



Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. St. E. Combs)

**Kontrollrate und Toxizität bei stereotaktischer Zweitbestrahlung von
höhergradig-malignen Hirntumoren**

Philipp Stephan Gross

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. M. Molls
2. Prof. Dr. St. E. Combs

Die Dissertation wurde am 30.06.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung	3
A) Höhergradige Gliome: Pathogenese, Epidemiologie, klinischer Verlauf	3
B) Höhergradige Gliome: Bildgebende Diagnostik.....	5
C) Behandlungsstrategien.....	8
a) Primäre Therapie maligner Gliome.....	9
b) Therapie beim Rezidiv	14
2) Zielsetzung	16
3) Patienten und Methoden	17
A) Patienten	17
B) Stereotaktische Fraktionierte Strahlentherapie	17
C) Quellen, erfasste Parameter und statistische Auswertung.....	17
a) Erhebung von Daten.....	18
b) Überleben	18
c) Analyse von Dosisverteilungen in Risikostrukturen an Hand von Dosis-Volumen-Histogrammen und Äquivalenzdosen.....	20
4) Ergebnisse	26
A) Krankheitsverlauf.....	26
a) Verlauf nach primärer Diagnose eines höhergradigen Hirntumors	26
b) Verlauf nach Re-Strahlentherapie mittels SFS.....	35
B) Strahlungsdosen an den Tumoren und Risikostrukturen des Gehirns	52
a) Hirnstamm	56
b) Chiasma opticum.....	57
c) Nervus opticus rechts	59
d) Nervus opticus links.....	60
5) Diskussion	62
A) Vergleichbarkeit des Kollektivs.....	62
B) Rezidiv.....	64
a) Weiteres Überleben im Rezidivfall.....	64
b) Einflussfaktoren	66
C) Dosisverteilung an Risikostrukturen	69
6) Zusammenfassung	72
7) Abbildungsverzeichnis	73
8) Tabellenverzeichnis	74
9) Abkürzungsverzeichnis	75
10) Literaturverzeichnis	76
11) Danksagung	80

1) Einleitung

A) Höhergradige Gliome: Pathogenese, Epidemiologie, klinischer Verlauf

Gliazellen und Neurone bilden jeweils etwa zur Hälfte das Gehirnvolumen. Während die Neurone über elektrische Impulse die eigentliche Aufgabe des Gehirns übernehmen, dienen ihnen dabei die Gliazellen als Isolations- und Stützgewebe, halten die Homöostase aufrecht und regeln die Versorgung mit Nährstoffen. Den größten Anteil der Gliazellen machen dabei die Astrozyten aus. Sie übernehmen hauptsächlich die Regulation des Flüssigkeits- und Kaliumhaushalts, welche für eine ungestörte elektrische Leitfähigkeit entscheidend sind.

Bei Entartung eines Astrozyten entsteht ein Astrozytom. Da Astrozyten im Zentralnervensystem (ZNS) ubiquitär vorhanden sind, können Astrozytome auch an jeder Stelle des ZNS entstehen. Es zeigt sich jedoch ein gehäuftes Auftreten im Großhirn.

Das Astrozytom wird je nach Malignität in vier WHO-Grade unterteilt. Die niedrigmalignen Grade I (Synonym: pilozytisches Astrozytom) und II (Synonym: diffuses Astrozytom) weisen mikroskopisch eine geringe Zelldichte, vereinzelte Mitosen, verhältnismäßig geringe Gefäßeinsprossung und eine hohe Fasermasse auf. Bei Grad III und IV Astrozytomen werden häufig ausgeprägte Nekrosen und Verkalkungen beobachtet. Es kommt zur Ausbildung von Zysten und Auftreten von Blutungen. Mikroskopisch zeigen sich eine hohe Zellzahl mit häufigen Mitosen, eingesprossete pathologische Gefäße mit Pseudorosetten sowie Riesenzellen mit Zellpolymorphie [3, 4]. Grad III Astrozytome (AA-°III) werden als „Anaplastische Astrozytome“ oder „Oligoastrozytome“ bezeichnet, das Grad IV Astrozytom als „Glioblastoma multiforme“ (GBM). Dieses stellt die höchstgradig maligne und aggressivste Form eines Astrozytoms

dar und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Die Häufigkeitsverteilung primärer ZNS- und Hirntumore wird in Abbildung 1 dargestellt [2].

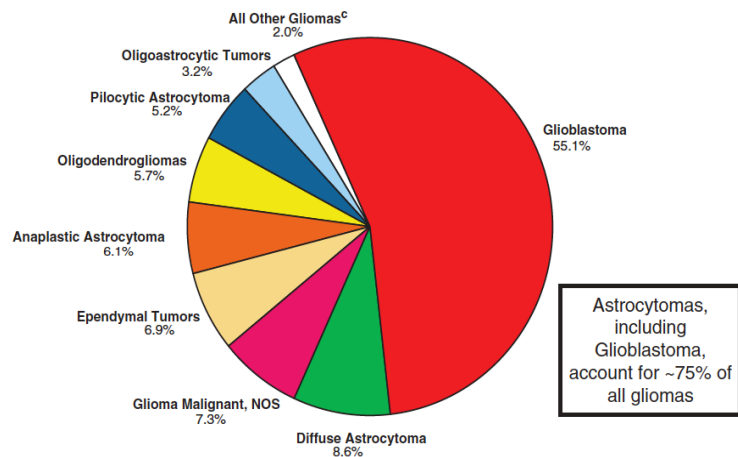


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung primärer Hirntumore (CBTRUS Statistical Report, USA 2008-2012 [2])

Höhergradige Gliome können neu entstehen (primär) oder sich aus niedriggradigeren Vorstufen des Astrozytoms entwickeln (sekundär = sAA-°III und sGBM). Diese sekundäre Form wird tendenziell häufiger bei jüngeren Patienten beobachtet und kann zu einem überdurchschnittlichen Gesamtüberleben führen. Das GBM tritt fast ausschließlich sporadisch auf, kann jedoch bei Vorliegen des extrem seltenen Li-Fraumeni- (Mutation des Tumorsuppressorgens 53) oder des Turcot-Syndroms (Mutationen im Tumorsuppressorgen APC und in den Mismatch-Reparatur-Genen hMLH1 und hPMS2) auch familiär gehäuft vorliegen.

Obwohl höhergradige Hirntumore in jedem Alter auftreten können, werden AA-°III in der Regel bei männlichen Patienten zwischen 40 und 60 Jahren, und das GBM bei 60- bis 70-jährigen Patienten diagnostiziert. Gemeinsam sind sie mit 60-90% (je nach Altersstufe) aller primären Hirntumore am häufigsten und treten bevorzugt bei Männern auf. Die Inzidenz liegt in etwa bei 3-5 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr [2]. Neben dem Alter, dem Geschlecht und der Ethnie gilt eine zurückliegende Hirnbestrahlung (ionisierende Strahlung) als gesicherter Risikofaktor [5, 6]. Die Meinungen bezüglich der Risikobewertung elektromagnetischer Strahlung (Mobilfunk, Radar) sind widersprüchlich. Als protektiv wird das Vorliegen von Allergien, Asthma, Autoimmunerkrankungen sowie bestimmter viraler Infektionen wie auch die Einnahme von Nicht-steroidalen Antirheumatika, eine Hormontherapie sowie eine gezielte Einnahme von Antioxidantien diskutiert [7].

Die Symptomatik ist sehr heterogen. Einige Patienten entwickeln zunächst unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, mentale Veränderungen, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsstörungen. Diese können auf den durch das expansive Wachstum des Tumors steigenden Hirndruck zurückgeführt werden. Vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung vergehen teilweise mehrere Monate, in denen sich die Symptome langsam steigern. Im Gegensatz dazu zeigen manche Patienten plötzlich auftretende akute neurologische Symptome in Form von Hirnnervenausfällen mit Sehstörungen, Sprachstörungen, Hemiparesen und Hemihypästhesie oder je nach Lokalisation und Größe des Tumors auch generalisierte epileptische Anfälle. Bei plötzlich auftretenden Symptomen sollte auch eine Tumoreinblutung in Erwägung gezogen werden.

B) Höhergradige Gliome: Bildgebende Diagnostik

Bei Auftreten von unklarem Kopfschmerz oder zentralen neurologischen Ausfallserscheinungen ist eine sofortige neuroradiologische Diagnostik indiziert. Zur Anwendung kommen die Kontrastmittel-unterstützten bildgebenden Verfahren Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Dabei ist im Notfall die CT-Schnittbilddiagnostik meist schneller und universell verfügbar. Sie hat jedoch eine geringere Auflösung und einen geringeren Gewebekontrast und stellt damit die ungenauere Alternative dar.

Bei der Strahlentherapie-Planung wird auf Basis der Dichteverteilungen der CT-Aufnahme (HU: Hounsfield Units) die Verteilung der zu applizierenden Strahlendosis berechnet. Abbildung 2 zeigt ein CT-Schnittbild eines großen, raumfordernden Prozesses in der hinteren Schädelgrube. Das Ventrikelsystem ist durch das Tumorwachstum verdrängt.

Das MRT ist durch den höheren Gewebekontrast und frei wählbare Raumebenen das diagnostische Mittel der Wahl. Es ermöglicht weitgehend präzise Differentialdiagnosen [4]. Beim Vergleich von CT- versus MRT-Aufnahmen definierten Tumorgößen im Rahmen von Studien, ergab sich mittels MRT-Diagnostik regelhaft ein größeres und mit den tatsächlichen histologischen Ausmaßen des Tumors zutreffender korrelierendes Tumolvolumen [8]. Zur Standard Bildgebung zählen deshalb mindestens eine native T1-gewichtete Sequenz (Abb. 3), mehrere T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (Abb. 4) sowie eine T2-gewichtete Sequenz (Abb.5), meist in axialer Schnittebene [9]. Höhergradige Hirntumore stellen sich im Kontrastmittel-MRT in T1-Wichtung als randständige, Kontrastmittelaufnehmende raumfordernde Prozesse (hyperintens) mit nekrotischem Zentrum (hypointens) dar, welche durch regressive Veränderungen eine inhomogene Struktur aufweisen [4, 10]. Die Abbildungen 3-5 zeigen exemplarisch einen deutlich raumfordernden Prozess des mittleren parietalen Bereichs mit Verlagerung des Ventrikelsystems und Mittellinienshift. Charakteristisch ist in der T2-Wichtung ein oft ausgedehntes perifokales Ödem, welches in der T1-Wichtung hypodens erscheint [11]. Das Ödem trägt wesentlich zur Volumenzunahme des betroffenen Hirnareals und damit zur neurologischen Progredienz bei.

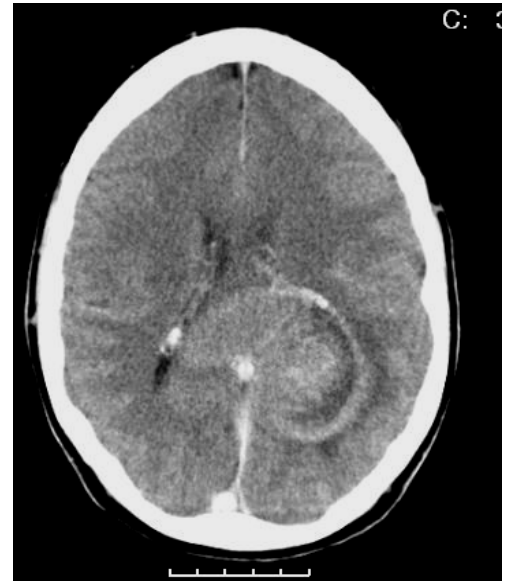


Abb. 2: unscharfe zentrale Raumforderung im CT

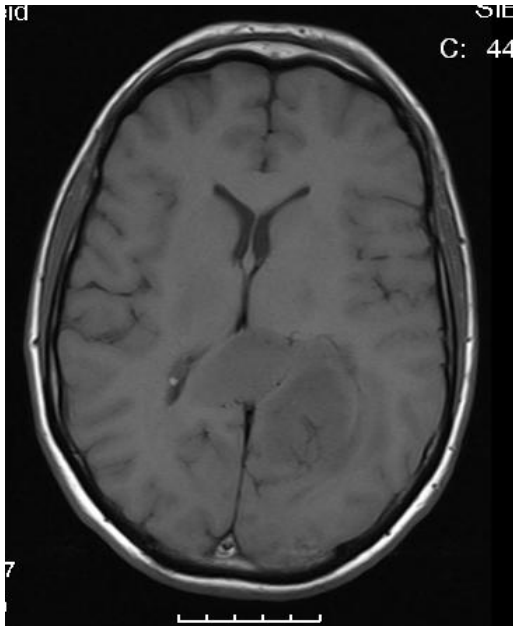


Abb. 3: scharfe Tumorabgrenzung im MRT-T1 nativ

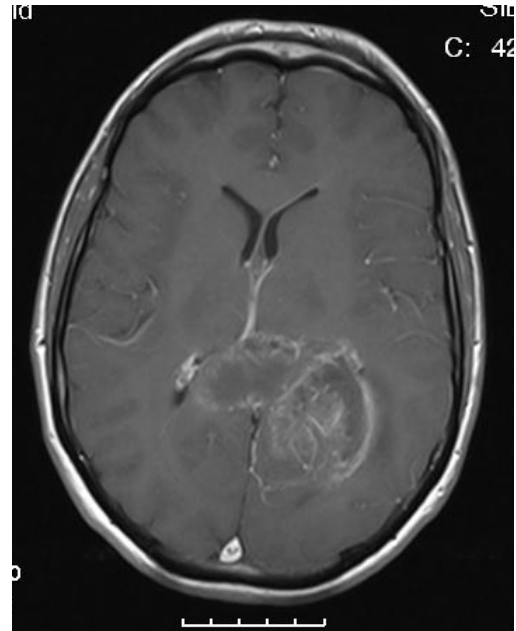


Abb. 4: randständige Kontrastmittelaufnahme im MRT-T1 mit Kontrastmittelapplikation

Besonders bei der Detektion kleinerer perifokaler Ödeme zeigt sich die diagnostische Überlegenheit der Magnetresonanztomographie, da diese in der flüssigkeitssensiblen T2-Wichtung präzise zur Darstellung kommen. In Abbildung 5 ist der große raumfordernde Prozess mit umgebendem perifokalem Ödem zu erkennen. Während der Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme des betreffenden Areals meist nur Rückschlüsse auf die eigentliche Tumormasse ohne Berücksichtigung des bereits histologisch infiltrierten Parenchyms erlaubt, kann durch den Nachweis einer Hypodensität in T2-Wichtung auch das mit Tumorzellen infiltrierte umliegende Gewebe detektiert werden. Das MRT-Bild stimmt somit exakter mit der tatsächlichen Tumorausdehnung überein [8]. Mittels MRT-Bildgebung können bereits frühe Stadien eines Tumors ohne vorherige pathologische Veränderung der Blut-Hirn-Schranke detektiert werden.

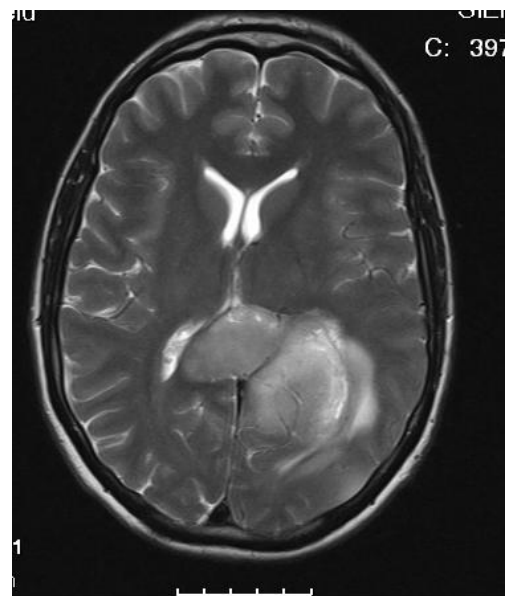


Abb. 5: großes perifokales Ödem in MRT-T2

Eine Affektion der Blut-Hirn-Schranke entsteht durch eine vom Tumorgewebe mittels Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen angeregte verstärkte pathologische Vaskularisierung des Tumors. Die neuen Gefäße besitzen eine verstärkte Permeabilität. Durch die Gabe von Kontrastmittel, welches aus den veränderten Gefäßen auszutreten vermag, kann ein Tumor detektiert und die Tumorgöße abgeschätzt werden. Eine Kontrastierung nach Kontrastmittelinjektion ist daher als ein indirekter Indikator für die tumorspezifische Angiogenese zu werten [3]. Eine pathologische Vaskularisierung kann auch mittels Angiogramm nachgewiesen werden. Ein Fehlen kontrastmittelaufnehmender Areale darf jedoch nicht als Ausschlussdiagnose verstanden werden, da auch ohne einen entsprechenden Nachweis ein höhergradiger Hirntumor vorliegen kann. Auch können vom Ausmaß der Kontrastmittelaufnahme keine Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten gezogen werden.

Bei Schwierigkeiten in der Differenzierung von tumorösem und nicht-tumorösem Gewebe bietet die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zusätzlichen Nutzen, da sie bereits kleine Tumorherde auf Grund ihres erhöhten Stoffwechselumsatzes lokalisierbar macht. Große Tumorherde stellen sich, wie in Abbildung 6 exemplarisch veranschaulicht, als große, unscharf begrenzte, hyperintense raumfordernde Strukturen mit ggf. zentraler Tumornekrose dar. Zusätzlich ermöglicht die PET eine Abschätzung des Differenzierungsgrades des Tumors („Grading“). Es konnte gezeigt werden, dass der Differenzierungsgrad von Hirntumoren mit der Aufnahme von ^{18}F -Fluor-Desoxyglucose (FDG) korreliert [4]. Die nachträgliche Fusion von MRT- und PET-Bildern ermöglicht derzeit die präziseste und sensitivste Darstellung. Insbesondere bei Rezidiven kann die PET bei der Differenzierung von Operationshöhle, Narbengewebe, Nekrose und Rezidivtumor nützlich sein. Dass eine Strahlentherapie von Glioblastomrezidiven, deren Planung zusätzlich auf PET-CT Befunden basiert, zu einem besseren klinischen Ergebnis führt, konnte Grosu 2005 zeigen [4].

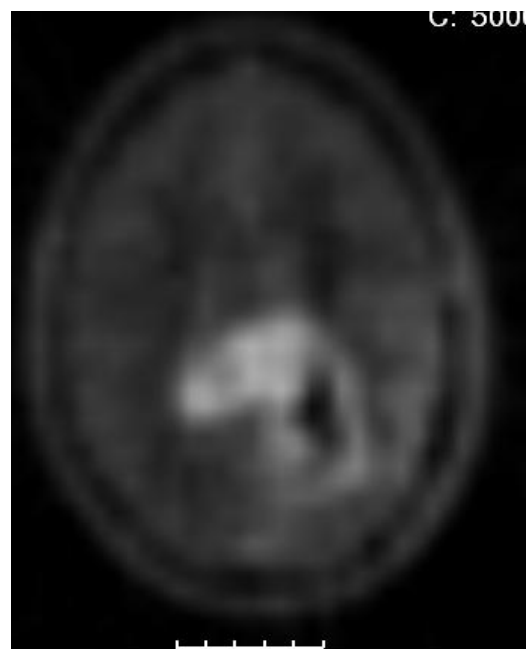


Abb. 6: großer hyperintenser Herd im PET-CT

C) Behandlungsstrategien

Zum aktuellen Zeitpunkt ist speziell beim Glioblastom keine der verfügbaren Therapieoptionen als kurativ zu bewerten, jedoch kann durch optimale Therapiekombinationen und Sequenzen eine lebensverlängernde Wirkung erzielt werden. Eine Tumorkontrolle lässt sich derzeit jedoch nicht dauerhaft erreichen, sodass es in nahezu allen Fällen zu fortschreitenden neurologischen Ausfällen und letztlich zum Tod des Patienten kommt. Die Entwicklung neuer verbesserter Therapieverfahren hat daher hohe Priorität. Etablierte Therapieverfahren sind derzeit die operative Resektion wie auch die Strahlen- und Chemotherapie [9].

Auch die symptomatische Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität hat bei der Behandlung von Patienten mit höhergradigen Gliomen einen hohen Stellenwert. Ursache der neurologischen Symptome ist meist die Ausbildung eines den Tumor umgebenden Hirnödems, infolgedessen primär intaktes umgebendes Hirngewebe durch eine Hirndruckerhöhung sekundär geschädigt wird. In der Folge kommt es zu einer Symptomprogredienz und zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten. Eine Steroidtherapie wirkt der Ödementstehung entgegen und ist daher ein häufiger Bestandteil der symptomatischen Therapie höhergradiger Gliome. Eine Indikation zur Steroidapplikation besteht insbesondere bei neurologischen Ausfällen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils hochdosierter Steroide sollte die Indikation jedoch laufend geprüft und die Therapiedosen möglichst im Verlauf reduziert werden. Bei nur geringen Symptomen oder bestehenden Kontraindikationen zur Corticosteroidgabe kann gegebenenfalls ein Therapieversuch mit Weihrauchpräparaten (Hauptbestandteil: Boswelliasäure) oder Glycerin unternommen werden. Bei akuten Hirndruckzeichen kann eine intensivmedizinische Stabilisierung mit Applikation von Osmodiuretika (z.B. Mannitol) notwendig werden.

a) Primäre Therapie maligner Gliome

CHIRURGISCHE THERAPIE

Die initiale Therapie höhergradiger Gliome besteht im Versuch, den Tumor makroskopisch möglichst komplett zu resezieren. Der Einfluss des Ausmaßes der damit verbundenen Zytoreduktion des Tumors auf die Prognose des Patienten konnte mehrfach gezeigt werden [12, 13]. Aufgrund der Schwere des Eingriffes und unter Berücksichtigung der individuellen Lokalisation des Tumorareals ist eine sinnvolle Tumorresektion nur bei einem Teil der Patienten durchführbar. Die Indikation zur operativen Therapie sollte auch unter Berücksichtigung der perioperativen Mortalität gestellt werden. Eine Biopsie zur eindeutigen histologischen Diagnosesicherung sollte bei Inoperabilität stets erfolgen.

STRAHLENTHERAPIE

Eine weitere Säule der Gliomtherapie besteht in der perkutanen Strahlentherapie. Zur Therapieplanung wird mittels Fusion von MRT- und CT-Aufnahmen das kontrastmittelaufnehmende Areal als „Tumorzellen“ (*gross tumor volume* = *GTV*) definiert und eingezeichnet. Hierfür wurde im Vorfeld eine exakt reproduzierbare Lagerung mittels individueller Gesichtsmasken gewährleistet. Zum *GTV* wird ein circa 2 cm großer Sicherheitssaum addiert, welcher sich aus dem Lokalrezidivrisiko aufgrund histologisch nachweisbarer Tumorzellen in der unmittelbaren Umgebung der makroskopischen Tumormasse ergibt. Dieses definiert das „klinische Zielvolumen“ (*clinical target volume* = *CTV*). Mit anderen Worten: das *CTV* entspricht dem in der Bildgebung sichtbaren makroskopischen Tumor plus einem Saum von 2 cm mit angenommener mikroskopischer Tumorausdehnung. Zur Berücksichtigung der Lagerungsungenauigkeiten der einzelnen Strahlenfraktionen (*set-up*) werden zum *CTV* weitere 1-3 mm hinzuaddiert, wodurch sich letztlich das „Bestrahlungszielvolumen“ (*planning target volume* = *PTV*) ergibt (siehe Abbildung 7).

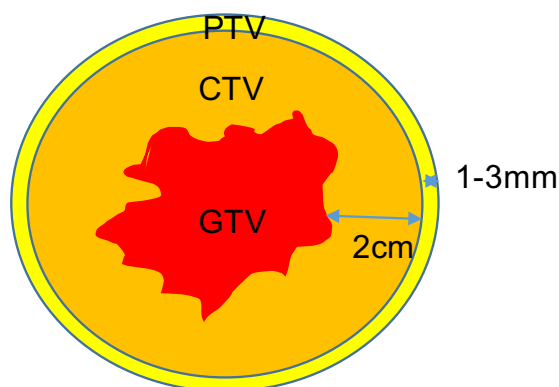


Abb. 7: Schematische Darstellung von Volumendefinitionen bei Bestrahlungsplanung

Im Anschluss an diese exakte Definition des Bestrahlungszielvolumens wird unter Beachtung der jeweiligen Dichteverhältnisse in den CT-Aufnahmen der Bestrahlungsplan erstellt. Ziel ist eine größtmögliche Dosiskonzentration der ionisierenden Röntgenstrahlung auf das Tumorumfang (PTV) unter bestmöglicher Schonung der umgebenden strahlenempfindlichen Strukturen („Risikoorgane“). Dieses wird durch eine dreidimensionale Therapie mit Strahlungsabgabe aus unterschiedlichen Richtungen erreicht. Abbildung 8 zeigt exemplarisch einen Bestrahlungsplan eines Tumors mit spezifischer Dosisverteilung und Sicherheitssaum (rote Linie) als sogenannte „Color wash“-Darstellung. Die blaue Farbgebung entspricht einer effektiven Strahlendosis von ca. 60 Gy, die türkise Farbgebung von ca. 65 Gy und die rötliche Farbgebung von ca. 72 Gy.

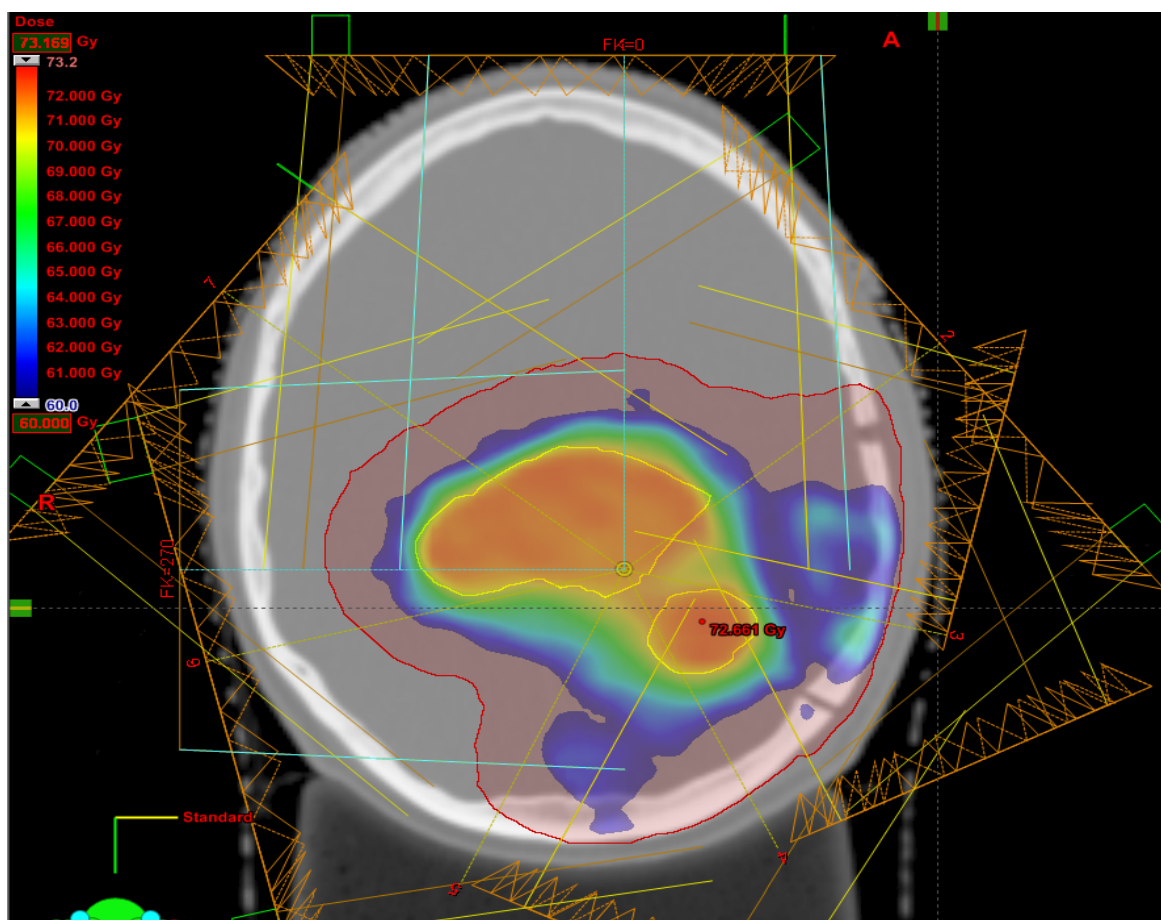


Abb. 8: Bestrahlungsplan

Auf Grundlage des Bestrahlungsplanes erfolgt die Strahlentherapie z.B. in Form der Stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFS), siehe Kapitel 3B.

Als Grundlage für die Zieldosis dient u.a. die Auswertung von Walker et al. von 1979. Diese zeigte erstmals eine direkte Dosisabhängigkeit des medianen Gesamtüberlebens im Dosisbereich von 50 bis 60 Gray (Gy). Postoperative Patienten ohne adjuvante Strahlentherapie lebten in dieser Auswertung 18 Wochen. Patienten mit einer adjuvanten

Strahlentherapie von 50 Gy Gesamtdosis zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 28 Wochen, bei von 55 Gy betrug dieses 36 Wochen und bei einer Gesamtdosis von 60 Gy stieg das Gesamtüberleben auf 42 Wochen.

Salazar et al. [14] zeigte 1976 zusätzlich einen Vorteil einer weiteren Dosiserhöhung auf 70 bis 80 Gy auf das mediane Überleben von Astrozytom-Grad III und GBM-Patienten. Es konnte eine Verbesserung des 1-Jahres-Überleben von Astrozytom-Grad III-Patienten von 46 % (32 von 70 Patienten) auf 64 % (14 von 22 Patienten) wie auch des medianen Langzeitüberlebens von GBM-Patienten von 34 auf 50 Wochen (34 Standarddosis-Patienten, 22 Hochdosis-Patienten) gezeigt werden. 2 Jahre nach Therapie konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben mehr nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnte eine größere Studie mit 280 Patienten 1992 keinen signifikanten Überlebensvorteil einer erhöhten Strahlendosis von 80 Gy belegen [15]. Auch aktuellere Studien zum Effekt einer erhöhten Strahlendosis ergeben ein heterogenes Gesamtbild (siehe Tab.1). Tsien et al. zeigten beispielsweise 2009 in 209 Patienten ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben nach Applikation von 84 Gy versus 66 Gy Gesamtdosis (19,3 Monate vs 11,6 Monate) bei guter Verträglichkeit [16]. Baumert et al. konnten 2003 an 17 Patienten belegen, dass auch ein nachträglicher Boost von 4 x 5 Gy (= 20 Gy) auf die Tumorregion nach vorheriger Standardtherapie mit 60 Gy zu einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben führte [17].

Autor	Pat.	Intervention	Ergebnis
Selker et al., 2002 [18]	133	60Gy + [125] I Boost vs. 60 Gy	Medianes Überleben um 10 Wochen verlängert, nicht signifikant
Baumert et al., 2003 [17]	17	60 + 4 x 5 Gy vs. 60 Gy	Signifikant verbessertes PFS gegenüber Vergleichsgruppe
Souhami et al., 2004 [19]	203	60 Gy + 15-24 Gy Boost vs. 60 Gy	Überleben, Toxizität gleich
Iuchi et al., 2006 [20]	25	32/4 – 40/5 – 68/8,5 Gy IMRT vs. 60 Gy	Signifikant verbessertes PFS gegenüber Vergleichsgruppe
Cardinale et al., 2006 [21]	76	50 Gy + 4 x 5-7 Gy vs. 60 Gy	Kein Vorteil verglichen mit RTOG-Datenbank
Tsien et al., 2009 [16]	209	66 vs. 72 vs. 78 vs. 84 Gy	vergleichbare Grad 3/4-Toxizität, PFS und Überleben sign. verbessert

Tab. 1: Übersicht zu Studien mit Dosisescalation; PFS = progression-free survival

Aufgrund der heterogenen Studienlage und der z.T. erhöhten Toxizität einer Hochdosis-Strahlentherapie besteht der Standard gemäß der aktuellen Leitlinie für Gliome aus einer Strahlentherapie möglichst 54-60 Gy à 1,8-2,0 Gy Einzeldosis pro Fraktion [1]. Eine Dosisescalation wird nicht empfohlen. Dies bedeutet ca. 30 Einzelfraktionen und somit eine ca. 6-wöchige Therapie. Diese führt zu einer durchschnittlichen Lebensverlängerung um ca. 6 Monate. In palliativen Situationen können verkürzte Schemen erwogen werden, z.B. 30-45 Gy à 3Gy Einzeldosis [1].

CHEMOTHERAPIE

Die dritte Säule der primären Therapie höhergradiger Hirntumore besteht in einer systemischen Chemotherapie. Eine solche ist jedoch nur bei ausreichender Leber- und Nierenfunktion sowie gutem pulmonalen und kardialen Zustand möglich. Die Therapieschemata der vergangenen Jahrzehnte beinhalteten in verschiedenen Kombinationen Carboplatin, Nimustin (ACNU), Carmustin (BCNU), Lomustin (CCNU), das Kombinationsschema PCV (Prednisolon, Carmustin, Vincristin) oder Temozolomid (TMZ). Insbesondere bei Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten prothrombotischer Thrombo- und Leukozytopenien, welche einen Abbruch der Therapie notwendig machen können. Für Carmustin (BCNU / Gliadel) ist ein gehäuftes Auftreten von Lungenfibrosen belegt.

Eine alleinige postoperative Chemotherapie ohne begleitende Strahlentherapie führt trotz der Inkaufnahme relativ starker Nebenwirkungen nur zu einer sehr geringen Verbesserung des Langzeitüberlebens [22-24].

Im Rahmen einer Kombinationstherapie als Radiochemotherapie konnte eventuell auf Grund synergistischer Effekte eine ausreichend signifikante Verbesserung des medianen Überlebens gezeigt werden, sodass eine Chemotherapie in der Behandlung höhergradiger Hirntumore regelhaft zur Anwendung kommt [25]. Aufgrund der Nebenwirkungen wie z.B. einer gesteigerten Infektanfälligkeit ist eine zusätzliche Chemotherapie insbesondere eine Option für jüngere Patienten mit einem Karnofsky-Index von >70. Während die Kombination der chirurgischen Therapie mit einer adjuvanten Strahlentherapie bei Walker et al. zu einem medianen Langzeitüberleben von 9 bis 12 Monaten führte, konnte dieses durch Addition einer Chemotherapie mit ACNU/VM26 auf 16,5 Monate verlängert werden [26-28]. Auch Combs et al. konnten 2005 eine Steigerung des medianen Überlebens von 12,1 auf 14,6 Monate und eine Verbesserung der 2-Jahres-Überlebensrate von 10,4% auf 26,5% durch Addition von Temozolomid zur adjuvanten Strahlentherapie belegen [29]. In Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass hierbei insbesondere Patienten mit einer Methylierung des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens eine deutliche Prognoseverbesserung aufwiesen [30]. Die Methylierung der Promotorregion dieses DNA-Reparaturenzyms führt zu dessen Funktionsunfähigkeit, sodass die durch das Chemotherapeutikum Temozolomid induzierten Alkylierungen nicht mehr repariert werden können.

AKTUELLES THERAPIESCHEMA HOCHMALIGNER GLIOME

Auf Grundlage der internationalen Forschungsergebnisse besteht die derzeitige Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Neurologie prinzipiell in einer Kombinationstherapie aus chirurgischer Therapie und adjuvanter Radiochemotherapie (siehe Abbildung 9, [9]).

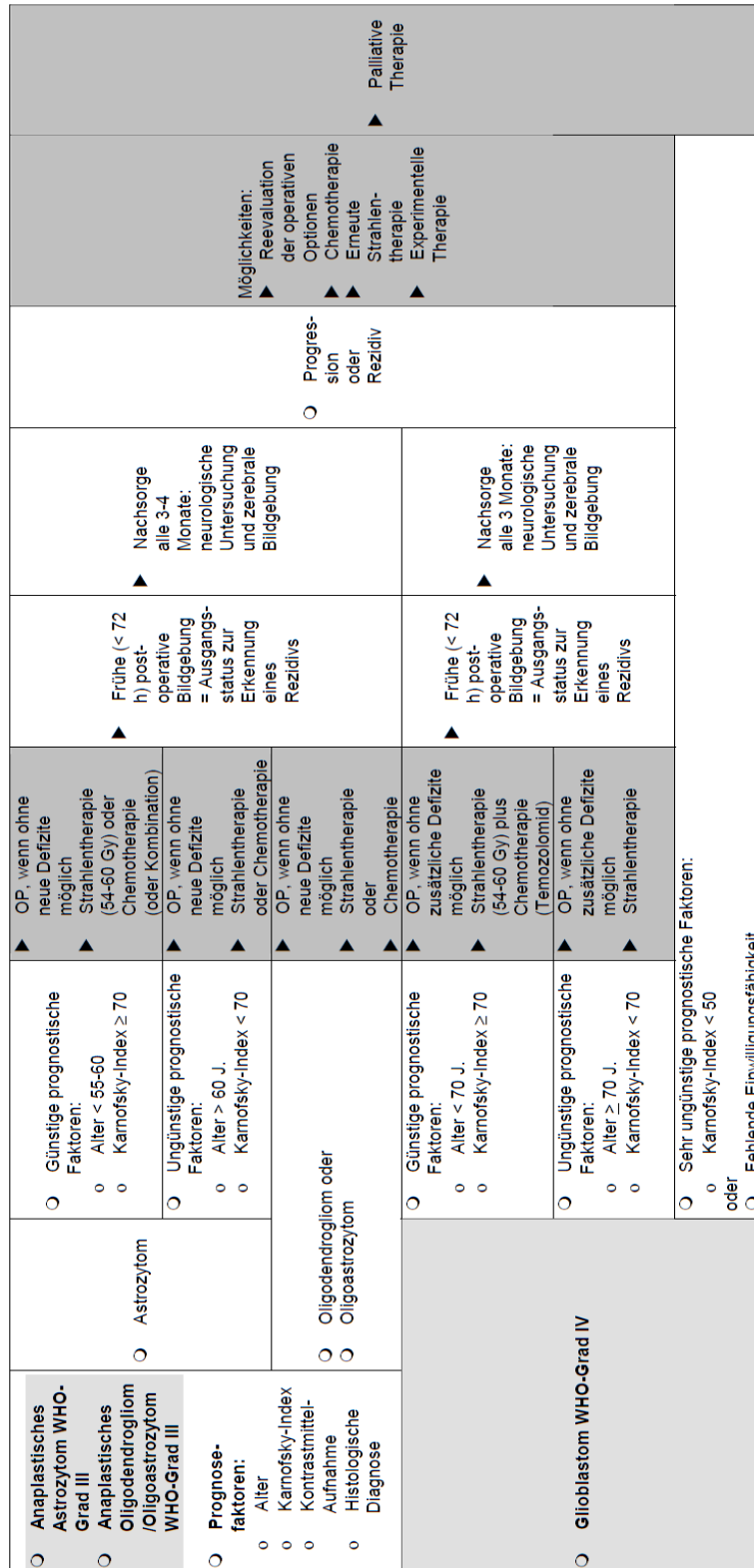


Abb. 9: Flussdiagramm für die Behandlung höhergradig-maligner Hirntumore [1].

b) Therapie beim Rezidiv

Bei Auftreten eines Tumorrezidivs wird nach Abwägung der jeweiligen individuellen Befundkonstellation erneut eine der drei Therapieformen oder eine Kombination angewandt. Bisher konnte bei der Rezidivtherapie für keine der drei Therapieformen einzeln oder in beliebiger Kombination ein eindeutiger Vorteil belegt werden [31].

Die Wirksamkeit einer Re-Operation konnte bereits vor Jahren in Studien bestätigt werden [32, 33] und kann bei hinsichtlich Tumorlokalisierung und Morbidität für eine chirurgische Therapie geeigneten Patienten zu einer Lebensverlängerung führen.

Auch eine erneute Chemotherapie hat in der Rezidivtherapie einen Stellenwert. Es konnte eine Abnahme der Progressionsraten nach erneuter Chemotherapie gezeigt werden [34]. So verlängerte sich in einer Metaanalyse mehrerer entsprechender Phase-II-Studien das mittlere progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten von 15% auf 21% [35]. Derzeit kommt in der Rezidivtherapie überwiegend das Chemotherapeutikum Temozolomid zum Einsatz, wodurch in einer aktuellen Studie mit 54 Patienten ein progressionsfreies Überleben von 18 Wochen und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 28% bei guter Verträglichkeit erzielt werden konnten [36].

Grundsätzlich ist auch eine erneute Strahlentherapie eine mögliche Therapieform bei Rezidiven. Sie ist jedoch durch die bereits primär applizierte Gesamtdosis und insbesondere durch die bereits applizierte Strahlendosis im Bereich der Risikoorgane des Gehirns limitiert. Moderne stereotaktische Strahlentherapietechniken ermöglichen heute jedoch in vielen Fällen eine erneute und effektive Therapie [37].

Eine erneute Strahlentherapie höhergradiger Hirntumore kann entweder in Form einer invasiven und deshalb nur bei einem entsprechend selektierten Patientenanteil durchführbaren Brachytherapie [38] oder als externe stereotaktische Strahlentherapie erfolgen. Die externe stereotaktische Strahlentherapie kommt als Radiochirurgie (RC) oder stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS) zur Anwendung. Im Unterschied zur bereits beschriebenen SFS wird bei einer RC nur einmalig eine hohe Einzeldosis (ca. 15- 20Gy) appliziert. Durch eine gezielte Bestrahlung aus verschiedenen Richtungen kann bei einer stereotaktischen Strahlentherapie eine größtmögliche Schonung der Risikoorgane und des gesunden Hirngewebes erfolgen [39]. Im Vergleich zur SFS wird die RC überwiegend bei kleineren Läsionen mit einem Planungsvolumen von ca. 10ml eingesetzt [40] und erzielt hierbei einen guten Behandlungserfolg [41, 42]. Die Sicherheit und Effektivität der RC als erfolgreiche Therapie im Rezidivfall wurden in mehreren großen Studien bestätigt [40, 43].

Dagegen wird bei der SFS wiederholt mit geringeren Einzeldosen von 2,5 bis 6 Gy in 6 bis 12 Fraktionen behandelt. Mehrere Studien belegen die hohe Effektivität dieses Verfahrens sowohl bei der Therapie niedriggradiger [44] als auch hochgradiger Gliomen [37, 45].

Abbildung 10 zeigt mittels MRT-Aufnahmen exemplarisch den bildmorphologischen Erfolg einer stereotaktischen Strahlentherapiebehandlung eines Glioblastoms. Nach einer initialen neurochirurgischen Tumorresektion parietal im Juli 2004 mit postoperativer Strahlentherapie mit 59,4 Gy à 1,8 Gy war zunächst eine anschließende Chemotherapie mit Temozolomid erfolgt. Bei Nachweis eines inoperablen Rezidivs kaudal des Primarius im Februar 2005 erfolgte eine Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS) mit 30 Gy Gesamtdosis à 5 Gy Einzeldosis, gefolgt von Temozolomid. Die Abbildung 10 zeigt einen großen zentralen und damit inoperablen Tumor im linken Bild mit Verdrängung des Ventrikelsystems. Nach der Behandlung (rechtes Bild) zeigt dieser einen deutlichen Größenregress und eine inhomogene Binnenstruktur (Nekrose). Das Ventrikelsystem ist in der Folge weniger beeinträchtigt.

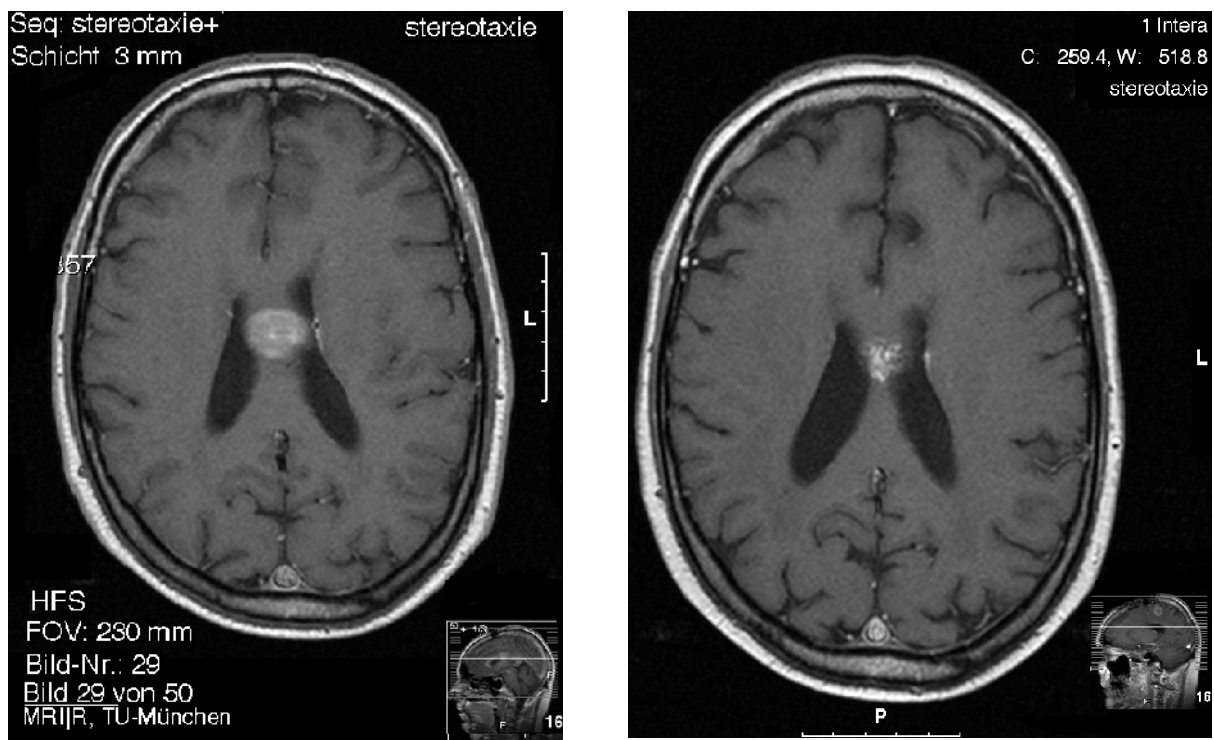


Abb. 10: Therapieerfolg der Strahlentherapie

2) Zielsetzung

Die optimale Therapie für Patienten mit Rezidiven maligner Hirntumore ist bisher ungeklärt. Als mögliche Therapien stehen Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und experimentelle Verfahren zur Auswahl. Die erneute Strahlentherapie ist grundsätzlich als effektive Methode belegt, jedoch unterscheiden sich die bisherigen Studien stark in den jeweiligen Dosierungen und der Definition der Zielvolumina, wodurch eine Generalisierung der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich erscheint.

Diese retrospektive Analyse hatte zum Ziel, die Effektivität einer zweiten Strahlentherapie sowie die dabei aufgetretene Rate an schweren Nebenwirkungen in einem 48 Patienten umfassenden Kollektiv der Klinik für Strahlentherapie am Standort Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität zu analysieren. Die Patienten waren im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2008 mit einer stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie behandelt worden.

Dabei wurden unterschiedliche Faktoren auf ihren Einfluss hinsichtlich Überleben der Patienten und Krankheitsprogression zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht.

Zum Zeitpunkt der „Primärdiagnose eines höhergradigen Hirntumors“ wurden ausgewertet:

- Alter des Patienten
- Histologischer Schweregrad des Tumors
- Planungsvolumen der Strahlentherapie (PTV)

Zum Zeitpunkt der erneuten Strahlentherapie mittels stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie wurden ausgewertet:

- Alter des Patienten
- Histologischer Schweregrad des Tumors
- Dauer bis zum Auftritt des Rezidivs
- Klinischer Allgemeinzustand des Patienten
- Lokalisation des Rezidivs
- Ausmaß eines chirurgischen Eingriffs
- Art der Chemotherapie
- Rezidivgröße
- PET-CT zur Therapieplanung
- Strahlendosis und Fraktionierung

Desweiteren wurde untersucht, ob bei der erneuten Strahlentherapie im Rezidivfall eine Strahlendosis-Nebenwirkungs-Korrelation bestand, welche Rückschlüsse auf eventuelle Dosis-Maximalwerte oder Schwellendosen für eine erhöhte Toxizität erlaubte. Hierbei wurden insbesondere die Strahlendosis im Bereich der Risikostrukturen des Gehirns berücksichtigt: Hirnstamm, Chiasma opticum, linker und rechter Nervus opticus.

3) Patienten und Methoden

A) Patienten

In diese retrospektive Analyse wurden 48 Patienten aufgenommen. Alle Patienten wurden aufgrund eines Rezidiv eines höhermalignen Glioms im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2008 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München nach bereits vorangegangener Strahlentherapie erneut im Sinne einer Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie (SFS) behandelt. Besonderes Augenmerk lag auf dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und den Therapienebenwirkungen der Patienten. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der SFS lag bei 53,2 Jahren [24,0 - 77,2 Jahre]. 25 Patienten waren männlich (52,1 %) und 23 weiblich (47,9%).

B) Stereotaktische Fraktionierte Strahlentherapie

Die Stereotaktische Strahlentherapie ist eine geometrisch hochpräzise, auf stereotaktischen Koordinaten basierende Applikation von Strahlen auf ein räumlich exakt definiertes Zielvolumen. Hierbei unterscheidet man die Stereotaktische Radiochirurgie (SRC) von der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFS) bei denen entweder in einer einzigen Fraktion (SRC) oder in mehreren Fraktionen (SFS) kollimierte Strahlen auf ein stereotaktisch lokalisiertes Target appliziert werden [46]. Bei der konventionellen Strahlentherapie beruht die Schonung von Risikostrukturen elementar auf radiobiologischen Fraktionierungseffekten, also auf der Regeneration der Normalgewebe zwischen den einzelnen Bestrahlungsfractionen. Im Gegensatz hierzu beruht bei der stereotaktischen Strahlentherapie die Schonung von Risikostrukturen im Wesentlichen auf geometrischer Präzision. Dies setzt eine größtmögliche Präzision in der Positionierung der Patienten sowie in der Bestrahlungsplanung und in der Bestrahlungapplikation voraus. Diese Vorgaben werden unter anderem durch hochpräzise Maskensysteme, einen automatisierten Bestrahlungstisch mit 6 Freiheitsgraden sowie durch einen speziellen Linearbeschleuniger (LINAC) erreicht, der sich durch eine schmale Leaf-Breite des Mult-Leaf-Collimators (sogenannter Micro-MLC) auszeichnet.

C) Quellen, erfasste Parameter und statistische Auswertung

a) Erhebung von Daten

Die in diese Analyse eingegangenen Daten lagen zum Analysezeitpunkt bereits vor und wurden aus den elektronischen und papiergebundenen Patientenakten erhoben. Hierbei wurden Angaben in Anamnesebögen, Entlass- und Verlegungsberichte, histologische Befunde, Operationsberichte, Ergebnisse radiologisch-diagnostischer Untersuchungen inklusive MRT, Dokumente der Strahlentherapie-Planung und entsprechende Verlaufsprotokolle, konsiliarische Mitbeurteilungen anderer Fachdisziplinen sowie Dokumente und Akteneinträge aller vorliegenden Nachuntersuchungen herangezogen. Bei zum Zeitpunkt der Analyse lückenhafter Dokumentation wurden detaillierte Informationen von vor- und nachbehandelnden Krankenhäusern, Rehabilitationszentren, Tumorzentren sowie zuweisenden und mitbehandelnden Neurologen, Onkologen und Hausärzten eingeholt. Zudem wurden die erhobenen Daten mit den Daten des Tumorregisters München abgeglichen. Nachsorgetermine 3, 6 und 12 Monate nach SFS beinhalteten eine Anamnese, eine klinische Untersuchung unter Berücksichtigung der individuellen Beschwerdesymptomatik sowie eine kontrastmittelverstärkte MRT-Diagnostik (ggf. zusätzlich PET-CT, SPECT, Szintigraphien oder MRT-Spektroskopien). Hierdurch war eine zuverlässige Erfassung und Dokumentation von Tumorprogression wie auch der Entwicklung neurologischer Defizite gewährleistet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit nach SFS betrug 13,8 Monate [1,8 – 75,1 Monate].

b) Überleben

In diese Analyse gingen das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben jeweils 1) ab primärer Diagnosestellung eines höhergradigen Hirntumors und 2) ab dem Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie mittels Stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFS) ein. Das Gesamtüberleben wurde ein, zwei und drei Jahre nach Erstdiagnose sowie 6, 12 und 18 Monate nach erfolgter Re-Strahlentherapie mittels SFS, das progressionsfreie Überleben 6, 12 und 18 Monate nach Erstdiagnose und 3, 6 und 9 Monate nach SFS ermittelt. In Tabelle 2 sind die unterschiedlichen untersuchten Überlebensparameter detailliert definiert und in Abbildung 11 anhand eines Zeitstrahls graphisch dargestellt.

Überlebensparameter	Definitionen der Zeitspannen des Überlebens
Gesamtüberleben ab primärer Diagnose eines höhergradigen Hirntumors	<u>Beginn:</u> Tag der Erstdiagnose eines höhergradigen Glioms <u>Ende:</u> Todestag bzw. Ende der Beobachtung (10.05.2011) <u>Zusatzinformation:</u> Bei 2 Pat. bestand bei Erstdiagnosestellung ein niedriggradiges Gliom, welches sich im Verlauf zu einem höhergradigen Gliom entwickelte.
Progressionsfreies Überleben ab primärer Diagnose eines höhergradigen Hirntumors	<u>Beginn:</u> Tag der Erstdiagnose eines höhergradigen Glioms <u>Ende:</u> Beginn der Rezidiv-Therapie. <u>Zusatzinformation:</u> 32 der 48 Patienten wurden bei Auftreten des 1. Rezidivs mittels SFS behandelt, 16 Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt nur eine chirurgische oder chemotherapeutische Behandlung und erst später bei weiterer Progression eine SFS.
Gesamtüberleben nach Re-Strahlentherapie (SFS)	<u>Beginn:</u> Tag der 1. Fraktion der Re-Strahlentherapie mit Stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie <u>Ende:</u> Todestag bzw. Ende der Beobachtung (10.05.2011)
Progressionsfreies Überleben nach Re-Strahlentherapie (SFS)	<u>Beginn:</u> Tag der 1. Fraktion der Re-Strahlentherapie mit Stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie <u>Ende:</u> Nachweis einer Progression durch Auftreten progredienter neurologischer Symptome bzw. morphologische Darstellung einer Tumorprogression (MRT-Diagnostik) bzw. Todestag.

Tab. 2: Definition der untersuchten Überlebensparameter

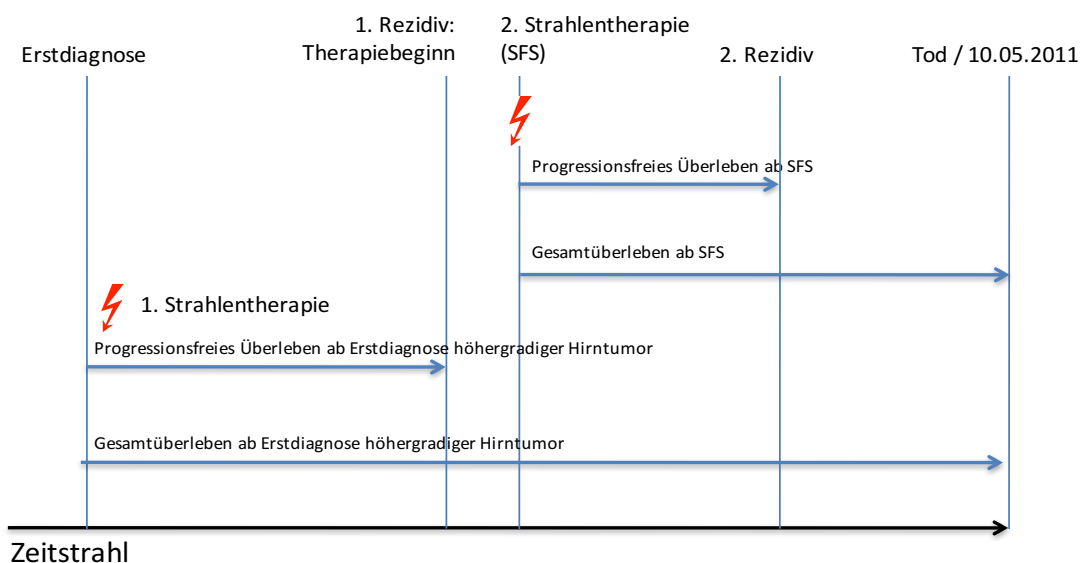


Abb. 11: Zeitstrahl mit Angabe der untersuchten Überlebensparameter (Details s. Tab. 2)

Zusätzlich erfolgten mehrere Subgruppenanalysen, um mögliche Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu beiden Zeitpunkten nachzuweisen. Diese Analysen erfolgten mittels Cox-Regression-Analysen sowie Erstellung von Kaplan-Maier-Kurven im Programm „SPSS Statistics Version 20“ der Firma IBM [47]. Die untersuchten Faktoren waren das Alter, der klinische Allgemeinzustand des Patienten, das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs, der histologische Schweregrad des Tumors, die Art des eingesetzten Chemotherapeutikums, das Tumolvolumen und das Erreichen der Standard-Strahlendosis. Alle Faktoren beziehen sich auf das Zeitfenster der primären Strahlentherapie.

Zum Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie (SFS) wurden die Faktoren Alter und klinischer Allgemeinzustand des Patienten, histologischer Schweregrad des Tumors, Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs seit der primären Therapie, Rezidivlokalisierung, Einhalten des Standard-Bestrahlungsschemas (6x5 Gy), Ausmaß der chirurgischen Therapie vor SFS, Art des eingesetzten Chemotherapeutikums, Größe des Tumorzidivs, Verwendung von PET-CT-Aufnahmen zur Bestrahlungsplanung sowie die Notwendigkeit einer begleitenden Steroidtherapie untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss der applizierten Strahlendosis unter Berücksichtigung der Biologisch effektiven Dosis (BED) und der Fraktionierung bei der SFS analysiert.

c) Analyse von Dosisverteilungen in Risikostrukturen an Hand von Dosis-Volumen-Histogrammen und Äquivalenzdosen

Ziel einer optimalen Strahlentherapie ist die Kombination einer möglichst hohen (tumoriziden) Bestrahlungsdosis im zu bestrahlenden Zielvolumen bzw. Tumorgewebe bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des umliegenden Normalgewebes. Insbesondere die Schonung von strahlungsempfindlichen gesunden Risikostrukturen ist von großer Bedeutung.

Zur Beurteilung der vorausberechneten Dosisverteilung werden Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) verwendet. An Hand von DVHs gewinnt man einen Überblick, ob das zu bestrahlende Tumolvolumen gut erfasst ist und ob Risiko-Strukturen ausreichend geschont sind. DVHs sind Teil der medizinisch-physikalischen Bestrahlungsplanung und werden auf Grundlage der Bildgebung, speziell des individuellen Planungs-CTs, und der berechneten Dosis-Verteilung (Isodosen-Plan) erstellt. Vorab wurden in den einzelnen Schichten des CTs des individuellen Patienten das zu bestrahlende Zielvolumen und die zu schonenden Risikoorgane konturiert. Nach computergestützter Berechnung der Dosisverteilung und Bestrahlungsplanung kann dann die Dosisverteilung in den einzelnen CT Schichten farbcodiert visualisiert (siehe Abbildung 12) oder z.B. kumulativ in Form eines DVHs dargestellt werden.

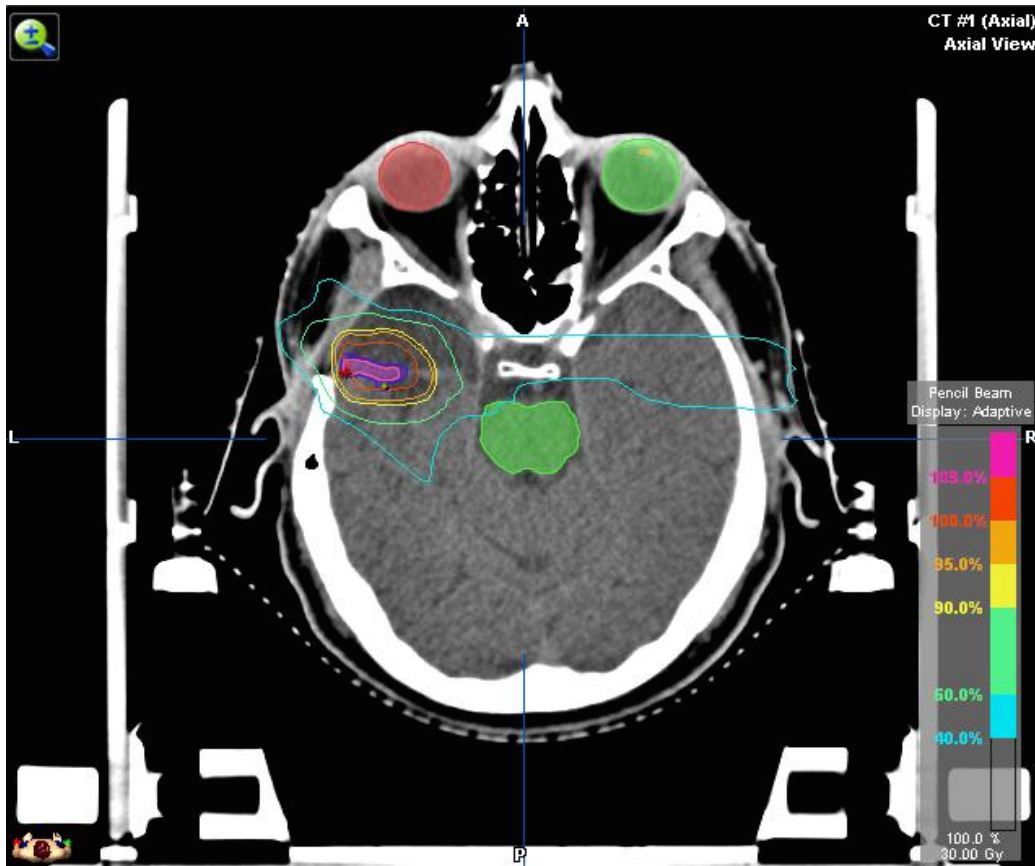


Abb. 12: Dosisverteilung der geplanten Strahlentherapie im CCT

Ein kumulatives DVH ist eine Darstellung, in der das prozentuale Volumen eines konturierten Gesamtvolumens (z.B. einer Risikostruktur oder eines Tumors/Glioblastoms) auf der y-Achse dargestellt wird, welches eine Dosis größer oder gleich der auf der x-Achse dargestellten Dosis erhält [48]. Dabei wird die Dosis auf der x-Achse entweder als absolute Dosis in Gray oder als relative Dosis in Prozent bezogen auf die Referenzdosis angegeben. Ebenso wird das Volumen auf der y-Achse entweder als absolutes Volumen in ccm oder als relatives Volumen in Prozent bezogen auf das Gesamtvolumen der jeweiligen Struktur angegeben. Dieses bedeutet, dass das DVH zeigt, wieviel absolute oder relative Dosis ein quantitativ definierter Anteil eines Gesamtvolumens erhält (siehe Abbildung 13). Neben der Maximaldosis in einem Volumen kann aus dem DVH auch die Dosis in einem prozentualen Organanteil (z.B. 70% des Organs) abgelesen werden. Die DVHs verhelfen letztlich zu einer präzisen Einschätzung der Verteilung der Strahlendosis in Gray im Zielvolumen und in den Risikostrukturen. Somit ist bei der Strahlentherapie bereits vor Beginn der Behandlung eine individuelle Abschätzung eventueller Nebenwirkungen anhand der errechneten und in DVHs dargestellten Dosisverteilung in Risikostrukturen bzw. Normalgeweben möglich.

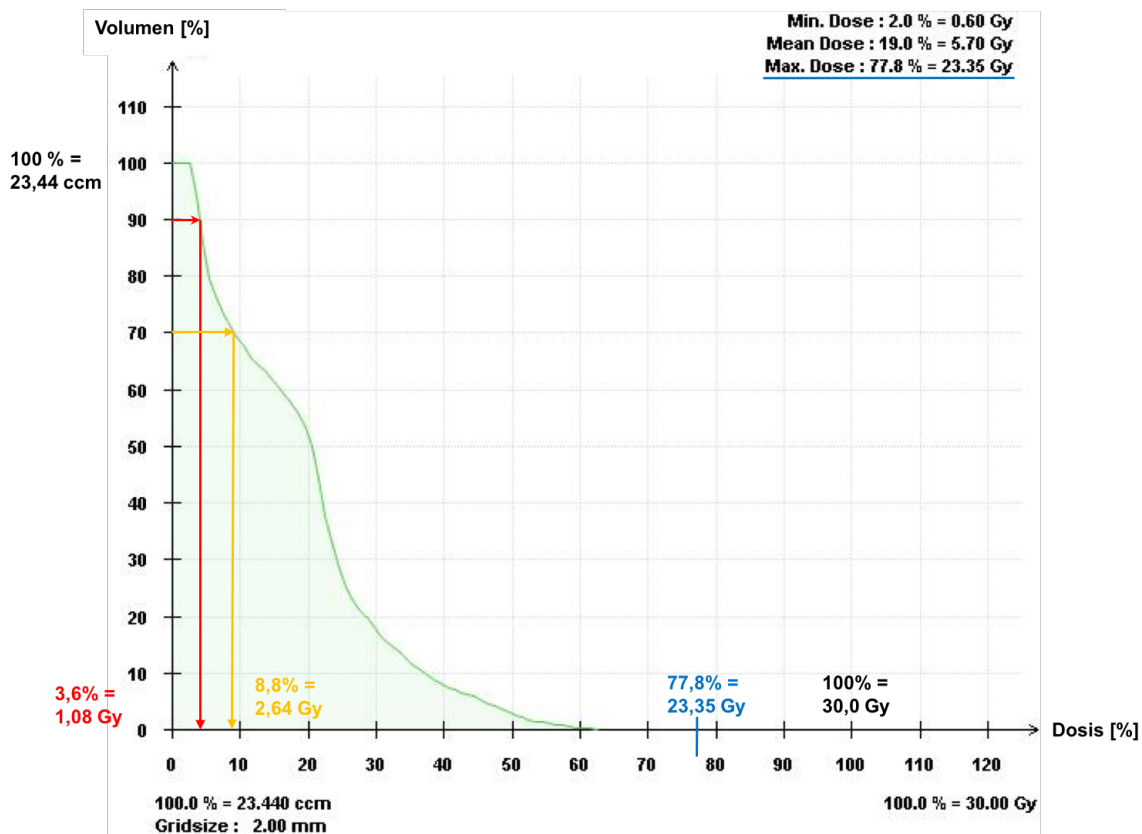


Abb. 13: Beispiel eines Dosis-Volumen-Histogramms für den Hirnstamm eines Patienten

Diese Arbeit fokussiert in den Ergebnissen an Hand von DHV-Analysen auf die Dosisbelastung der drei relevanten Risikostrukturen im Gehirn: Hirnstamm, Chiasma und N. optici. Es wurde für jeden Patienten angestrebt, die aufaddierte Dosis aus 1. Strahlentherapie und Restrahlentherapie (SFS) an Hand von DVHs genauer zu betrachten und diese in Zusammenhang zu beobachteten Nebenwirkungen zu setzen. Hierbei wurde sowohl die Maximaldosis der Risikoorgane, als auch die Dosis in 70% (V 70) und in 90% (V 90) des Organvolumens ermittelt. Abbildung 13 stellt exemplarisch das Dosis-Volumen-Histogramm des Hirnstammes von Patient Nr. 37 dar. Aus dem DVH können die Maximaldosis (23,35 Gy), V70 (2,64 Gy) und V90 (1,08 Gy) abgelesen werden.

Die an den Risikoorganen applizierten Einzeldosen (Range: 0 – 5,25 Gy) variierten aufgrund der unterschiedlichen Strahlendosen bei der primären Strahlentherapie und der SFS im Rezidivfall (Range: 1,8 Gy – 5,0 Gy) sowie aufgrund der individuellen anatomischen Lagebeziehung zum Planungsvolumen deutlich. Die Höhe der Einzeldosis hat jedoch signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit bzw. Toxizität einer Strahlentherapie. Das heißt, eine stark hypofraktionierte Strahlentherapie mit 6 Fraktionen à 5 Gy Einzeldosis ist biologisch

wirksamer als eine in 10 Fraktionen applizierte Therapie mit 3 Gy Einzeldosis (beides numerisch 30 Gy Gesamtdosis). Um nun die verschiedenen Fraktionierungen bei erster und zweiter Strahlentherapie besser vergleichen zu können, erfolgte daher in einem weiteren Schritt deren Umrechnung auf eine „Äquivalenzdosis von 2 Gy“ (EQD2). Diese errechneten Werte geben also die biologische Wirksamkeit einer Strahlentherapie mit 2 Gy Einzeldosis wieder und erlauben damit eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Fraktionierungen bzw. deren Addition.

Es wurde hierfür folgende Formel verwendet: $EQD2 = D \times ([d + \alpha/\beta] / [2Gy + \alpha/\beta])$.

Hierbei bedeutet: EQD2 = Äquivalenzdosis von 2 Gy; D = Gesamtdosis der Strahlentherapie am Risikoorgan; d = Einzeldosis der Fraktion am Risikoorgan; α/β = je nach Zellart variierende Proportionalitätskonstanten des Linearquadratischen Modells, wobei der α/β -Wert der Dosis entspricht, bei der die lineare und die quadratische Komponente den gleichen Beitrag zur Zellabtötung liefern (weiterführende Details bei Radioonkologie Grundlagen, Seite 233 [49]).

Nach Einsetzen des α/β -Wertes von 2 Gy für Nervengewebe ergibt sich:

$$EQD2 = D \times ([d + 2Gy] / [2Gy + 2Gy])$$

Nach weiterer Auflösung der Formel ergibt sich: $EQD2 = D \times ([d + 2Gy] / 4Gy)$

Beispielsweise betrug das Dosismaximum bei Patient Nr. 20/37 im Bereich des Chiasma opticum bei der Primärbestrahlung 53,20 Gy (28 x 1,9 Gy) und bei der Reststrahlentherapie mittels SFS 30,90 Gy (6 x 5,15 Gy).

Bei Verwendung obiger Formel ergibt sich:

$$EQD2_{\text{gesamt}} = EQD2_1 + EQD2_2 = D_1 \times ([d_1 + 2Gy] / 4Gy) + D_2 \times ([d_2 + 2Gy] / 4Gy)$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 53,20 \times ([1,9 \text{ Gy} + 2Gy] / 4Gy) + 30,90 \times ([5,15 \text{ Gy} + 2Gy] / 4Gy)$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 53,20 \times (3,9 \text{ Gy} / 4Gy) + 30,90 \times (7,15 \text{ Gy} / 4Gy)$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 53,20 \times 0,975 \text{ Gy} + 30,90 \times 1,7865 \text{ Gy}$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 53,20 \times 0,975 \text{ Gy} + 30,90 \times 1,7865 \text{ Gy}$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 51,87 \text{ Gy} + 55,20 \text{ Gy}$$

$$EQD2_{\text{gesamt}} = 107,07 \text{ Gy}$$

Die kumulative Gesamtdosis am Chiasma opticum von Patient Nr. 20/37 betrug somit numerisch 84,1 Gy bzw. nach Umrechnung in die Equivalenzdosis von 2 Gy (EQD2) 107,1 Gy. Dies wird bildlich in Abbildung 14 dargestellt.

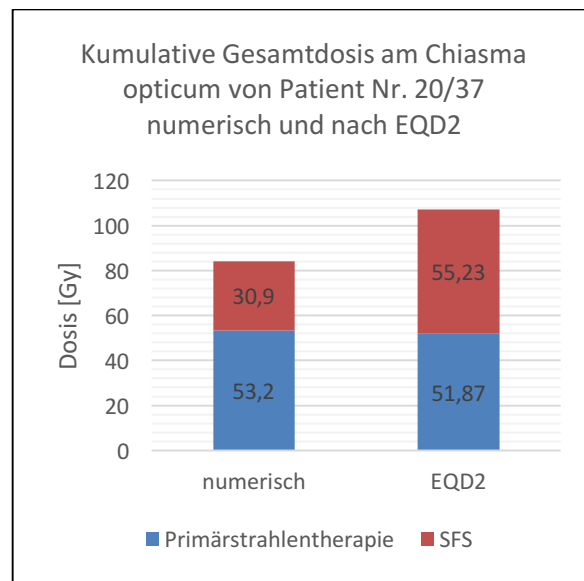


Abb. 14: Vergleich einer kumulativen Gesamtdosis numerisch und nach EQD2

Bei 31 Patienten dieser Arbeit war die primäre Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar durchgeführt worden, bei den übrigen 17 Patienten war diese an insgesamt 12 verschiedenen Bestrahlungszentren im In- und Ausland erfolgt. In letztgenannten Fällen wurden alle verfügbaren Unterlagen angefordert. Bei 11 Patienten blieben die Informationen zur primären Strahlentherapie lückenhaft, sodass nur bei 37 der 48 Patienten eine Analyse der Bestrahlungspläne möglich war.

Bei 4 Patienten waren für die extern erfolgte Strahlentherapie lediglich detaillierte Bestrahlungspläne, jedoch keine DVHs erhältlich. In diesen Fällen wurde die Dosisverteilung der primären, externen Strahlentherapie auf die im Rahmen der Rezidivtherapie im Klinikum rechts der Isar erfolgten Planungs-CTs übertragen und die Risikostrukturen nachträglich konturiert, sodass die DVHs rückwirkend berechnet werden konnten. Bei 15 Patienten war es erforderlich, einzelne Risikoorgane nachzukonturieren, da die Konturierungen im Rahmen der initialen Bestrahlungsplanung nicht durchgeführt worden waren. Die Bestrahlungsplanungen am Klinikum rechts der Isar sowie die obig beschriebenen nachträglichen Berechnungen erfolgten mit den Programmen „Oncentra MasterPlan 3.0 Service Paket 1“ der Firma Nucletron/Elektra und „Brainscan Version 5“ bis „iPlan Net 3.0“ der Firma Brainlab (Feldkirchen, Deutschland).

Neben der Analyse der Dosisbelastung von Risikoorganen wurde anhand der DVHs die Dosisabdeckung im Planungsvolumen evaluiert und das entsprechende Ergebnis in Korrelation zu dem beobachteten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben gesetzt.

4) Ergebnisse

A) Krankheitsverlauf

Im Folgenden werden der Krankheitsverlauf der Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens ab der primären Diagnose eines höhergradigen Hirntumors und ab dem Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie mit Stereotaktisch-fraktionierter Strahlentherapie (SFS) dargestellt und mögliche Einflussfaktoren analysiert. Die genaue Definition der hier verwendeten Zeitspannen kann Tabelle 2 und Abbildung 11 auf S. 19 entnommen werden.

a) Verlauf nach primärer Diagnose eines höhergradigen Hirntumors

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

Abbildung 15 zeigt das progressionsfreie Überleben des untersuchten Gesamtkollektivs ab primärer Diagnosestellung (vgl. Tab. 2, S. 19) des höhergradigen Hirntumors. Nach 12 Monaten zeigten 58,3 % der Patienten einen progressionsfreien Verlauf, nach 24 Monaten 20,8 % und nach 36 Monaten 10,4 %. Das erste Rezidiv wurde durchschnittlich nach 18,1 Monaten (Range 3,5 – 91,2 Monaten) diagnostiziert.

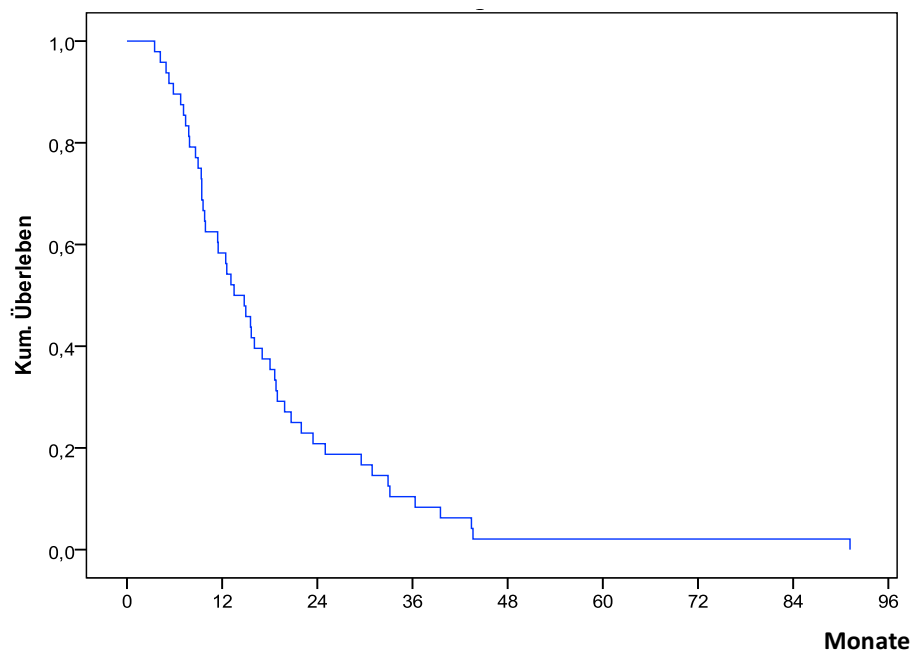


Abb. 15: Progressionsfreies Überleben nach primärer Diagnose höhergradiger Hirntumor

GESAMTÜBERLEBEN

Abbildung 16 zeigt das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der primären Diagnosestellung, es lag im Mittel bei 37,0 Monaten und im Median bei 30 Monaten (Range 12,3 – 122,3 Monate). Nach einem Jahr hatten 100 % der Patienten überlebt, nach zwei Jahren 70,8 % und nach fünf Jahren 10 %.

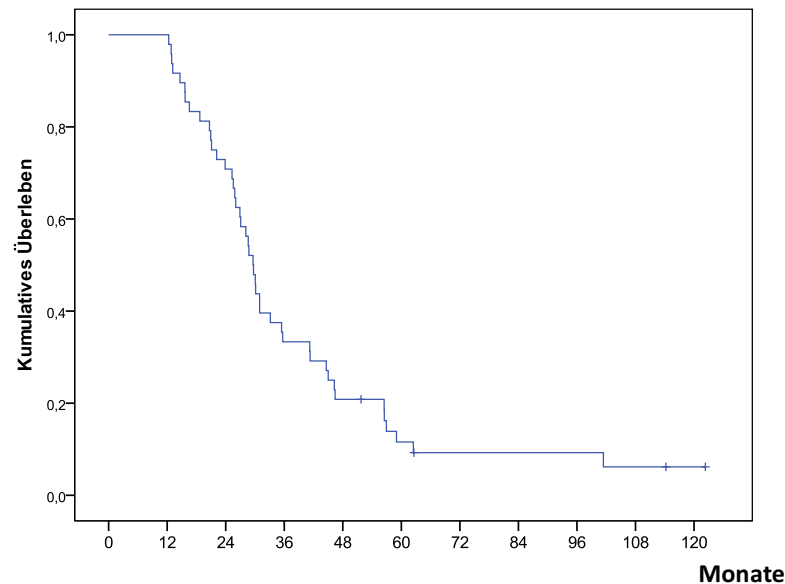


Abb. 16: Gesamtüberleben ab primärer Diagnose höhergradiger Hirntumor

EINFLUSS DES PATIENTENALTERS

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Strahlentherapie betrug 51,1 Jahre (Range 23,1 - 75,4 Jahre). 25 Patienten (52,1 %) waren männlich (m.) und 23 (47,9 %) weiblich (w.) (vgl. Abb. 17). Bei geschlechtsspezifischer Differenzierung lag das Durchschnittsalter der Männer mit 52,4 Jahren (Range 23,1 – 75,4 Jahre) etwas über dem der Frauen mit 49,7 Jahren (Range 23,4 – 73,0 Jahre).

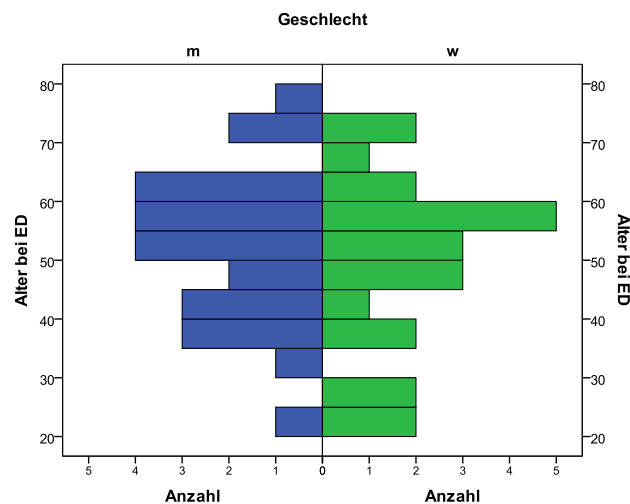


Abb. 17: Verteilung von Alter und Geschlecht bei primärer Strahlentherapie (blau: m., grün: w.)

Bei der Cox-Regressions-Analyse erwies sich das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als hoch signifikantes Prognosemerkmal bezüglich des Gesamtüberlebens ($p_{\text{ÜL}} < 0,001$). Abbildung 18 zeigt die näherungsweise lineare Korrelation aus verkürzter Überlebenszeit bei zunehmendem Alter des Patienten.

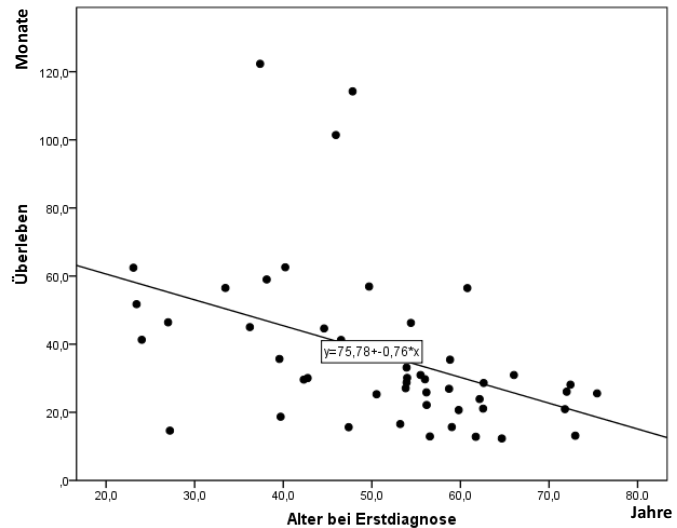


Abb. 18: Korrelation von Alter und Gesamtüberleben

Es ergab sich ein Erwartungswert von 1,056. Dieser bedeutet, dass ein um ein Jahr höheres Lebensalter zu einer um 5,6 % erhöhten 1-Jahres-Todeswahrscheinlichkeit führt. Ein Altersunterschied von 10 Jahren bei Diagnosestellung birgt damit eine um 72,4 % erhöhte 1-Jahres-Todeswahrscheinlichkeit.

Das Patientenalter war auch ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das progressionsfreie Überleben ($p_{\text{PRG}} = 0,016$), siehe Abbildung 19. Der Erwartungswert betrug 1,029, entsprechend einem um 2,9 % erhöhten 1-Jahres-Risiko für den Eintritt der Progression pro erhöhtem Lebensjahr.

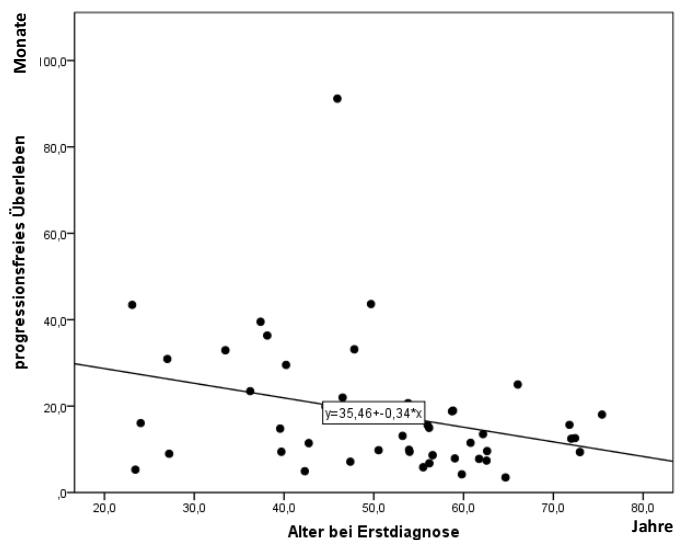


Abb. 19: Korrelation von Alter und progressionsfreiem Überleben

EINFLUSS DES HISTOLOGISCHEN SCHWEREGRADES

Das Gesamtkollektiv der 48 Patienten setzte sich zum Zeitpunkt der primären Diagnose aus 2 Patienten mit WHO-Grad-II-Astrozytomen, 11 Patienten mit WHO-Grad-III-Astrozytomen und 35 Patienten mit WHO-°IV-Astrozytomen zusammen (siehe Tabelle 3).

WHO-Grad II	WHO-Grad III	WHO-Grad IV
2 Patienten	11 Patienten	35 Patienten

Tab. 3: Aufteilung der Patienten zum Zeitpunkt der primären Diagnose nach WHO-Grad

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p_{\text{ÜL}}=0,084$) und des progressionsfreien Überlebens ($p_{\text{PRG}}=0,057$) zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter Vorteil für das WHO-°III im Vergleich zum WHO-°IV-Stadium. Bei Patienten mit WHO-°IV-Astrozytom betrug das mittlere Gesamtüberleben 34,3 Monate (Range 25,6 – 42,9 Monate), bei WHO-°III-Stadium 52,0 Monate (Range 33,5 – 70,4 Monate) und bei WHO-°II-Astrozytom ebenfalls 52,0 Monate (Range 41,1 – 62,1 Monate). Die Progression trat entsprechend nach durchschnittlich 14,8 Monaten (Range 11,8 – 17,9 Monate), 26,4 Monaten (Range 12,0 – 40,8 Monate) bzw. 30,3 Monaten (Range 4,3 – 56,4 Monate) ein, wobei bei den Patienten mit WHO-°II-Stadium aufgrund der geringen Fallzahl eine sinnvolle Auswertung nicht möglich ist. Abbildung 20 zeigt die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven zum Gesamtüberleben mit Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren, Abbildung 21 die Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und zudem tabellarisch die Rate der progressionsfreien Patienten nach 6, 12 und 18 Monaten.

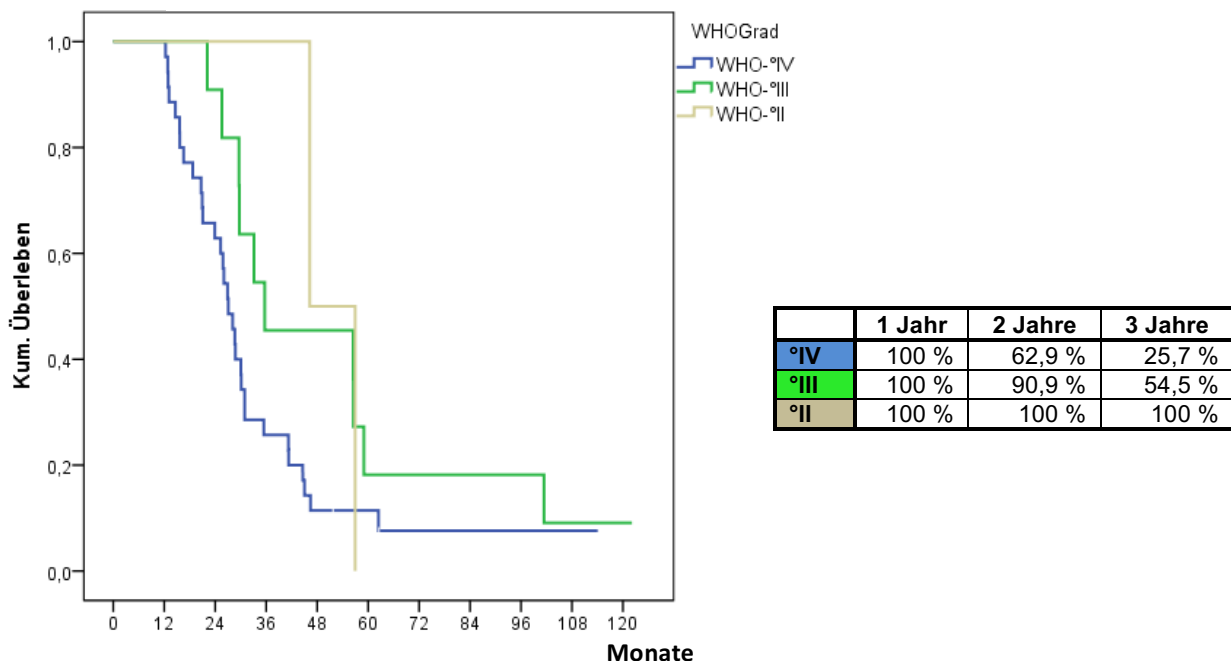


Abb. 20: Gesamtüberleben nach WHO-Grad ab primärer Diagnosestellung

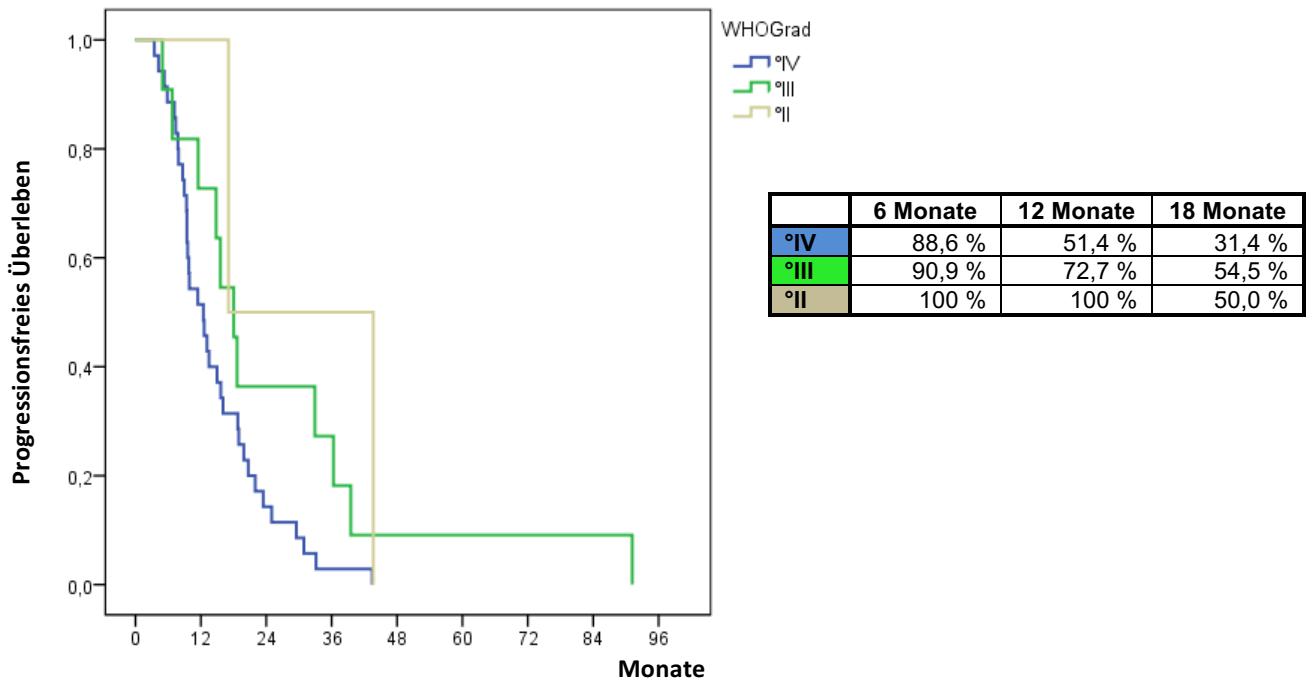


Abb. 21: Progressionsfreies Überleben nach WHO-Grad ab primärer Diagnosestellung

Darüber hinaus wurden die jeweiligen WHO-Gruppen unterteilt (s. Tab. 3) in Patienten, welche zum Zeitpunkt der ersten Strahlentherapie erstmalig mit einem Gliom diagnostiziert wurden (de novo bzw. spontan) und in Patienten, bei denen bereits in der Vorgeschichte ein niedriggradigeres Gliom festgestellt wurde (sekundär). Diese niedriggradigen Gliome waren nicht strahlentherapeutisch behandelt worden. Unter Berücksichtigung dieser Differenzierung ergaben sich zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung bzw. ersten Strahlenbehandlung fünf verschiedene Subgruppen (s. Tabelle 4): 1 Patient der 35 WHO-Grad IV Patienten (sGBM = 2,1 %) sowie 4 Patienten der 11 WHO-Grad III Patienten (sAA-°III = 8,2 %) hatten sich in durchschnittlich 42,4 Monaten (Range 14 – 108 Monate) aus zuvor niedriggradigen WHO-Grad II-Astrozytomen zu sekundären höhergradigen Gliomen entwickelt. Bei 34 Patienten (70,8 %) lag ein de novo Glioblastoma multiforme (GBM) und bei 7 Patienten (14,8 %) ein de novo Astrozytom °III (AA-°III) vor. Unverändert wurden bereits 2 Patienten (4,2 %) im WHO-°II-Stadium primär bestrahlt.

WHO-Grad II	WHO-Grad III		WHO-Grad IV	
de novo (AA-°II)	Sekundär (sAA-°III)	de novo (AA-°III)	Sekundär (sGBM)	de novo (GBM)
2 Patienten	4 Patienten	7 Patienten	1 Patient	34 Patienten

Tab. 4: Aufteilung der Patienten zum Zeitpunkt der primären Diagnose nach WHO-Grad und Entstehung

Bei den vorliegenden sehr kleinen Subgruppengrößen mit überwiegend n=1-7 wurde erwartungsgemäß kein statistisches Signifikanzniveau erreicht, sodass auf eine detaillierte Ausführung verzichtet wurde. Abbildung 22 zeigt die Kaplan-Maier-Kurven zum Gesamtüberleben und tabellarisch die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren.

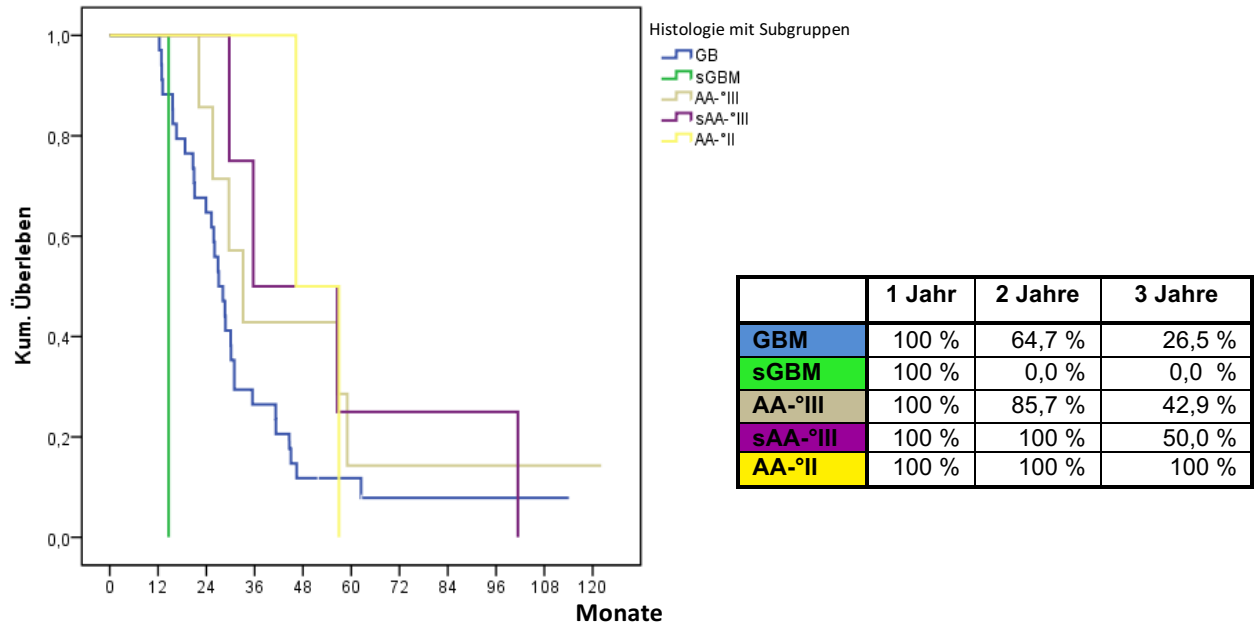


Abb. 22: Gesamtüberleben nach WHO-Grad und Entstehung ab primärer Diagnosestellung

Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und zudem tabellarisch die Rate der progressionsfreien Patienten nach 6, 12 und 18 Monaten.

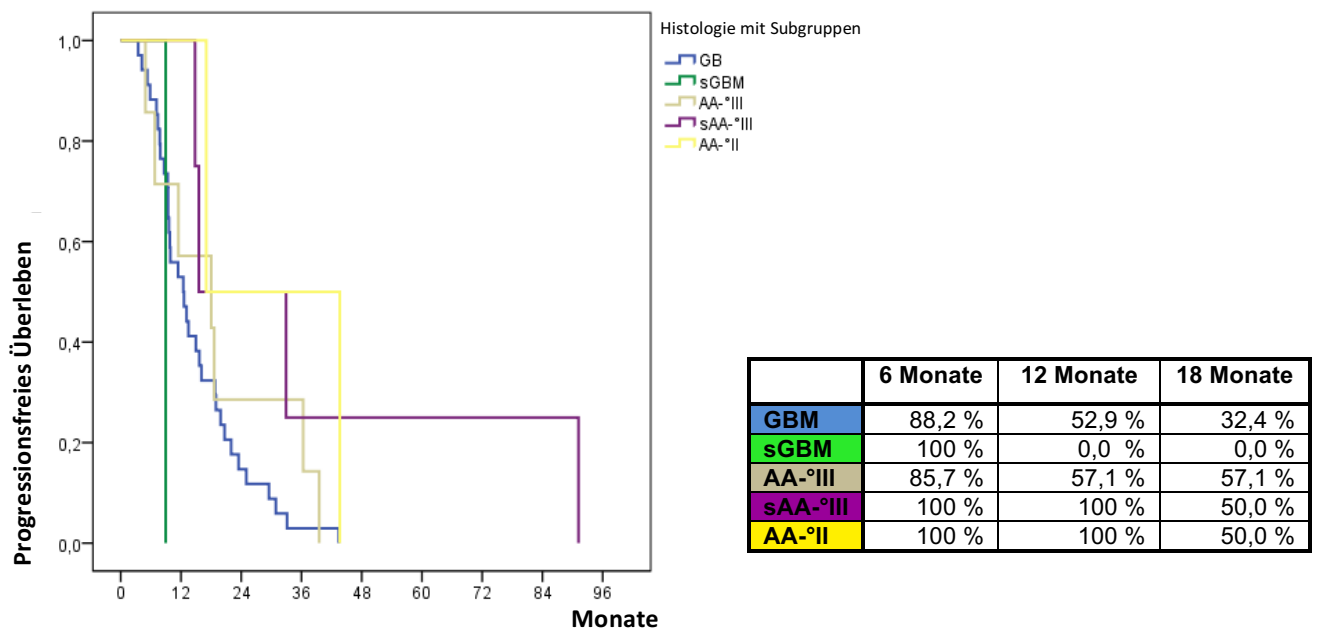


Abb. 23: Progressionsfreies Überleben WHO-Grad und Entstehung ab primärer Diagnosestellung

EINFLUSS DES PLANUNGSVOLUMENS (PTV) BEI PRIMÄRER STRAHLENTHERAPIE

Im Rahmen der primären Strahlentherapie variierte die Tumorgröße und damit das Bestrahlungsplanvolumen (PTV). Für 36 Patienten aus dem Gesamtkollektiv von 48 Patienten lagen Daten zum Planungsvolumen vor. Der Mittelwert betrug bei großer Streuung $233,0 \text{ cm}^3$ (Range $26,5 - 410,5 \text{ cm}^3$), vgl. Abbildung 24.

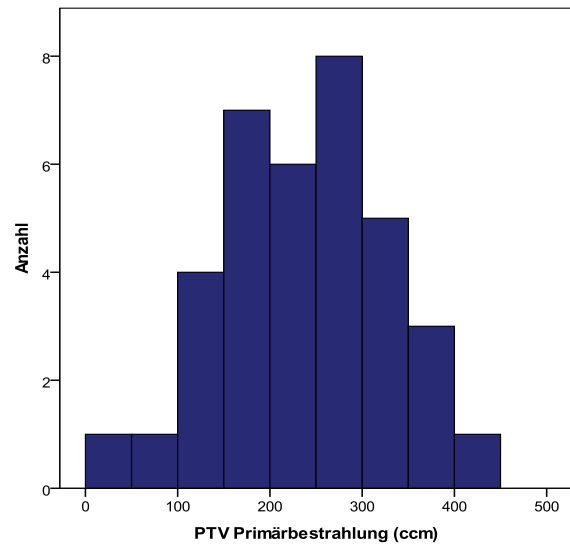


Abb. 24: Verteilung des PTV bei primärer Strahlentherapie

Die COX-Regressions-Analyse zeigte keinerlei Abhängigkeit des Gesamtüberlebens ($p_{\text{ÜL}} = 0,851$ / Erwartungswert = 1,000) oder des progressionsfreien Überlebens ($p_{\text{PRG}} = 0,362$ / $\text{Exp}(B) = 0,998$) vom Einflussfaktor Planungsvolumen.

Eine weitere Unterteilung in 2 Patientengruppen nach Größe der Bestrahlungsplanvolumina (19 Patienten mit Planvolumina $<250 \text{ cm}^3$, 17 Patienten mit Planvolumina $>250 \text{ cm}^3$) ergab keinen signifikanten Unterschied im Gesamt- oder progressionsfreien Überleben. Abbildung 25 zeigt die nahezu parallel verlaufenden Kaplan-Maier-Kurven zum Gesamtüberleben sowie Abbildung 26 zum progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit von den Bestrahlungsplanvolumina und damit von der Tumorgröße bei Diagnosestellung.

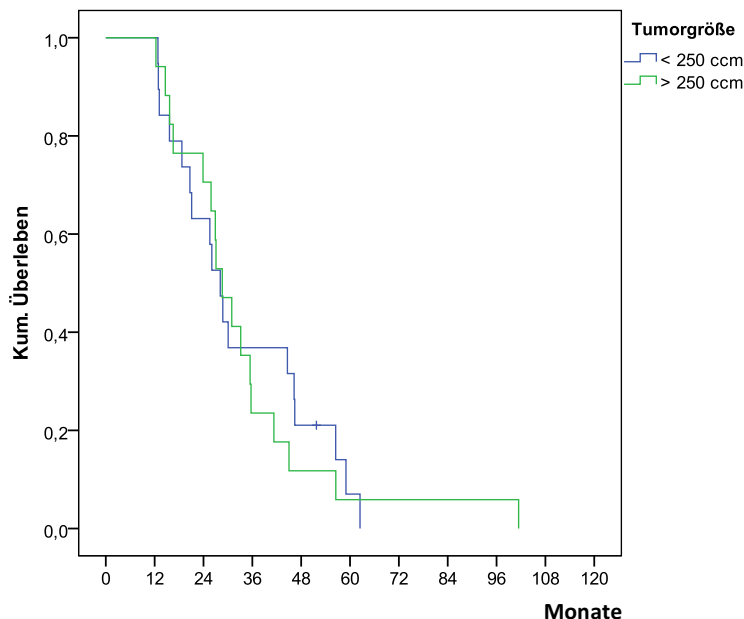


Abb. 25: Gesamtüberleben nach Tumorgröße ab primärer Diagnosestellung

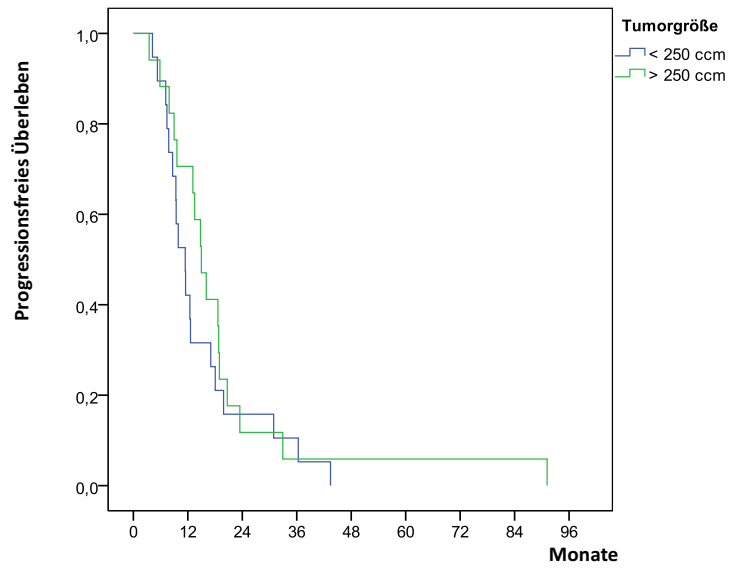


Abb. 26: Progressionsfreies Überleben nach TumorgroÙe ab primärer Diagnosestellung

OPERATION, STRAHLENTHERAPIE UND CHEMOTHERAPIE IM RAHMEN DER ERST-BEHANDLUNG

Bei allen Patienten wurde nach primärer Diagnose ein chirurgischer Eingriff durchgeführt. Bei 29 Patienten (60,4 %) erfolgte eine makroskopische Totalresektion des Tumors, bei 19 Patienten (39,6 %) lediglich eine Teilresektion oder Biopsie.

Die mittlere Strahlendosis bei der Strahlentherapie betrug 57,7 Gy (Range 36 – 60 Gy). Bei einem Großteil der Patienten (39 Patienten) lagen die Strahlendosen $\geq 59,4$ Gy. Ein Patient mit AA-°II, drei Patienten mit AA-°III und 5 Patienten mit GBM erhielten niedrigere Dosen (36 bis 57,6 Gy).

Bei insgesamt 36 Patienten wurde im Rahmen der Erst-Behandlung eine Chemotherapie durchgeführt. 33 Patienten erhielten Temozolomid (TMZ), 3 Patienten andere Chemotherapeutika (ACNU/VM-26, CCNU). Ein Patient erhielt eine Radioimmuntherapie.

VERLAUF ZWISCHEN PRIMÄRER STRAHLENTHERAPIE UND SFS

Der Abstand zwischen der Diagnosestellung „höhergradiger Hirntumor“ und der SFS betrug im Mittel 23,5 Monate (1,5 – 94,0 Monate). Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der primären Strahlentherapie und der SFS betrug 22,9 Monate (3,4 – 86,0 Monate).

32 Patienten wurden beim erstmaligen Auftreten eines Rezidivs mittels SFS behandelt, 16 Patienten erst beim zweiten Rezidiv. Bei diesen 16 Patienten war das erste Rezidiv bereits nach durchschnittlich 17,2 Monaten (Range 7,4 – 39,5 Monate) aufgetreten und nicht bestrahlt worden. Bei 15 dieser 16 Patienten lagen Lokalrezidive vor. Bei 13 dieser Patienten wurde beim ersten Rezidiv ein operativer Eingriff anstelle einer erneuten Strahlentherapie vorgenommen, bei 9 Patienten mittels Totalresektion. Zudem erhielten 14 der 16 beim Erstrezidiv nicht bestrahlten Patienten eine Chemotherapie, bei 5 von ihnen erfolgte eine Umstellung der primär verabreichten Substanz.

VERLAUF AB STEREOTAKTISCH-FRAKTIONIERTER-STRAHLENTHERAPIE (SFS)

Im Folgenden werden der Verlauf ab dem Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie mittels SFS dargestellt und mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben präsentiert.

b) Verlauf nach Re-Strahlentherapie mittels SFS

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

Das progressionsfreie Überleben nach SFS betrug für die untersuchten 48 Patienten durchschnittlich 6,6 Monate (Range 1,1 – 75,1 Monate). Nach 3 Monaten zeigten 70,8 % (34 Patienten) ein progressionsfreies Überleben, nach 6 Monaten 20,8 % (10 Patienten) und nach 12 Monaten 6,3 % (3 Patienten), vergleiche hierzu Abbildung 27.

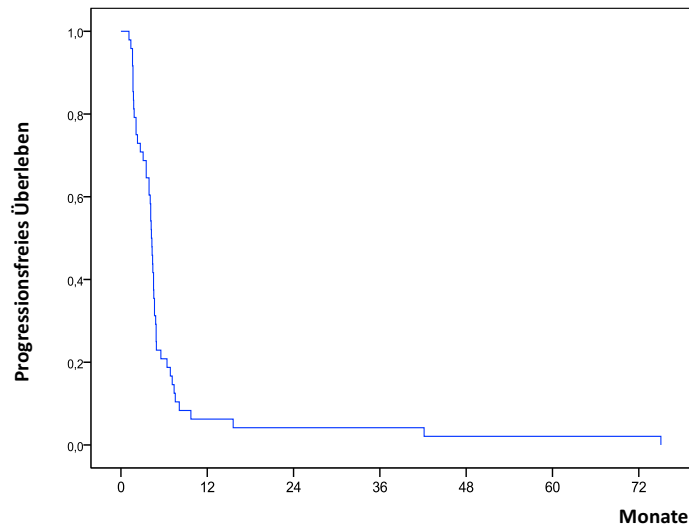


Abb. 27: Progressionsfreies Überleben ab SFS

GESAMTÜBERLEBEN

Das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der SFS betrug 14,1 Monate (Range 1,8 – 78,7 Monate) mit einem prozentualen Anteil von 79,2 % (38 Patienten) nach 6 Monaten, 35,4% (17 Patienten) nach 12 Monaten und 22,9 % (11 Patienten) nach 18 Monaten (vgl. Abb. 28). 10,4 % (5 Patienten) überlebten 2 Jahre nach der SFS und 6,3 % (4 Patienten) mehr als 3 Jahre.

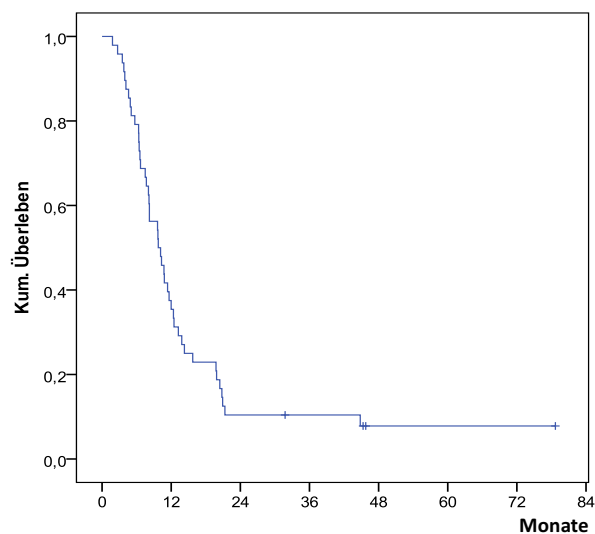


Abb. 28: Gesamtüberleben ab SFS

EINFLUSS VON STRAHLENDOSIS UND FRAKTIONIERUNG

33 der 48 Patienten wurden bei der Re-Strahlentherapie mittels SFS mit der aktuell üblichen Standard-Strahlendosis von 6x5 Gy behandelt. Die mittlere Progressionsfreiheit dieser Gruppe lag mit 7,3 Monate tendenziell etwas höher als bei Patienten mit anderen Therapieschemata (5,1 Monate; z.B. 7 x 4-5Gy oder 12 x 2,5-3Gy). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,996$; siehe Abbildung 29).

3 Monate nach der SFS zeigten 63,6 % (21 Patienten) der mit dem Standard-Regime behandelten Patienten keine Progression, nach 6 Monaten 21,2 % (7 Patienten) und nach 12 Monaten 6,0 % (2 Patienten).

Auch bezüglich des Gesamtüberlebens ab dem Zeitpunkt der SFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied (13,0 Monate für die Standarddosierung 6x5 Gy versus 14,9 Monate für andere Bestrahlungsformen; $p=0,677$; vergleiche Abbildung 30). Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug bei 6x5 Gy 75,8 % (25 Patienten), nach 12 Monaten 33,3% (11 Patienten) und nach 18 Monaten 21,2% (7 Patienten).

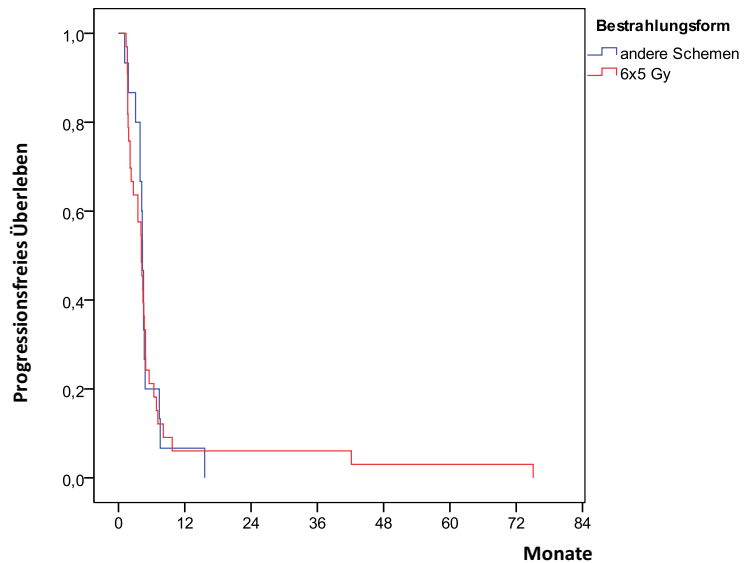


Abb. 29: Vergleich des progressionsfreien Überlebens ab SFS nach Bestrahlungsform

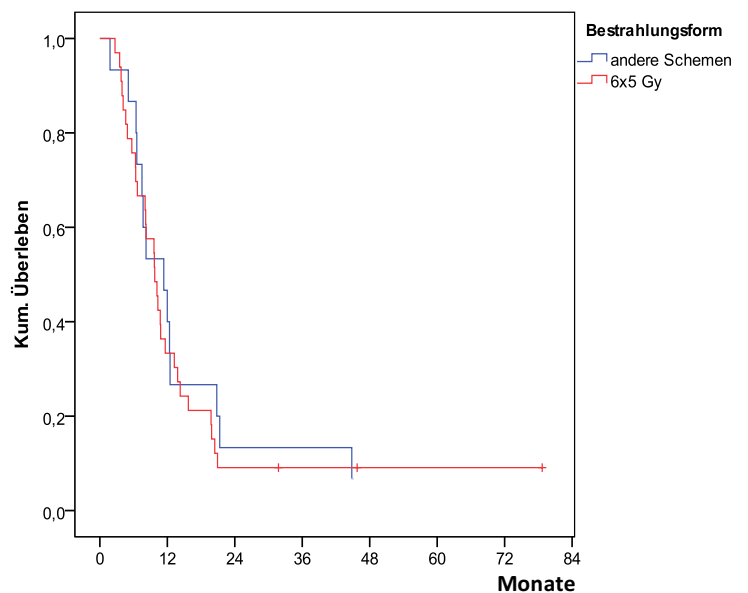


Abb. 30: Vergleich des Überlebens ab SFS nach Bestrahlungsform

EINFLUSS DES PATIENTENALTERS

Das mediane Alter des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der SFS lag bei 53,2 Jahren (24,0 - 77,2 Jahre). Die männlichen Patienten waren mit 54,1 Jahren (27,5 – 77,2 J.) etwas älter als die weiblichen mit 52,2 Jahren (24,0 – 74,1 J.), vgl. Abb. 31.

Das Patientenalter stellte sich als signifikanter Einflussfaktor für das weitere Gesamtüberleben nach SFS heraus ($p_{\text{ÜL}} = 0,002$), jedoch nicht für das weitere progressionsfreie Überleben ($p_{\text{PRG}} = 0,243$).

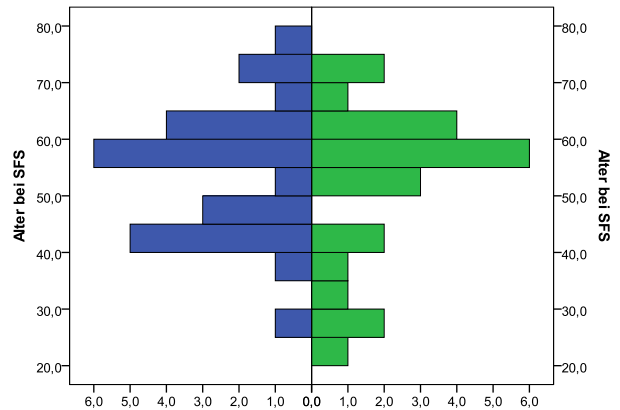


Abb. 31: Verteilung von Alter und Geschlecht bei SFS (blau = männlich, grün = weiblich)

Nach Unterteilung des Studienkollektivs in die vier Altersgruppen 1. unter 40-jährige (14,6 %), 2. 40–54-jährige (29,2 %), 3. 55–64-jährige (41,7 %) und 4. über 65-jährige (14,6 %) zeigte sich lediglich ein signifikanter ($p=0,024$) Überlebensnachteil der über 65-jährigen Patienten gegenüber den unter 40-jährigen. Abbildung 32 zeigt die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven mit Überlebensraten nach 6, 12 und 18 Monaten sowie Abbildung 33 die Rate der progressionsfreien Patienten nach 3, 6 und 9 Monaten.

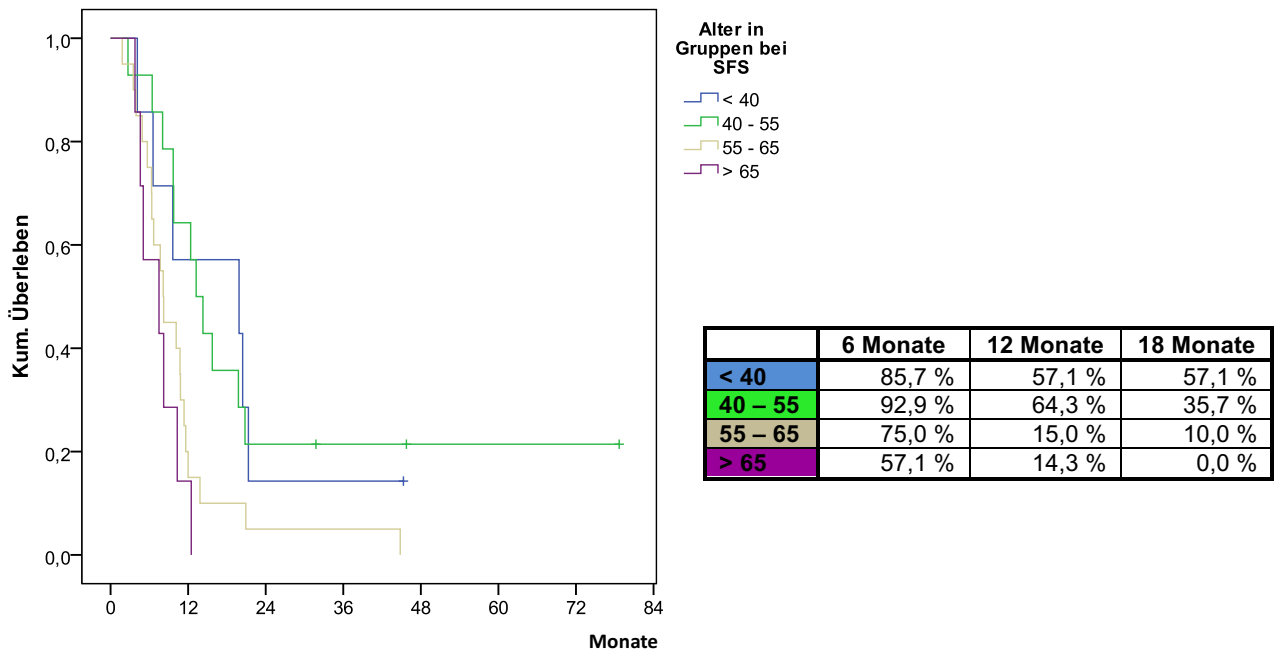


Abb. 32: Überleben ab SFS nach Altersgruppen

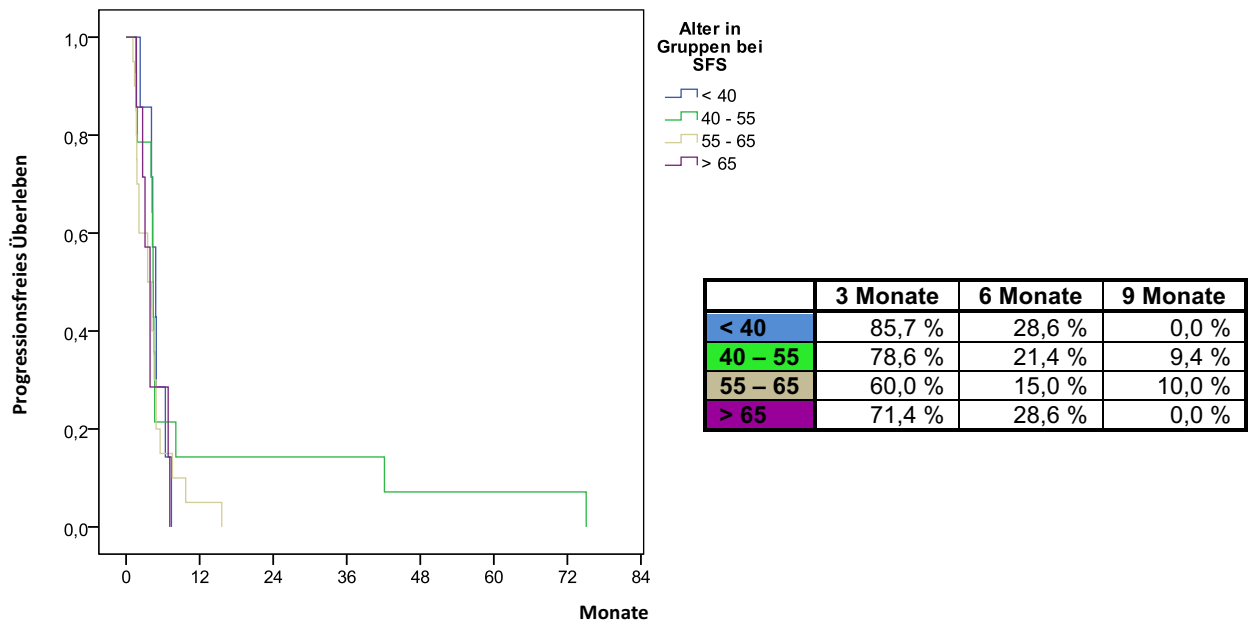


Abb. 33: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Altersgruppen

EINFLUSS DES HISTOLOGISCHEN SCHWEREGRADES

Zum Zeitpunkt der SFS wiesen 9 Patienten einen Tumor Grad III nach WHO und 39 Patienten einen Tumor Grad IV nach WHO auf. Patienten mit WHO-°III-Tumoren zeigten bezüglich des Gesamtüberlebens einen deutlich positiveren Trend ($p_{\text{ÜL}}=0,099$), bezüglich der Progressionsfreiheit zeigten sie einen statistischen Vorteil gegenüber Patienten mit WHO-°IV-Tumoren (5,7 Monate versus 10,2 Monate progressionsfreies Überleben; $p_{\text{PRG}} = 0,005$). Abbildungen 34 und 35 zeigen die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven mit den Überlebensraten.

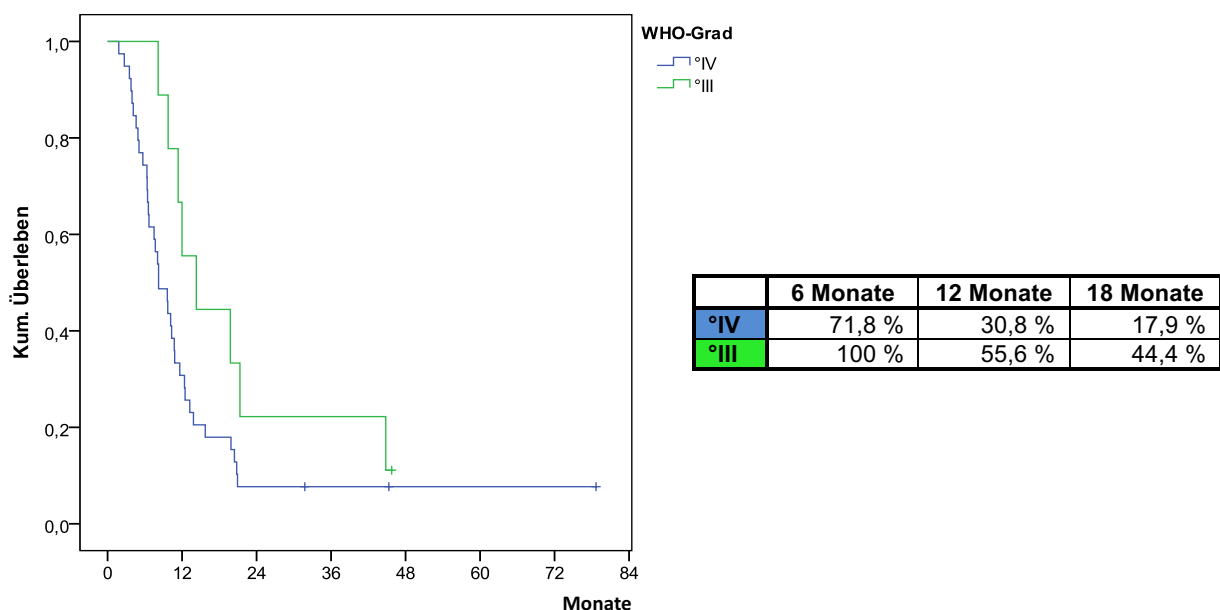


Abb. 34: Überleben ab SFS nach WHO-Grad

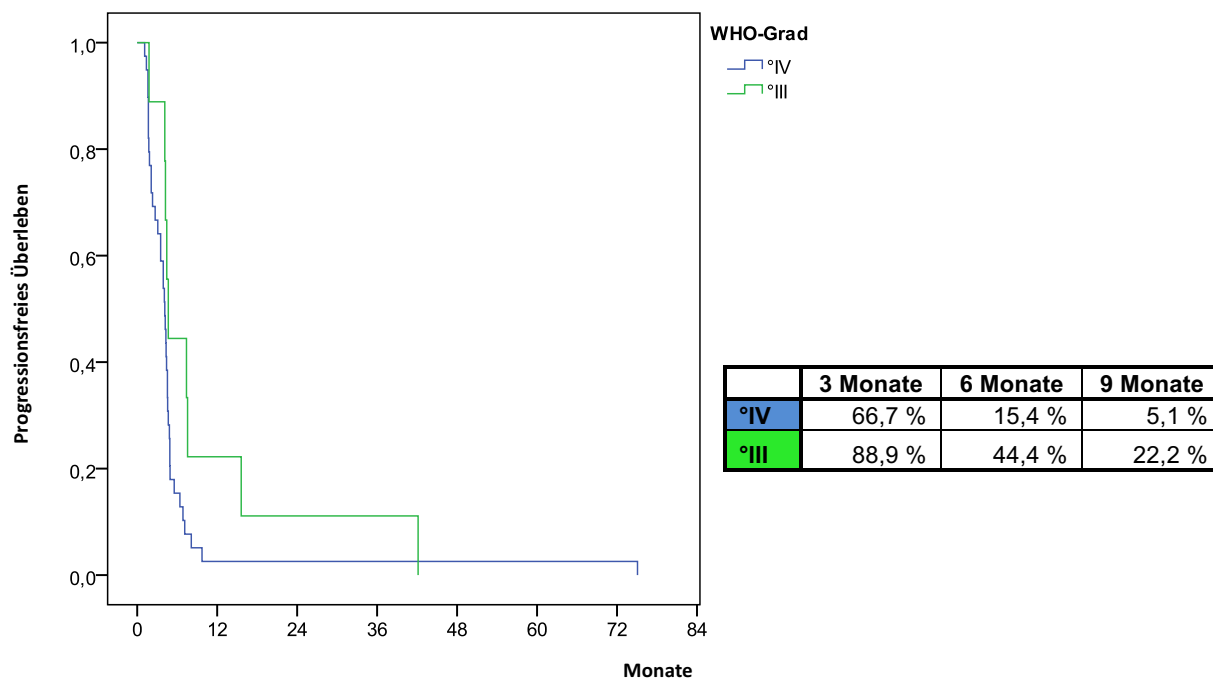


Abb. 35: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach WHO-Grad

EINFLUSS DES REZIDIVZEITPUNKTS

Ein etabliertes Prognosekriterium für hochmaligne Hirntumore ist die Zeitspanne zwischen Primärtherapie und Auftreten des ersten Rezidivs.

20 Patienten, die innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv zeigten, wurden als „früh-progredient“ definiert, die restlichen 28 Patienten als „spät-progredient“. Die Gruppe der „früh-progredienten“ Patienten zeigte tendenziell früher nach erfolgter SFS die nächste Progression (3,8 Monaten versus 8,5 Monate, $p_{\text{PRG}} = 0,067$) und verstarb durchschnittlich 8,5 Monate früher (10,5 Monate versus 19,0 Monate Gesamtüberleben; $p_{\text{ÜL}} = 0,114$). Abbildung 36 zeigt die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven für das weitere Gesamtüberleben mit Überlebensraten nach 6, 12 und 18 Monaten bzw. Abbildung 37 das weitere progressionsfreie Überleben mit tabellarischer Darstellung der Rate der progressionsfreien Patienten nach 3, 6 und 9 Monaten.

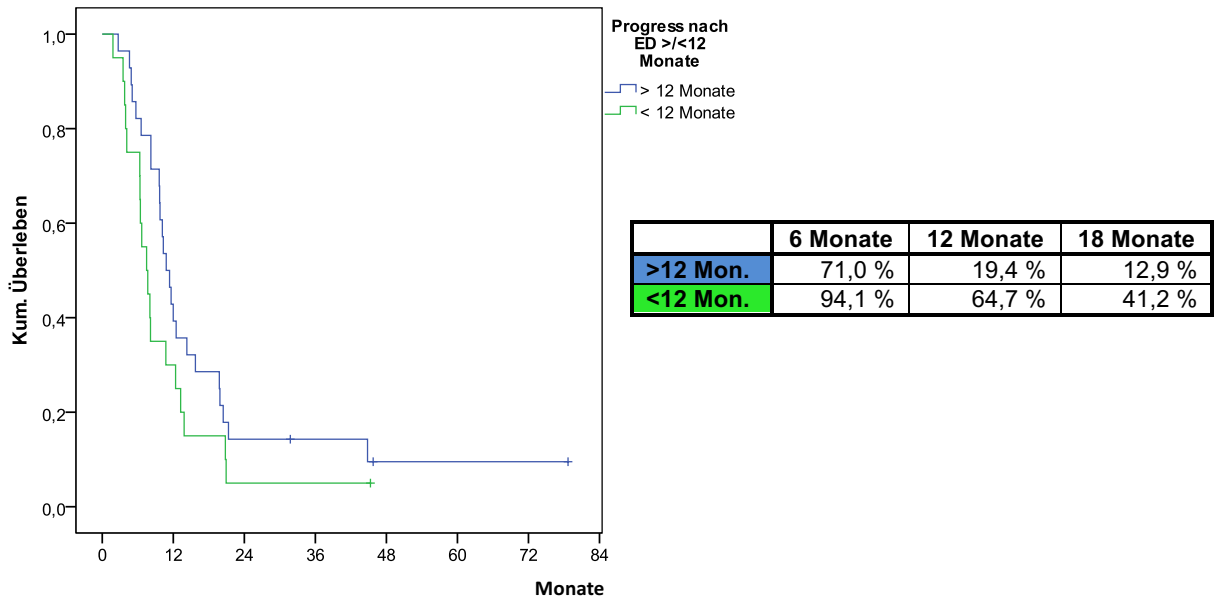


Abb. 36: Überleben ab SFS nach Dauer bis zum 1. Rezidiv

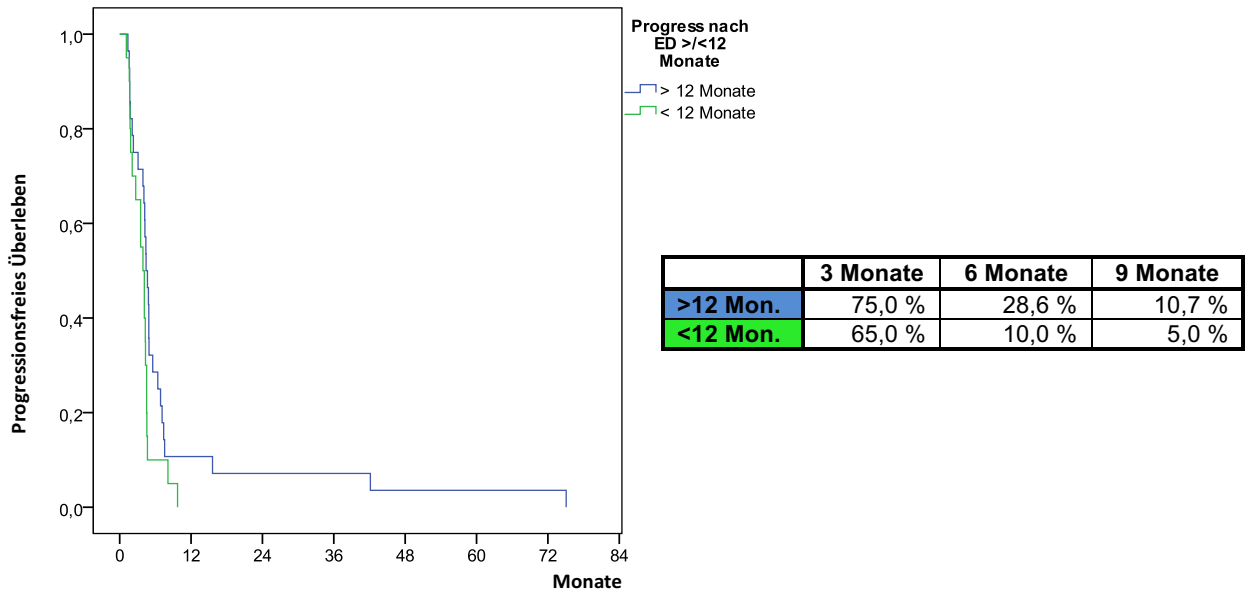


Abb. 37: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Dauer bis zum 1. Rezidiv

EINFLUSS DES KLINISCHEN ALLGEMEINZUSTANDES

Der klinische Allgemeinzustand bei Beginn der SFS wurde anhand des Karnofsky-Index (KI) evaluiert [50]. Der durchschnittliche Wert betrug 80,0 (Range 50 - 100). Es bestand kein geschlechtsspezifischer Unterschied (vgl. Abbildung 37).

Es wurden 3 Subgruppen mit 1. KI 90 - 100 % (21 Patienten), 2. KI 70 - 80 % (19 Patienten) und 3. KI 50 - 60 % (8 Patienten) analysiert. Patienten mit einem niedrigeren KI zeigten eine tendenziell frühere Progression nach SFS (4,3 Monate bei KI 50-60% versus 9,2 Monate bei KI 90-100%, $p=n.s.$) und verstarben tendenziell eher (8,8 Monate Gesamtüberleben bei KI 50-60% versus 21,3 Monate bei KI 90-100%, $p=n.s.$), siehe Abbildungen 39 und 40.

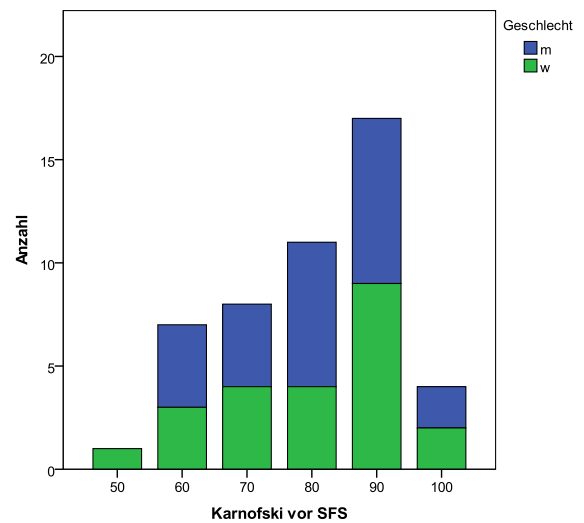
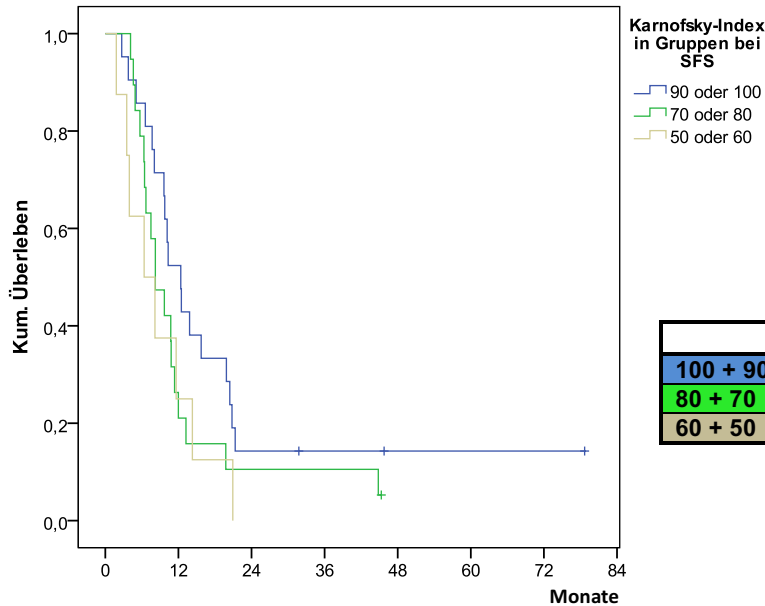


Abb. 38: Verteilung des Karnofsky-Index bei SFS



	6 Monate	12 Monate	18 Monate
100 + 90	85,7 %	52,4 %	33,3 %
80 + 70	78,9 %	21,1 %	15,8 %
60 + 50	62,5 %	25,0 %	12,5 %

Abb. 39: Überleben ab SFS nach Allgemeinzustand des Patienten

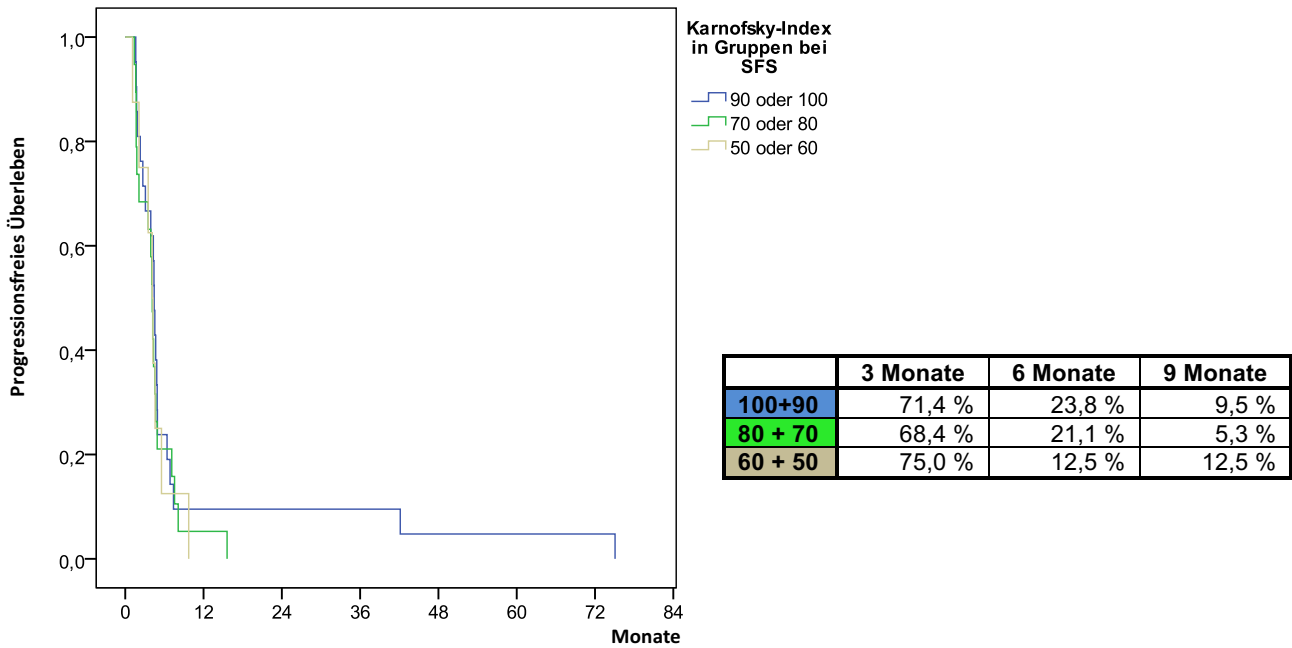


Abb. 40: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Allgemeinzustand des Patienten

EINFLUSS DER REZIDIVLOKALISATION

Bei 40 Patienten waren Lokalrezidive aufgetreten, bei 8 Patienten trat das Rezidiv an einer anderen Lokalisation als der Primärtumor auf. Die distanten Rezidive zeigten ein tendenziell kürzeres progressionsfreies Überleben (3,7 versus 7,1 Monate, $p=n.s.$) nach SFS und einen früheren Tod (Gesamtüberleben 10,5 vs. 17,5 Monate, $p=n.s.$), vgl. Abbildungen 41 und 42.

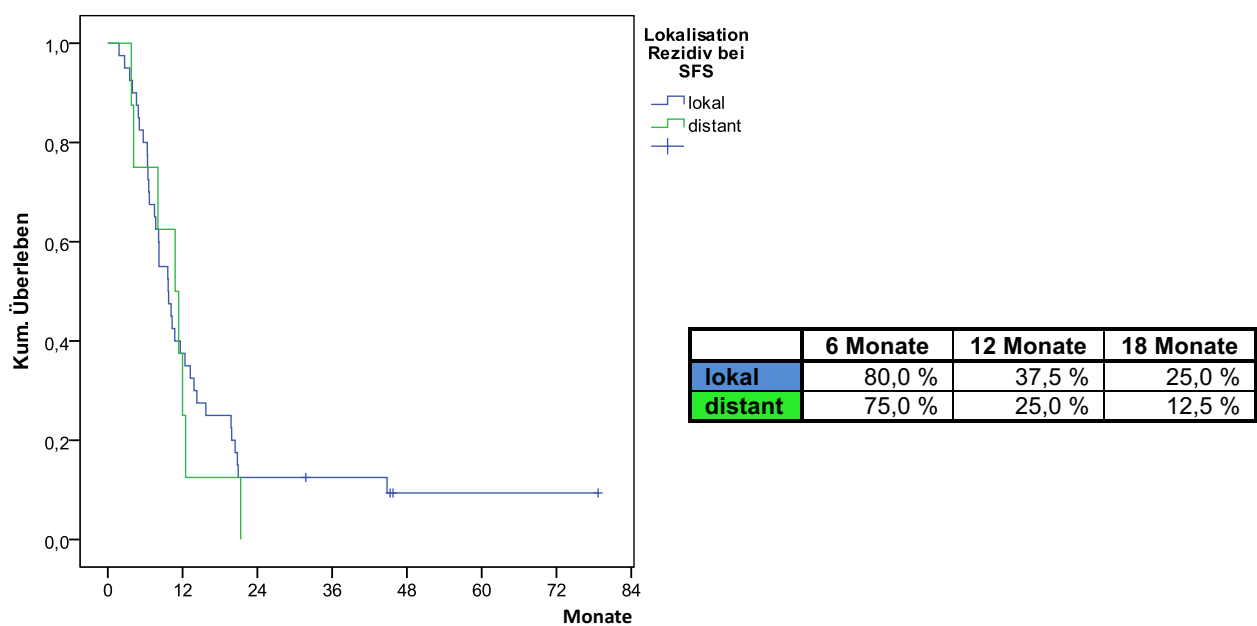


Abb. 41: Überleben ab SFS nach Rezidivlokalisierung

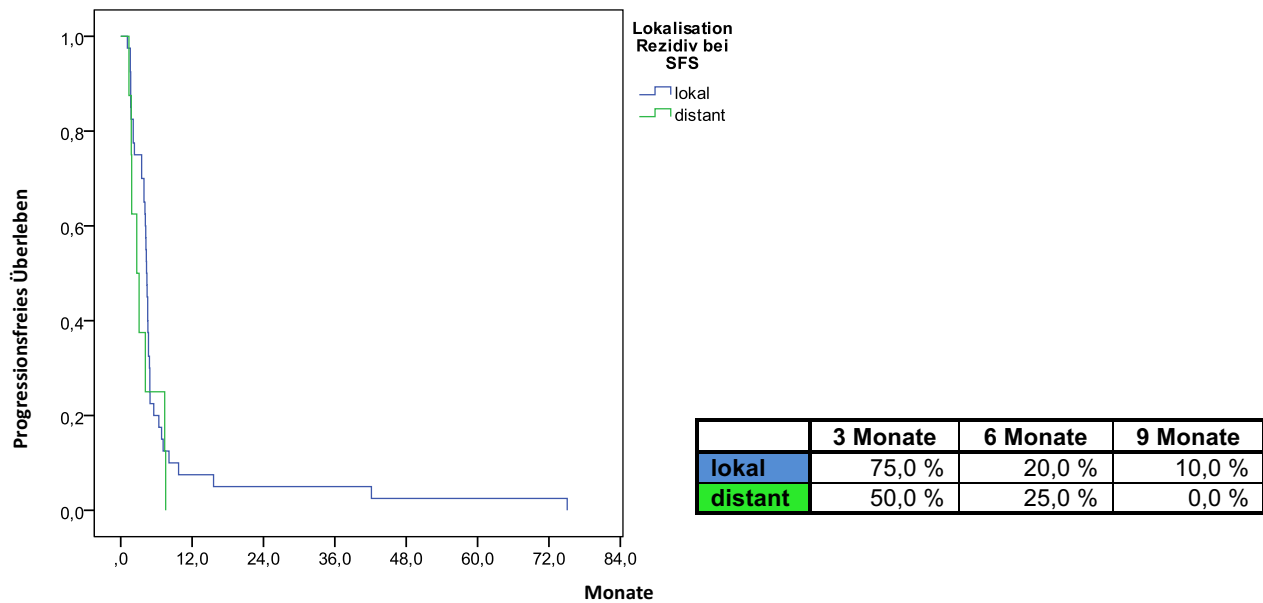


Abb. 42: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Rezidivlokalisierung

EINFLUSS EINER CHIRURGISCHEN RESEKTION

Bei 17 der 48 Patienten erfolgte durchschnittlich 1,2 Monate vor der Re-Strahlentherapie (SFS) ein operativer Eingriff (1 Totalresektion, 16 Teilresektionen). Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für operierte Patienten (Gesamtüberleben 24,4 Monate versus 11,0 Monate; $p_{\text{ÜL}} = 0,029$). Auch das progressionsfreie Überleben war tendenziell verbessert, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (10,6 Monate versus 4,4 Monate; $p_{\text{PRG}} = 0,134$). In den Abbildungen 43 und 44 sind die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

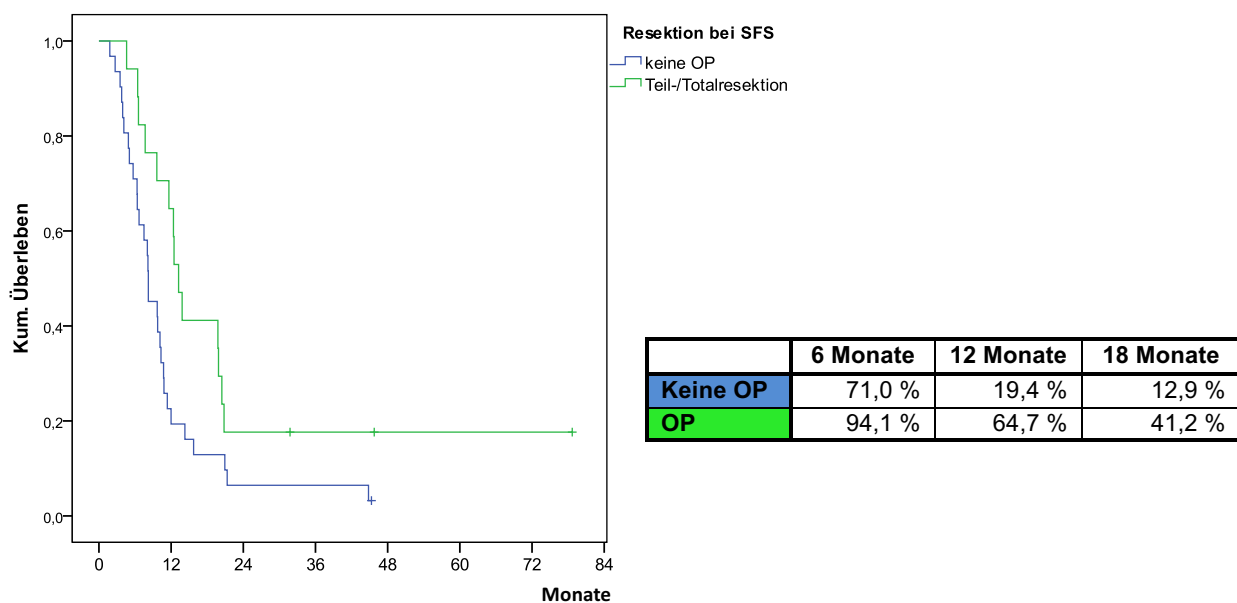


Abb. 43: Überleben ab SFS nach erfolgter chirurgischer Therapie

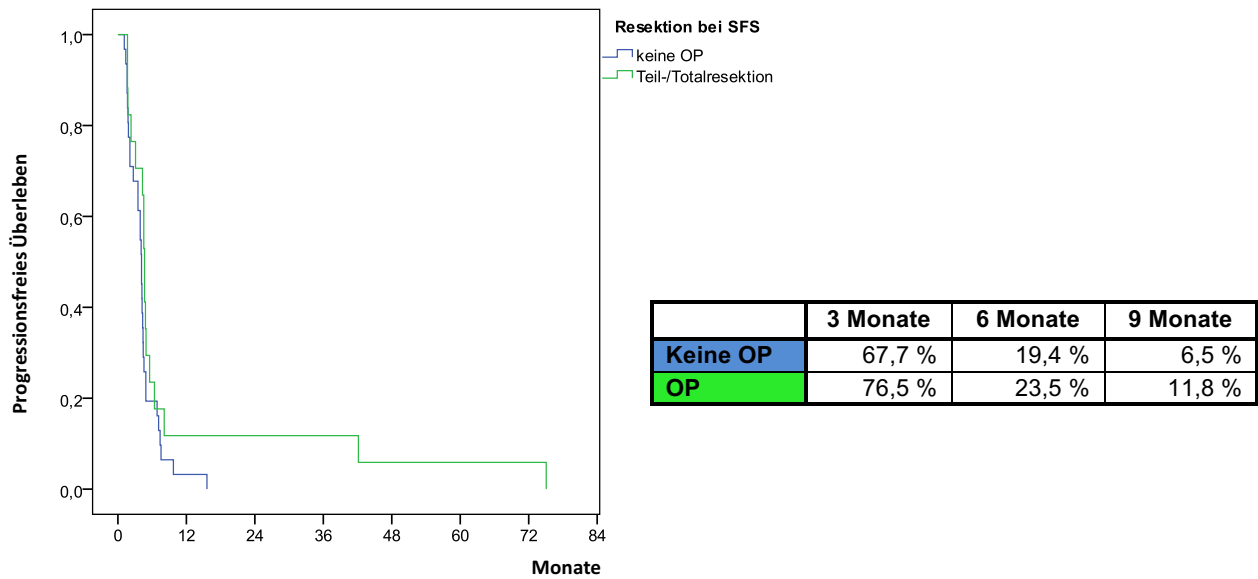


Abb. 44: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach erfolgter chirurgischer Therapie

EINFLUSS EINER ZUSÄTZLICHEN CHEMOTHERAPIE IM RAHMEN DER SFS

Für den Einsatz einer Chemotherapie bei oder nach Primärbehandlung wird auf Seite 33 verwiesen.

Zur Untersuchung des Einflusses einer zusätzlichen Chemotherapie bei SFS wurden die Untergruppen 1. simultane Radiochemotherapie (n = 17), 2. adjuvante Chemotherapie nach der SFS (n = 16) und 3. keine Chemotherapie (n = 15) definiert. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mit simultaner Radiochemotherapie behandelt wurden ($p_{\text{ÜL}} < 0,001$). Patienten ohne Chemotherapie zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 6,6 Monaten (5,1 – 8,1), Patienten mit adjuvanter Chemotherapie von 16,2 Monaten (10,2 – 22,1) und Patienten mit simultaner Radiochemotherapie von 21,6 Monaten (10,7 – 32,5). Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens war die simultane Radiochemotherapie der adjuvanten Chemotherapie tendenziell (n.s.) überlegen: 4,0 Monate ohne Chemotherapie versus 6,3 Monate bei adjuvanter Chemotherapie versus 9,1 Monate bei simultaner Radiochemotherapie.

In der Gruppe mit simultaner Radiochemotherapie erhielten 10 Patienten Temozolomid, 6 ACNU und 1 Patient Gliadel. Bei Beginn der Chemotherapie nach Ende der SFS erhielten jeweils 8 Patienten ACNU und Temozolomid.

Abbildungen 45 und 46 zeigen die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven für das weitere Gesamtüberleben bzw. das weitere progressionsfreie Überleben der Patienten.

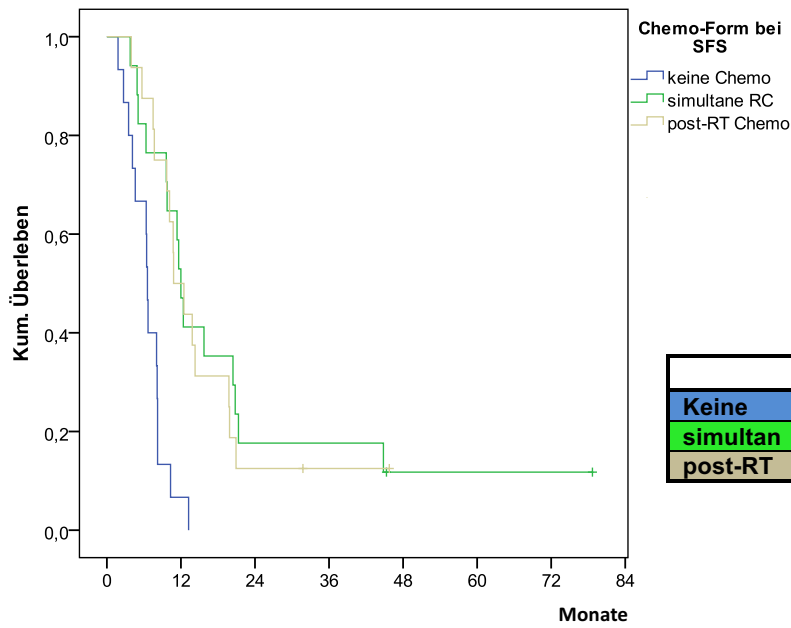


Abb. 45: Überleben ab SFS nach Chemotherapie

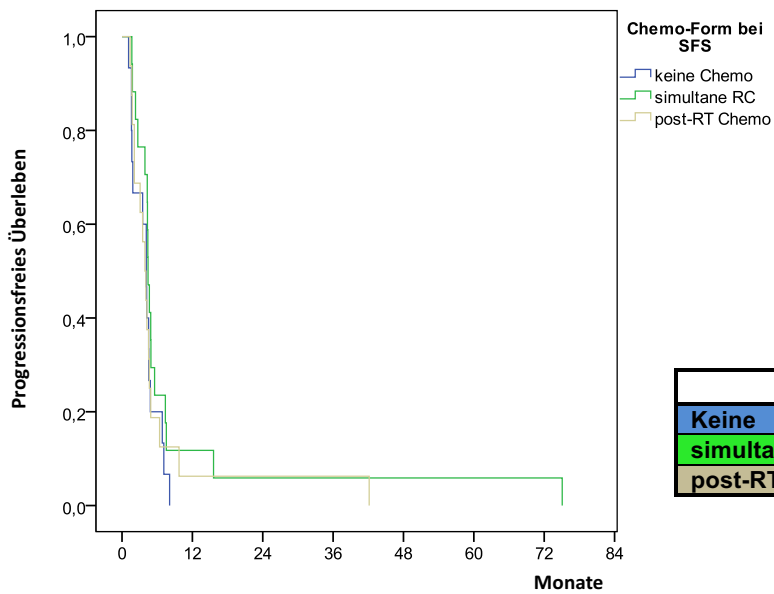


Abb. 46: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Chemotherapie

EINFLUSS DER REZIDIVGRÖßE

Das mediane Planungszielvolumen (PTV) bei der SFS betrug 44,7 ccm (Range 1,3 – 205,9 ccm), vgl. Abbildung 47. Das Volumen war ein signifikanter Einflussfaktor für das weitere Gesamtüberleben ($p_{\text{ÜL}} = 0,004$). Der mit 1,010 kleine Erwartungswert bezieht sich bei linearer Berechnung auf Unterschiede pro 1 ccm und führt beispielsweise schon bei einer Zunahme von 10 cm³ zu einem Erwartungswert von 1,105, also einem Anstieg der Todeswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres um 10,5 %. Für das progressionsfreie Überleben war das Planungsvolumen der SFS keine signifikante Einflussgröße ($p_{\text{PRG}} = 0,521$).

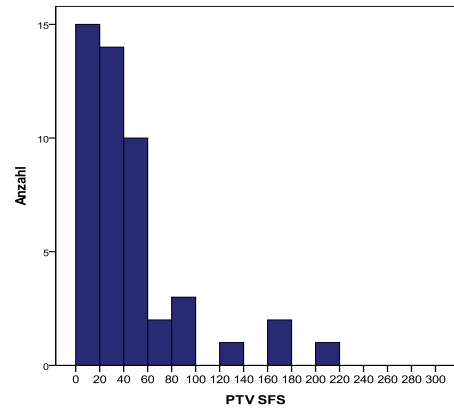
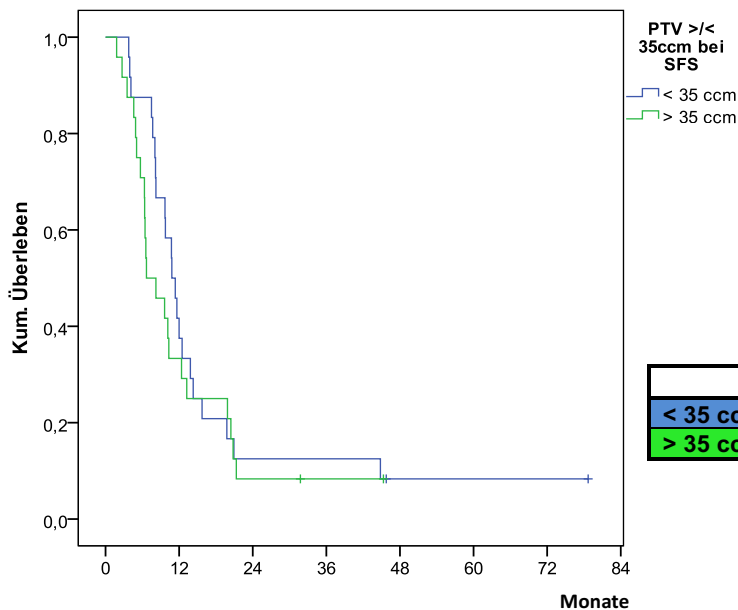


Abb. 47: Planungsvolumen bei SFS

Patienten mit Planungsvolumen von <35 ccm zeigten vergleichsweise (>35 ccm) tendenziell ein längeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p_{\text{ÜL}} = 0,429$ bzw. $p_{\text{PRG}} = 0,264$; vergleiche Abbildung 48 und 49).



	6 Monate	12 Monate	18 Monate
< 35 ccm	87,5 %	37,5 %	20,8 %
> 35 ccm	70,8 %	33,3 %	25,0 %

Abb. 48: Überleben ab SFS nach Planungsvolumen

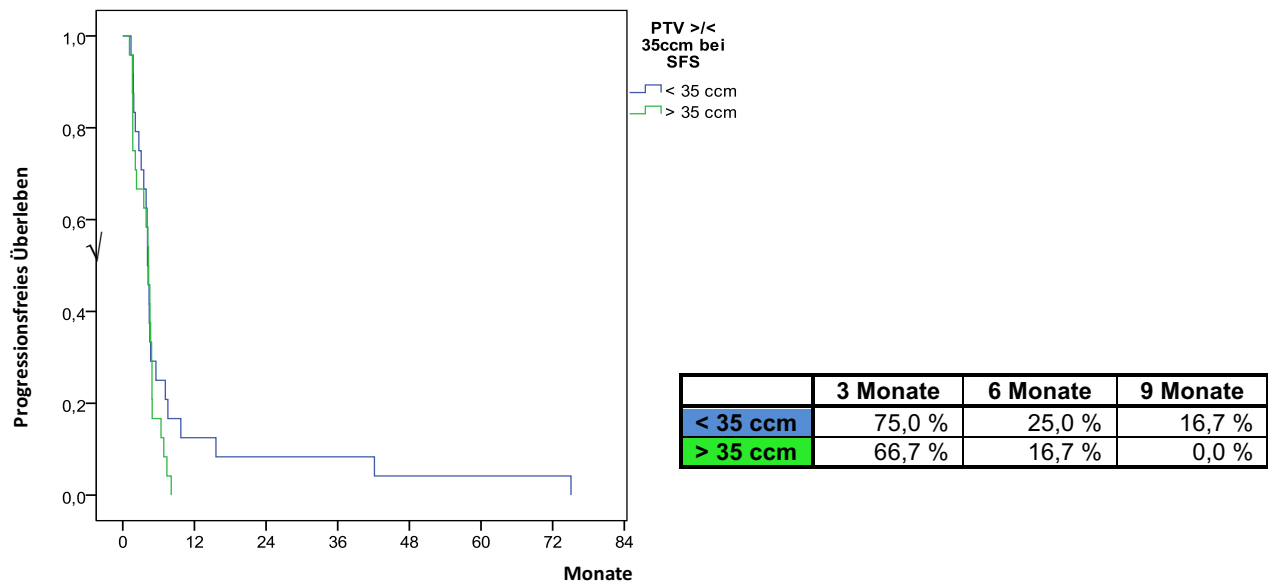


Abb. 49: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Planungsvolumen

EINFLUSS EINER PET – CT-UNTERSUCHUNG ZUR THERAPIEPLANUNG DER SFS

Ein weiterer untersuchter Einflussfaktor war die zusätzliche Durchführung einer PET-CT-Untersuchung neben der MRT- und CT-Diagnostik zur genaueren Bestrahlungsplanung der SFS. Verglichen wurden 38 Patienten mit PET-CT gegenüber 10 Patienten ohne PET-CT.

Es konnte kein signifikanter Vorteil der zusätzlichen Diagnostik belegt werden ($p_{\text{ÜL}} = 0,72$, $p_{\text{PRG}} = 0,295$). Es zeigte sich jedoch ein tendenziell etwas günstigerer Krankheitsverlauf der Patienten mit einer zusätzlichen PET-CT-Untersuchung vor der SFS (progressionsfreies Überleben 7,3 versus 3,8 Monate, Gesamtüberleben 17,5 statt 11,6 Monate), siehe hierfür die Abbildungen 50 und 51.

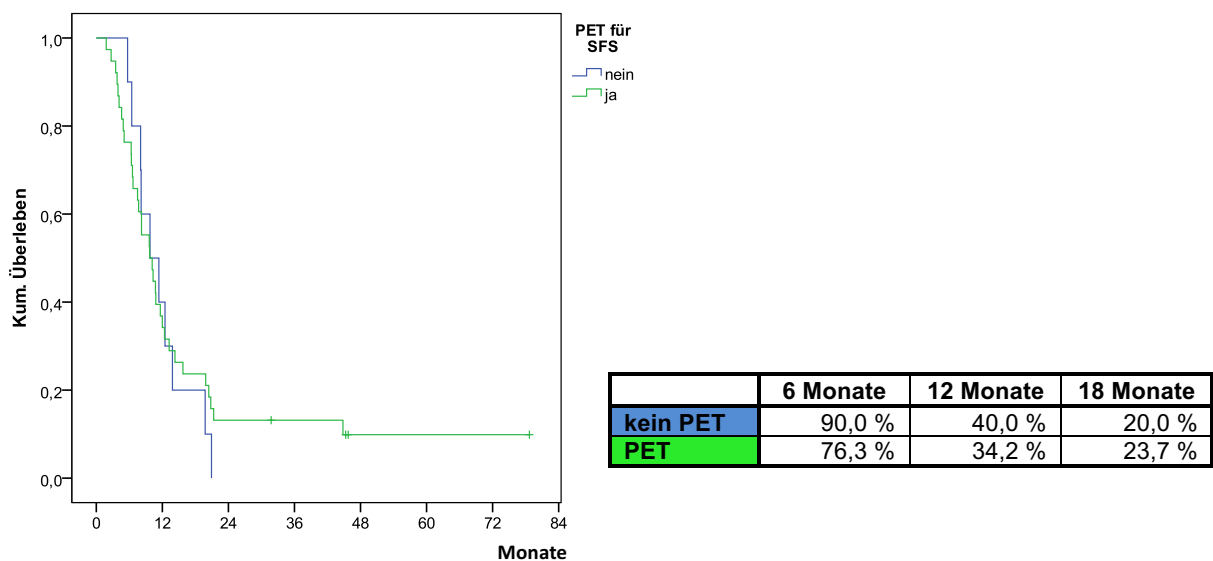


Abb. 50: Überleben ab SFS nach Durchführung einer PET-CT-Diagnostik

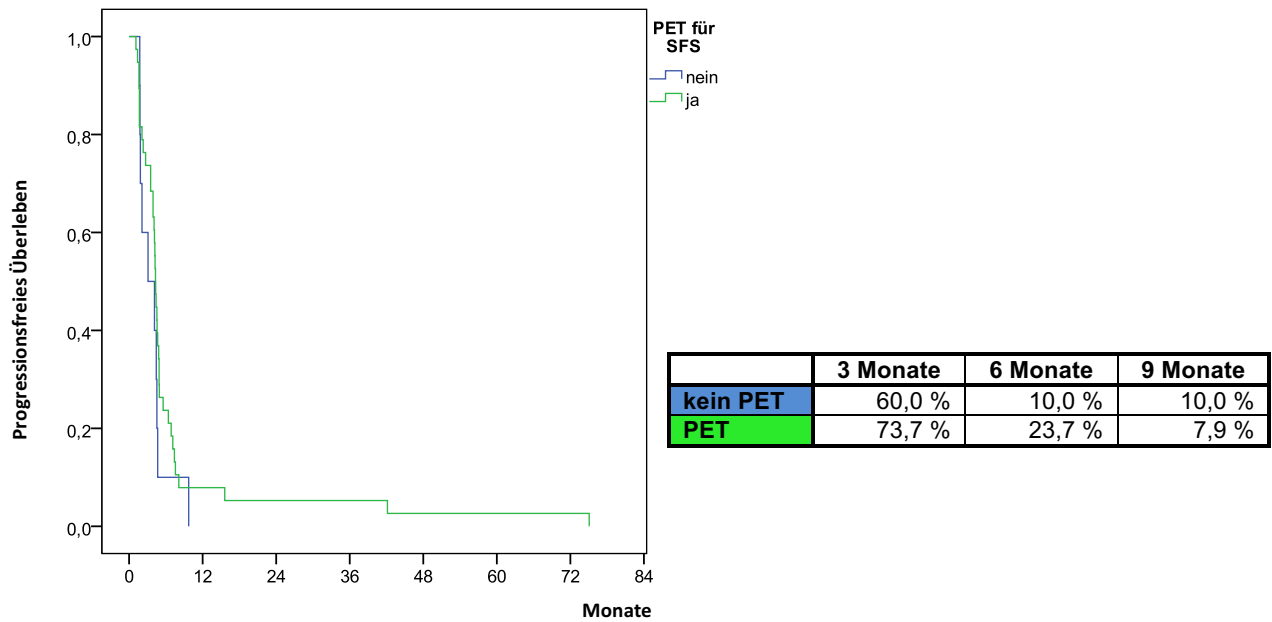


Abb. 51: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Durchführung einer PET-CT-Diagnostik

EINFLUSS DER STRAHLENDOSIS UND FRAKTIONIERUNG BEI SFS

Bei der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie (SFS) wurden durchschnittlich 31,3 Gy (Range 20 – 56 Gy) appliziert (bezogen auf die tumorumschließende 95% Isodose). 33 Patienten erhielten 30 Gy in 6 Fraktionen à 5 Gy Einzeldosis, 7 Patienten erhielten bei kleineren Einzeldosen eine höhere Gesamtdosis von bis zu 56 Gy. Drei dieser 7 Patienten hatten Rezidive an einer neuen Lokalisation und wurden im Rahmen der SFS erneut mit Dosen von 50, 54 und 56 Gy bestrahlt. Von den verbliebenen 8 Patienten wurden 4 Patienten mit 30 Gy Gesamtdosis in anderen Fraktionseinheiten und 4 Patienten mit weniger als 30 Gy Gesamtdosis therapiert.

Aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Einzeldosen bei der SFS (2 Gy bis 5 Gy) wurde anstelle der Gesamt-Strahlendosis die im Tumor applizierte „Biologisch effektive Dosis“ (BED) untersucht [51].

Die BED mit der Einheit Gray errechnet sich aus der Anzahl der Fraktionen (n) multipliziert mit der Höhe der Einzeldosis (d) und einem spezifischen Tumorgewebewert ($\alpha/\beta=10$):

$$BED_{(Tumor)} = n \times d(1+d/ \alpha/\beta)$$

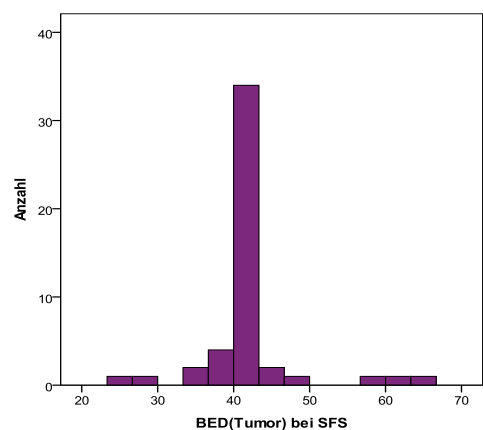


Abb. 52: Verteilung der BED im Tumor bei SFS

Durchschnittlich ergab sich für das Tumorgewebe eine BED von 44,9 Gy (Range 27,3 – 68,5 Gy), vgl. Abbildung 52. Die Cox-Regressionsanalyse (pro 1 BED) zeigte einen tendenziellen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben für höhere BED-Werte, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (Erwartungswert Gesamtüberleben = 0,96, $p_{\text{ÜL}} = 0,160$; Erwartungswert progressionsfreies Überleben = 0,97, $p_{\text{PRG}} = 0,306$)

Zudem wurde das Erreichen der BED-Zieldosis von 40 Gy im Tumor untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit BED < 40 Gy (n = 8; SFS als 12 x 2,5Gy, 7-10 x 3Gy, 7 x 4Gy und 4-5 x 5Gy) und BED \geq 40 Gy (n = 40) aufgeteilt. Patienten mit erreichter BED-Zieldosis \geq 40 Gy zeigten in der Tendenz bessere, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Verläufe (Gesamtüberleben 17,9 Monate vs. 8,5 Monate; $p_{\text{ÜL}}=0,103$, progressionsfreies Überleben 7,1 versus 4,0 Monate; $p_{\text{PRG}}=0,357$).

Abbildung 53 und 54 zeigen die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven für das weitere Überleben mit Überlebensraten nach 6, 12 und 18 Monaten bzw. das weitere progressionsfreie Überleben mit der Rate an progressionsfreien Patienten nach 3, 6 und 9 Monaten, jeweils unterschieden nach Erreichen der Ziel-BED von 40 Gy.

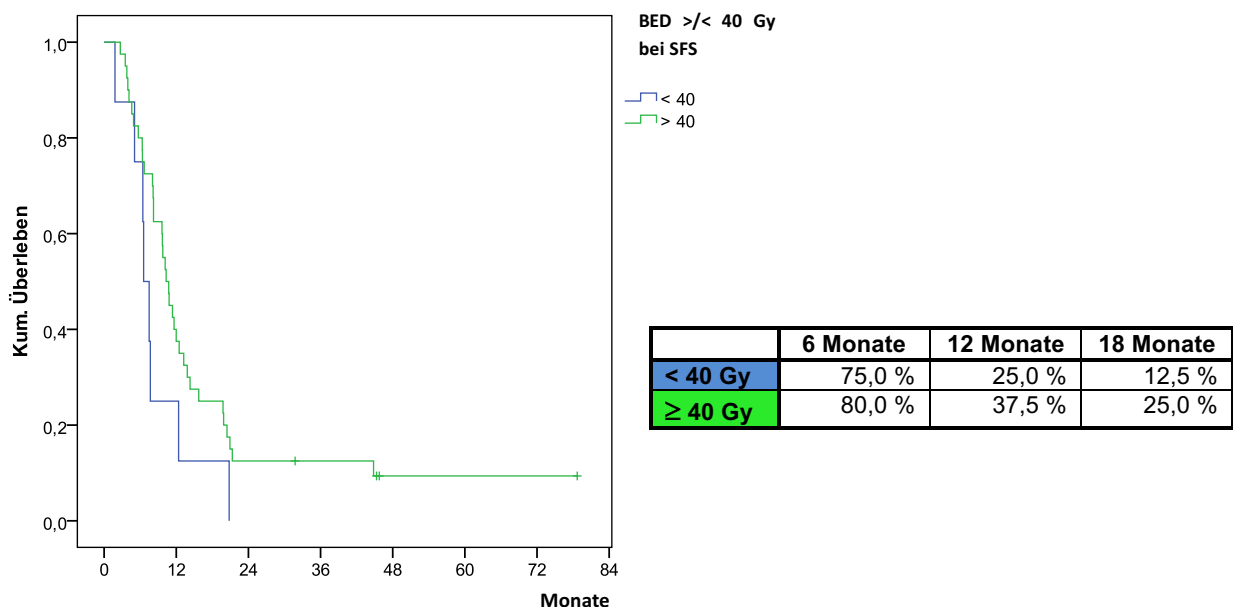


Abb. 53: Überleben ab SFS nach BED \leq/\geq 40 Gy

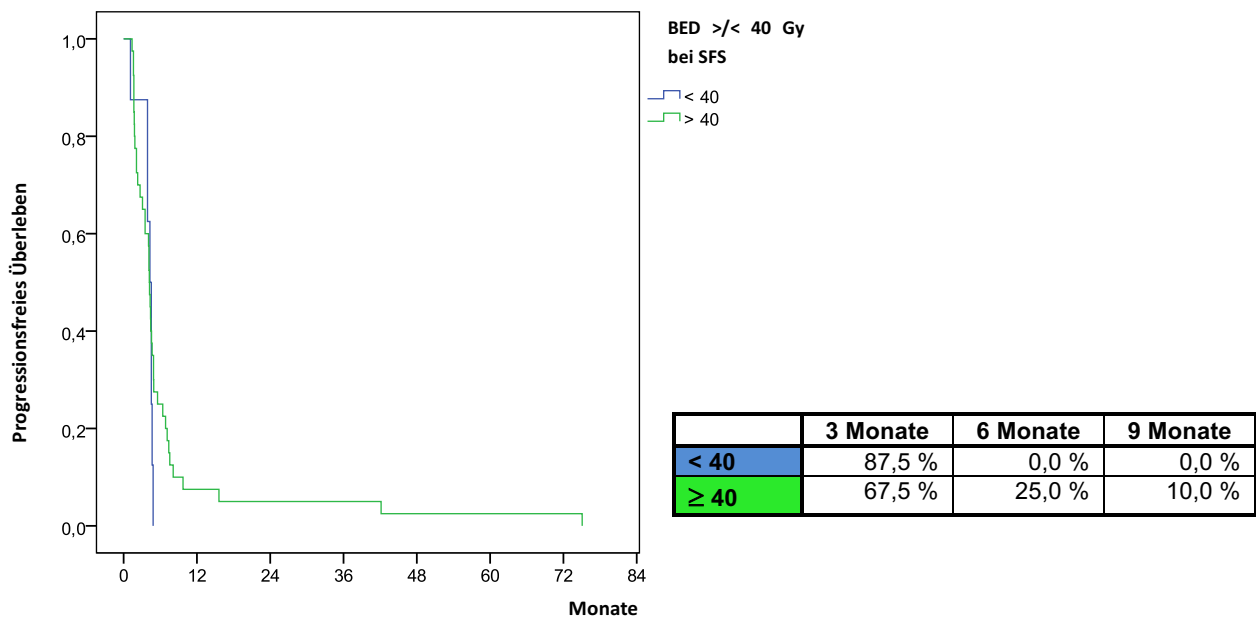
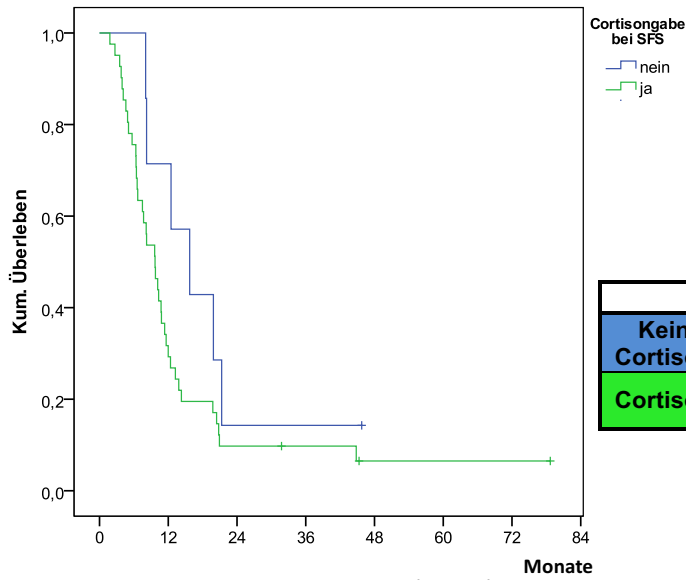


Abb. 54: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach BED \leq/\geq 40 Gy

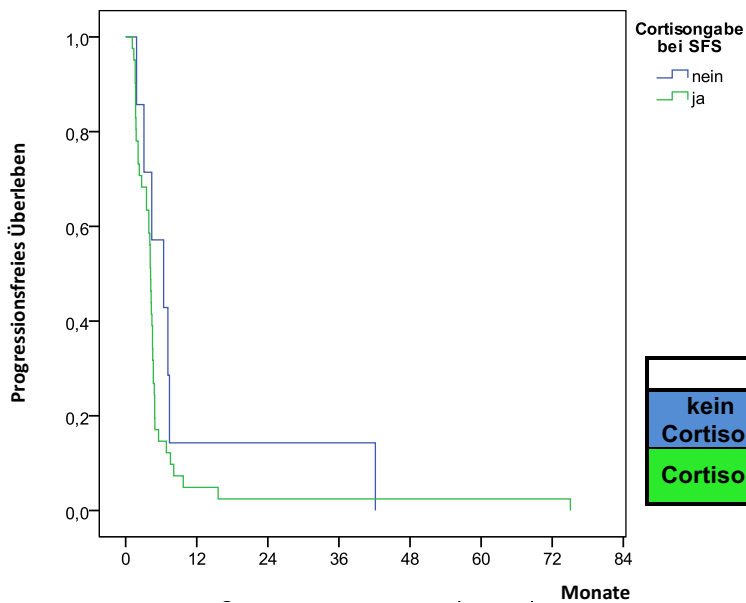
EINFLUSS EINER CORTISONTHERAPIE

Eine Steroidtherapie ist bei Ausbildung eines Hirnödems infolge des Tumorwachstums oder der Strahlenbehandlung eine etablierte Therapieform. Es wurde der Einfluss der Steroidtherapie auf das Gesamtüberleben und die Progressionsfreiheit analysiert (41 Patienten mit erfolgter Steroidtherapie vs. 7 Patienten ohne Steroidtherapie). Patienten mit notwendig gewordener Corticosteroidgabe zeigten einen tendenziell ungünstigeren Krankheitsverlauf, ohne dass die Unterschiede statistisch signifikant waren. Sie zeigten eine um 83,7 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu versterben ($p=0,168$) bzw. ein um 62,9 % erhöhtes Risiko, eine Progression zu entwickeln ($p=0,241$). Die mittlere Progressionsfreiheit betrug 5,9 (2,4 – 9,4) Monate versus 10,3 (0 – 20,9) Monate ohne Cortisontherapie. Das Gesamtüberleben lag bei 15,0 (9,3 – 20,8) Monate versus 18,8 (9,8 – 27,7) Monate ohne notwendig gewordene Steroid-Therapie (siehe Abbildungen 55 und 56).



	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Kein Cortison	100 %	71,4 %	42,9 %
Cortison	75,6 %	29,3 %	19,5 %

Abb. 55: Überleben ab SFS nach Steroidtherapie



	3 Monate	6 Monate	9 Monate
kein Cortison	85,7 %	57,1 %	14,3 %
Cortison	68,3 %	14,6 %	7,3 %

Abb. 56: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Steroidtherapie

B) Strahlungsdosen an den Tumoren und Risikostrukturen des Gehirns

Zur Ermittlung der Gesamtstrahlendosis aus Primärstrahlentherapie (1. RT) und SFS an den Risikoorganen erfolgte eine detaillierte Auswertung der Bestrahlungspläne. Zusätzlich wurden anhand der Dokumentationsprotokolle der ärztlichen Nachsorge-Untersuchungen Zeichen einer eventuellen Strahlentherapie-induzierten Gehirnschädigung erfasst, z.B. spezifische Beeinträchtigungen des Sehvermögens.

Die Auswertung der kumulativen Strahlendosen aller 48 Patienten ergab für die primäre Strahlentherapie eine applizierte durchschnittliche Dosis von 58,3 Gy (Range 36 – 68,4 Gy). Für die SFS lag die durchschnittliche absolute Strahlendosis bei 31,3 Gy (Range 20,0 – 56,0 Gy). Die durchschnittliche numerische Gesamtdosis betrug 89,6 Gy (66,0 – 116,0 Gy). Vergleiche hierzu Tabelle 5 und Abbildung 57.

	Numerische Gesamtdosis (Gy)		
	Mittelwert	Min	Max
1. RT	58,3	36,0	68,4
SFS	31,3	20,0	56,0
Gesamt	89,6	66,0	116,0

Tab. 5: Dosis der 1.RT und SFS (n=48)

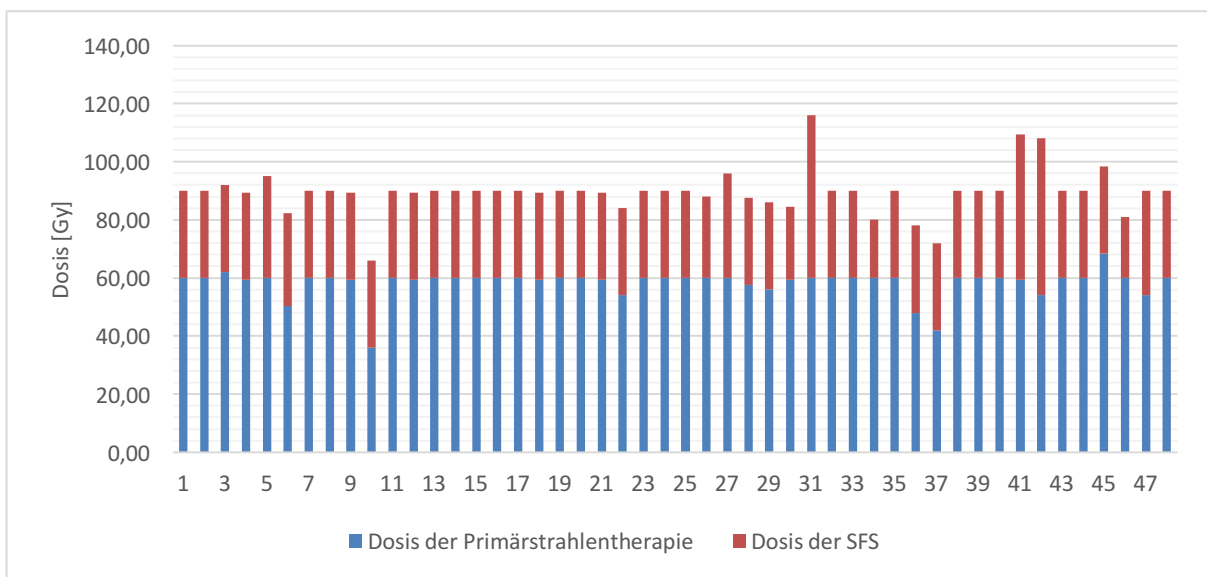


Abb. 57: Bestrahlungsdosen aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=48)

Bei Umrechnung der auf den Tumor verabreichten Dosis auf die biologisch effektive Dosis mit $BED_{(Tumor)} = n \times d(1+d / \alpha/\beta)$ und Tumorgewebewert $\alpha/\beta=10$ ergibt sich bei der Primärbestrahlung eine mittlere BED von 69,8 Gy (43,2 – 80,7 Gy) und bei der SFS von 44,9 Gy (27,3 – 68,5 Gy). Die Gesamt-BED betrug im Mittel 114,7 Gy (88,2 – 140,5 Gy), vgl. Tabelle 6 und Abbildung 58.

	BED (Gy)		
	Mittelwert	Min	Max
1. RT	69,8	43,2	80,7
SFS	44,9	27,3	68,5
Gesamt	114,7	88,2	140,5

Tab. 6: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=48)

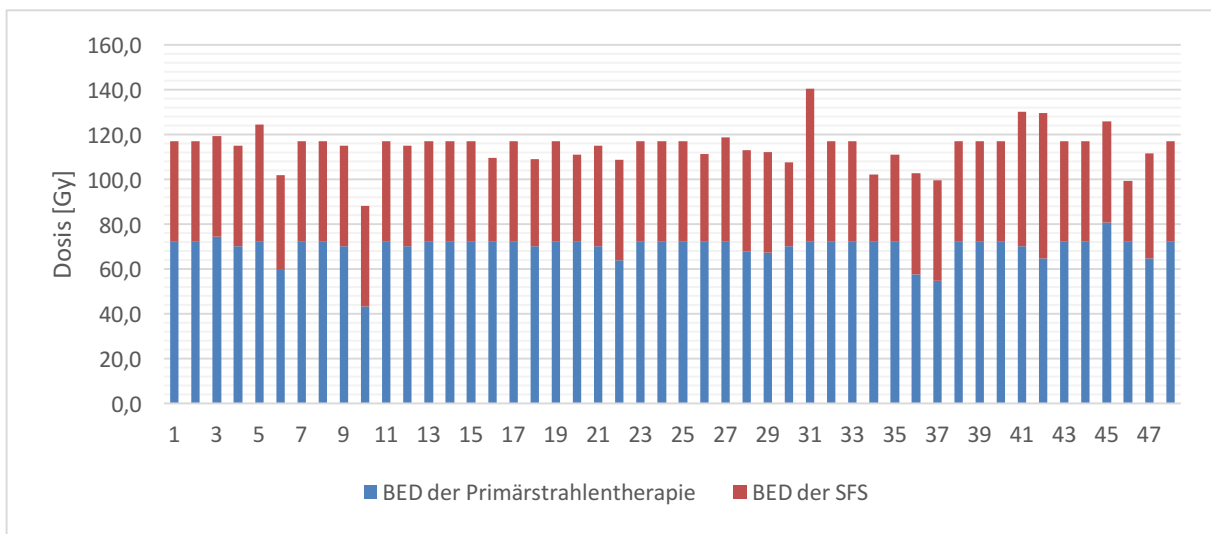


Abb. 58: Kumulative BED der Primärstrahlentherapie und SFS (n=48)

Wie auf Seite 24 beschrieben, lagen nur bei 37 der 48 Patienten ausreichend genaue Bestrahlungspläne vor, um eine detaillierte Auswertung der Strahlendosen an den Risikostrukturen des Gehirns durchzuführen. Im Folgenden beschränkt sich die Auswertung deshalb auf diese 37 Patienten.

Bei diesen 37 Patienten betrug die bei der primären Strahlentherapie applizierte durchschnittliche Tumor-Dosis 57,7 Gy (Range 36 – 60 Gy). Für die SFS betrug die durchschnittliche Tumor-Strahlendosis bei 31,7 Gy (Range 20,0 – 56,0 Gy). Die durchschnittliche numerische Gesamtdosis betrug 89,4 Gy (66,0 – 116,0 Gy), vgl. Tabelle 7 und Abbildung 57.

	Numerische Gesamtdosis (Gy)		
	Mittelwert	Min	Max
1. RT	57,7	36,0	60
SFS	31,7	20,0	56,0
Gesamt	89,4	66,0	116,0

Tab. 7: Dosis absolut (n=37)

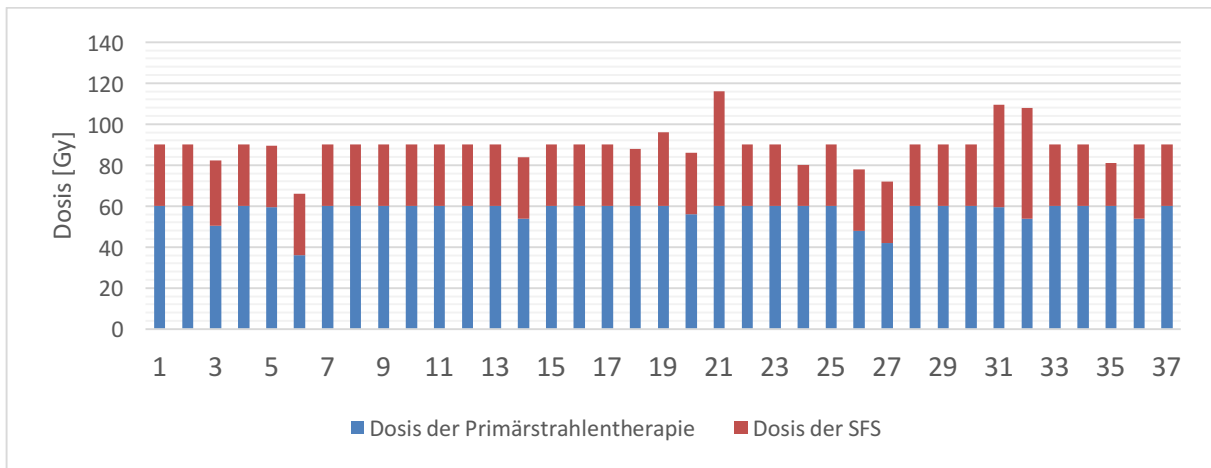


Abb. 59: Bestrahlungsdosen aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)

Bei Umrechnung auf die biologische effektive Dosis ergibt sich bei diesem Kollektiv von 37 Patienten bei der Primärbestrahlung eine mittlere BED von 67,8 Gy (43,2 – 72,0 Gy) und bei der SFS von 45,0 Gy (27,3 – 68,5 Gy). Die Gesamt-BED betrug im Mittel 112,8 Gy (88,2 – 140,5 Gy), vgl. Tabelle 8 und Abbildung 60.

	BED (Gy)		
	Mittelwert	Min	Max
1. RT	67,8	43,2	72,0
SFS	45,0	27,3	68,5
Gesamt	112,8	88,2	140,5

Tab. 8: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)

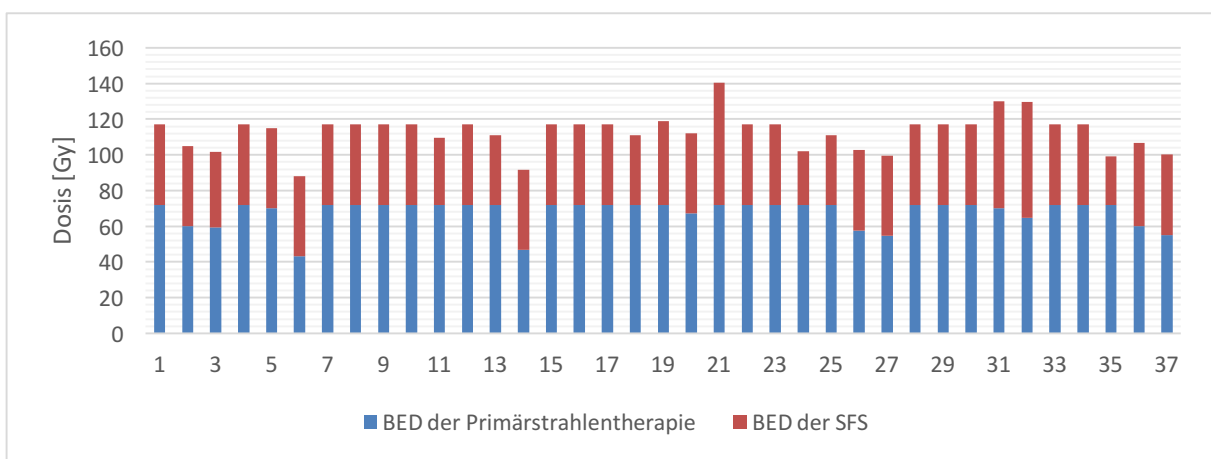


Abb. 60: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)

Zusätzlich erfolgte bei deutlich unterschiedlichen Einzeldosen (Range 1,8 Gy – 5,0 Gy) und damit Dosen an den Risikostrukturen (Range 0 – 5,25 Gy) zur besseren Vergleichbarkeit eine Umrechnung auf eine Equivalenzdosis von 2 Gy Einzeldosis (EQD2) mit folgender Formel:

$$\text{EQD2} = D \times \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2\text{Gy} + \alpha/\beta} \right) \quad \text{mit } \alpha/\beta\text{-Wert von } 2\text{Gy} \text{ für Nervengewebe}$$

(D = Gesamtdosis an Risikoorgan; d = Einzeldosis an Risikoorgan)

Diese Auswertung ergab bei der primären Strahlentherapie einen durchschnittlichen EQD2-Wert von 57,6 Gy (36,0 – 60,0 Gy), bei der SFS von 49,2 Gy (26,3 – 59,4 Gy). Der Wert der Gesamt-EQD2 betrug im Mittel 106,8 Gy (86,3 – 119,4 Gy), vgl. Tabelle 9 und Abbildung 61.

	EQD2 (Gy)		
	Mittelwert	Min	Max
1. RT	57,6	36,0	60,0
SFS	49,2	26,3	59,4
Gesamt	106,8	86,3	119,4

Tab. 9: EQD2 bei primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)

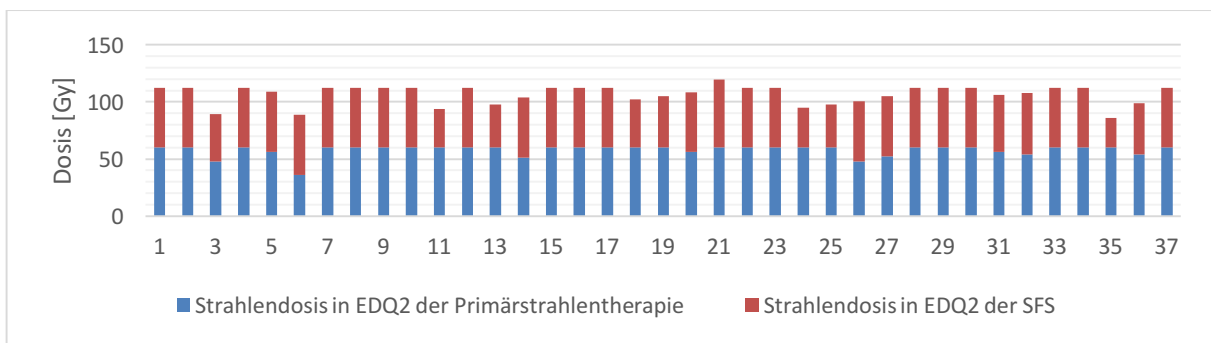


Abb. 61: Kumulative Strahlendosis in EQD2 bei primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)

Im Folgenden werden die Strahlendosen der 37 Patienten für den Hirnstamm, das Chiasma opticum sowie den linken und rechten Nervus Opticus nach Umrechnung in die jeweiligen EQD2-Dosen dargestellt. Hierbei werden jeweils einzeln die Maximalwerte, die Dosis bei 70% des Organvolumens (V70) und bei 90% des Organvolumens (V90) dargestellt. Es wurde bei der Auswertung der ungünstigste Fall angenommen, dass das jeweilige Dosismaximum der Primärstrahlentherapie und der SFS räumlich im selben Punkt zum Liegen kamen.

a) Hirnstamm

Die im Hirnstamm durchschnittlich applizierte maximale Strahlendosis (EQD2) über den gesamten Behandlungszeitraum addiert sich aus durchschnittlich 32,7 Gy (Range 0,0 – 61,3) der primären Strahlentherapie und 21,3 Gy (0,5 – 54,8) SFS-Dosis zu kumulativ 54,0 Gy (0,7 – 109,6). Abbildung 62 zeigt die individuellen Maximaldosen am Hirnstamm der 37 Patienten aus primärer Strahlentherapie und SFS.

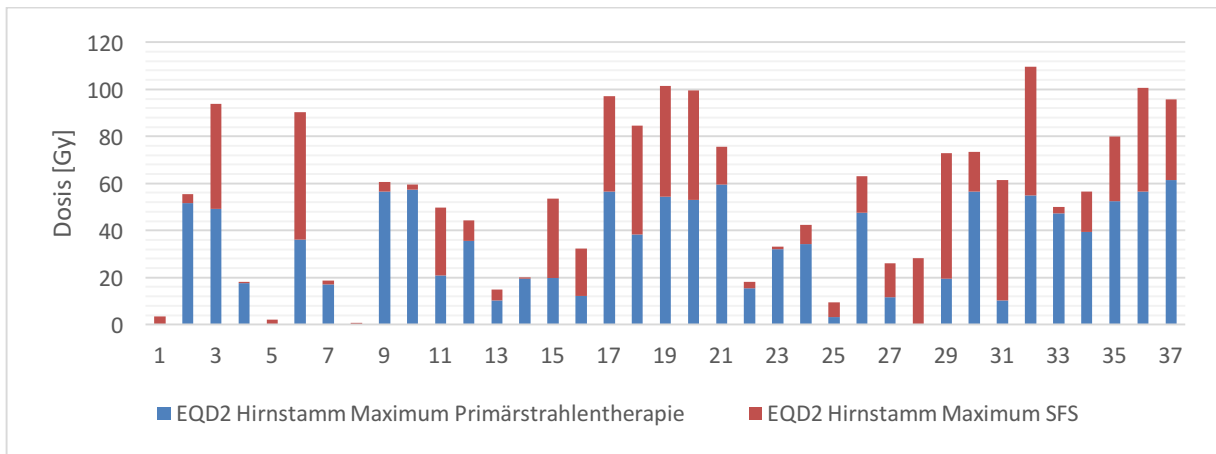


Abb. 62: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Hirnstamm in EQD2

Bei 70 % des Hirnstammvolumens (V70) wurde im Mittel mindestens eine Strahlendosis von 13,4 Gy (0,00 – 48,6) appliziert. Diese setzte sich zusammen aus einer durchschnittlichen Dosis der primären Strahlentherapie von 10,8 Gy (0,0 – 42,1) und 2,6 Gy (0,0 – 28,9) der SFS, siehe Abbildung 63.

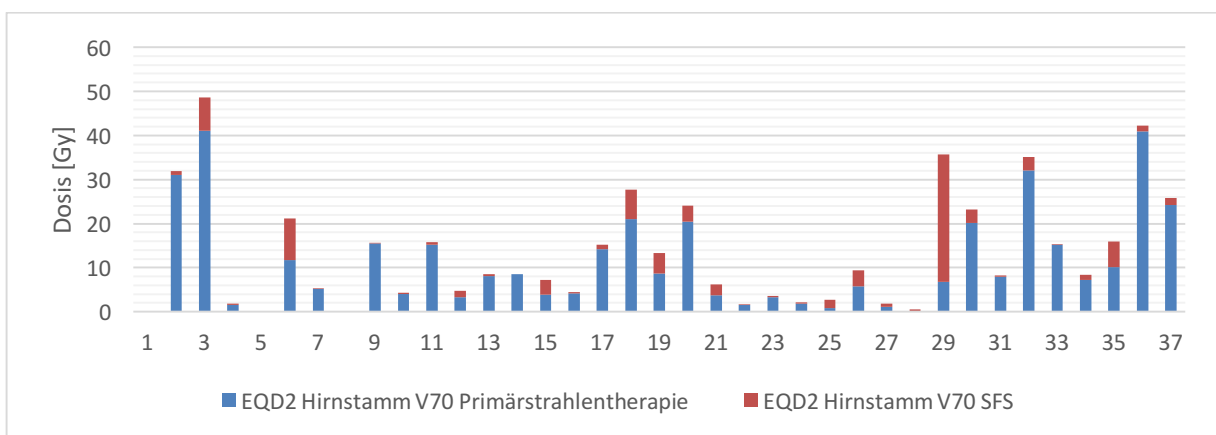


Abb. 63: Kumulative Strahlendosis der V70 am Hirnstamm in EQD2

Für 90 % des Hirnstammvolumens (V90) wurde eine Gesamtdosis von mindestens 8,1 Gy (0,0 – 29,4) errechnet. Diese errechnete sich aus durchschnittlich 7,1 Gy (0,0 – 28,8) bei primärer Strahlentherapie und 1,0 Gy (0,0 – 9,0) SFS-Dosis. Siehe hierfür Abbildung 64.

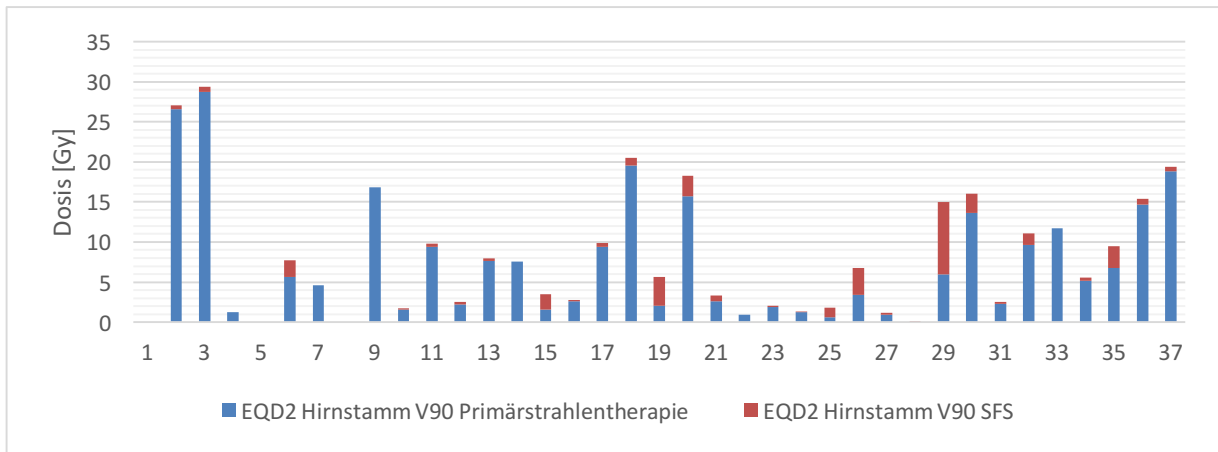


Abb. 64: Kumulative Strahlendosis der V90 am Hirnstamm in EQD2

b) Chiasma opticum

Der durchschnittlich im Chiasma opticum über die gesamte Strahlentherapie erreichte Maximalwert betrug 34,1 Gy (0,5 – 107,1 Gy). Dieser setzt sich aus durchschnittlich 25,9 Gy (0,0 – 54,6) Strahlendosis aus der Primärstrahlentherapie und 8,3 Gy (0,2 – 55,2) SFS-Dosis zusammen (vgl. Abbildung 65).

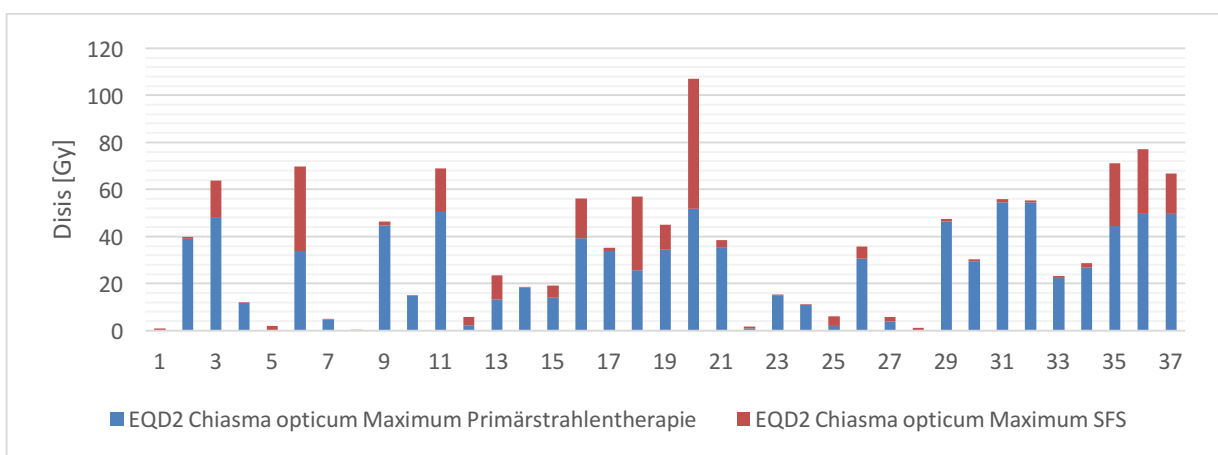


Abb. 65: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Chiasma opticum in EQD2

Bei 70% des Chiasma opticum-Volumens (V70) wurde eine Strahlendosis von durchschnittlich 21,7 Gy (0,2 – 64,7) Gy appliziert (vergleiche Abbildung 66). Der Anteil der primären Strahlentherapie belief sich auf durchschnittlich 17,0 Gy (0,0 - 53,2), der Anteil der SFS auf 4,0 Gy (0,0 – 24,3).

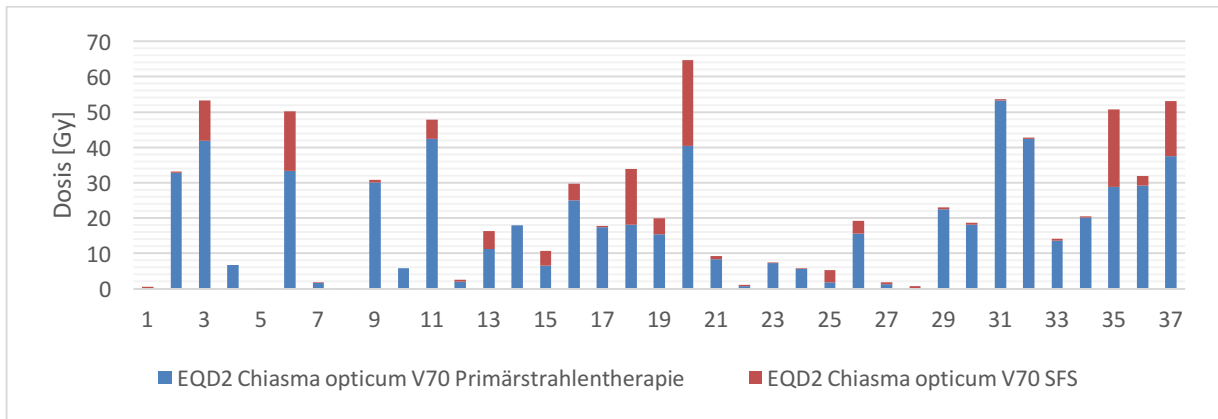


Abb. 66: Kumulative Strahlendosis der V70 am Chiasma opticum in EQD2

Für 90 % des Chiasmavolumens (V90) wurde eine Gesamtdosis von 19,3 Gy (0,2 – 52,2) errechnet. Diese ergab sich aus durchschnittlich 15,7 Gy (0,0 – 51,5) bei Primärstrahlentherapie und 3,4 Gy (0,0 – 20,2) SFS-Dosis. Siehe hierfür Abbildung 67.

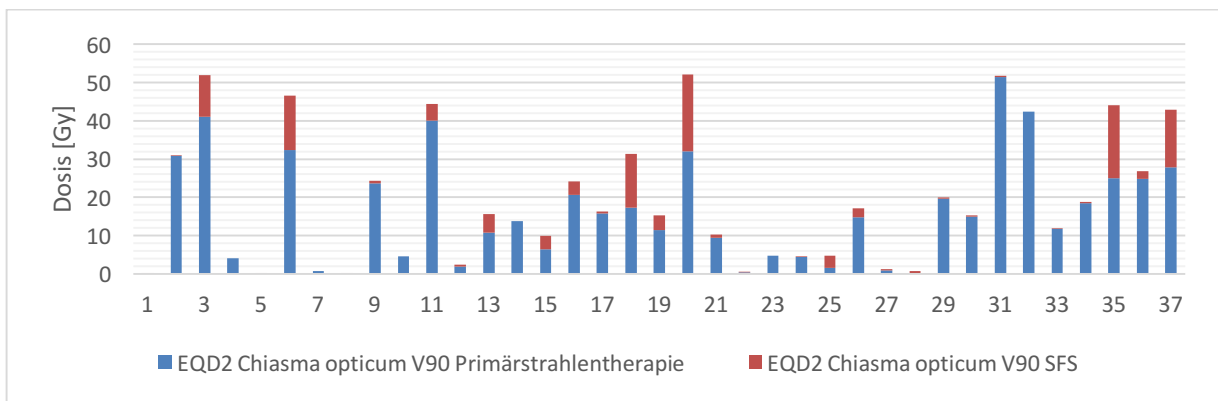


Abb. 67: Kumulative Strahlendosis der V90 am Chiasma opticum in EQD2

c) Nervus opticus rechts

Am rechten Nervus opticus wurde eine durchschnittliche Maximaldosis von 26,6 Gy (0,3 – 110,6) erreicht. Diese setzte sich aus 19,6 Gy (0,0 – 53,5) Strahlendosis der Primärstrahlentherapie und 7,0 Gy (0,2 – 57,1) SFS-Dosis zusammen. Abbildung 50 zeigt die Summe der Maximaldosen aus Primärstrahlentherapie und SFS am Nervus opticus rechts (vgl. Abb. 68).

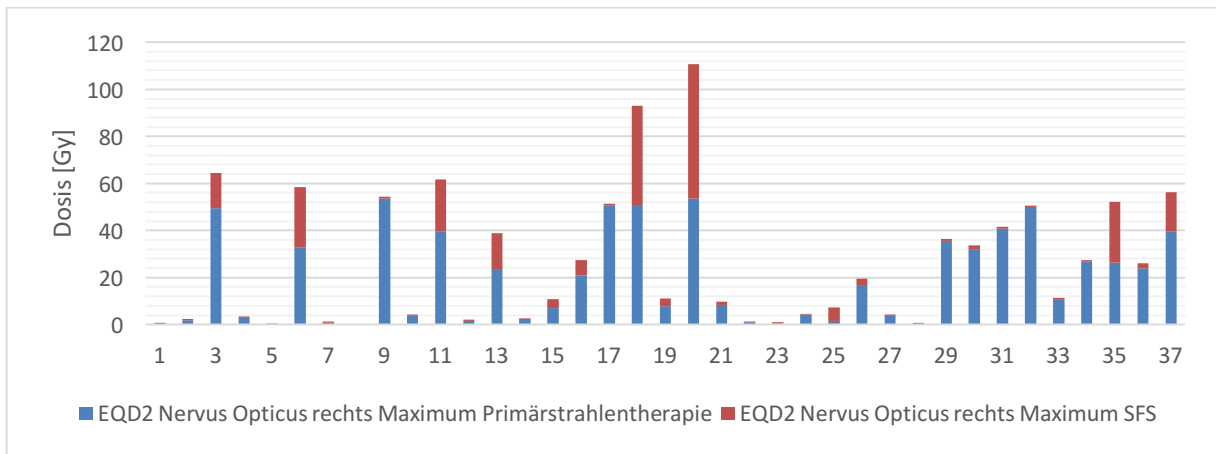


Abb. 68: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Nervus opticus in EQD2

Bei 70% des Volumens des rechten Nervus opticus wurde mindestens eine Strahlendosis von 9,6 Gy (0,0 – 56,3) erreicht. Diese setzte sich zusammen aus 7,7 Gy (0,0 – 36,8 Gy) der Primärstrahlentherapie und 1,9 Gy (0,0 – 23,8) der SFS, vergleiche Abbildung 69.

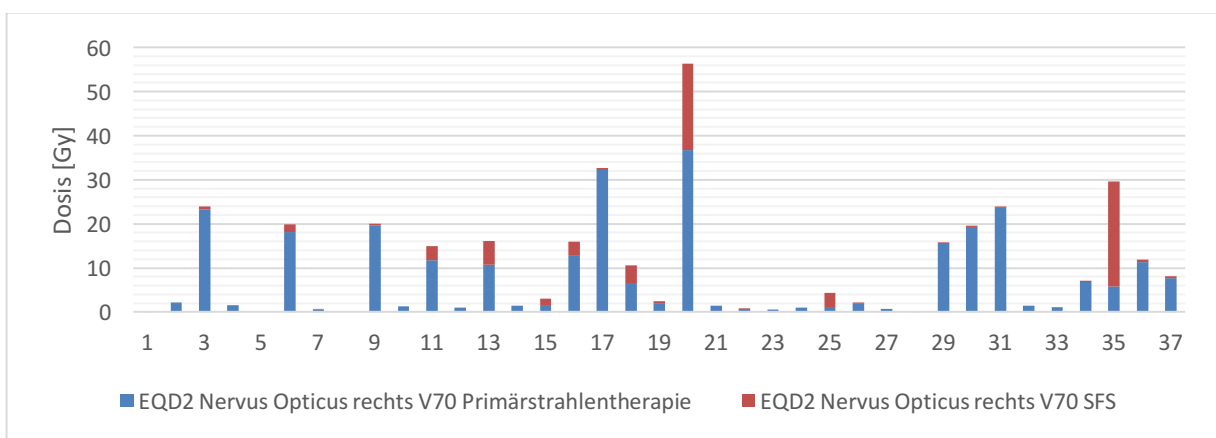


Abb. 69: Kumulative Strahlendosis der V70 am Nervus opticus rechts in EQD2

Für 90 % des rechten Nervus opticus (V 90) wurde eine Gesamtdosis von mindestens 5,7 Gy (0,0 – 23,4) errechnet. Diese ergab sich aus durchschnittlich 4,3 Gy (0,0 – 16,8) bei Primärstrahlentherapie und 1,4 Gy (0,0 – 17,7) SFS-Dosis. Siehe hierfür Abbildung 70.

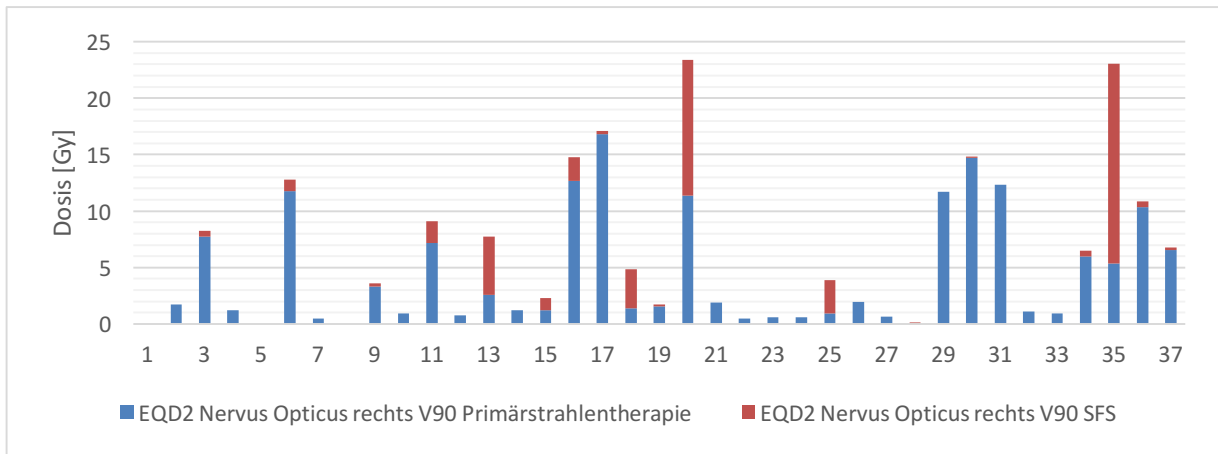


Abb. 70: Kumulative Strahlendosis der V90 am Nervus opticus rechts in EQD2

d) Nervus opticus links

Der durchschnittliche kumulative Maximalwert der Strahlenbelastung des linken Nervus opticus betrug 21,7 Gy (0,3 – 88,0 Gy). Dieser setzt sich aus 16,1 Gy (0,00 – 57,8) Dosis der Primärstrahlentherapie und 5,6 Gy (0,2 – 30,3) SFS-Dosis zusammen (vgl. Abbildung 71).

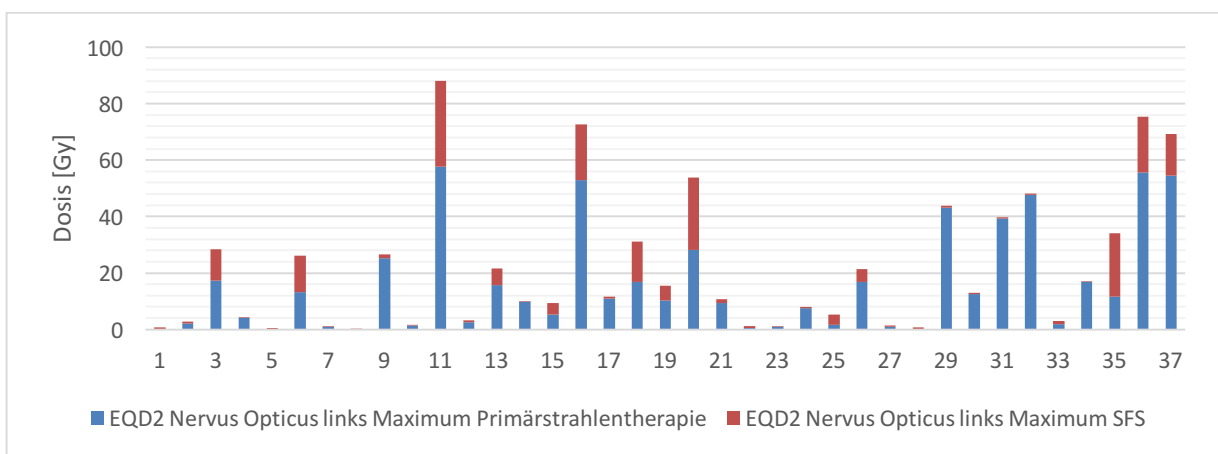


Abb. 71: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Nervus opticus links in EQD2

Bei 70% des Volumens des linken Nervus opticus wurde mindestens eine Strahlendosis von 7,4 Gy (0,00 – 57,1 Gy) erreicht. Diese setzte sich aus 6,3 Gy (0,0 – 50,2) Dosis der Primärstrahlentherapie und 1,1 Gy (0,0 – 10,7) SFS-Dosis zusammen (siehe Abbildung 72).

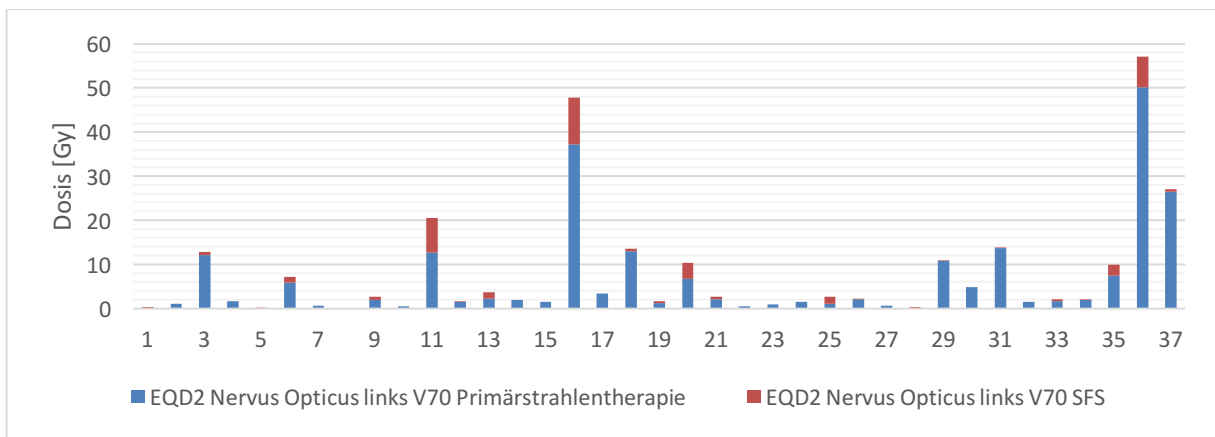


Abb. 72: Kumulative Strahlendosis der V70 am Nervus opticus links in EQD2

Für 90 % des Volumens des linken Nervus opticus (V90) wurde eine Gesamtdosis von mindestens 5,4 Gy (0,0 – 50,6) errechnet. Diese ergab sich aus durchschnittlich 4,5 Gy (0,0 – 45,1) bei Primärstrahlentherapie und 0,9 Gy (0,0 – 8,3) SFS-Dosis. Abbildung 73 zeigt die kumulativen V90-Strahlendosen aus Primärstrahlentherapie und SFS am Nervus opticus links.

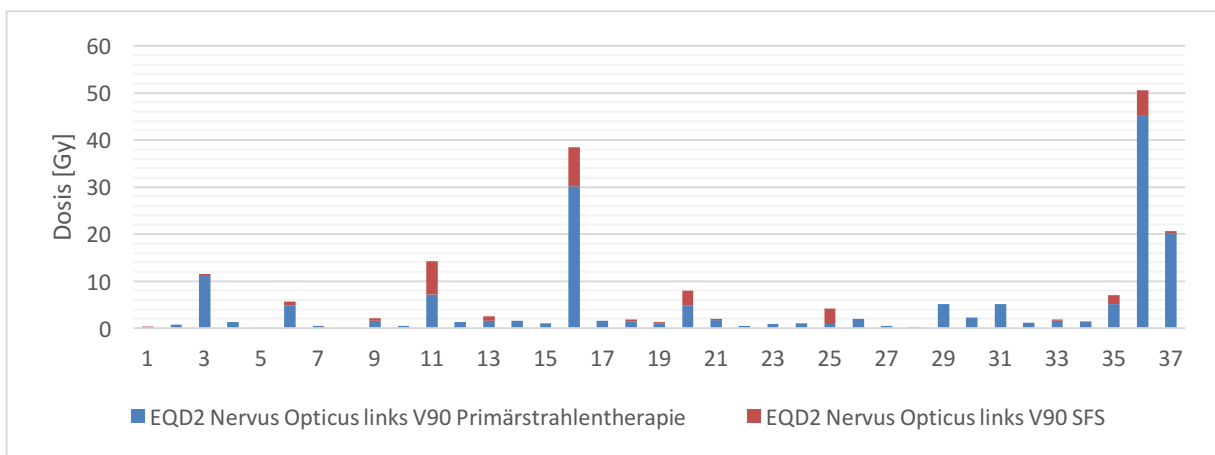


Abb. 73: Kumulative Strahlendosis der V90 am Nervus opticus links in EQD2

Zusätzlich zur den obigen Darstellungen der an den Risikostrukturen kumulativ applizierten Dosen hatte die vorliegende Arbeit zum Ziel diese Dosen mit etwaigen Nebenwirkungen zu korrelieren. Hierfür wurden die Patientenakten auf dokumentierte Symptome wie z.B. Beeinträchtigungen des Sehvermögens oder Atemstörungen durchsucht um diese dann entsprechend auf erhöhte Dosen am Sehnerv oder Hirnstamm zu untersuchen. Da keine spezifischen klinischen Nebenwirkungen aufgetreten waren, kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

5) Diskussion

Die optimale Therapie für Patienten mit Rezidiven maligner Hirntumore ist bisher ungeklärt. In den vergangenen Jahren wurde durch technische Fortentwicklungen eine relativ sichere bzw. risikoarme erneute lokale Strahlentherapie möglich. Diese zweite Strahlentherapie ist seitdem grundsätzlich als effektive Therapiemethode bei Rezidiven belegt, jedoch unterscheiden sich die bisherigen Studien stark in den jeweiligen Dosierungen und der Definition der Zielvolumina und es existieren bisher keine einheitlichen Therapieleitlinien der Fachgesellschaften.

In dieser Arbeit wurde daher der Effekt einer Re-Bestrahlung auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im eigenen Studienkollektiv analysiert und Subgruppenanalysen zu einzelnen Einflussfaktoren durchgeführt. Ziel der Arbeit war es zudem, kritische Maximaldosen für eine wiederholte Strahlentherapie zu ermitteln. Aufgrund der geringen Patientenzahl sowie keinem Auftreten von spezifischen Strahlentherapie-induzierten Nebenwirkungen konnte in diesem Punkt jedoch keine belastbare Aussage getroffen werden.

A) Vergleichbarkeit des Kollektivs

Das mittlere progressionsfreie Überleben ab der Diagnosestellung eines höhergradigen Hirntumors lag in diesem Studienkollektiv (48 Patienten) bei 18,1 Monaten, das durchschnittliche Gesamtüberleben bei 37,0 Monaten. Diese Zeiten übertreffen die in repräsentativen Studien zu höhergradigen Hirntumoren beschriebenen 8,0 Monate für das progressionsfreie Überleben [52] und 19,9 Monate für das Gesamtüberleben [53] deutlich. Dieser Unterschied ist dadurch erklärbar, dass bei der vorliegenden retrospektiven Arbeit nur Patienten ausgewertet wurden, deren guter klinische Zustand im Rezidivfall eine erneute Strahlentherapie erlaubte, sodass diese Patienten bereits einen überdurchschnittlich guten Verlauf gezeigt hatten.

Trotz der dahingehenden Selektion konnte im vorliegenden Studienkollektiv ein Einflussfaktor auf den weiteren Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose identifiziert werden, der mit der aktuellen Studienlage im Einklang steht [54]. Ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose erwies sich ein geringeres Alter als ein hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p < 0,001$) und progressionsfreien Überlebens ($p = 0,016$) statistisch signifikant vorteilhafter Einflussfaktor. Der histologische Schweregrad und die Tumorgröße hatten im eigenen Studienkollektiv keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben. Andere

Forschungsgruppen konnten teilweise ebenfalls keinen Zusammenhang des weiteren Krankheitsverlaufes mit der initialen Tumorgröße feststellen [55].

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ergab sich im untersuchten Studienkollektiv ein vergleichbares Ergebnis: Ein jüngeres Alter zeigte sich als signifikant positiver Einflussfaktor, der histologische Schweregrad als nicht signifikante positive Tendenz für niedriger maligne Formen und das Bestrahlungsvolumen war ohne Einfluss.

B) Rezidiv

a) Weiteres Überleben im Rezidivfall

1996 stellten Bauman et al. die These auf, dass bei einer erneuten konventionellen Strahlentherapie bei Auftreten eines Rezidivs eines höhergradigen Hirntumors das Risiko strahlungsbedingter Nebenwirkungen (Strahlennekrose / Neurotoxizität) die positiven Effekte überstiege [56]. Neuere Studien belegen für eine erneute externe Hochpräzisions-Strahlentherapie jedoch einen klaren Nutzen bei deutlich akzeptablen Nebenwirkungsraten, sodass diese bei Rezidiven nach Möglichkeit empfohlen wird, z.B. in der S2K-Leitlinie für Gliome der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom März 2014 [9]. Hierbei kommen entweder die Stereotaktische Radiochirurgie (RC) mit einer einmaligen Hochdosis-Bestrahlung (ca. 15 Gy) oder die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SFS) mit Applikation mehrerer Einzeldosen (2 – 10 Gy) in mehreren Sitzungen zur Anwendung. Große aktuelle Studien konnten nachweisen, dass insbesondere die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie (SFS) bei guter Verträglichkeit zu günstigen Behandlungsergebnissen führt [40, 45]. Durch diese Methode ist es möglich, gezielt hohe Strahlendosen in das Tumorgewebe abzugeben, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte. Akute Nebenwirkungen, aber auch Langzeitfolgen der Strahlenbehandlung insbesondere an den empfindlichen Risikostrukturen des Gehirns werden durch die SFS auf ein Minimum reduziert.

Ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose zeigten die Patienten des vorliegenden Studienkollektivs nach erfolgter Re-Strahlentherapie mit SFS ein erneutes durchschnittliches progressionsfreies Überleben (PFS) von 6,6 Monaten und ein weiteres Gesamtüberleben (OS) von 14,1 Monaten. Tabelle 5 zeigt eine Zusammenstellung von Studien, in denen Patienten nach Rezidiv eines höhergradigen Glioms mittels Radiochirurgie oder stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie therapiert wurden. Beim Vergleich der Überlebensraten fällt auf, dass die Patienten im vorliegenden Studienkollektiv überdurchschnittlich günstige Krankheitsverläufe zeigten. Verglichen mit der Studie von Combs et al. von 2005 an 59 Patienten mit Glioblastomrezidiven war das Gesamtüberleben mit 12,6 Monaten statt 8 Monaten und das progressionsfreie Überleben mit 5,7 statt 5 Monaten bei vergleichbaren Planungsvolumina (44,7 versus 49,3 ccm) tendenziell günstiger [37].

Autor	N	Histologie	Alter	KI (%)	Dose (Gy)	Vol. (ml)	PFS (Mon.)	OS (Mon.)	2-J-Ü. (%)
Radiochirurgie (RC)									
Cho et al., 1999 [57]	46	19 WHO-°III + 27 GBM	48	70	17	30		11	
Combs et al., 2005 [40]	32	32 GBM	56	80	15	10	7	10	6,2
Hall et al., 1995 [41]	35	9 WHO-°III + 26 GBM	48	70	20	28		8	0
Kondziolka et al., 1997 [58]	23	23 WHO-°III	45	90	15,6	6		31	
	19	19 GBM	51	90	15	6,5		30	
Shrieve et al., 1995 [59]	86	86 GBM	46	80	13	10,1		10,2	19
Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS)									
Cho et al., 1999 [57]	25	10 WHO-°III + 15 GBM	53	60	37,5 (15x2,5Gy)	74		12	
Combs et al., 2005 [37]	53	53 GBM			36 (18 x 2Gy)			8,0	
Combs et al., 2005 [45]	101	42 WHO-°III 59 GBM	43 55	≥80 ≥80	36 (18 x 2Gy) 36 (18 x 2Gy)	49,3	8 5	16 8	41 2
Hudes et al., 1999 [60]	20	1 WHO-°III + 19 GBM			24 - 35 (8-10x3,5-4Gy)	13		10,5	
Lederman et al., 2000 [61]	88	88 GBM	56	70	24 (4x8Gy)	32		7,0	3
Shepherd et al., 1997 [62]	29	29 maligne Gliome	37	80	20 - 50 (5 x 4-10Gy)	24		11	
Vordermark et al., 2005 [63]	19	5 AA, 14 GBM			20 - 30 (4-10Gy / fx)	15		15,4 7,9	
eigene Daten	48	beide (°III + GBM)	53,2	80	20 - 56 meist 30 (6x5Gy)	44,7	6,6	14,1	10,4
	9	9 WHO-°III	49,5	77,7	30-56; Ø35,9	18,6	9,2	18,5	22,2
	39	39 WHO-°IV	54	80,5	20-54; Ø30,3	50,8	5,7	12,6	7,7

Tab. 10: Studienlage zur Re-Strahlentherapie bei Gliomrezidiven

Bezüglich des durchschnittlichen Alters und des klinischen Allgemeinzustandes war das eigene Studienkollektiv in Zusammenschau der aktuellen Studienlage (siehe Tab. 10) eher repräsentativ. Auch die gewählte Einzeldosis von 5 Gy bei der SFS liegt im Vergleich mit anderen Studien zur stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie im üblichen Bereich von 2 Gy bis 8 Gy [37, 61]. Das Planungsvolumen war bei alleiniger Betrachtung der WHO-°IV Glioblastome mit 50,8 ccm relativ groß, lediglich Cho et al. gaben mit 74 ccm ein noch größeres Volumen an [57].

b) Einflussfaktoren

Während die Einflussfaktoren Patientenalter, histologischer Schweregrad, Resektionsausmaß und Klinischer Allgemeinzustand in der Literatur als wichtige prognostische Variablen bei Erstdiagnose eines höhergradigen Glioms anerkannt sind, sind prognostischen Faktoren im Rezidivfall nicht eindeutig bekannt. Eine Metaanalyse von Gorlia et al. über 8 EORTC-Studien mit insgesamt 300 Patienten mit Rezidiven eines Glioblastoms zeigte einen negativen Einfluss von initial schlechtem klinischen Zustand, Vorliegen mehrerer Tumorherde, Größe des Tumorumfanges und Notwendigkeit einer Cortisontherapie. Das Patientenalter und – geschlecht zeigten keinen unabhängigen prognostischen Einfluss [64].

EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS WEITERE GESAMTÜBERLEBEN

In dieser Analyse erwiesen sich ab dem Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie mittels SFS eine zeitnahe chirurgische Therapie (im Mittel 1,2 Monate vor der Re-Strahlentherapie; $p=0,029$) und die Durchführung einer simultanen Radiochemotherapie ($p<0,001$) als statistisch signifikante günstige Einflussfaktoren auf das weitere Überleben. Als statistisch signifikanter negativer Prognosefaktor ergab sich ein hohes Patientenalter ($p=0,002$). Bezüglich der weiteren untersuchten Faktoren (Karnofsky-Index, Tumorumfang, Rezidivlokalisierung, frühe Progression, Notwendigkeit einer begleitenden Steroidtherapie, histologischer Schweregrad, Durchführung einer PET-CT-Untersuchung zur Therapieplanung und BED im Tumor > 40) zeigten sich lediglich Tendenzen, siehe Abbildung 74.

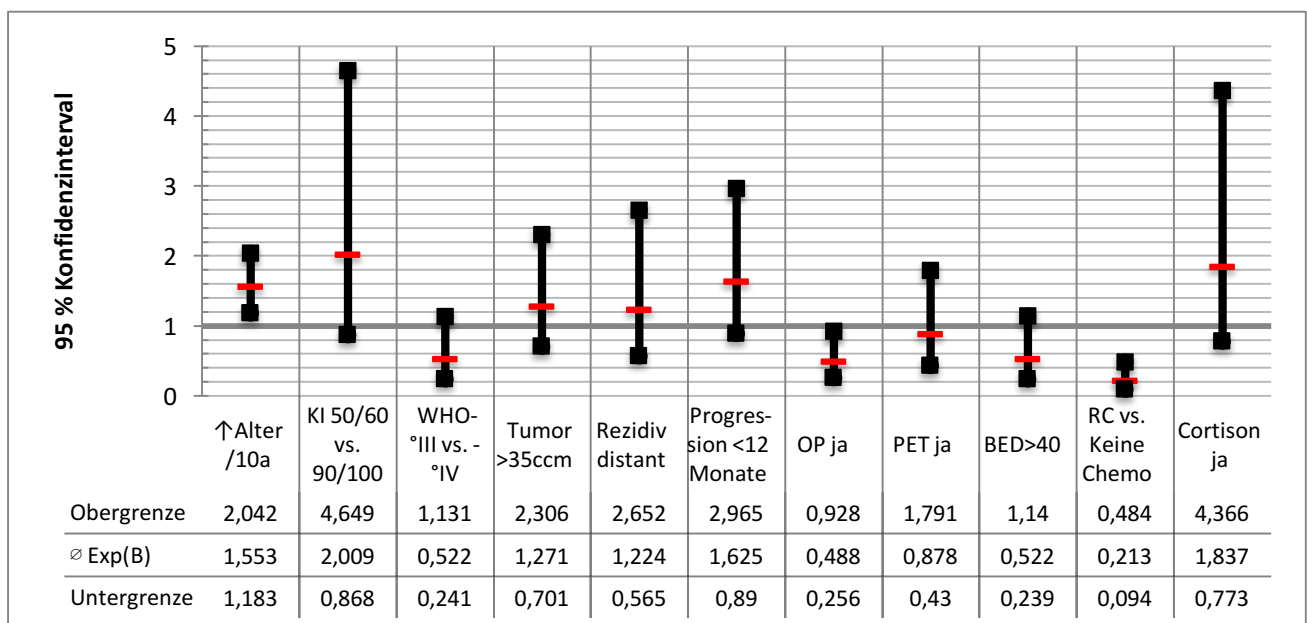


Abb. 74: Einflussfaktoren auf weiteres Überleben ab SFS

EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS WEITERE PROGRESSIONSFREIE ÜBERLEBEN

Für das weitere progressionsfreie Überleben war lediglich der histologische Tumorschweregrad ein signifikanter Prognosefaktor ($p = 0,005$). Alle weiteren untersuchten Faktoren hatten in der Tendenz einen vergleichbaren Einfluss wie beim Gesamtüberleben, es konnten jedoch keine weiteren statistisch signifikanten Prognosefaktoren für das weitere progressionsfreie Überleben identifiziert werden, siehe Abbildung 75.

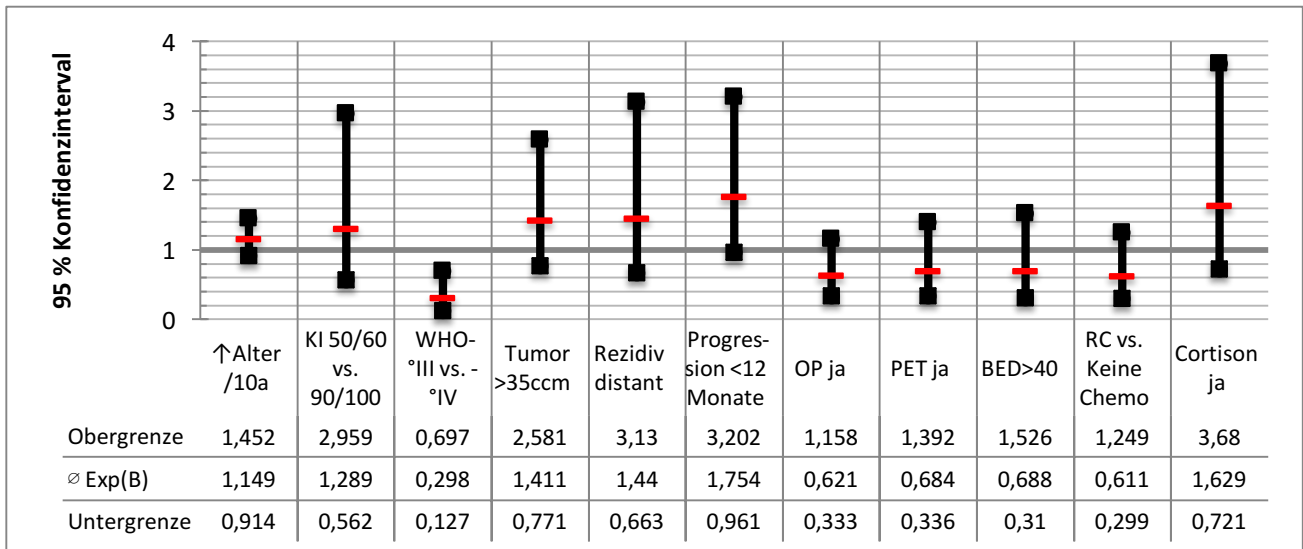


Abb. 75: Einflussfaktoren auf weitere Progressionsfreiheit ab SFS

Diese Ergebnisse stehen im Wesentlichen im Einklang mit der aktuellen Studienlage. So zeigten bereits Wong et al. 1999 in einer Phase II Studie zur Therapie von Glioblastomrezidiven einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten eines niedrigen histologischen Schweregrades (OS: 20 versus 8 Monate; PFS 47 vs. 21 %), eines niedrigen Patientenalters < 40 Jahre bei Diagnosestellung (OS: 17 versus 10 Monate; PFS 40 versus 28%) und eines Karnofsky-Index > 80% (OS 17 versus 9 Monate: PFS 42 versus 22%) [35]. Auch die Metaanalyse von Carson et al. aus 10 Phase I- und II-Studien zur Rezidivtherapie bei Glioblastomen bestätigte 2007 im Wesentlichen diese Beobachtungen [65]. Die Autoren beschrieben eine höhere Risk-Ratio für zunehmendes Alter (1,29 pro 10 Jahre), niedrigeren Karnofsky-Index (1,33 pro 10 Punkte) und eine frühe Progression (1,08 für <12 Monate) und eine niedrigere Risk-Ratio für einen geringeren WHO-Schweregrad (0,42 für niedriger als °IV) und einen zusätzlichen operativen Eingriff (0,86). Hinsichtlich des negativen Prognosefaktors „frühzeitige Progression“ kann daher angenommen werden, dass dies ein Zeichen für einen entweder insgesamt aggressiver wachsenden Tumor oder auch für ein schlechteres Ansprechen des Tumors auf die

Strahlentherapie im Fall der Primärtherapie und damit auch für ein erneutes schlechteres Ansprechen auf die SFS im Sinne einer „Tumor-Resistenz“ ist.

Der positive Einfluss einer zusätzlichen erneuten Operation bei Auftreten eines Rezidivs wurde 1998 auch durch eine prospektive Studie mit 301 Patienten von Barker et al. beschrieben [66]. Der erneute chirurgische Eingriff führte zu einer Verlängerung des medianen weiteren Überlebens von 23 auf 36 Wochen. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine alleinige erneute Operation ohne begleitende Radio- oder Chemotherapie der Kombinationstherapie deutlich unterlegen ist [67].

Die Überlegenheit einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie konnte in mehreren Studien belegt werden [68].

Ein geringes Tumolvolumen als prognostischen Faktor für längeres Überleben wurde bislang unterschiedlich bewertet. Cho et al. zeigten 1999 in einer Studie mit 71 Patienten eines Glioblastomrezidivs einen signifikant positiven Einfluss [57], während andere Studien sowie das Ergebnis dieser Arbeit zumindest ohne signifikanten Einfluss blieben.

Neben den bekannten Einflussgrößen Patientenalter, WHO-Schweregrad, progressionsfreies Intervall sowie Ausmaß der chirurgischen Resektion benannten Veninga et al. 2001 zusätzlich die Notwendigkeit einer Steroidtherapie als negativen Prognosefaktor [69], jedoch waren in dieser Studie sämtliche primäre Hirntumoren (WHO °I-IV) eingeschlossen. Außerdem zeigten sie einen positiven Einfluss einer BED im Tumor von mindestens 55 Gy auf das weitere Überleben [69] und bestätigten damit die Ergebnisse von Hudes et al. [60]. Im vorliegenden Patientenkollektiv war zwar bei einer höheren BED eine Tendenz hin zu günstigeren Verläufen erkennbar, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Der von Grosu et al. beschriebene Vorteil einer PET-basierten Bestrahlungsplanung [70] konnte in diesem Studienkollektiv nicht bestätigt werden, es zeigte sich jedoch eine ähnliche Tendenz.

C) Dosisverteilung an Risikostrukturen

Die nominelle Gesamtdosis aus der im Mittel bei der Primärstrahlentherapie (57,7 Gy) und Reststrahlentherapie als SFS (31,7 Gy) applizierten Strahlendosis summierte sich zu einer mittleren applizierten Dosis von 89,4 Gy. Um die Radiotoxizität aufzeigen zu können, wurde zusätzlich die jeweilige biologisch effektive Dosis (BED) im Tumor berechnet. Diese addierten sich aus $BED_{\text{(Primärtherapie)}} = 67,8 \text{ Gy}$ und $BED_{\text{(SFS)}} = 45,0 \text{ Gy}$ zu einer $BED_{\text{(gesamt)}} = 112,8 \text{ Gy}$ bei einem Range von 88,2 – 140,5 Gy. Unter Berücksichtigung des Linarquadratischen Modells zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Einzeldosen bei Primärstrahlentherapie und SFS (Range 1,8 Gy – 5,0 Gy) erfolgte zusätzlich die Umrechnung auf eine Equivalenzdosis von 2 Gy Einzeldosis (EQD2). Diese ergab eine mittlere EQD2 der Primärstrahlentherapie von 57,6 Gy (36,0 – 60 Gy) und der SFS von 49,2 Gy (26,3 – 59,4 Gy) und damit eine kumulative Gesamtdosis von 106,8 Gy (86,3 – 119,4 Gy).

Ähnliche Dosiswerte beschrieben auch Bauman et al. mit einer medianen kumulativen Dosis von 79,7 Gy [56] und Veninga et al. mit einer Range von 83,6 bis 110 Gy [69]. Bei der letztgenannten Studie entwickelte ein Patient nachweislich eine Radionekrose, dieser hatte die höchste Kumulativdosis (BED_2 von 236 Gy, entspricht 118 Gy in 2 Gy ED) erhalten. Außerdem konnte von Veninga et al. gezeigt werden, dass 5 von 6 Langzeitüberlebenden eine kumulative BED_2 von 200-206 Gy (= 100-103 Gy in 2 Gy ED) erhalten hatten. Bei zwei dieser Patienten lag die BED_2 bei $> 204 \text{ Gy}$ und es bestand der hochgradige Verdacht auf eine Radionekrose, es erfolgte jedoch keine histologische Analyse.

Mayer et al. zeigten 2008 in einer Übersichtsarbeit, dass bei Re-Strahlentherapien mittels SFS bzw. RC bei Strahlendosen bis 105 Gy bzw. 135 Gy keine Radionekrosen zu verzeichnen waren [71]. Bezogen auf eine Therapie mit 2 Gy ED (EQD2) erhielten die Patienten hier eine kumulative Dosis von 90-133,9 Gy bei SFS und von 111,6-137,2 Gy bei RC. Zusätzlich war erkennbar, dass bei kleineren Planungsvolumina höhere Strahlendosen appliziert wurden. Da trotz einer stetigen Zunahme der applizierten Dosis keine erhöhte Toxizität zu verzeichnen war, kamen Mayer et al. zu dem Schluss, dass durch die Wahl einer kleinvolumigen Strahlentherapie bei hoch-konformalen Bestrahlungstechniken eine palliative Re-Strahlentherapie mit höheren Einzeldosen bei niedrigem Nekroserisiko gut durchführbar sei.

Ang et al. untersuchten bereits 1993 in ihrer präklinischen Studie an Rhesusaffen das Auftreten radiogener Myelopathien durch Re-Strahlentherapie [72]. Es zeigte sich eine ED50 von 76,1 ($\pm 1,9 \text{ Gy}$) bei einmaliger Bestrahlungssequenz und von $\geq 110 \text{ Gy}$ (ED 2,2 Gy, BED_2 231 Gy) bei zweifacher Strahlentherapie. Nieder et al. beschrieben in ihrer Publikation der Wirbelsäule keinerlei Myelopathien bei kumulativen Dosen von bis zu 120 Gy und ein dosisabhängig steigendes Risiko ab einer BED von 150 Gy [73].

Da im vorliegenden Studienkollektiv keinerlei Radionekrosen zu verzeichnen waren, kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

Zusätzlich zur Tumordosis wurde in dieser Arbeit die an den Risikostrukturen des Gehirns (Hirnstamm, Chiasma opticum, Hirnnerven) verabreichte Gesamtdosis untersucht. Auch hierbei wurde bei großen Unterschieden der Dosen an den Risikoorganen (Range 0,0 Gy – 5,25 Gy) gemäß des Liniarquadratischen Modells zur besseren Vergleichbarkeit die Umrechnung auf eine Equivalenzdosis von 2 Gy Einzeldosis (EQD2) durchgeführt.

Eine Schwäche dieser Methode besteht darin, dass eine einfache Summation der Dosismaxima der zwei Bestrahlungsserien zu einer systematischen Überschätzung der applizierten Strahlendosis führen kann, da die jeweiligen Dosismaximalwerte der 2 durchgeführten Strahlentherapiesserien häufig nicht in einem Punkt zu liegen kommen. Um dies zu berücksichtigen, müssten beispielsweise detaillierte 3D-Summenpläne erstellt werden. Eine bessere Vergleichbarkeit bieten die Organdurchschnittswerte (V70, V90), da hierbei anstelle einzelner Punkte deutlich größere Volumina in die Berechnung eingehen.

Hinsichtlich des Dosismaximums war nach Umrechnung in EQD2 im Hirnstamm mit 54,0 Gy (Range 0,7 – 109,6 Gy) die höchste Dosis zu verzeichnen, gefolgt vom Chiasma opticum mit 34,1 Gy (Range 0,5 – 107,1 Gy), dem rechten Sehnerv mit 26,6 Gy (Range 0,3 – 110,6 Gy) und dem linken Sehnerv mit 21,7 Gy (Range 0,3 – 88,0 Gy).

Die Strahlendosen, welche in 70% des Organvolumens (V 70) mindestens erreicht wurden, zeigten eine andere Verteilung: die durchschnittlich höchste Strahlendosis wurde hierbei im Chiasma opticum mit 21,7 Gy (Range 0,2 – 64,7 Gy) erreicht, gefolgt von 21,9 Gy (Range 0 – 64,6 Gy) im Hirnstamm, 9,6 Gy (Range 0 – 56,3 Gy) im Bereich des rechten Sehnervs und 7,4 Gy (Range 0 – 57,1 Gy) im Bereich des linken Sehnervs. Aus diesen unterschiedlichen Verteilungsmustern kann gefolgert werden, dass im relativ großen Hirnstamm-Areal besonders punktuell hohe Strahlendosen auftreten, während beispielsweise das eher kleine, zentral im Gehirn lokalisierte Chiasma opticum als Ganzes einer relativ hohen Strahlenbelastung ausgesetzt ist.

Als Referenz für die Strahlen-Verträglichkeit von Normalgeweben dienen die Emami-Tabellen [74] und die großen Quantec-Übersichtsarbeiten („Quantitative Analyse von Normalgewebseffekten in der Klinik“ [75]) von Mayo et al. [76, 77]. Diese ermöglichen eine Korrelation von Strahlendosis und entsprechendem Risiko für Nebenwirkungen. Somit kann für jedes Organ eine Abwägung aus therapeutisch gewünschter Dosis und der steigenden Gefahr von Nebenwirkungen erfolgen. Hierbei ergibt sich für das Hirnstamm-Areal eine maximale Gesamtdosis von 54 Gy [77] und für die Sehnerven bzw. das Chiasma opticum eine maximale Gesamtdosis von 60 Gy [76]. Bei Korrelation der im vorliegenden Studienkollektiv ermittelten Gesamtdosen zeigt sich, dass eine reine Addition der applizierten Maximalwerte

deutlich höhere Strahlendosen für die genannten Risikoorgane ergibt, eine Verwendung der V70-Werte jedoch eine recht gute Einhaltung der genannten Dosis-Obergrenzen zeigt.

In dieser retrospektiven Analyse wurde bei 7 Patienten eine kumulative EQD2 von mehr als 60Gy im Bereich des Chiasmas sowie bei je 4 Patienten im Bereich des linken oder rechten Sehnerv erreicht. Bei 16 Patienten wurde der Hirnstamm mit einer Strahlendosis von mehr als 60 Gy (EQD2) belastet und bei drei Patienten mit einer Dosis von mehr als 100 Gy. Bei keinem Patienten im untersuchten Studienkollektiv wurde eine Strahlendosis von mehr als 120 Gy (EQD2) im Hirnstamm-Areal erreicht.

Die Durchsicht sämtlicher zur Verfügung stehender Unterlagen nach klinischen Hinweisen auf eine funktionelle Hirnstörung blieb ohne auffälliges Ergebnis. Trotz der im untersuchten Studienkollektiv relativ hohen applizierten Strahlendosis im Bereich des Hirnstamms wurden während und nach der SFS keine Zeichen einer akuten oder im Verlauf auftretenden erheblichen oder irreversiblen Neurotoxizität wie zum Beispiel eine Beeinträchtigung des Atemzentrums festgestellt. Insbesondere wurde trotz einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten keine Radionekrose (Beginn in der Regel frühestens 9 Monate nach der Strahlentherapie) und keine strahlenbedingte Optikusneuropathie (RION = radiation induced optic neuropathy, Beginn ca. 6-18 Monate nach der Strahlentherapie) beobachtet. Der Aufbau dieser retrospektiven Analyse erlaubt jedoch keinen definitiven Ausschluss einer radiogenen Nekrose im Studienkollektiv, da hierfür weder eigene radiologische Untersuchungen (MRT/PET-CT) noch postmortal eine Obduktion veranlasst wurde.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss die relativ kleine Patientenzahl des untersuchten Studienkollektivs einschränkend berücksichtigt werden.

6) Zusammenfassung

Die optimale Therapie für Patienten mit Rezidiven maligner Hirntumore ist bisher ungeklärt. In den vergangenen Jahren wurde durch technische Fortentwicklungen eine relativ sichere lokale Re-Strahlentherapie möglich. Diese ist seitdem grundsätzlich als effektive Therapiemethode bei Rezidiven belegt, jedoch existieren bisher keine einheitlichen Therapieleitlinien der Fachgesellschaften.

In dieser Arbeit wurde der Effekt einer Re-Strahlentherapie mittels SFS (Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie) auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben analysiert und Subgruppenanalysen zu eventuellen unabhängigen Einflussfaktoren durchgeführt. Die Wirksamkeit einer Re-Strahlentherapie mittels SFS in der Dosierung 6x5 Gy ohne Auftreten schwerer strahlenbedingter Nebenwirkungen konnte bestätigt werden.

Als einziger statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung eines höhergradigen Hirntumors stellte sich in dieser Analyse das Patientenalter heraus. Bei Diagnosestellung hatten der histologische Schweregrad des Tumors und das Planungsvolumen keinen signifikanten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Zum Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie (SFS) konnten mehrere statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das weitere Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben identifiziert werden. Ein jüngeres Patientenalter, die Durchführung einer chirurgischen Resektion bei Auftreten von Rezidiven und eine simultane Radiochemotherapie hatten einen signifikanten positiven Einfluss auf das weitere Gesamtüberleben. Hinsichtlich des weiteren progressionsfreien Überlebens zum Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie zeigte sich ein histologischer Schweregrad geringerer Malignität als signifikant positiver Einflussfaktor.

Tendenziell positive, jedoch nicht signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der Re-Strahlentherapie waren im vorliegenden Studienkollektiv ein hoher Karnofsky-Index, ein kleines Rezidivvolumen, eine Rezidivlokalisierung am initialen Ursprungsort des Tumors, ein spätes Auftreten des Rezidivs, die zusätzliche Durchführung einer PET-Untersuchung zur Bestrahlungsplanung, eine BED im Tumor >40 Gy und keine Notwendigkeit einer Steroidtherapie.

Ziel der Arbeit war es zudem, kritische Maximaldosen für die wiederholte Strahlentherapie zu ermitteln. Aufgrund der geringen Patientenzahl und keinerlei nachgewiesener spezifischer Strahlentherapie-induzierter Nebenwirkungen konnte in diesem Punkt jedoch keine belastbare Aussage getroffen werden.

7) Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung primärer Hirntumore (CBTRUS Statistical Report, USA 2008-2012 [2]) .	3
Abb. 2: unscharfe zentrale Raumforderung im CT	5
Abb. 3: scharfe Tumorabgrenzung im MRT-T1 nativ	6
Abb. 4: randständige Kontrastmittelaufnahme im MRT-T1 mit Kontrastmittelapplikation	6
Abb. 5: großes perifokales Ödem in MRT-T2.....	6
Abb. 6: großer hyperintenser Herd im PET-CT	7
Abb. 7: Schematische Darstellung von Volumendefinitionen bei Bestrahlungsplanung	9
Abb. 8: Bestrahlungsplan	10
Abb. 9: Flussdiagramm für die Behandlung höhergradig-maligner Hirntumore [1].	13
Abb. 10: Therapieerfolg der Strahlentherapie	15
Abb. 11: Zeitstrahl mit Angabe der untersuchten Überlebensparameter (Details s. Tab. 2).....	19
Abb. 12: Dosisverteilung der geplanten Strahlentherapie im CCT	21
Abb. 13: Beispiel eines Dosis-Volumen-Histogramms für den Hirnstamm eines Patienten.....	22
Abb. 14: Vergleich einer kumulativen Gesamtdosis numerisch und nach EQD2.....	24
Abb. 15: Progressionsfreies Überleben nach primärer Diagnose höhergradiger Hirntumor	26
Abb. 16: Gesamtüberleben ab primärer Diagnose höhergradiger Hirntumor.....	27
Abb. 17: Verteilung von Alter und Geschlecht bei primärer Strahlentherapie (blau: m., grün: w.)	27
Abb. 18: Korrelation von Alter und Gesamtüberleben	28
Abb. 19: Korrelation von Alter und progressionsfreiem Überleben	28
Abb. 20: Gesamtüberleben nach WHO-Grad ab primärer Diagnosestellung.....	29
Abb. 21: Progressionsfreies Überleben nach WHO-Grad ab primärer Diagnosestellung	30
Abb. 22: Gesamtüberleben nach WHO-Grad und Entstehung ab primärer Diagnosestellung	31
Abb. 23: Progressionsfreies Überleben WHO-Grad und Entstehung ab primärer Diagnosestellung ..	31
Abb. 24: Verteilung des PTV bei primärer Strahlentherapie	32
Abb. 25: Gesamtüberleben nach Tumorgröße ab primärer Diagnosestellung	32
Abb. 26: Progressionsfreies Überleben nach Tumorgröße ab primärer Diagnosestellung	33
Abb. 27: Progressionsfreies Überleben ab SFS.....	35
Abb. 28: Gesamtüberleben ab SFS	35
Abb. 29: Vergleich des progressionsfreien Überlebens ab SFS nach Bestrahlungsform	36
Abb. 30: Vergleich des Überlebens ab SFS nach Bestrahlungsform	36
Abb. 31: Verteilung von Alter und Geschlecht bei SFS (blau = männlich, grün = weiblich)	37
Abb. 32: Überleben ab SFS nach Altersgruppen	37
Abb. 33: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Altersgruppen	38
Abb. 34: Überleben ab SFS nach WHO-Grad.....	38
Abb. 35: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach WHO-Grad.....	39
Abb. 36: Überleben ab SFS nach Dauer bis zum 1. Rezidiv.....	40
Abb. 37: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Dauer bis zum 1. Rezidiv	40
Abb. 38: Verteilung des Karnofsky-Index bei SFS	41
Abb. 39: Überleben ab SFS nach Allgemeinzustand des Patienten	41
Abb. 40: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Allgemeinzustand des Patienten	42
Abb. 41: Überleben ab SFS nach Rezidivlokalisierung	42
Abb. 42: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Rezidivlokalisierung	43
Abb. 43: Überleben ab SFS nach erfolgter chirurgischer Therapie.....	43
Abb. 44: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach erfolgter chirurgischer Therapie.....	44
Abb. 45: Überleben ab SFS nach Chemotherapie	45
Abb. 46: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Chemotherapie	45
Abb. 47: Planungsvolumen bei SFS.....	46
Abb. 48: Überleben ab SFS nach Planungsvolumen	46
Abb. 49: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Planungsvolumen	47
Abb. 50: Überleben ab SFS nach Durchführung einer PET-CT-Diagnostik.....	47

Abb. 51: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Durchführung einer PET-CT-Diagnostik	48
Abb. 52: Verteilung der BED im Tumor bei SFS	48
Abb. 53: Überleben ab SFS nach BED \leq 40 Gy.....	49
Abb. 54: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach BED \leq 40 Gy	50
Abb. 55: Überleben ab SFS nach Steroidtherapie	51
Abb. 56: Progressionsfreies Überleben ab SFS nach Steroidtherapie	51
Abb. 57: Bestrahlungsdosen aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=48)	52
Abb. 58: Kumulative BED der Primärstrahlentherapie und SFS (n=48).....	53
Abb. 59: Bestrahlungsdosen aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)	54
Abb. 60: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37).....	54
Abb. 61: Kumulative Strahlendosis in EQD2 bei primärer Strahlentherapie und SFS (n=37).....	55
Abb. 62: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Hirnstamm in EQD2.....	56
Abb. 63: Kumulative Strahlendosis der V70 am Hirnstamm in EQD2	56
Abb. 64: Kumulative Strahlendosis der V90 am Hirnstamm in EQD2	57
Abb. 65: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Chiasma opticum in EQD2	57
Abb. 66: Kumulative Strahlendosis der V70 am Chiasma opticum in EQD2	58
Abb. 67: Kumulative Strahlendosis der V90 am Chiasma opticum in EQD2	58
Abb. 68: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Nervus opticus in EQD2	59
Abb. 69: Kumulative Strahlendosis der V70 am Nervus opticus rechts in EQD2.....	59
Abb. 70: Kumulative Strahlendosis der V90 am Nervus opticus rechts in EQD2.....	60
Abb. 71: Kumulative Strahlendosis der Maxima am Nervus opticus links in EQD2	60
Abb. 72: Kumulative Strahlendosis der V70 am Nervus opticus links in EQD2	61
Abb. 73: Kumulative Strahlendosis der V90 am Nervus opticus links in EQD2	61
Abb. 74: Einflussfaktoren auf weiteres Überleben ab SFS	66
Abb. 75: Einflussfaktoren auf weitere Progressionsfreiheit ab SFS	67

8) Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht zu Studien mit Dosisescalation; PFS = progression-free survival.....	11
Tab. 2: Definition der untersuchten Überlebensparameter	19
Tab. 3: Aufteilung der Patienten zum Zeitpunkt der primären Diagnose nach WHO-Grad	29
Tab. 4: Aufteilung der Patienten z. Zeitpunkt der primären Diagnose n. WHO-Grad und Entstehung	30
Tab. 5: Dosis der 1.RT und SFS (n=48).....	52
Tab. 6: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=48).....	53
Tab. 7: Dosis absolut (n=37)	53
Tab. 8: BED aus primärer Strahlentherapie und SFS (n=37).....	54
Tab. 9: EQD2 bei primärer Strahlentherapie und SFS (n=37)	55
Tab. 10: Studienlage zur Re-Strahlentherapie bei Gliomrezidiven	65

9) Abkürzungsverzeichnis

AA-°II	Astrozytom WHO-Grad II
AA-°III	Astrozytom WHO-Grad III
BED	Biologisch effektive Dosis
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Einzelbestrahlungsdosis
EQD2	Äquivalenzdosis von 2 Gy Einzeldosis
GBM	Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV)
GD	Gesamtbestrahlungsdosis
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning target volume
PÜL	Signifikanzniveau bezogen auf das Gesamtüberleben
P _{PRG}	Signifikanzniveau bezogen auf das progressionsfreie Überleben
sAA-°III	sekundäres Astrozytom WHO-Grad III
SFS	Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie
sGBM	sekundäres Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV)
SRC	Stereotaktische Radiochirurgie
TMZ	Temozolomid (Zytostatikum)

10) Literaturverzeichnis

1. Laperriere, N., L. Zuraw, G. Cairncross, and G. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site, *Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2002. 64(3): p. 259-73.
2. Dolecek, T.A., J.M. Propp, N.E. Stroup, and C. Kruchko, *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009*. *Neuro Oncol*, 2012. 14 Suppl 5: p. v1-49.
3. Schlegel, U.W., M.; Westphal, M., *Neuroonkologie*. 2., erw. Aufl. ed. 2003, Stuttgart u.a.: Thieme. XVI, 492 S.
4. Tonn, J.K., F.; Goldbrunner, R.; Meyer, B., *Hirntumoren und spinale Tumoren [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]*. 3. Aufl. ed. Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. 2007, München i.e. Germering u.a.: Zuckschwerdt. VIII, 220 S.
5. Ron, E., B. Modan, J.D. Boice, Jr., E. Alfandary, M. Stovall, A. Chetrit, and L. Katz, *Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood*. *N Engl J Med*, 1988. 319(16): p. 1033-9.
6. Prasad, G. and D.A. Haas-Kogan, *Radiation-induced gliomas*. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9(10): p. 1511-7.
7. Baldi, I., A. Huchet, L. Bauchet, and H. Loiseau, *[Epidemiology of glioblastoma]*. *Neurochirurgie*, 2010. 56(6): p. 433-40.
8. Kelly, P.J., C. Dumas-Duport, D.B. Kispert, B.A. Kall, B.W. Scheithauer, and J.J. Illig, *Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms*. *J Neurosurg*, 1987. 66(6): p. 865-74.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien, H.-C. Diener, and H. Ackermann, *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4., überarb. Auflage ed. 2008, Version vom 1.3.2014, Stuttgart: Thieme. 1000 S.
10. Ahmed, R., M.J. Oborski, M. Hwang, F.S. Lieberman, and J.M. Mountz, *Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods*. *Cancer Manag Res*, 2014. 6: p. 149-70.
11. Warmuth-Metz, M.D.G.f., N. (DGN);, D.G.f.N. (DGNR);, and N.A.N.i.d.D.K. (DKG), *Leitlinie Bildgebung bei Hirntumoren*. 2008: p. 13.
12. Stummer, W., A. Novotny, H. Stepp, C. Goetz, K. Bise, and H.J. Reulen, *Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients*. *J Neurosurg*, 2000. 93(6): p. 1003-13.
13. Allahdini, F., A. Amirjamshidi, M. Reza-Zarei, and M. Abdollahi, *Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival?* *World Neurosurg*, 2010. 73(2): p. 128-34; discussion e16.
14. Salazar, O.M., P. Rubin, J.V. McDonald, and M.L. Feldstein, *High dose radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme: a preliminary report*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1976. 1(7-8): p. 717-27.
15. Fulton, D.S., R.C. Urtasun, I. Scott-Brown, E.S. Johnson, B. Mielke, B. Curry, D. Huyser-Wierenga, J. Hanson, and M. Feldstein, *Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study*. *J Neurooncol*, 1992. 14(1): p. 63-72.
16. Tsien, C., J. Moughan, J.M. Michalski, M.R. Gilbert, J. Purdy, J. Simpson, J.J. Kresel, W.J. Curran, A. Diaz, M.P. Mehta, and T. Radiation Therapy Oncology Group, *Phase I three-dimensional conformal radiation dose escalation study in newly diagnosed glioblastoma: Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-03*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(3): p. 699-708.
17. Baumert, B.G., J. Lutterbach, R. Bernays, J.B. Davis, and F.L. Heppner, *Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas*. *Radiother Oncol*, 2003. 67(2): p. 183-90.
18. Selker, R.G., W.R. Shapiro, P. Burger, M.S. Blackwood, V.C. Arena, J.C. Gilder, M.G. Malkin, J.J. Mealey, Jr., J.H. Neal, J. Olson, J.T. Robertson, G.H. Barnett, S. Bloomfield, R. Albright, F.H. Hochberg, E. Hiesiger, S. Green, and G. Brain Tumor Cooperative, *The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine*. *Neurosurgery*, 2002. 51(2): p. 343-55; discussion 355-7.

19. Souhami, L., W. Seiferheld, D. Brachman, E.B. Podgorsak, M. Werner-Wasik, R. Lustig, C.J. Schultz, W. Sause, P. Okunieff, J. Buckner, L. Zamorano, M.P. Mehta, and W.J. Curran, Jr., *Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 60(3): p. 853-60.
20. Iuchi, T., K. Hatano, Y. Narita, T. Kodama, T. Yamaki, and K. Osato, *Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(5): p. 1317-24.
21. Cardinale, R., M. Won, A. Choucair, M. Gillin, A. Chakravarti, C. Schultz, L. Souhami, A. Chen, H. Pham, and M. Mehta, *A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(5): p. 1422-8.
22. Brandes, A.A. and M.V. Fiorentino, *The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview*. *Cancer Invest*, 1996. 14(6): p. 551-9.
23. Brem, H., S. Piantadosi, P.C. Burger, M. Walker, R. Selker, N.A. Vick, K. Black, M. Sisti, S. Brem, G. Mohr, and et al., *Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group*. *Lancet*, 1995. 345(8956): p. 1008-12.
24. Rajan, B., G. Ross, C.C. Lim, S. Ashley, D. Goode, D. Traish, and M. Brada, *Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosourea chemotherapy*. *Eur J Cancer*, 1994. 30A(12): p. 1809-15.
25. Glioma Meta-Analysis Trialists, G., *Chemotherapy for high-grade glioma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): p. CD003913.
26. Walker, M.D., *Chemotherapy: adjuvant to surgery and radiation therapy*. *Semin Oncol*, 1975. 2(1): p. 69-72.
27. Walker, M.D. and E.A. Gehan, *Clinical studies in malignant gliomas and their treatment with the nitrosoureas*. *Cancer Treat Rep*, 1976. 60(6): p. 713-6.
28. Weller, M., B. Muller, R. Koch, M. Bamberg, P. Krauseneck, and S. Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer, *Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma*. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3276-84.
29. Combs, S.E., S. Gutwein, D. Schulz-Ertner, M. van Kampen, C. Thilmann, L. Edler, M.M. Wannenmacher, and J. Debus, *Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme. Phase I/II study*. *Strahlenther Onkol*, 2005. 181(6): p. 372-7.
30. Hegi, M.E., A.C. Diserens, T. Gorlia, M.F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, J.M. Kros, J.A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J.E. Bromberg, P. Hau, R.O. Mirimanoff, J.G. Cairncross, R.C. Janzer, and R. Stupp, *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2005. 352(10): p. 997-1003.
31. Niyazi, M., A. Siefert, S.B. Schwarz, U. Ganswindt, F.W. Kreth, J.C. Tonn, and C. Belka, *Therapeutic options for recurrent malignant glioma*. *Radiother Oncol*, 2011. 98(1): p. 1-14.
32. Dirks, P., M. Bernstein, P.J. Muller, and W.S. Tucker, *The value of reoperation for recurrent glioblastoma*. *Can J Surg*, 1993. 36(3): p. 271-5.
33. Harsh, G.R.t., V.A. Levin, P.H. Gutin, M. Seager, P. Silver, and C.B. Wilson, *Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma*. *Neurosurgery*, 1987. 21(5): p. 615-21.
34. Hess, K.R., E.T. Wong, K.A. Jaeckle, A.P. Kyritsis, V.A. Levin, M.D. Prados, and W.K. Yung, *Response and progression in recurrent malignant glioma*. *Neuro Oncol*, 1999. 1(4): p. 282-8.
35. Wong, E.T., K.R. Hess, M.J. Gleason, K.A. Jaeckle, A.P. Kyritsis, M.D. Prados, V.A. Levin, and W.K. Yung, *Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2572-8.
36. Galldiks, N., T. Berhorn, T. Blau, V. Dunkl, G.R. Fink, and M. Schroeter, *"One week on-one week off": efficacy and side effects of dose-intensified temozolomide chemotherapy: experiences of a single center*. *J Neurooncol*, 2013. 112(2): p. 209-15.
37. Combs, S.E., S. Gutwein, C. Thilmann, P. Huber, J. Debus, and D. Schulz-Ertner, *Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme*. *J Neurooncol*, 2005. 74(2): p. 167-71.
38. Leibel, S.A., P.H. Gutin, W.M. Wara, P.S. Silver, D.A. Larson, M.S. Edwards, S.A. Lamb, B. Ham, K.A. Weaver, C. Barnett, and et al., *Survival and quality of life after interstitial implantation*

- of removable high-activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(6): p. 1129-39.
39. Verhey, L.J. and V.V. Smith, *The Physics of Radiosurgery*. *Semin Radiat Oncol*, 1995. 5(3): p. 175-191.
 40. Combs, S.E., V. Widmer, C. Thilmann, H. Hof, J. Debus, and D. Schulz-Ertner, *Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM)*. *Cancer*, 2005. 104(10): p. 2168-73.
 41. Hall, W.A., H.R. Djalilian, P.W. Sperduto, K.H. Cho, B.J. Gerbi, J.P. Gibbons, M. Rohr, and H.B. Clark, *Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas*. *J Clin Oncol*, 1995. 13(7): p. 1642-8.
 42. Lederman, G., E. Arbit, M. Odaimi, S. Wertheim, and E. Lombardi, *Recurrent glioblastoma multiforme: potential benefits using fractionated stereotactic radiotherapy and concurrent taxol*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997. 69(1-4 Pt 2): p. 162-74.
 43. van Kampen, M., R. Engenhart-Cabillic, J. Debus, M. Fuss, B. Rhein, and M. Wannenmacher, *[Value of radiosurgery in first-line therapy of glioblastoma multiforme. The Heidelberg experience and review of the literature]*. *Strahlenther Onkol*, 1998. 174(4): p. 187-92.
 44. Combs, S.E., R. Ahmadi, D. Schulz-Ertner, C. Thilmann, and J. Debus, *Recurrent low-grade gliomas: the role of fractionated stereotactic re-irradiation*. *J Neurooncol*, 2005. 71(3): p. 319-23.
 45. Combs, S.E., C. Thilmann, L. Edler, J. Debus, and D. Schulz-Ertner, *Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8863-9.
 46. Bamberg, M., *Radioonkologie Grundlagen*. 2003, Zuckschwerdt: München. p. 42-54.
 47. Clark, T.G., M.J. Bradburn, S.B. Love, and D.G. Altman, *Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis*. *Br J Cancer*, 2003. 89(5): p. 781-6.
 48. Bamberg, M., *Radioonkologie Grundlagen*. 2003, Zuckschwerdt: München. p. 163.
 49. Bamberg, M., *Radioonkologie Grundlagen*. 2003, Zuckschwerdt: München. p. 233.
 50. Karnofsky, D.A., *Chemotherapy of neoplastic disease; trends in experimental cancer therapy*. *N Engl J Med*, 1948. 239(7): p. 260-70.
 51. Bentzen, S.M., W. Dorr, R. Gahbauer, R.W. Howell, M.C. Joiner, B. Jones, D.T. Jones, A.J. van der Kogel, A. Wambersie, and G. Whitmore, *Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology--terminology, quantities and units*. *Radiother Oncol*, 2012. 105(2): p. 266-8.
 52. Michaelsen, S.R., I.J. Christensen, K. Grunnet, M.T. Stockhausen, H. Broholm, M. Kosteljanetz, and H.S. Poulsen, *Clinical variables serve as prognostic factors in a model for survival from glioblastoma multiforme: an observational study of a cohort of consecutive non-selected patients from a single institution*. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 402.
 53. Shrieve, D.C., E. Alexander, 3rd, P.M. Black, P.Y. Wen, H.A. Fine, H.M. Kooy, and J.S. Loeffler, *Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome*. *J Neurosurg*, 1999. 90(1): p. 72-7.
 54. Ahmadloo, N., A.A. Kani, M. Mohammadianpanah, H. Nasrolahi, S. Omidvari, A. Mosalaei, and M. Ansari, *Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme*. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2013. 25(1): p. 21-30.
 55. Iliadis, G., P. Selviaridis, A. Kalogera-Fountzila, A. Fragkoulidi, D. Baltas, N. Tselis, A. Chatzistotiriou, D. Misailidou, N. Zamboglou, and G. Fountzilas, *The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma: comparison of computerized volumetry and geometric models*. *Strahlenther Onkol*, 2009. 185(11): p. 743-50.
 56. Bauman, G.S., P.K. Sneed, W.M. Wara, L.J. Stalpers, S.M. Chang, M.W. McDermott, P.H. Gutin, and D.A. Larson, *Reirradiation of primary CNS tumors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 36(2): p. 433-41.
 57. Cho, K.H., W.A. Hall, B.J. Gerbi, P.D. Higgins, W.A. McGuire, and H.B. Clark, *Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 45(5): p. 1133-41.
 58. Kondziolka, D., J.C. Flickinger, D.J. Bissonette, M. Bozik, and L.D. Lunsford, *Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms*. *Neurosurgery*, 1997. 41(4): p. 776-83; discussion 783-5.
 59. Shrieve, D.C., E. Alexander, 3rd, P.Y. Wen, H.A. Fine, H.M. Kooy, P.M. Black, and J.S. Loeffler, *Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme*. *Neurosurgery*, 1995. 36(2): p. 275-82; discussion 282-4.

60. Hudes, R.S., B.W. Corn, M. Werner-Wasik, D. Andrews, J. Rosenstock, L. Thoron, B. Downes, and W.J. Curran, Jr., *A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 43(2): p. 293-8.
61. Lederman, G., M. Wronski, E. Arbit, M. Odaimi, S. Wertheim, E. Lombardi, and M. Wrzolek, *Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel*. *Am J Clin Oncol*, 2000. 23(2): p. 155-9.
62. Shepherd, S.F., R.W. Laing, V.P. Cosgrove, A.P. Warrington, F. Hines, S.E. Ashley, and M. Brada, *Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(2): p. 393-8.
63. Vordermark, D., O. Kolbl, K. Ruprecht, G.H. Vince, K. Bratengeier, and M. Flentje, *Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma*. *BMC Cancer*, 2005. 5: p. 55.
64. Gorlia, T., R. Stupp, A.A. Brandes, R.R. Rampling, P. Fumoleau, C. Ditttrich, M.M. Campone, C.C. Twelves, E. Raymond, M.E. Hegi, D. Lacombe, and M.J. van den Bent, *New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials*. *Eur J Cancer*, 2012. 48(8): p. 1176-84.
65. Carson, K.A., S.A. Grossman, J.D. Fisher, and E.G. Shaw, *Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(18): p. 2601-6.
66. Barker, F.G., 2nd, S.M. Chang, P.H. Gutin, M.K. Malec, M.W. McDermott, M.D. Prados, and C.B. Wilson, *Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme*. *Neurosurgery*, 1998. 42(4): p. 709-20; discussion 720-3.
67. Mandl, E.S., C.M. Dirven, D.R. Buis, T.J. Postma, and W.P. Vandertop, *Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy*. *Surg Neurol*, 2008. 69(5): p. 506-9; discussion 509.
68. Combs, S.E., M. Bischof, T. Welzel, H. Hof, S. Oertel, J. Debus, and D. Schulz-Ertner, *Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas*. *J Neurooncol*, 2008. 89(2): p. 205-10.
69. Veninga, T., H.A. Langendijk, B.J. Slotman, E.H. Rutten, A.J. van der Kogel, M.J. Prick, A. Keyser, and R.W. van der Maazen, *Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors*. *Radiother Oncol*, 2001. 59(2): p. 127-37.
70. Grosu, A.L., W.A. Weber, M. Franz, S. Stark, M. Piert, R. Thamm, H. Gumprecht, M. Schwaiger, M. Molls, and C. Nieder, *Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(2): p. 511-9.
71. Mayer, R. and P. Sminia, *Reirradiation tolerance of the human brain*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(5): p. 1350-60.
72. Ang, K.K., R.E. Price, L.C. Stephens, G.L. Jiang, Y. Feng, T.E. Schultheiss, and L.J. Peters, *The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 25(3): p. 459-64.
73. Nieder, C., A.L. Grosu, N.H. Andratschke, and M. Molls, *Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(5): p. 1446-9.
74. Emami, B., J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J.E. Munzenrider, B. Shank, L.J. Solin, and M. Wesson, *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. 21(1): p. 109-22.
75. Bentzen, S.M., L.S. Constine, J.O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, L.B. Marks, R.K. Ten Haken, and E.D. Yorke, *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S3-9.
76. Mayo, C., M.K. Martel, L.B. Marks, J. Flickinger, J. Nam, and J. Kirkpatrick, *Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S28-35.
77. Mayo, C., E. Yorke, and T.E. Merchant, *Radiation associated brainstem injury*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3 Suppl): p. S36-41.

11) DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, den Unterstützern dieser Promotionsarbeit meinen persönlichen Dank auszusprechen.

In allererster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, emeritierter Ordinarius der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technische Universität München für die Überlassung des Themas sowie für die kritische Analyse und intensive Betreuung meiner Arbeit.

Mein weiterer Dank geht an Frau PD Dr. med. Sabrina Astner als Betreuerin meiner Dissertation. Sie wählte mich als Doktoranden aus, brachte mir das Thema nahe, leitete mich zum wissenschaftlichen Arbeiten an und stand mir Rat und Tat zur Verfügung.

Zusätzlich möchte ich Frau Dr. Irina Sackerer und Herrn Dr. Hanno Specht für ihre wiederholte inhaltliche wie persönliche Unterstützung danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung des Medizinstudiums und damit auch dieser Promotionsarbeit sowie meiner Frau für die seelische Unterstützung.