal G. ; Laurans, Maxwell S H ; King, Joseph T.: Time trends in glioblastoma multiforme survival: the role of temozolomide. In: *Neuro-Oncology* (2013)

Duffau H. Is supratotal resection of glioblastoma in noneloquent areas possible. *World Neurosurg*. 2014;82:e101-3.

Ewelt, Christian ; Goepfert, Mathias ; Rapp, Marion ; Steiger, Hans-Jakob ; Stummer, Walter ; Sabel, Michael: Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. In: *Journal of neuro-oncology* 103 (2011), Nr. 3, S. 611–618

Fulda, Simone, et al. "Smac agonists sensitize for Apo2L/TRAIL-or anticancer drug-induced apoptosis and induce regression of malignant glioma in vivo." *Nature medicine* 8.8 (2002): 808-815.

Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(9):1293-300.

Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M, Fink GR, Jacobs AH, Kracht LW. Volumetry of [(11)C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Aug;37(8):1617. Jacobs, Andreas H [added]]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):84-92. doi:10.1007/s00259-009-1219-5

Galli, Rossella, et al. "Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma." *Cancer research* 64.19 (2004): 7011-7021.

Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer*. 2002 Sep;2(9):683-93. doi: 10.1038/nrc882. PMID: 12209157.

Giordana, M. T. ; Bradac, G. B. ; Pagni, C. A. ; Marino, S. ; Attanasio, A.: Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. In: *Acta neurochirurgica* 132 (1995), 1-3, S. 154–159

Gladson, C. L., Prayson, R. A. and Liu, W. M. (2010). The pathobiology of glioma tumors. *Annu Rev Pathol* 5, 33-50, doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102109.

Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J, Hildebrand J (1997) Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 38:1459-1462

Halperin, Edward C., et al. "Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 17.6 (1989): 1347-1350.

Harat M, Małkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: a prospective study. *Radiother Oncol.* 2016; 120: 241– 247.

Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120:707–718.

Heesters MA, Wijrdeman HK, Struikmans H, Witkamp T, Moerland MA. Brain tumor delineation based on CT and MR imaging. Implications for radiotherapy treatment planning. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al].* 1993

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.

Herholz K, Coope D, Jackson A (2007) Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet neurology* 6:711-724.

Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30; 1980: 907.

Holland, E. C. 2000. Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6242-4.

Hufschmidt, A., Amtage, F. (Eds.) (2013) *Neurologiecompact: für Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, 6th ed.

Iliadis, Georgios ; Kotoula, Vassiliki ; Chatz isotiriou, Athanasios ; Televantou, Despina ; Eleftheraki, Anastasia G. ; Lambaki, Sofia ; Misailidou, Despina ; Elviaridis,

Panagiotis ; Fountzilas, George: Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis. In: BMC cancer 12 (2012), S. 3

Iliadis, Georgios ; Selviaridis, Panagiotis ; Kalogera-Fountzila, Anna ; Fragkoulidi, Anna ; Baltas, Dimos ; Tselis, Nikolaos ; Chatzisotiriou, Athanasios ; Misailidou, Despina ; Zamboglou, Nikolaos ; Fountzilas, George: The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma: comparison of computerized volumetry and geometric models. In: Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al] 185 (2009), Nr. 11, S. 743–750

Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain”. Neuroimage. 2011;56:992-1000.

J.S. Rasey, W.J. Koh, M.L. Evans, L.M. Peterson, T.K. Lewellen, M.M. Graham, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [F-18]fluoromisonidazole Int J Radiat Oncol Biol Phys, 36 (1996), pp. 417-428

Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS: Advanced MRI in the management of adult gliomas. Br J Neurosurg 2007; 21(6): 550–61.

Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med 1998; 39(5): 778-785.

Kleihues P, B. P. (1993). The new WHO classification of brain tumours. brain Pathol. , 3 (3), 225-68.

Kleihues, P.; Cavenee W.K: World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon : IARC Press, 2000

Kondziolka D, Bernstein M, Resch L. Significance of hemorrhage into brain tumors: Clinicopathological study. J Neurosurg 67; 1987: 852.

Konishi, Yoshiyuki, et al. "Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases." Neurologia medico-chirurgica 52.8 (2012): 577-586.

Kreth, F-W ; Thon, N. ; Simon, M. ; Westphal, M. ; Schackert, G. ; Nikkhah, G. ; Hentschel, B. ; Reifenberger, G. ; Pietsch, T. ; Weller, M. ; TONN, J-C: Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. In: Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO (2013)

Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, Hatlevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981

Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt* 1998; 69(12): 1045-1060.

Lacroix, M.; bi-Said, D.; Fourney, D. R.; Gokaslan, Z. L.; Shi, W.; DeMonte, F.; Lang, F. F.; McCutcheon, I. E.; Hassenbusch, S. J.; Holland, E.; Hess, K.; Michael, C.; Miller, D. und Sawaya, R. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival, *J.Neurosurg.* 95 [2], Seite 190-198. URL: PM:11780887

Langen KJ, Stoffels G. O-(2[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) in der Diagnostik von Hirntumoren. *Der Nuklearmediziner* 2009; 32: 135-141

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2002 Sep;64(3):259-73

Lartigau,E., Lespinasse,F., Vitu,L., Guichard,M., Does the direct measurement of oxygen tension in tumors have any adverse effects? In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 22 (1992), S. 949-951

Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ Jr, Mehta MP. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 1;81(3):623-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.012. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888136; PMCID: PMC3783211.

Li, Y. M., D. Suki, K. Hess and R. Sawaya (2016). "The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?" *J Neurosurg* 124(4): 977-988.

Liang-BC, Thornton-AF Jr, Sandler-HM, Greenberg-HS (1991): Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 75(4): 559-63.

Ling CC, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MDCRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47: 551-560.

Lorentini S, Amelio D, Giri MG, F. Fellin, B.Sc., G. Meliadó, M.Sc., A. Rizzotti, M.Sc., M. Amichetti, M.D., M. Schwarz, Ph.D.. IMRT or 3D-CRT in Glioblastoma? A Dosimetric Criterion for Patient Selection. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2013

Lotty, P. J. ; Siantidis, B. ; Beez, T. ; Steiger, H. J. ; Sabel, M.: The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. In: *Acta neurochirurgica* 155 (2013), Nr. 6, S. 959-63; discussion 963

Louis DN (2006). Molecular pathology of malignant gliomas. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 1, 97-117.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 2007; 114: 97 – 109

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Rranger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131:803–820.

Lutterbach, J.; Weigel, P.; Guttenberger, R. und Hinkelbein, W. (1999): Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme, *Radiother.Oncol.* 53 [1], Seite 49-52. URL: PM:10624853

M. Weller, T. Gorlia, J.G. Cairncross, M.J. van den Bent, W. Mason, K. Belanger, A.A. Brandes, U. Bogdahn, D.R. Macdonald, P. Forsyth, A.O. Rossetti, D. Lacombe, R.-O. Mirimanoff, C.J. Vecht, R. Stupp: Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma; First published August 31, 2011

Mahvash, M., Hugo, H. H., Maslehaty, H., Mehdorn, H. M. & Stark, A. M. 2011. Glioblastoma Multiforme In Children: Report Of 13 Cases And Review Of The literature. *Pediatr Neurol*, 45, 178-80.

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C 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

Martinez-Bisbal MC, Celda B: Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the study of human brain cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(6): 618-630

Mäurer, M. ; Becker, G. ; Wagner, R. ; Woydt, M. ; Hofmann, E. ; Puls, I. ; Lindner, A. ; Krone, A.: Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. In: *Acta neurochirurgica* 142 (2000), Nr. 10, S. 1089–1097

McDonald, Mark W., et al. "Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 79.1 (2011): 130-136.

Mellinghoff, Ingo K., et al. "Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors." *New England Journal of Medicine* 353.19 (2005): 2012-2024.

Milano MT, Okunieff P, Donatello RS, Mohile NA, Sul J, Walter KA, Korones DN. Patterns and timing of recurrence after temozolomide-based chemoradiation for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 15;78(4):1147-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.018. Epub 2010 Mar 6. PMID: 20207495.

Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Enrici RM. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol.* 2010 Dec;97(3):377-81. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.020. Epub 2010 Sep 18. PMID: 20855119.

Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al.: Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non–contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol* 2020; DOI 10.1001/jamaoncol.2019.6143

Müller, T. Kaum überzeugend: Schwerionen und Methadon bei Hirntumoren. *InFo Neurologie* 20, 49 (2018). <https://doi.org/10.1007/s15005-018-2587-9>

Nakagawa, Keiichi, et al. "High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 40.5 (1998): 1141-1149.

Ohgaki H and Kleihues P: Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007; 170(5): 1445–1453.

Ohgaki H and Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64(6): 479–489.

Ohgaki H et al.: Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004; 64: 6892–6899.

Ohnson, Derek R. ; O'NEILL, Brian Patrick: Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. In: Journal of neuro-oncology 107 (2012), Nr. 2, S. 359–364

Oppitz, Ulrich, et al. "3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation." Radiotherapy and oncology 53.1 (1999): 53-57.

Ostrom, Q. T., Cote, D. J., Ascha, M., Kruchko, C. & Barnholtz-Sloan, J. S. Adult Glioma Incidence And Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. JAMA Oncol, 4, 1254-1262.

Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Truitt, G., Boscia, A., Kruchko, C. & Barnholtz-Sloan, J. Cbtrus Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol, 20, iv1-iv86.

P. Munck Af Rosenschold, J. Costa, S.A. Engelholm, M.J. Lundemann, I. Law, L. Ohlhues, Engelholm S. Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. Neuro Oncol. 2015;17:757-763

Panageas KS, Reiner AS, Iwamoto FM, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic variables in newly diagnosed anaplastic oligodendroglial tumors. Neuro Oncol 2014; 16: 1541–6

Papanagiotou, P. Intraaxiale Hirntumoren. Radiologe 52, 567–584 (2012).

Papanagiotou P, Backens M, Grunwald IQ, Farmakis G, Politi M, Roth C, Reith W (2007). Rspetroscopy in braintumors. Radiologe 47(6):520–529

Petrecca, Kevin, et al. "Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma." Journal of neuro-oncology 111.1 (2013): 19-23.

Piette C, Munaut C, Foidart JM, Deprez M: Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench. Acta Neuropathol 2006; 112(6): 651–64

Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Nov;31(11):1464-70. doi: 10.1007/s00259-004-1590-1. Epub 2004 Jul 10. PMID: 15248032.

Pöpperl, G. (2004). PET (und PET/CT) – Stellenwert in der Diagnostik von primären Hirntumoren. Der Nuklearmediziner 2004; 27: 246-254. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. 10.1055/s-2004-832458. ISSN 723-7065

R.J. Hicks, D. Rischin, R. Fisher, D. Binns, A.M. Scott, L.J. Peters Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32 (2005), pp. 1384-1391 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

Ramon F. Barajas, Jr, Joanna J. Phillips, Rupa Parvataneni, Annette Molinaro, Emma Essock-Burns, Gabriela Bourne, Andrew T. Parsa, Manish K. Aghi, Michael W. McDermott, Mitchel S. Berger, Soonmee Cha, Susan M. Chang, Sarah J. Nelson, Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging, *Neuro-Oncology*, Volume 14, Issue 7, July 2012, Pages 942–954.

Rapp M, Baernreuther J, Turowski B, Steiger HJ, Sabel M, Kamp MA. Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2017 Jul;103:733-740. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.053. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28434963.

Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(2):229-35.

Rapp, M. ; Goeppert, M. ; Felsberg, J. ; Steiger, H. J. ; Sabel, M.: The impact of sequential vs. combined radiochemotherapy with temozolomide, resection and MGMT
Literatur- und Quellenverzeichnis 157 promoter hypermethylation on survival of patients with primary glioblastoma- a single centre retrospective study. In: *British journal of neurosurgery* (2013)

Register, C. B. T. (2004-2006). "Data Analyses of the NPCR and SEER data 2004-2006."

Reiser Maximilian und Semmler Wolfhard (Hrsg.).1992. "Magnetresonanztomographie". Springer Verlag, Berlin.

Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP (1998) Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR American journal of neuroradiology* 19:407-413.

Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22:1583–1588

Roa W, Kepka L, Kumar N et al (2015) International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 33:4145–4150

Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme. A clinical survey. *J Neurosurg* 17; 1959: 236.

S.M. Eschmann, F. Paulsen, M. Reimold, H. Dittmann, S. Welz, G. Reischl, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy J Nucl Med, 46 (2005), pp. 253-260 View Record in ScopusGoogle Scholar

Saima Rathore, Hamed Akbari, Jimit Doshi, Gaurav Shukla, Martin Rozycki, Michel Bilello, Robert A. Lustig, Christos A. Davatzikos Planung", J. Med. Bild. 5(2) 021219 (1. März 2018) <https://doi.org/10.1117/1.JMI.5.2.021219>

Sandberg-Wollheim M, Malmström P, Strömblad LG, Anderson H, Borgström S, Brun A, Cronqvist S, Hougaard K, Salford LG. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. Cancer. 1991

Santra A, Kumar R, Sharma P, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A (2012) F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. European journal of radiology 81:508-513.

Santra, A., Kumar, R., Sharma, P. et al. F-18 FDG PET-CT zur Vorhersage des Überlebens bei Patienten mit rezidivierendem Gliom: eine prospektive Studie. Neuroradiologie 53, 1017–1024 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00234-011-0898-3>

Scheithauer, B. W. (2009). Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: a historical perspective. Brain Pathol 19, 551-564, doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00192.x.

Schlegel, Uwe ; WELLER, Michael ; Westphal, Manfred: Neuroonkologische Therapie. Stuttgart : Kohlhammer, 2008 (Klinische Neurologie)

Schneider, Jens P. ; TRANTAKIS, Christos ; Rubach, Matthias ; Schulz, Thomas ; Dietrich, Juergen ; Winkler, Dirk ; Renner, Christof ; Schober, Ralf ; Geiger, Kathrin ; Brosteanu, Oana ; Zimmer, Claus ; Kahn, Thomas: Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis. In: Neuroradiology 47 (2005), Nr. 7, S. 489–500

Schön, Rudolph (2020): Neue Möglichkeiten der FET-PET basierten Bestrahlungsplanung bei Patienten mit Glioblastom in der Primärsituation. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät

Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y: Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. Neuroimage 2006; 30(4): 1100–11.

Seidel C, Kortmann RD. Radiotherapie des Glioblastoms : ASCO bestätigt ASTRO-Leitlinie [Radiotherapy for glioblastoma : ASCO endorses the ASTRO guideline]. Strahlenther Onkol. 2017

Seidel, C., & Kortmann, R.-D. (2017). Radiotherapie des Glioblastoms. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 193(6), 513–514. doi:10.1007/s00066-017-1132-y

Singh, Sheila K., et al. "Identification of human brain tumour initiating cells." *nature* 432.7015 (2004): 396-401.

Slotty, P. J. ; Siantidis, B. ; Beez, T. ; Steiger, H. J. ; Sabel, M.: The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. In: *Acta neurochirurgica* 155 (2013), Nr. 6, S. 959-63; discussion 963

Spence, A. et al . Regionale Hypoxie bei Glioblastoma multiforme quantifiziert mit [18F]Fluormisonidazol-Positronen-Emissions-Tomographie vor der Strahlentherapie: Korrelation mit der Zeit bis zur Progression und dem Überleben. *Klinische Krebsforschung* , <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4995> (2008).

Stummer, Walter ; Pichlmeier, Uwe ; Meinel, Thomas ; Wiestler, Otmar Dieter ; Zanella, Friedhelm ; Reulen, Hans-Jürgen: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicenter phase III trial. In: *The Lancet Oncology* 7 (2006), Nr. 5, S. 392–401

Stummer, Walter ; Reulen, Hanns-Jürgen ; Meinel, Thomas ; Pichlmeier, Uwe ; Schumacher, Wiebke ; TONN, Jörg-Christian ; Rohde, Veit ; Oppel, Falk ; Turowski, Bernd ; Woiciechowsky, Christian ; Franz, Kea ; Pietsch, Torsten: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. In: *Neurosurgery* 62 (2008), Nr. 3, S. 564-76; discussion 564-76

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.

Stupp R., Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

Stupp, R., et al. (2009). "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." *Lancet Oncol* 10(5): 459-466.

Stupp, Roger ; Mason, Warren P. ; Van Den Bent, Martin J ; Weller, Michael ; Fisher, Barbara ; Taphoorn, Martin J B ; Belanger, Karl ; Brandes, Alba A. ; Marosi, Christine ; Bogdahn, Ulrich ; Curschmann, Jürgen ; Janzer, Robert C. ; Ludwin, Samuel K. ; Gorlia, Thierry ; Allgeier, Anouk ; Lacombe, Denis ; Cairncross, J. Gregory ; Eisenhauer, Elizabeth ; Mirimanoff, René O.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. In: The New England journal of medicine 352 (2005), Nr. 10, S. 987–996

Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, et al (2017) Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology guideline. *J Clin Oncol* 35(3):361–369. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7562

Tejada, Sonia, et al. "Factors associated with a higher rate of distant failure after primary treatment for glioblastoma." *Journal of Neuro-oncology* 116.1 (2014): 169-175.

Valk PE, Mathis CA, Prados MD, Gilbert JC, Budinger TF (1992) Hypoxia in human gliomas: demonstration by PET with fluorine-18-fluoro-misonidazole. *J Nucl Med* 33: 2133–2137

Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31: 344–50.

Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al.: Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 2011; 12: 583–93

Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, Bormans G, Mortelmans L. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jan;32(1):39-51. doi: 10.1007/s00259-004-1564-3. Epub 2004 Aug 10. PMID: 15309329.

Vaupel P (1994) Blood flow and metabolic microenvironment of brain tumors. *J Neuro-Oncol*. 22: 261–268

Vordermark, D. (2008). "Temporal changes in quality of life (QoL) of patients with primary brain tumors: raw QoL data from a randomized trial as reference for future studies." *J Clin Oncol*: 2061-2062; author reply 2062.

Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of

BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978

Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980

Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979

Wallner KE, Galicich JH, Krol G. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16; 1989: 1405.

Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al.: European Association for neuro-oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; 18: e315–29

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al.: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963–72

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70164-X. Epub 2012 May 10. PMID: 22578793.

Wüllenweber R, Wassmann H. Raumfordernde Prozesse der Großhirnhemisphären In: Hopf HCh, Poeck K, Schliack H, Hrsg. *Neurologie in Praxis und Klinik.* 2.Auflage. Stuttgart Thieme, 1992:7.14-7.23

Yordanova, Y. N., S. Moritz-Gasser and H. Duffau (2011). "Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article." *J Neurosurg* 115(2): 232-239.

7 Anhang

DATENERFASSUNGSBOGEN

PRIMÄRDATEN

ID	_____
Geschlecht	m () , w ()
Geburtsdatum	_____
Alter	_____
Erstdiagnose am	_____
ECOG	0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()
RPA	III () IV () V/VI ()
Lokalisation des Tumors	Frontal () Temporal () Parietal () Occipital () Hirnstamm () Kleinhirn () Multilokulär/ Multizentrisch ()
Tumorbeschreibung	nekrotische Areale () Einblutungen () Zysten () Mittellinie überschritten ()
IDH1-Status	IDH1-Wildtyp () IDH1-Mutation () Nicht bekannt ()
IDH2-Status	IDH2-Wildtyp () IDH2-Mutation () Nicht bekannt ()
MGMT-Status	Methyliert () Nicht-methyliert () Nicht bekannt ()
Tumorgröße	_____
Tumorvolumen	_____
Perifokales Ödem (vor RTx)	_____
Verhältnis Tumor/ Ödem	_____
Vortherapie	Biopsie () Datum: _____ Resektion () total () subtotal () Datum: _____
OP-Komplikationen	Nachblutungen () lokale Infektionen ()
Bildgebung initial	CT () MRT () FET-PET () andere: _____
Bildgebung post OP	CT () MRT () FET-PET () andere: _____
Bildgebung post radiatio	CT () MRT () FET-PET () andere: _____

BESTRAHLUNGSDATEN

Bestrahlung von _____ – bis _____

Latenzzeit von OP bis Bestrahlungsbeginn _____ Tage

Bestrahlungstechnik 3D-CRT () IMRT ()

Dosierungsschema _____

Zielvolumenkonzept KM – MRT + CTV + PTV ()
KM – MRT + Ödemzone + CTV + PTV ()

Bestrahlungsabbruch () Datum _____

Bis dahin erhaltene Dosis _____

Grund Progress () Tod () Radiogene Nebenwirkung ()

Medikamente Antikonvulsiva _____

Steroide _____

Chemotherapie simultan () postradiogen () keine ()

Abbruch der Chemotherapie () Datum _____

Grund Blutbildveränderung () Therapieunverträglichkeit ()

Andere: _____

Nach Bestrahlung Tumorfrei () Resttumor vorhanden ()

Datum der Diagnose _____

Diagnosestellung CT () MRT () PET ()

REZIDIVANALYSE

Rezidiv () Datum _____

Rezidivfreies Intervall _____ Monate

Diagnosestellung PET/CT () CT () MRT ()

Biopsie () Datum _____

Rezidivlokalisierung
Im Tumorgebiet ()
Im Tumorgebiet + KM - MRT ()
Im Tumorgebiet + Ödemzone ()
PET Tumorgebiet ()
Andere _____

Tumorgroße _____

Tumorzvolumen _____

Rezidivtherapie Resektion () Re-Bestrahlung () Chemotherapie ()
Chemotherapeutikum _____

Dosierungsschema _____

Technik 3D () IMRT ()

Nach Rezidivtherapie Tumorfrei () Resttumor vorhanden ()

FOLLOW UP

Datum letzter Kontakt _____

Status Tumorfrei () Resttumor vorhanden ()

Tod ja () nein ()

Sterbedatum _____

Todesursache _____

Zensiert ja () nein ()

Zensurgrund Lost of follow up ()
Andere _____

Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und die Möglichkeit, diese Arbeit im Institut für Strahlentherapie und Radioonkologie durchführen zu können. Gleichmaßen möchte ich mich auch für die umfassende wissenschaftliche Betreuung und die Unterstützung bei ihm bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir auf meinem Lebensweg immer zur Seite standen. Für die stets geduldige Motivierung und den Rückhalt möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.