

Vergleich von Risikoscores für die Re-Bestrahlung maligner Rezidiv-Gliome

Hannah Scholz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Isabelle Riederer

Die Dissertation wurde am 14.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.11.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 MOTIVATION	1
1.2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	2
1.3 GRUNDLAGEN	3
1.3.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	3
1.3.2 <i>Klassifikation</i>	3
1.3.3 <i>Lokalisation und Symptome</i>	6
1.3.4 <i>Prognose</i>	6
1.3.5 <i>Diagnostik</i>	6
1.3.6 <i>Therapiemöglichkeiten</i>	8
1.3.7 <i>Rezidierte hochgradige Gliome</i>	9
1.3.8 <i>Scores</i>	11
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	18
2.1.1 <i>Patientencharakteristik</i>	18
2.2 METHODIK DER DATENERFASSUNG.....	20
2.2.1 <i>Klinische Patientenparameter</i>	20
2.2.2 <i>Nachsorge</i>	21
2.2.3 <i>Parameter der Scores</i>	21
2.2.4 <i>Berechnung der Scores</i>	22
2.3 STATISTIK	23
3 ERGEBNISSE	24
3.1 COMBS-SCORE	24
3.2 KESSEL-SCORE	26
3.3 NIYAZI-SCORE	28
3.4 MÜLLER-SCORE.....	29
3.5 KRAUZE-SCORE	30
3.5.1 <i>Unabhängige Parameter</i>	31
3.5.2 <i>Kontrolle des Rezidivs</i>	33
3.5.3 <i>Toxizitätsrisiko</i>	34
3.5.4 <i>Kombination aus Teilscore 1 und 2</i>	35
3.6 VERGLEICH DES OS MIT DEN ERGEBNISSEN DER AUTOREN.....	36
3.7 GEGENÜBERSTELLUNG	37
4 DISKUSSION	38
4.1 DISKUSSION DER METHODEN	38
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	38
4.2.1 <i>Combs-Score</i>	39
4.2.2 <i>Kessel-Score</i>	39
4.2.3 <i>Niyazi-Score</i>	40
4.2.4 <i>Müller-Score</i>	42
4.2.5 <i>Krauze-Score</i>	43
4.2.6 <i>Vergleich des OS mit den Ergebnissen der Autoren</i>	44
4.3 SCORE-VERGLEICH UND BEWERTUNG	44
4.4 LIMITATIONEN UND AUSBLICK	45

5	ZUSAMMENFASSUNG.....	54
	LITERATURVERZEICHNIS	LIV
	DANKSAGUNG.....	LX

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vereinfachter Algorithmus für die Klassifikation diffuser Gliome.....	5
Abbildung 2: MRT-Aufnahme eines GBM.	7
Abbildung 3: Algortihmus für die postoperative Therapie diffuser Gliome	8
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten (Combs-Score).....	25
Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patienten (Kessel-Score)	27
Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patienten (Niyazi-Score)	28
Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten (Müller-Score)	30
Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten (1.Teilscore Krauze).....	32
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten (2.Teilscore, Krauze).....	34
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patienten (3.Teilscore, Krauze).....	35
Abbildung 11: Gesamtüberleben der Patienten (Krauze-Score 1+2).....	36

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einteilung der Gliome nach WHO-Grad, Histologie und molekularen Markern.....	4
Tabelle 2: Scores dieser Arbeit und verwendete Parameter.....	12
Tabelle 3: Punkteschema für den Score von Combs et al. und Kessel et al.	13
Tabelle 4: Risikogruppen für den Score von Kessel et. al.	13
Tabelle 5: Risikogruppen für den Score von Niyazi et al.	14
Tabelle 6: Entscheidungsbaum für den Score von Müller et al.....	14
Tabelle 7: Punkteschema für den Score von Krauze et al.	16
Tabelle 8: Risikogruppen für die Teilscores von Krauze et al.	17
Tabelle 9: Patientencharakteristika	19
Tabelle 10: Patientencharakteristika für den Score von Combs et al.	24
Tabelle 11: Risikogruppen für den Score von Combs et al.....	24
Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleichs der Risikogruppen beim Combs-Score.....	25
Tabelle 13: Patientencharakteristika für den Score von Kessel et al.	26
Tabelle 14: Risikogruppen für den Scores von Kessel et al.....	26
Tabelle 15: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Kessel-Score	27
Tabelle 16: Patientencharakteristika für den Score von Niyazi et al.	28
Tabelle 17: Risikogruppen für den Score von Niyazi et al.	28
Tabelle 18: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Niyazi-Score	29
Tabelle 19: Patientencharakteristika für den Score von Müller et al.	29
Tabelle 20: Risikogruppen für den Score von Müller et al.	29
Tabelle 21: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Müller-Score	30
Tabelle 22: Gesamtüberleben innerhalb der Risikogruppen des Krauze-Scores	31
Tabelle 23: Patientencharakteristika für den ersten Teilscore von Krauze et al.	31
Tabelle 24: Risikogruppen für den ersten Teilscore von Krauze et al.....	32
Tabelle 25: Patientencharakteristika für den zweiten Teilscore von Krauze et al.....	33
Tabelle 26: Risikogruppen für den zweiten Teilscore von Krauze et al.	33
Tabelle 27: Patientencharakteristika für den 3. Teilscore von Krauze et al.	34
Tabelle 28: Risikogruppen für den 3. Teilscore von Krauze et al.....	35
Tabelle 29: Risikogruppen nach Kombination der Teilscores 1 und 2 von Krauze et al.....	35
Tabelle 30: Vergleich des OS zwischen Validations- und Entwicklungskohorte.....	37
Tabelle 31: Vergleich der Signifikanz der Scores	37
Tabelle 32: Veröffentlichungen und die p-Werte häufig getesteter Prognosefaktoren.....	48

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

95%KI	95%-Konfidenzintervall
BSC	Best Supportive Care
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Bestrahlung
GBM	Glioblastom
GTV	Gross Tumor Volume (markoskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
HGG	Hochgradige/hochmaligne Gliome
IDH	Isocitratdehydrogenase
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Karnofsky Index
LOH 1p/19q	Loss of heterozygosity (Verlust der Allele auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q))
MGMT	O6-Methylguanin-DANN-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NOS	Not otherwise specified
OAR	Organs at risk (Risikoorgane)
OP	Operation
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning Target Volume (Planungszielvolumen)
PTVmax	maximale Dosis des PTV
PTVmean	mittlere Dosis des PTV
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantitative Analyse von Normalgewebseffekten in der Klinik)
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden (in der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar)

RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology (Ansprechens-Beurteilung in der Neuroonkologie)
RCT	Radiochemotherapie
Re-OP	Erneute/wiederholte Operation/Resektion
Re-RT	Erneute/wiederholte Radiotherapie/Strahlentherapie
RRRS	Reirradiation Risk Score
RT	Radiotherapie/Strahlentherapie
TMZ	Temozolomid
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Primäre Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) machen nur etwa 2% aller Krebsdiagnosen aus. Gleichzeitig sind sie jedoch für 7% aller durch Krebs verursachten Todesfälle bei den unter 70-Jährigen verantwortlich (Davis, 2018), bei Kindern und jungen Erwachsenen sogar für 30% bzw. 20% (McNeill, 2016). Bereits die Diagnose eines Hirntumors ist eine belastende Erfahrung für Patienten und deren Angehörige. Umso schlimmer ist es, wenn in dieser Situation kein kurativer Therapieansatz existiert und das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung das Einzige ist, worauf die Patienten ihre Hoffnung setzen können. Wichtig ist dann, Nutzen und Risiko möglicher Behandlungen genau abzuwägen, um diese Patienten in der letzten Phase ihres Lebens nicht unnötig zu belasten. Meist existieren evidenzbasierte Leitlinien, nach denen sich Ärzte richten können und sollten (Pommier et al., 2021; Schmults et al., 2021; Wick W. et al, 2021). Solche klaren und etablierten Behandlungsvorgaben fehlen jedoch bis heute für die bekannteste und bösartigste Ausprägung eines progredienten (fortschreitenden) Hirntumors, dem rezidivierten („wiedergekehrten“) Glioblastom (GBM) und die Gruppe rezidivierter hochgradiger Gliome (HGG) insgesamt, zu denen das GBM gehört. Umso wichtiger sind daher alternative Herangehensweisen zur Auswahl derjenigen Patienten, die am meisten von einer bestimmten Therapie profitieren werden, um die gemeinsame Entscheidungsfindung zu erleichtern.

1.1 Motivation

HGG sind die häufigsten malignen Hirntumore des Erwachsenen (Ostrom et al., 2020). Aufgrund ihres aggressiven und infiltrativen Wachstums rezidivieren sie selbst im ursprünglichen Behandlungsgebiet und gelten als unheilbar. Mit einem Gesamtüberleben (OS) von nur etwa einem Jahr bei GBM, zwei bis fünf Jahren bei anaplastischen Gliomen und bis zu 15 Jahren bei anaplastischen Oligodendrogliomen, ist ihre Prognose allgemein schlecht (Nayak & Reardon, 2017; Straube et al., 2017). Die Einführung neuer Techniken hat die Behandlung zwar sicherer und effizienter gemacht, jedoch existiert bis heute keine kurative Therapie. Primäre HGG werden, den Leitlinien entsprechend, nach einem multimodalen Behandlungskonzept therapiert. Dieses setzt sich aus Operation (OP), Strahlentherapie (RT), sowie systemischer Therapie zusammen (Wick W. et al, 2021). Die Behandlung rezidivierter HGG ist hingegen nicht einheitlich definiert und stellt einen Balanceakt zwischen verlängertem Überleben und guter Lebensqualität dar. Erneute Resektion (Re-OP), Bestrahlung (Re-RT), systemische Therapie oder eine Kombination der genannten Therapien stellen Behandlungsoptionen dar (Niyazi et al., 2011). In der Vergangenheit konnte für verschiedene Parameter (z.B. Alter und WHO-Grad) gezeigt werden, dass sie einen Einfluss auf die

Prognose rezidivierter Gliome haben (Combs et al., 2013; Kessel et al., 2017). Sich auf einzelne Faktoren zu verlassen würde dieser heterogenen Patientengruppe nicht gerecht werden, in der sich Patienten bezüglich verschiedener Parameter wie bspw. Alter, Allgemeinzustand und Tumorhistologie stark unterscheiden können. Jedoch können sie durch Kombination in einem prognostischen Score bei der Entscheidungsfindung und Patientenstratifizierung sehr hilfreich sein.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Zuletzt wurden fünf Scoringsysteme veröffentlicht, die entwickelt wurden, um das Überleben von Patienten mit rezidivierten Gliomen nach Re-RT vorherzusagen (Kessel & Combs, 2019). Sie unterscheiden sich bezüglich der verwendeten Parameter und der Komplexität der Berechnung. Durch ihre Anwendung sollen die Patienten in homogenere Untergruppen eingeteilt werden, innerhalb derer sie sich hinsichtlich verschiedener prognostischer Parameter weniger stark unterscheiden und somit auch eine ähnliche Prognose haben. Bisher ist ungeklärt, ob einer der Scores den anderen bezüglich dieses Ziels überlegen ist. Daher wurden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen betrachtet:

- Welchen Einfluss hat die Verwendung verschiedener bzw. die unterschiedliche Gewichtung gleicher Parameter auf das Ergebnis und die Anwendbarkeit im klinischen Arbeitsalltag?
- Ist einer der Scores überlegen hinsichtlich des Ziels, die Patienten in homogene Gruppen einzuteilen, die sich bezüglich ihrer Prognose jeweils signifikant voneinander unterscheiden?

Wenn sich mithilfe einer der Scores eine präzise Patientenstratifizierung und Prognoseabschätzung realisieren lässt, kann er die gemeinsame Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten für oder gegen eine erneute Bestrahlung unterstützen. Für die Beantwortung der Fragestellungen wurden die Scores auf eine 270 Patienten umfassende Kohorte angewandt. Diese Patienten wurden im Zeitraum zwischen 2002 bis 2019 aufgrund eines rezidivierten HGG in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar strahlentherapeutisch behandelt.

Ziel der Untersuchung war es, den Score zu identifizieren, der die größte Genauigkeit bezüglich Prognose und Diskriminierung hat. Abschließend wird ein Ausblick darüber gegeben, was für zukünftige Scores wichtig erscheint.

1.3 Grundlagen

HGGs sind die häufigste primäre bösartige Erkrankung des Gehirns bei Erwachsenen und können nicht kurativ behandelt werden (Ostrom et al., 2020). Sie zählen zu der heterogenen Gruppe der Gliome, welche aus Stützzellen des ZNS, der Neuroglia (Astrozyten, Oligodendrozyten und Ependymzellen) entstehen. Zu den Gliomen zählen neben den HGG auch benigne, potenziell heilbare Tumoren.

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mit etwa 80% bilden Gliome die Kerngruppe unter den malignen Hirntumoren des Erwachsenen. Ihre Inzidenz liegt bei 6/100 000 Einwohner pro Jahr. Männer sind dabei 1,6-mal so häufig betroffen wie Frauen und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Allgemein nimmt die Inzidenz bei Menschen höheren Alters, männlichen Geschlechts und weißer Rasse zu. Die zu den HGG zählenden anaplastischen Astrozytome und GBM treten am häufigsten bei älteren Menschen auf, während anaplastische Oligodendrogliome häufiger in der dritten und vierten Lebensdekade vorkommen. Etwa 50% aller Gliome sind GBM. Sie stellen somit die häufigsten malignen Gehirntumoren des Erwachsenen dar. Ihre Inzidenz liegt bei 3,2/ 100.000 Einwohner pro Jahr (Ostrom et al., 2020).

Etwa 10% der GBM sind sekundäre GBM, die durch Weiterentwicklung von Grad-II und -III-Gliomen entstehen, während etwa 90% *de novo* entstehen (Louis et al., 2016). Die Ursachen für die Entwicklung von Gliomen sind weitestgehend ungeklärt und die Mehrzahl entsteht sporadisch. Eine Belastung der Kopfregeion mit radioaktiver Strahlung gilt als Risikofaktor. Weniger als 5% entstehen im Rahmen seltener hereditärer Syndrome (Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ I und II, Turcot-Syndrom), bei denen es gehäuft zur Entwicklung von Gliomen kommt. Zu einem geringen Anteil (5-10%) treten Gliome in familiären Clustern auf, in denen ein Tumor innerhalb einer Familie gehäuft vorkommt (Ostrom, Gittleman, Stetson, Virk, & Barnholtz-Sloan, 2018).

1.3.2 Klassifikation

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt Gliome in mehrere spezifische Subtypen und vier Malignitätsgrade (I-IV) ein. Besonders ist, dass die Prognose in den Grad integriert wird (vgl. Tabelle 1). Dabei entspricht WHO Grad I den benignen, WHO Grad II den niedrigmalignen Tumoren, WHO Grad III und IV den HGG. Nach ihrem Wachstumsmuster unterscheidet man umschrieben wachsende Gliome (WHO I) von diffusen Gliomen (WHO II-IV). Früher wurden Gliome rein histopathologisch entsprechend ihrer glialen Ursprungszellen klassifiziert (Rousseau, Mokhtari, & Duyckaerts, 2008). Wie in Abbildung 1 dargestellt integriert die revidierte WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS von 2016 auch die Bestimmung

molekularer Marker in die Diagnose (Wirsching, Weiss, Roth, & Weller, 2018). Vor allem der Isocitratdehydrogenase (IDH)-Status und der 1p/19q-Kodeletionsstatus spielen für die grobe Einteilung der Gliome im Erwachsenenalter eine zentrale Rolle (Louis et al., 2016).

Der IDH-Status bezieht sich auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Punktmutation im IDH-1- oder -2-Gen. Die Mutation führt zur Synthese des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat, wodurch es zur DNA-Methylierung bestimmter Genom-Regionen kommt (Weller M. et al, 2016). Relevant für die Klassifikation ist der IDH-Status vor allem, da sich die Mutation bei 70-80% der Grad-II- und -III-Gliome sowie der sekundären Glioblastome feststellen lässt. Eine fehlende IDH-Mutation im Tumorgewebe bezeichnet man als IDH-Wildtyp. Sie ist bei 90% der Glioblastome nachweisbar, welche meist als primäre oder *de novo* entstandene Glioblastome definiert werden (Louis et al., 2016). IDH-mutierte Gliome verhalten sich weniger aggressiv und haben eine besser Prognose, weshalb der IDH-Status ein wichtiger Biomarker ist (Vigneswaran, Neill, & Hadjipanayis, 2015).

Als 1p/19q-Kodeletion wird der Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p) und des langen Arms von Chromosom 19 (19q) (LOH 1p/19q) bezeichnet. Sie ist wegweisend bei der Diagnose von Oligodendrogliomen und assoziiert mit einem guten Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie, folglich also auch einer besseren Prognose (Nayak & Reardon, 2017).

Tabelle 1: Einteilung der Gliome nach WHO-Grad, Histologie und molekularen Markern

WHO-Grad	Histologie + molekulare Marker	Prognose
I	Pilozytisches Astrozytom	>15 Jahre
II	Oligodendrogliom (IDH-mut und 1p/ 19q-kodeliert)	>10 Jahre
	Diffuses Astrozytom (IDH-mut)	10 Jahre
	Diffuses Astrozytom (IDH wt)	<2 Jahre
III	Anaplastisches Oligodendrogliom (IDH-mut und 1p/ 19q-kodeliert)	>10 Jahre
	Anaplastisches Astrozytom (IDH-mut)	10 Jahre
	Anaplastisches Astrozytom (IDH-wt)	<2 Jahre
IV	GBM (IDH-wt)	1 Jahr
	GBM (IDH-mut)	bis
	Diffuses Mittelliniengliom (H3 K27M-mut)	>4 Jahre

Mut=mutiert, wt=Wildtyp

(Louis et al., 2016; Silvia Hofer, 2021)

Die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparatur-Protein, welches durch Methylierung des MGMT-Promotors stillgelegt wird. Durch bestimmte

Chemotherapeutika verursachte DNA-Schäden können dann nicht mehr repariert werden, wodurch die Therapie besser wirksam ist. Eine MGMT-Promotormethylierung liegt bei etwa 40% der IDH1/2-Wildtyp GBM vor und ist prognostisch günstig. Der Methylierungsgrad kann sich im Verlauf der Erkrankung jedoch ändern und sollte gegebenenfalls erneut bestimmt werden (Feldheim et al., 2019).

Die Klassifikation orientiert sich seit 2021 zusätzlich zur WHO Klassifikation 2016 auch an den Empfehlungen des internationalen cIMPACT-NOW-Konsortiums. Gliome werden mithilfe weiterer molekularer Marker in neue Subtypen eingeteilt. So entfällt beispielsweise die frühere Bezeichnung „Glioblastom, IDH-mutiert, WHO-Grad IV“ und wird durch „IDH-mutierte Astrozytome, WHO-Grad 4“ ersetzt. Als Glioblastom werden nur noch Gliome mit IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4 bezeichnet. Der WHO-Grad wird mit arabischen statt römischen Ziffern angegeben (Wick W. et al, 2021). Da die Tumoren unserer Kohorte vor den Neuerungen von 2021 und teilweise vor denen von 2016 diagnostiziert wurden, entsprechen die hier verwendeten Bezeichnungen der Diagnosen nicht dem Stand von 2016 und die WHO-Grade werden weiterhin mit römischen Ziffern angegeben.

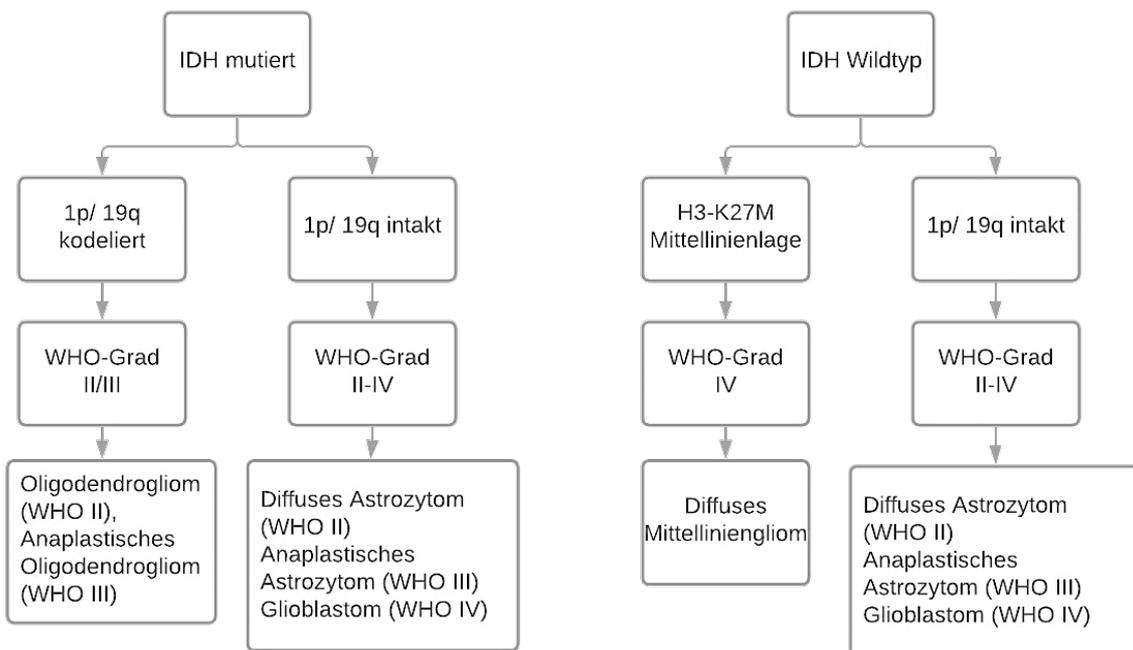


Abbildung 1: Vereinfachter Algorithmus für die Klassifikation diffuser Gliome, basierend auf Histologie und molekularen Markern
(Wirsching, Weiss, Roth, & Weller, 2018)

Falls keine molekulare Diagnostik vorliegt, werden diffuse Gliome allein anhand ihrer histopathologischen Eigenschaften diagnostiziert. Die diagnostische Unsicherheit wird mit dem Zusatz „not otherwise specified“ (NOS) zum Ausdruck gebracht (Wirsching, Weiss, Roth, & Weller, 2018).

1.3.3 Lokalisation und Symptome

Gliome wachsen bevorzugt in den Großhirnhemisphären, am häufigsten im Frontal- und Schläfenlappen (Davis, 2018). Bei Kindern befinden sie sich häufig im Hirnstamm oder Kleinhirn. 5 bis 10 Prozent der GBM treten zum Diagnosezeitpunkt bereits multipel auf (Schlegel & Bode, 2003). Je nach Lokalisation des Tumors können die Symptome sehr unterschiedlich ausfallen. Intrakranielle Raumforderungen äußern sich häufig durch neu aufgetretene fokale oder generalisierte epileptische Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und allgemeine Zeichen erhöhten Hirndrucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder eine Bewusstseinsstrübung (Sauer, 2010).

1.3.4 Prognose

Während umschrieben wachsende Gliome oft geheilt werden können, gelten diffuse Gliome der WHO-Grade II–IV des Erwachsenen als unheilbar. Sie haben die höchste Mortalität unter den Krebserkrankungen. Die medianen Überlebenszeiten variieren je nach WHO-Grad, erfolgter Behandlung und Studie stark (Tabelle 1). Während Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen meist mehrere Jahre überleben, haben die Betroffenen bei GBM, mit einem 5-Jahres-Überleben von 7,2%, eine besonders schlechte Prognose (Ostrom et al., 2020).

1.3.5 Diagnostik

Gliome, insbesondere GBM, entwickeln sich oft innerhalb weniger Wochen, während die eigentliche Tumorentstehung Jahre zurückliegen kann (Korber et al., 2019). Einfache und standardisierte Maßnahmen zur Früherkennung von Gliomen stehen derzeit nicht zur Verfügung. Nur bei seltenen erblichen Syndromen mit einer Tendenz zur Entstehung von Gliomen wird ein Screening angewendet (Wick W. et al, 2021).

1.3.5.1 Anamneseerhebung und klinische Untersuchung

Bei der Anamneseerhebung sind vor allem die ersten durch den Tumor bedingten Symptome und deren weitere Entwicklung von Bedeutung, wobei eine für intrakranielle Raumforderungen typische Symptomatik besonders relevant ist.

Die klinisch-internistische Untersuchung dient insbesondere dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, außerdem der Beurteilung der Operationsfähigkeit des Patienten. Im Rahmen der neurologischen Untersuchung werden durch den Tumor bedingte Defizite dokumentiert. Neben eigen- und fremdanamnestischen Angaben können hier standardisierte Testverfahren zur Dokumentation eingesetzt werden. Durch Tumorprogression auftretende

Symptome können so im Verlauf besser beurteilt werden. Als Ergebnis der klinischen Untersuchung wird der Karnofsky Index (KI) festgelegt. Je nach funktioneller Beeinträchtigung des Patienten wird dieser mit Werten von 100% (keinerlei Beeinträchtigung) bis 0% (Tod) angegeben (Frappaz et al., 2021).

1.3.5.2 Neuroradiologische Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Gliom ist die bevorzugte diagnostische Methode die Magnetresonanztomographie (MRT) ohne oder mit Kontrastmittel (Abbildung 2) (Wick W. et al, 2021). Bei Kontraindikationen für die MRT kann eine Computertomografie (CT) in Betracht gezogen werden. Die Positronenemissionstomographie (PET) mit Aminosäuretracern kommt insbesondere zur eindeutigen Differenzierung zwischen Tumorgewebe und nicht neoplastischen Läsionen, bei der Wahl des Zielortes für Biopsien und bei fraglicher Progression zum Einsatz (Albert et al., 2016; Langen, Galldiks, Hattingen, & Shah, 2017).

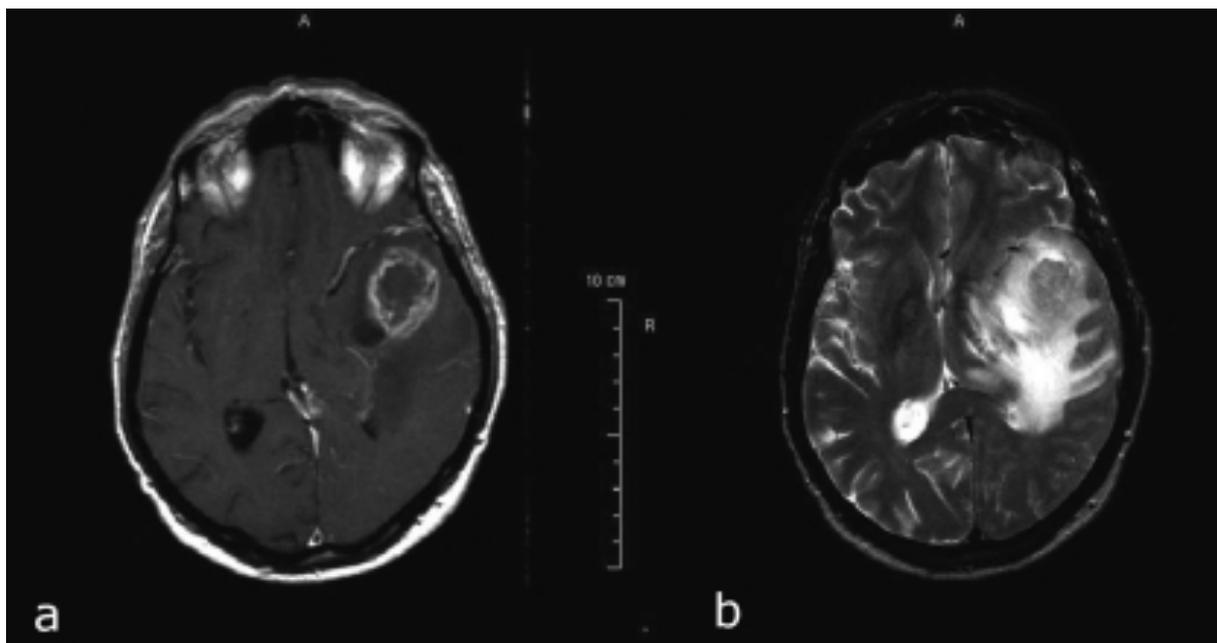


Abbildung 2: MRT-Aufnahme eines GBM. Zentralnekrotische, kräftig randständig anreichernde Raumforderung mit ausgeprägtem Perifokalödem. a) T1-gewichtetes Bild mit Kontrastmittel b) T2-gewichtete Abbildung mit deutlicher Darstellung des Ödems (Schneider, Mawrin, Scherlach, Skalej, & Firsching, 2010)

Da sich der Differenzierungsgrad eines Glioms bildmorphologisch nicht eindeutig klären lässt, ist eine Biopsie zur eindeutigen Tumorklassifikation letztlich unerlässlich und gilt als Standard (Loewenhardt, 2006). Durch die histologische und molekularpathologische Untersuchung von Tumorgewebe kann die Diagnose gesichert werden (Wick W. et al, 2021).

1.3.6 Therapiemöglichkeiten

Das neuroonkologische Therapiekonzept maligner Gliome richtet sich nach der jeweiligen Entität und ihren molekularen und histopathologischen Charakteristika (Abbildung 3). Die Standardtherapie der Erstversorgung ist eine Operation, gefolgt von einer fraktionierten RT mit gleichzeitiger und anschließender/unterstützender (adjuvanter) Temozolomid (TMZ)-Behandlung (Weller et al., 2021). Da HGG trotz unterschiedlicher Therapieansätze nicht geheilt werden können, besteht das Ziel der Behandlung darin, das Wiederauftreten des Tumors so lange wie möglich hinauszuzögern und gleichzeitig das Gesamtüberleben (OS) bei guter Lebensqualität zu verlängern (Weller et al., 2014). Bei manchen Patienten ist keine der genannten Therapien möglich und die Linderung der Symptome im Rahmen des *Best Supportive Care* (BSC) wird zum Hauptziel.

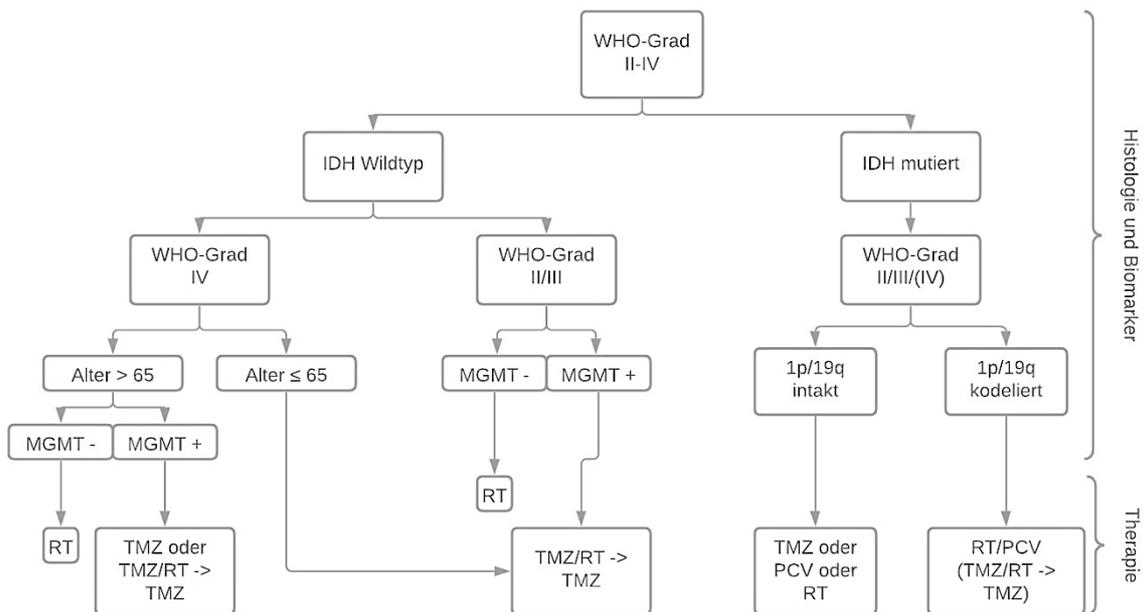


Abbildung 3: Algorithmus für die postoperative Therapie diffuser Gliome (Weller M. et al, 2016)

1.3.6.1 Operative Therapie

Die möglichst komplette Resektion gehört zu den Grundpfeilern der Gliomtherapie und dient zugleich der Diagnostik. Sie wird bei allen diffusen Gliomen des Erwachsenenalters angestrebt. Je nach Lokalisation des Tumors und Allgemeinzustand des Patienten kann eine stereotaktische Biopsie der offenen Operation vorgezogen werden. Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat dabei Priorität gegenüber der totalen Resektion (R0-Resektion) (Wick W. et al, 2021). Das Ausmaß der Resektion ist zwar prognostisch, dennoch bleiben auch nach makroskopisch kompletter Entfernung des Tumors infiltrierte Bereiche zurück, die den Einsatz einer adjuvanten Strahlen- und Chemotherapie erforderlich machen

(Brown et al., 2016). Ein Algorithmus für die postoperative Therapie bei Gliomen ist in Abbildung 3 dargestellt.

1.3.6.2 Radiotherapie

Die Strahlentherapie ist bei allen Gliomentitäten wirksam und gehört als adjuvante RT nach Resektion zur Standardtherapie maligner Gliome (Shapiro et al., 1989). Sie wird meist als intensitätsmodulierte RT (IMRT) mit einer Gesamtdosis von 55-60 Gray (Gy), in Einzeldosen von 1,8-2 Gy fünfmal wöchentlich appliziert (Sauer, 2010). Als weitere Techniken werden die Radiochirurgie, die 3D-konformale Strahlentherapie und die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung (FSRT) eingesetzt. Die stereotaktische Bestrahlung oder die Bestrahlung mit Protonen ermöglichen eine genauere Dosisapplikation, wodurch eine Schonung des umgebenden Normalgewebes gelingt, was bei umschrieben wachsenden Gliomen von Vorteil sein kann (Weller et al., 2021).

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung erfolgt die Zielvolumenkonturierung auf zuvor angefertigten CT- und MRT-Schnittbildern. Das makroskopische Tumolvolumen wird als Gross Tumor Volume (GTV) bezeichnet und ist im Allgemeinen als sichtbare Läsion in kontrastverstärkten T1-gewichteten MRT-Sequenzen definiert. Das klinische Zielvolumen, auch Clinical Target Volume (CTV), das Bereiche potenzieller mikroskopischer Tumordinfiltration berücksichtigt, wird durch Erweiterung des GTV um 0–5 mm generiert. Das CTV wird schließlich, je nach Bestrahlungstechnik, verfügbarer Technologie und institutioneller Praxis, um bis zu 3 mm erweitert. Hierdurch wird das Planungszielvolumen, auch Planning Target Volume (PTV) generiert, welches Unsicherheiten bei der Behandlungsplanung und -abgabe berücksichtigt (Giuseppe Minniti, Niyazi, Alongi, Navarra, & Belka, 2021).

1.3.6.3 Systemische Therapie

Die zytotoxische Chemotherapie hat einen festen Stellenwert in der Therapie von Gliomen. Sie wird meist als Radiochemotherapie (RCT), also parallel und im Anschluss an die Bestrahlung verabreicht, am häufigsten mit Temozolomid (TMZ) oder als PCV-Polychemotherapie (Procarbazin, CCNU und Vincristin) (Perry et al., 2017; Stupp et al., 2005; van den Bent et al., 2017; van den Bent et al., 2006).

1.3.7 Rezidierte hochgradige Gliome

Selbst nach aggressiver Erstlinientherapie kommt es bei ungefähr 40% der WHO-Grad III Gliome und 90% der WHO-Grad IV Gliome innerhalb von zwei Jahren zu einem Progress (Cairncross et al., 2013; Stupp et al., 2005; van den Bent et al., 2017). Bei GBM oft schon

innerhalb weniger Monate (Nieder, Andratschke, & Grosu, 2016; Weller, Cloughesy, Perry, & Wick, 2013). Die Definition eines Progresses nach Abschluss einer kombinierten RCT erfolgt anhand der RANO-Kriterien. Rezidive können durch neu aufgetretene neurologische Symptome oder durch Veränderungen in der radiologischen Bildgebung identifiziert werden (Wen et al., 2010). Je nach Behandlung liegt das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe sechs bzw. zwölf Monaten danach bei etwa 73% bzw. 36% (Kazmi, Soon, Leong, Koh, & Vellayappan, 2019).

1.3.7.1 Rezidivtherapie

Das Management von HGG nach initialem Rezidiv ist schlecht definiert. Wie bei der primären Therapie zählen auch hier Operation, Strahlentherapie, systemische Therapie, eine Kombination davon und BSC zu den möglichen Optionen (Niyazi et al., 2011). Meist muss ein Kompromiss aus verlängertem Überleben und eingeschränkter Lebensqualität eingegangen werden.

Ein chirurgischer Ansatz wird für lokal rezidivierende oder progressive maligne Gliome empfohlen, wobei eine totale oder subtotale (Resektionsgrad > 80%) Resektion mit einem längeren Überleben assoziiert ist (Botros, Dux, Price, Khalafallah, & Mukherjee, 2021; Ryken, Kalkanis, Buatti, Olson, & Committee, 2014). Dennoch müssen Faktoren, die mit einer erhöhten postoperativen Morbidität verbunden sind, sorgfältig evaluiert werden. Dazu zählen ein großes Tumolvolumen, ein niedriger KI und die Lokalisation von Tumorrezidiven in kritischen Hirnregionen. Eine erneute Operation kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung nur etwa der Hälfte aller Patienten angeboten werden (Park et al., 2010).

Für Patienten, die bei einem Rezidiv eine systemische Salvage-Therapie (Therapie zur „Rettung“, wenn bei einem bösartigen Tumor die Erstbehandlung nicht angeschlagen hat oder es zu einem Rezidiv gekommen ist) erhalten, stellen der antiangiogene Wirkstoff Bevacizumab und Alkylantien, entweder Temozolomid oder Lomustin, gängige Salvage-Therapieoptionen dar (Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009; Wick et al., 2017).

Eine erneute Bestrahlung (Re-RT) wird bei Patienten mit rezidivierten HGG zunehmend eingesetzt. Zu einem Überlebensvorteil führt die gleichzeitige und/oder adjuvante Behandlung mit Temozolomid, welche jedoch im Allgemeinen auf MGMT-methylierte Tumoren beschränkt ist (Greenspoon et al., 2014; Grosu et al., 2005; Kim, Kong, Seol, Nam, & Lee, 2017; Navarria et al., 2019). Im Hinblick auf eine mögliche Schädigung von normalem Hirngewebe, das zuvor mit Hochdosis-RT behandelt wurde, bestehen die größten Bedenken. Hierbei ist vor allem die Gewebetoleranz entscheidend. Sie ist der limitierende Faktor für eine erneute Bestrahlung

(Straube, Kessel, et al., 2019). Technologische Fortschritte bei den Bestrahlungstechniken haben den therapeutischen Nutzen der Re-RT verbessert, wodurch sie immer häufiger als praktikable Behandlungsoption eingesetzt wird (Nieder et al., 2016; Scaringi, Agolli, & Minniti, 2018). Die Auswahlkriterien für eine Re-RT basieren dabei häufig auf über die Zeit entwickelten Empfehlungen, institutionellen Leitlinien und/oder persönlichen Präferenzen. Die internationalen Leitlinien empfehlen eine Bestrahlung rezidivierter HGG bei jungen Patienten mit gutem KI und langem Zeitraum zur initialen Bestrahlung (Sulman, Ismaila, & Chang, 2017). Der Konsens einer Expertengruppe empfiehlt die Anwendung einer Re-RT zusätzlich bei kleinen Tumoren und unter Beachtung der zuvor verabreichten Dosis an Risikoorganen (Krauze, Attia, et al., 2017). In der Vergangenheit wurden solche prognostischen Parameter kontrovers diskutiert und in verschiedener Weise in Modellen kombiniert.

1.3.8 Scores

Scoringssysteme sind in vielen onkologischen Fachdisziplinen etabliert und werden dort zur Abschätzung der Prognose und Therapieentscheidung eingesetzt. In den letzten Jahren wurden solche Scores auch für rezidierte HGG entwickelt (Chapman et al., 2019; Combs et al., 2013; Kessel et al., 2017; Krauze, Peters, et al., 2017; Muller, Henke, Pietschmann, et al., 2015; Niyazi et al., 2018). Sie unterscheiden sich hinsichtlich der verwendeten Parameter und der Komplexität ihrer Berechnung. Ihre Anwendung resultiert in der Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen, wobei die Diskriminierung auf Basis der erwarteten Überlebenszeit erfolgt. Von der ersten zur letzten Gruppe wird die Prognose immer schlechter, das erwartete Gesamtüberleben also immer kürzer. Vor allem in den mittleren Risikogruppen, in denen sich Patienten befinden, bei denen die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Therapie am schwierigsten ist, kann ein Scoringssystem ein gutes Hilfsmittel darstellen. In der schlechtesten Prognosegruppe könnte aufgrund des aggressiven Verlaufs der Erkrankung und der höheren Wahrscheinlichkeit eines baldigen Todes eher über eine Deeskalation der Therapie nachgedacht werden, um dem Patienten nicht unnötig zu schaden.

In der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar wurden am 15. Januar 2019 die Datenbanken von Medline/Pubmed und Web of science nach relevanten Publikationen zu Scores durchsucht, die die Re-Bestrahlung von rezidivierten HGG betreffen (Kessel & Combs, 2019). Dabei konnten fünf Scores identifiziert werden, die sich in verschiedenen Punkten unterscheiden (Tabelle 2). Sie wurden alle an unterschiedlich großen Kohorten entwickelt, die Patienten mit rezidivierten HGG nach wiederholter Strahlentherapie einschlossen.

Tabelle 2: Scores dieser Arbeit und verwendete Parameter

Entwickler	Jahr	n	Verwendete Parameter	Kal.	Risikogruppen
(Combs et al., 2013)	2012	233	3: Alter, WHO Grad, Zeit 1. RT-2. RT	+	3
(Kessel et al., 2017)	2017	209	6: Alter, WHO Grad, Zeit 1. RT-2. RT, KI, Re-Resektion, Tumolvolumen	++	4
(Niyazi et al., 2018)	2018	353	3: Alter, KI, WHO Grad	+++	3
(Muller, Henke, Pietschmann, et al., 2015)	2015	165	3: Alter, KI, WHO Grad	+	3
(Krauze, Peters, et al., 2017)	2017	31	10: Alter, KI, WHO Grad, Symptome, Tumor Lokalisation, Tumolvolumen, Diffuse Erkrankung, OAR Lokalisation, OAR Dosisverteilung, Erkrankungsfreies Intervall	+++	2 / 3

Kal.: Komplexität der Kalkulation, bewertet durch den Autor, + = einfach, ++ = moderat, +++ = komplex; OAR = Organs at risk (Risikoorgane), modifiziert nach (Kessel & Combs, 2019)

1.3.8.1 Score von Combs et al.

Der Score wurde 2012 an einer Kohorte von 233 Patienten entwickelt. Er wird durch Addition von Punkten berechnet, die für die drei verwendeten Parameter Primäre Histologie, Alter und Zeit von der ersten bis zur zweiten Bestrahlung festgelegt sind. Die Parameter sind im oberen Teil von Tabelle 3 aufgelistet, die Punkte zur Bewertung in Spalte 3. Daraus ergeben sich anschließend fünf Risikogruppen mit exzellenter (0 Punkte), guter (1 Punkt), moderater (2 Punkte) und schlechter (3 oder 4 Punkte) Prognose.

1.3.8.2 Score von Kessel et al.

Der Score von Combs et al. wurde 2017 durch die Integration der drei Parameter Re-Resektion, KI und Tumolvolumen sowie der Reduzierung von fünf auf vier Risikogruppen modifiziert. Der neue Score wurde an einer Kohorte von 209 Patienten getestet. Die verwendeten Parameter, deren Gruppierungen und ihre Bewertung mit Punkten sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 3: Punkteschema für den Score von Combs et al. und Kessel et al.

	Parameter	Gruppierung	Punkte
Combs und Kessel	Primäre Histologie	WHO IV	2
		WHO III	1
		WHO I/II	0
	Alter	≥ 50 Jahre	1
		< 50 Jahre	0
	Zeit 1. RT – 2. RT	≤ 12 Monate	1
> 12 Monate		0	
Neue Parameter bei Kessel	Re-Resektion	Nein	1
		Ja	0
	KI	< 80 %	1
		≥ 80 %	0
	Tumorvolumen	> 47 ml	1
		≤ 47 ml	0

Nach Addition der ermittelten Punktwerte erfolgt die Zuteilung zu einer der Risikogruppen (1-4). Dabei gilt: je niedriger der berechnete Punktwert, umso besser die Prognose.

Tabelle 4: Risikogruppen für den Score von Kessel et. al

Punktwert	Risikogruppe
0-1	1 (very good)
2-3	2 (good)
4-5	3 (intermediate)
6-7	4 (poor)

1.3.8.3 Score von Niyazi et al.

Niyazi et al. entwickelten ihren *Reirradiation Risk Score* (RRRS) 2018 basierend auf einem multivariablen Cox-Modell an einer Kohorte von 353 Patienten. Dieser Score basiert auf den drei Parametern Alter, KI und WHO-Grad. Er wird mit folgender Formel berechnet:

$$RRRS = 0.013 \times \text{Alter} + 0.25 \times \delta_{\text{WHOGrad=IV}} - 0.90 \times \delta_{\text{KPS} \geq 70\%}$$

Dabei gilt:

- $\delta_{\text{WHO Grad=IV}}$ ist 1, wenn die primäre Diagnose WHO IV ist, für jede andere Histologie ist es 0
- $\delta_{\text{KPS} \geq 70\% = 1}$ ist 1, wenn KI $\geq 70\%$, für KI $< 70\%$ ist es 0

Je kleiner der ermittelte RRRS-Wert, desto besser ist die Prognose. Die finalen Risikogruppen werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 5: Risikogruppen für den Score von Niyazi et al.

RRRS Wert	Risikogruppe
≤ -0.2	2 (good)
-0.2 - 0.5	3 (intermediate)
≥ 0.5	4 (poor)

1.3.8.4 Score von Müller et al.

Der Score ist eine Modifikation eines bereits existierenden Scores nach De Vleeschouwer et al und wurde 2015 an einer Kohorte von 165 Patienten durch weiterentwickelt, indem der Parameter mentaler Status exkludiert wurde (De Vleeschouwer et al., 2012). Die Autoren setzen auf das Modell eines Entscheidungsbaums, der auf den drei Parametern Alter, WHO-Grad und KI sowie deren Gruppierung basiert und die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt, wie in Tabelle 6 gezeigt wird:

Tabelle 6: Entscheidungsbaum für den Score von Müller et al.

Prognostische Parameter	Risikogruppe
Alter < 50 and WHO III and KI ≥ 70	2 (good)
Alter < 50 and WHO III and KI < 70	3 (intermediate)
Alter < 50 and WHO IV and KI ≥ 90	
Alter ≥ 50 and WHO III and KI ≥ 90	
Alter < 50 and WHO IV and KI < 90	4 (poor)
Alter ≥ 50 and WHO III and KI < 90	
Alter ≥ 50 and WHO IV	

1.3.8.5 Score von Krauze et al.

Krauze et al. entwickelten ihren Score 2017 an einer Kohorte von 31 Patienten. Er setzt sich aus drei Teilscores zusammen und berücksichtigt insgesamt zehn Parameter. Bei der Entwicklung des Scores gingen Krauze et al. wie folgt vor: Die drei Teilscores wurden erst erstellt, dann angewendet und erst im Anschluss wurde mittels Log-Rank-Test überprüft, ob die Ergebnisse statistisch signifikant sind. Die Autoren konnten nur für die ersten beiden Teilscores die statistische Signifikanz bezüglich des OS demonstrieren. Diese beiden Teilscores kombinierten sie dann zu einem neuen Score (Teilscore 1+2), der wiederum signifikant war. Die drei Teilscores beinhalten folgende Parameter:

1. Unabhängige Parameter (Alter, KI, WHO Grad, Symptome)
2. Kontrolle des Rezidivs (Tumorgröße, -lokalisierung, diffuse Erkrankung)
3. Erwartetes Toxizitätsrisiko (OAR Lokalisation, OAR Dosisverteilung, erkrankungsfreies Intervall). Bei der Dosisverteilung wird sich auf die Dosisgrenzwerte für Normalgewebe, wie sie im Rahmen der *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) gesammelt wurden, bezogen.

Jeder Parameter wird dreifach gruppiert, wobei die prognostisch beste Gruppierung mit 3 und die prognostisch schlechteste Gruppierung mit 1 Punkt bewertet wird. Durch deren Addition erhält man einen Score, der in drei Risikogruppen unterteilt wird. Abschließend werden der erste und zweite Teilscore kombiniert, woraus sich zwei Risikogruppen ergeben (Tabelle 8). Dabei gilt: je höher der erreichte Punktwert ist, desto besser ist auch die Prognose.

Tabelle 7: Punkteschema für den Score von Krauze et al.

Parameter	Gruppierung	Punkte
Alter	>60 Jahre	1
	50–60 Jahre	2
	<50 Jahre	3
KI	<50%	1
	50–70%	2
	>70%	3
WHO-Grad	IV	1
	III	2
	II	3
Symptome	Dokumentierte neurologische Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten und eine Steroidtherapie erfordern.	1
	Dokumentierte neurologische Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten oder drohende neurologische Symptome.	2
	Keine dokumentierten neurologischen Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten.	3
Tumorgröße (GTV)	>500 ml oder diffuse Erkrankung/ Gliomatosis	1
	20–500 ml	2
	<20 ml	3
Tumorlokalisation	<1 cm entfernt oder vollständig im ursprünglichen Bestrahlungsfeld	1
	1–3 cm entfernt	2
	>3 cm entfernt	3
Diffuse Erkrankung	Multiple T1 Gadolinium-anreichernde Läsion	1
	T2 FLAIR diffuse Beteiligung	2
	Nur lokal begrenztes Rezidiv	3
OAR Lokalisation	>1 cm entfernt oder in der Rezidiv-Region	1
	1–3 cm entfernt von der Rezidiv-Region	2
	>3 cm entfernt von der Rezidiv-Region	3
OAR Dosisverteilung	<90% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist	1
	Zwischen +/- 10% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist	2
	Übersteigt >10% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist.	3
Erkrankungsfreies Intervall	<1 Jahr	1
	1–3 Jahre	2
	>3 Jahre	3

Tabelle 8: Risikogruppen für die Teilscores von Krauze et al.

Teilscore	Punktwert	Risikogruppe
1.	11-12	2 (good)
	8-10	3 (intermediate)
	5-6	4 (poor)
2.	>6	2 (good)
	6	3 (intermediate)
	<6	4 (poor)
3.	>6	2 (good)
	6	3 (intermediate)
	<6	4 (poor)
1. + 2.	>15	2 (good)
	≤15	4 (poor)

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die Scores, die Charakteristika des Patientenkollektivs sowie die Methodik der Datensammlung, -erhebung und -auswertung dargestellt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt (Projekt-Nr.: 408/19 S).

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten eines Kollektivs von 270 Patienten, die zwischen Januar 2002 bis Dezember 2019 in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar radioonkologisch behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Die klinischen Daten und diagnostisch relevanten Bilddaten dieses Patientenkollektivs wurden aus dem klinischen Informationssystem zusammengetragen und anonymisiert analysiert. Die Patienten erhielten eine erste Bestrahlung mit einer medianen Dosis von 60Gy (Spannweite: 40-66Gy, Einzeldosis: 1.8/2 Gy), woran sich innerhalb von 18 Monaten eine zweite Bestrahlung mit einer medianen Dosis von 36Gy (Spannweite: 20-60 Gy, Einzeldosis: 3Gy) anschloss. Dabei wurden entweder Radiochirurgie, 3D-konformale RT, IMRT oder FSRT als Technik eingesetzt. Die Entscheidung für eine Re-Bestrahlung wurde in interdisziplinären Tumorboards, in denen die betreuenden Fachärzte gemeinsam über einen Fall beraten, getroffen. Die Bestrahlungsplanung erfolgte basierend auf CT, MRT (T1) und Aminosäure-PET, falls vorhanden.

2.1.1 Patientencharakteristik

Das Patientenkollektiv umfasste 113 Frauen (41,9%) und 157 Männer (58,1%). Das mittlere Alter bei Bestrahlung des Rezidivs lag bei 55 Jahren (Spannweite: 24-80 Jahre). Tabelle 9 beschreibt die detaillierten Patientencharakteristika.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Charakteristika	Gruppierung	Anzahl, n (%)
Geschlecht	weiblich	113 (41,9)
	männlich	157 (58,1)
Alter bei Re-RT (Median, Spannweite) [Jahre]		55,1 (24-80)
Histologie bei Diagnose	WHO I/II	30 (11,1)
	WHO III	56 (20,7)
	WHO IV	184 (68,1)
Histologie des Rezidivs	WHO III	68 (25,2)
	WHO IV	202 (74,8)
KI bei Re-RT (Median, Spannweite) [%]		80 (30-100)
PTV (Median, Spannweite) [ml]		55 (2,7-1854,9)
Rezidiv-OP	Ja	153 (56,7)
	Nein	117 (43,3)
Resektionsstatus	R0	34 (12,6)
	≠R0/ unbekannt	236 (87,4)
Rezidivlokalisierung im Bezug zum primären Bestrahlungsfeld	Infield	230 (85,2)
	Outfield	17 (6,3)
	Field border	23 (8,5)
Zeit zwischen Rezidiv-OP und Re-RT (Median, Spannweite) [Tage]		46 (11-1239)
Zeit zwischen primärer und Re-RT (Median, Spannweite) [Monate]		1,7 (3,5–230)
Dosis der Re-RT (Median, Spannweite) [Gy]	Einzeldosis	3 (1,5-6,0)
	Gesamtdosis	36 (20-60)
MGMT-Promotor Status	Methyliert	66 (24,4)
	Nicht methyliert	78 (28,9)
	Unbekannt	126 (46,7)
IDH-Status	Nicht Wildtyp (mutiert)	30 (11,1)
	Wildtyp (nicht mutiert)	96 (35,6)
	unbekannt	144 (53,3)
1p/19q-Status	Kodeliert	14 (5,2)
	Nicht kodeliert	26 (9,6)
	Unbekannt	230 (85,2)
Simultane Chemotherapie	Ja	77 (22,0)
	Nein	193 (72,0)
Initiale RT	Extern	100 (37,0)
	Intern	170 (63,0)

2.2 Methodik der Datenerfassung

Nachfolgend wird das Vorgehen bei der Datenerfassung und -auswertung beschrieben: Zuerst wird dargestellt, wie Parameter zur Krankengeschichte der Patienten gesammelt und erhoben wurden. Im Anschluss wird die Ermittlung zusätzlich erforderlicher Parameter der einzelnen Scores erläutert.

2.2.1 Klinische Patientenparameter

Die Informationen über die klinischen Patientenparameter wurden aus den Patientenakten der Klinik entnommen und in der Forschungsdatenbank der Abteilung dokumentiert. In den Akten fanden sich Informationen der Patienten bezüglich Anamnese, vorangegangener Therapie und Diagnostik des Tumorleidens. Teilweise wurden spezielle Daten zur Therapie benötigt und gesondert aus den Bestrahlungsplänen entnommen. Die relevanten Daten wurden zur weiteren Bearbeitung anonymisiert in Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA) bearbeitet. Folgende Patientendaten wurden dabei erfasst:

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse
- Falls zum Auswertungsdatum bereits verstorben, das Todesdatum
- Für Primär- und Rezidivtumor:
 - Histologie und WHO-Grad
 - Datum der Erstdiagnose (ED) und des Rezidivs
 - Lokalisation, bei Rezidiv zusätzlich Lokalisation zum primären Bestrahlungsareal: innerhalb (infield), außerhalb (outfield) oder Feldgrenze (field border)
 - histomorphologische und molekulargenetische Graduierung nach WHO-Schema
- Die Bestrahlungsentention (palliativ oder kurativ)
- Das Bestrahlungskonzept (additiv, definitiv)
- Bildgebung: CT, MRT, PET-CT zur Planung der RT mit Datum
- Beginn und Ende der RT sowie Unterbrechungen und Therapieabbrüche
- Dosimetrische Parameter
 - Gesamtdosis, Einzeldosis, Bestrahlungstechnik
 - Volumina, PTVmean, PTVmax
- parallel applizierte Therapien (Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, andere Therapien)
- vorangegangene Therapien mit Datum (Operationen, Biopsien, Chemotherapien, Hormontherapien, Immuntherapien, externe Vorbestrahlungen, andere Therapien)

2.2.2 Nachsorge

Die erste Nachuntersuchung erfolgte sechs bis acht Wochen nach Bestrahlung, anschließend vierteljährlich. Hierbei wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Allgemeinzustand des Patienten anhand des KI
- Bildgebung und Art der Bildgebung zur Verlaufsbeurteilung
- Ansprechen auf die Behandlung (CR=komplette Remission, PR=partielle Remission, SD=stabile Erkrankung, PD=Progress)
- bei Progress: lokal oder systemisch mit Datum der Diagnose
- Ergebnisse der durchgeführten klinischen Untersuchung anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.03 (CTCAE, Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)

2.2.3 Parameter der Scores

Folgende Parameter waren bereits bei der Vorsorge, der Therapieplanung oder bei der Nachsorge in der Datenbank der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar dokumentiert worden und konnten dieser direkt entnommen werden:

- Alter
- WHO-Grad und Histologie bei Erstdiagnose und Rezidiv
- KI
- Zeit 1.RT-2.RT
- Tumolvolumen (PTV)
- Re-OP (Ja/Nein)
- Tumorlokalisierung

Es wurden „Infield“, „Field border“ und „Outfield“ dokumentiert. „Infield“ entsprach „<1 cm entfernt oder vollständig im ursprünglichen Bestrahlungsfeld“, „Field border“ entsprach „1–3 cm entfernt“ und „Outfield“ entsprach „>3 cm entfernt“.

- Dokumentierte neurologische Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftraten. Als neurologische Symptome wurden gewertet:
 - kognitive, motorische und sensorische Defizite
 - epileptische Anfälle
 - Schwindel
 - Schmerzen
 - mentale Verfassung

Für den Score von Krauze et al. sind einige Parameter erforderlich, die nicht standardmäßig in der Forschungsdatenbank dokumentiert werden. Sie wurden aus den Arztbriefen oder den Bestrahlungsplänen (Eclipse Treatment Planning System, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) entnommen:

- Diffuse Erkrankung
Diese Information wurde den radiologischen Arztbriefen entnommen. War die Anreicherung in der PET-Bildgebung als „multifokal“ oder „diffus“ beschrieben, wurde „Multiple T1 Gadolinium-anreichernde Läsion“ dokumentiert. Gleiches galt für Anreicherungen in der MRT-Bildgebung. Hier wurde „T2 FLAIR diffuse Beteiligung“ dokumentiert. Ansonsten wurde „Nur lokal begrenztes Rezidiv“ dokumentiert.
- Neurologische Symptome, die eine Steroidtherapie erforderlich machen:
Diese Information wurde der Medikamentenliste des jeweiligen Arztbriefes entnommen.
- Tumorgöße (GTV)
Hierbei wurde die MRT-Bildgebung des Rezidivs als Grundlage genutzt. In manchen Bestrahlungsplänen war kein GTV eingezeichnet worden. Diese Patienten wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen.
- OAR Lokalisation
Hierfür wurde im Bestrahlungsplanungssystem der Abstand von „Außengrenze PTV“ zu „Außengrenze Risikoorgan“ gemessen, wobei der Hirnstamm, das Chiasma und die optischen Nerven betrachtet wurden. Der kürzeste Abstand zu einem der drei Organe wurde dokumentiert.
- OAR Dosisverteilung
Hierfür wurde in den Bestrahlungsplänen der ersten Bestrahlung jeweils die Dosis dokumentiert, die in einem der drei Risikoorgane (Hirnstamm, Chiasma, optischer Nerv) am höchsten war. Daraufhin wurde die prozentuale Abstufung im Vergleich mit der erlaubten Dosis nach QUANTEC berechnet.
Dieser Parameter wurde den Bestrahlungsplänen der initialen Therapie entnommen. Für Patienten, die ihre erste Bestrahlung außerhalb der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar erhalten hatten, konnte dieser Parameter nicht ermittelt werden. Sie wurden von den Berechnungen ausgeschlossen.

2.2.4 Berechnung der Scores

Im Zuge dieser Arbeit wurden die Scores analog zu den jeweiligen Forschungspublikationen auf das vorliegende Patientenkollektiv angewendet. Die notwendigen Daten wurden anonymisiert in Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA) exportiert. Hier erfolgte die

Ermittlung der Score sowie die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Risikogruppen entsprechend den Vorgaben der Entwickler (1.3.8).

2.3 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software SPSS Statistics Version 23 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Für die Berechnung des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Die statistische Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test überprüft. P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant gewertet.

Die Validierung und der Vergleich der Scores erfolgten in folgenden Schritten:

1. Zu jedem Score wurde eine Übersicht der Patientencharakteristika und der Anzahl an Patienten je Gruppe erstellt (Tabelle 10-24).
2. Die Performance der Scores wurde durch visuellen Vergleich der Kaplan-Meier Überlebenskurven der verschiedenen Risikogruppen überprüft (Abbildung 4-11).
3. Mittels Log-Rank-Test wurde anhand der p-Werte erfasst, ob die Scores für das OS signifikant waren.
4. Für die Überprüfung der Genauigkeit der Diskriminierung wurde der Log-Rank-Test für die jeweils benachbarten Risikogruppen eines Scores durchgeführt.

Die Berechnung des OS erfolgte ab dem ersten Tag der Bestrahlung des Rezidivs. Hierfür wurde der Zeitpunkt des Todes oder der letzten Nachsorge verwendet. Die Todesursache wurde nicht berücksichtigt. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch am Leben waren, wurden zensiert.

3 Ergebnisse

Das mediane OS der 270 Patienten lag bei 8,8 Monaten. Die Ergebnisse, die sich für die Kohorte dieser Arbeit nach Anwendung der fünf Scores ergaben, sind nachfolgend für jeden Score dargestellt. Der Log-Rank-Test ergab für die Scores in ihrer Gesamtheit stets hochsignifikante p-Werte ($p < 0,001$). Zunächst werden die Patientencharakteristika und die Verteilung auf die Risikogruppen für jeden Score tabellarisch dargestellt. Anschließend finden sich die Ergebnisse des Log-Rank-Tests sowie die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse in Form von Kaplan-Meier Überlebenskurven.

3.1 Combs-Score

Für die Kohorte dieser Arbeit ergab die Anwendung des Scores folgende Ergebnisse:

Tabelle 10: Patientencharakteristika für den Score von Combs et al.

Prognostische Parameter	Gruppierung	Punkte	n (%)
Primäre Histologie	WHO I/II	0	30 (11,1)
	WHO III	1	56 (20,7)
	WHO IV	2	184 (68,1)
Alter	≥ 50 Jahre	1	178 (66)
	< 50 Jahre	0	92 (34)
Zeit 1. RT-2. RT	≤ 12 Monate	1	78 (30)
	> 12 Monate	0	192 (70)

Die Zuteilung zu den Risikogruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 11: Risikogruppen für den Score von Combs et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
0	1 (very good)	19 (7)
1	2 (good)	37 (13,7)
2	3 (intermediate)	54 (20)
3-4	4 (poor)	160 (59,3)

Etwa 70% der Patienten hatten bei Diagnose ein WHO-Grad IV Gliom. 60% bzw. 20% der Patienten fielen in die schlechteste bzw. mittlere Risikogruppe.

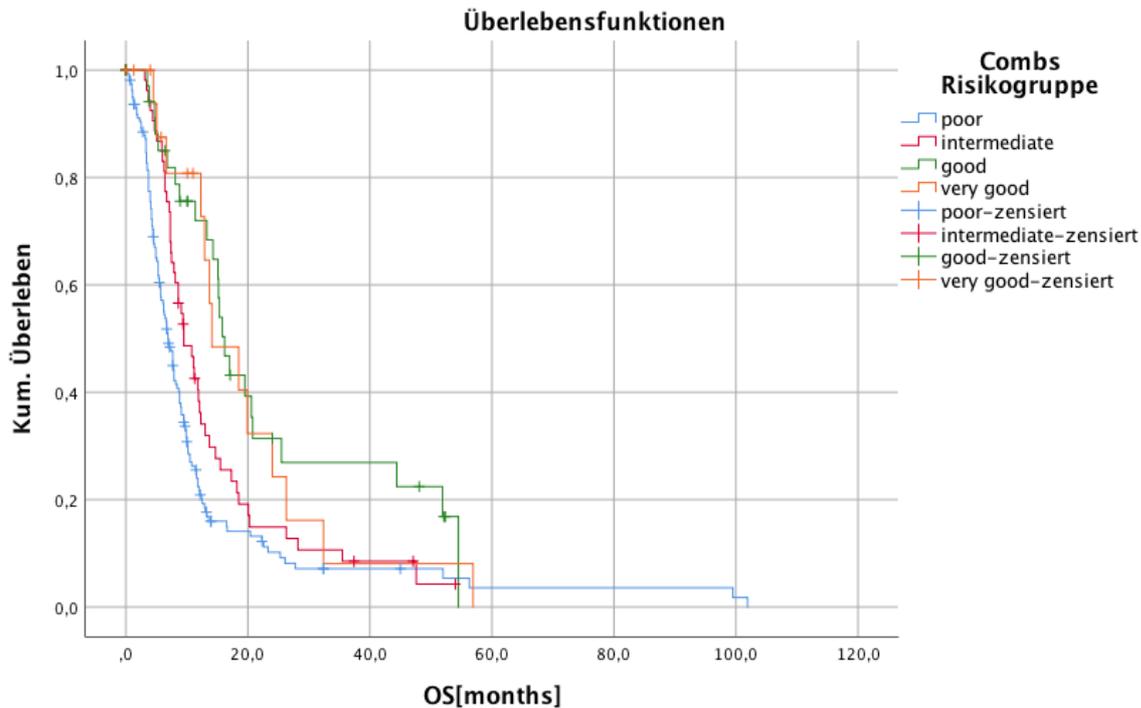


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des Combs-Scores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen very good, good, intermediate und poor ($p < 0,001$).

Beim Score von Combs et al. ergaben sich für die Gruppen „very good“, „good“, „intermediate“ bzw. „poor“ mediane Überlebenszeiten von 14,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall, 95%KI 6,0-22,2), 16,2 Monaten (95%KI 13,9-18,5), 9,5 Monaten (95%KI 6,7-12,3) bzw. 6,9 Monaten (95%KI 5,7-8,1). Das mediane OS war in der Gruppe „good“ 2,1 Monate länger als in „very good“. Die Kurven der Gruppen „poor“ und „intermediate“ verliefen voneinander getrennt, lagen jedoch sehr nah beieinander (Abbildung 4). Ab einem Langzeitüberleben von etwa 50 Monaten kam es erstmalig zur Überschneidung. Weniger voneinander separiert stellten sich die Kurven der Gruppen „good“ und „very good“ dar. Sie verliefen lange Zeit fast identisch und ab einem OS von etwa 25 Monaten deutlich getrennt. Im Bereich der ersten zehn Monate waren die Kurven der Gruppen „very good“, „good“ und „intermediate“ nicht voneinander zu unterscheiden.

Bei dem Vergleich der Risikogruppen mittels Log-Rank-Test ergaben sich folgende p-Werte:

Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleichs der Risikogruppen beim Combs-Score

Very good vs. good	Good vs. intermediate	Intermediate vs. poor
0,718	0,01*	0,027*

*: statistisch signifikant

3.2 Kessel-Score

Für die Kohorte dieser Arbeit ergab die Anwendung des Scores folgende Ergebnisse:

Tabelle 13: Patientencharakteristika für den Score von Kessel et al.

Prognostische Parameter	Gruppierung	Punkte	n (%)
Primäre Histologie	WHO IV	2	30 (11,1)
	WHO III	1	56 (20,7)
	WHO I/II	0	184 (68,1)
Alter	≥ 50 Jahre	1	178 (66)
	< 50 Jahre	0	92 (34)
Zeit 1. RT – 2. RT	≤ 12 Monate	1	78 (30)
	> 12 Monate	0	192 (70)
Re-OP	Nein	1	117 (43,3)
	Ja	0	153 (56,7)
KI	< 80 %	1	112 (41)
	≥ 80 %	0	158 (59)
Tumorzvolumen (PTV)	> 47 ml	1	150 (56)
	≤ 47 ml	0	120 (44)

Die Verteilung der Patienten auf die vier Risikogruppen ergab sich wie folgt:

Tabelle 14: Risikogruppen für den Scores von Kessel et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
0-1	1 (very good)	22 (8,1)
2-3	2 (good)	84 (31,1)
4-5	3 (intermediate)	119 (44,1)
6-7	4 (poor)	45 (16,7)

Die meisten Patienten fielen in die mittlere (44%) und gute (31%) Risikogruppe.

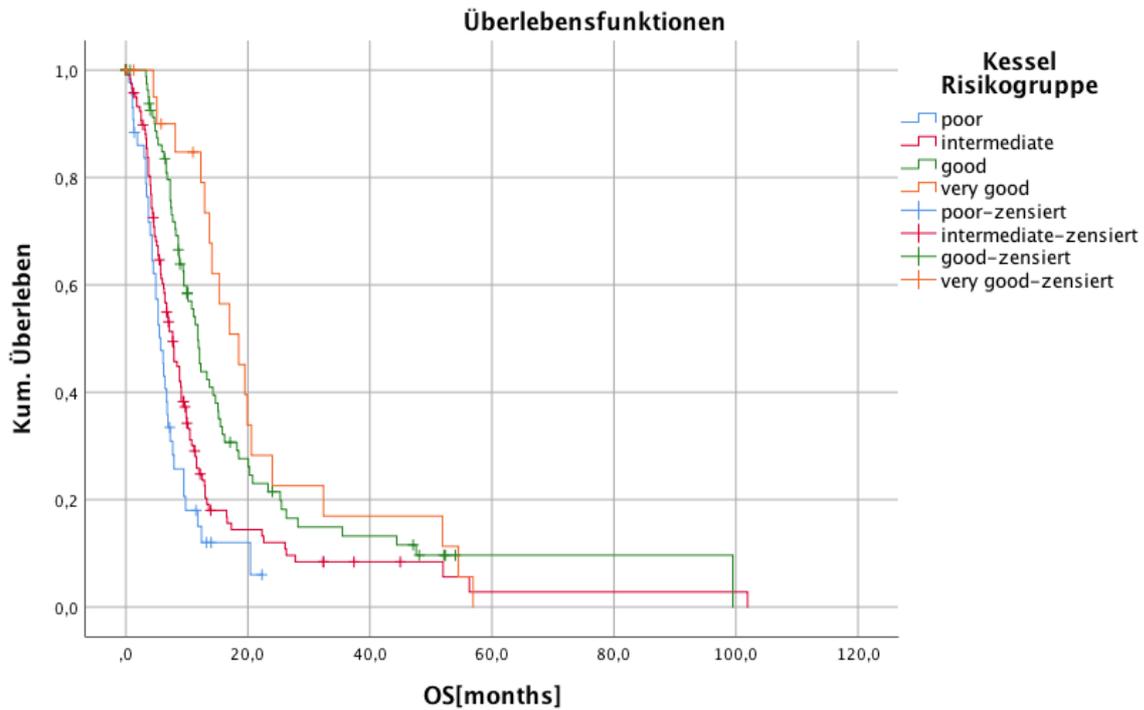


Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des Kessel-Scores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen very good, good, intermediate und poor (p< 0,001).

Beim Score von Kessel et al. ergaben sich für die Gruppen „very good“, „good“, „intermediate“ und „poor“ mediane Überlebenszeiten von 18,5 Monaten (95%KI 12,8-24,2), 11,8 Monaten (95%KI 10,3-13,3), 7,7 Monaten (95%KI 6,2-9,2) und 5,7 Monaten (95%KI 4,3-7,1).

Alle Kurven verliefen getrennt voneinander. Zu Überschneidungen kam es ab einem Langzeitüberleben von mehr als 50 Monaten.

Bei dem Vergleich der Risikogruppen mittels Log-Rank-Test ergaben sich folgende p-Werte:

Tabelle 15: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Kessel-Score

Very good vs. good	Good vs. intermediate	Intermediate vs. poor
0,283	0,002*	0,05*

*: statistisch signifikant

3.3 Niyazi-Score

Für die Kohorte dieser Arbeit ergab die Anwendung des Scores folgende Ergebnisse:

Tabelle 16: Patientencharakteristika für den Score von Niyazi et al.

Prognostische Parameter	Gruppierung	n (%)
Primäre Histologie	WHO IV	184 (68,1)
	WHO < IV	86 (31,8)
Alter (Median, Spannweite) [Jahre]		55 (24-80)
KI	≥ 70%	216 (80)
	< 70 %	54 (20)

Tabelle 17: Risikogruppen für den Score von Niyazi et al.

RRRS Wert	Risikogruppe	n (%)
≤ -0.2	2 (good)	60 (22,2)
-0.2 -0.5	3 (intermediate)	157 (58,1)
≥ 0.5	4 (poor)	53 (19,6)

Die meisten Patienten fielen in die mittlere Risikogruppe.

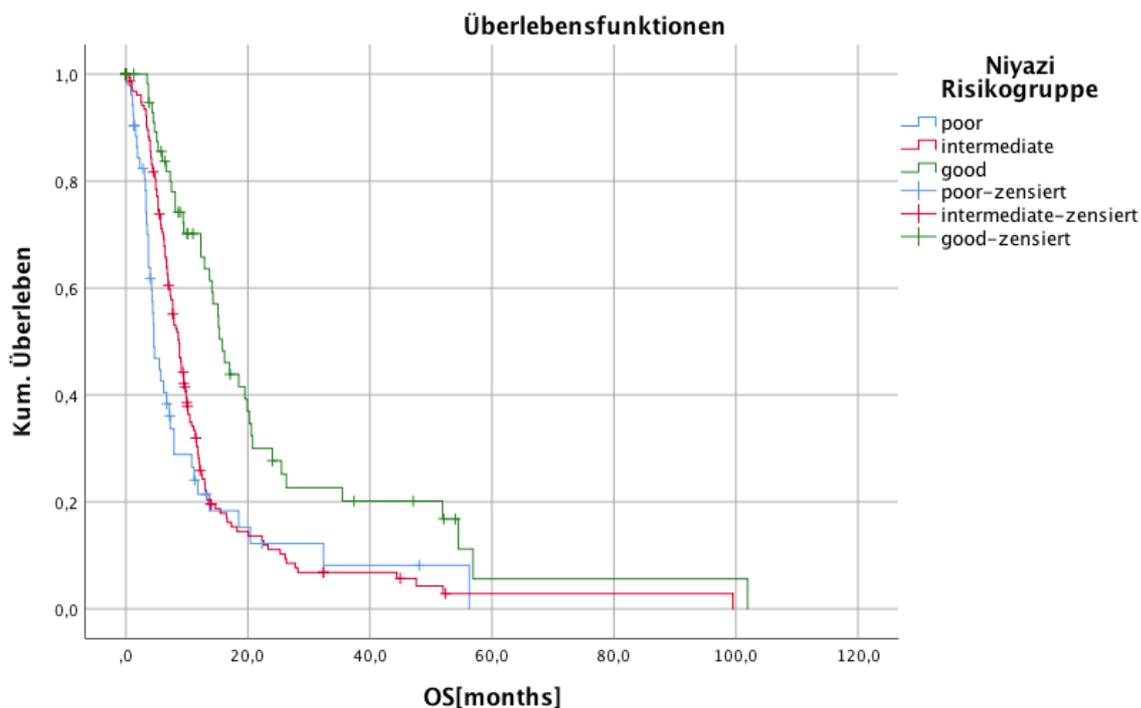


Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des Niyazi-Scores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good, intermediate und poor ($p < 0,001$).

Beim Score von Niyazi et al. ergaben sich für die Gruppen „good“, „intermediate“ und „poor“ mediane Überlebenszeiten von 15,8 Monaten (95%KI 12,9-18,7), 8,7 Monaten (95%KI 7,7-9,7) und 4,6 Monaten (95%KI 3,1-6,1). Alle drei Kurven verliefen zu Beginn voneinander separiert. Nach einem OS von etwa 16 Monaten war der Verlauf der Kurven der Gruppen „poor“ und „intermediate“ fast identisch.

Bei dem Vergleich der Risikogruppen mittels Log-Rank-Test ergaben sich folgende p-Werte:

Tabelle 18: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Niyazi-Score

Good vs. intermediate	Intermediate vs. poor
< 0,001*	0,084

*: statistisch signifikant

3.4 Müller-Score

Für die Kohorte dieser Arbeit ergab die Anwendung des Scores folgende Ergebnisse:

Tabelle 19: Patientencharakteristika für den Score von Müller et al.

Prognostische Parameter	Gruppierung	n (%)
Histologie bei Rezidiv	WHO IV	202 (74,8)
	WHO III	68 (25,2)
Alter	≥ 50 Jahre	178 (66)
	< 50 Jahre	92 (34)
KI	≥ 90%	91 (34)
	< 90%	179 (66)
	≥ 70%	216 (80)
	< 70%	54 (20)

Tabelle 20: Risikogruppen für den Score von Müller et al.

Prognostische Parameter	Risikogruppe	n (%)
Alter <50 and WHO III and KI ≥70	2 (good)	36 (13,3)
Alter <50 and WHO III and KI <70	3 (intermediate)	34 (12,6)
Alter <50 and WHO IV and KI ≥90		
Alter ≥50 and WHO III and KI ≥90		
Alter <50 and WHO IV and KI <90	4 (poor)	200 (74,1)
Alter ≥50 and WHO III and KI <90		
Alter ≥50 and WHO IV		

Etwa zwei Drittel der Patienten fielen in die schlechteste Risikogruppe.

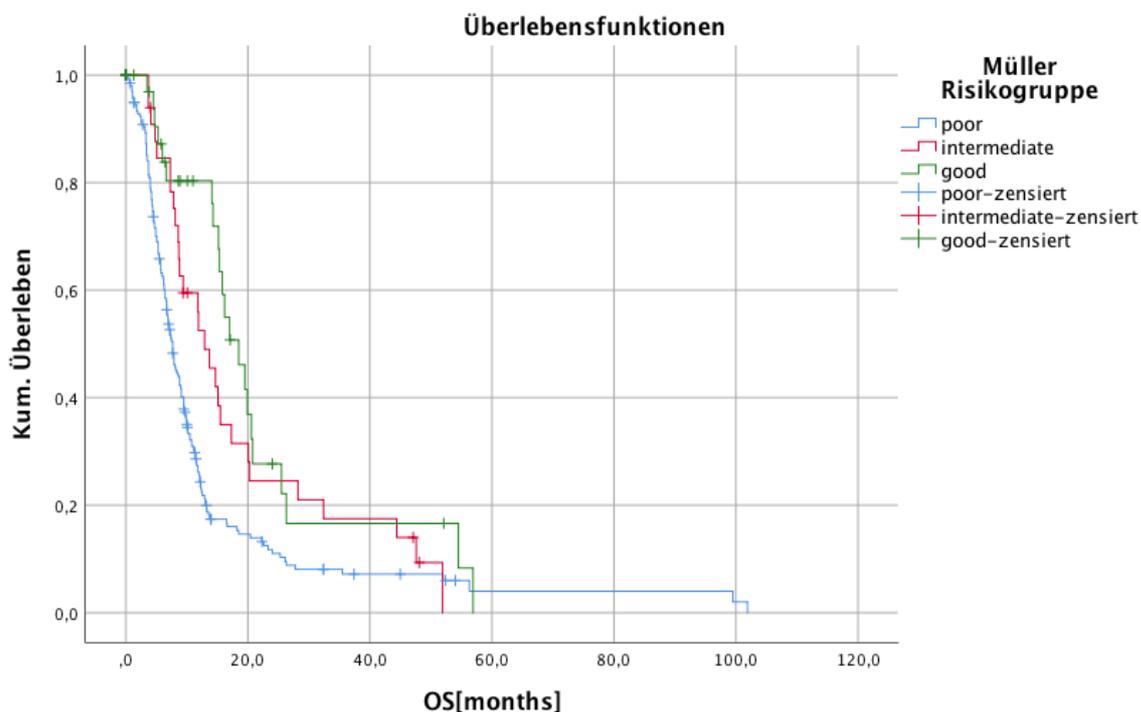


Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des Müller-Scores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good, intermediate und poor ($p < 0,001$).

Beim Score von Müller et al. ergaben sich für die Gruppen „good“, „intermediate“ und „poor“ mediane Überlebenszeiten von 18,5 Monaten (95%KI 14,4-22,6), 12,9 Monaten (95%KI 9,2-16,6) und 7,7 Monaten (95%KI 6,7-8,7). Sie nahmen in ihrer Dauer von der guten zur schlechten Risikogruppe hin kontinuierlich ab. Die Kaplan-Meier Überlebenskurve der Gruppe „poor“ zeigte sich deutlich separiert von den Kurven der anderen beiden Gruppen, welche in vielen Bereichen identisch verliefen und sich mehrfach überschnitten.

Bei dem Vergleich der Risikogruppen mittels Log-Rank-Test ergaben sich folgende p-Werte:

Tabelle 21: Ergebnisse des Vergleichs benachbarter Risikogruppen beim Müller-Score

Good vs. intermediate	Intermediate vs. poor
0,184	0,016*

*: statistisch signifikant

3.5 Krauze-Score

Die Größe der Kohorte reduzierte sich durch das Fehlen notwendiger Parameter auf 68 Patienten mit einem medianen OS von 8,6 Monaten. Für diese kleinere Kohorte ergaben sich nach Anwendung der drei Teilscores folgende Ergebnisse:

Tabelle 22: Gesamtüberleben innerhalb der Risikogruppen des Krauze-Scores

	1. Unabhängige Parameter n (%)	Medianes OS [Monate]	2. Kontrolle des Rezidivs n (%)	Medianes OS [Monate]	3. Toxizitätsrisiko n (%)	Medianes OS [Monate]
Good	3 (4,4)	15,2	25 (36,8)	11,8	35 (51,5)	11,6
Intermediate	45 (66,2)	9,1	20 (29,4)	8,6	28 (41,2)	6,8
Poor	20 (29,4)	4,9	23 (33,8)	6,3	5 (7,4)	18,5
p-Werte	0,007*		0,242		0,024*	

*: statistisch signifikant

3.5.1 Unabhängige Parameter

Tabelle 23: Patientencharakteristika für den ersten Teilscore von Krauze et al.

Parameter	Gruppierung	Punkte	n (%)
Alter	>60 Jahre	1	22 (32,4)
	50–60 Jahre	2	26 (38,2)
	<50 Jahre	3	20 (29,4)
KI	<50%	1	2 (2,9)
	50–70%	2	26 (38,2)
	>70%	3	40 (58,8)
WHO Grad bei Diagnose	IV	1	55 (81)
	III	2	10 (14,7)
	II	3	3 (4,4)
Symptome	Dokumentierte neurologische Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten und eine Steroid Therapie erfordern.	1	8 (11,8)
	Dokumentierte neurologische Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten oder drohende neurologische Symptome.	2	41 (60,3)
	Keine dokumentierten neurologischen Symptome, die in Verbindung mit dem Rezidiv auftreten.	3	19 (27,9)

Tabelle 24: Risikogruppen für den ersten Teilscore von Krauze et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
11-12	2 (good)	3 (4,4)
8-10	3 (intermediate)	45 (66,2)
5-6	4 (poor)	20 (29,4)

Die Mehrzahl der Patienten fiel in die mittlere und schlechte Risikogruppe.

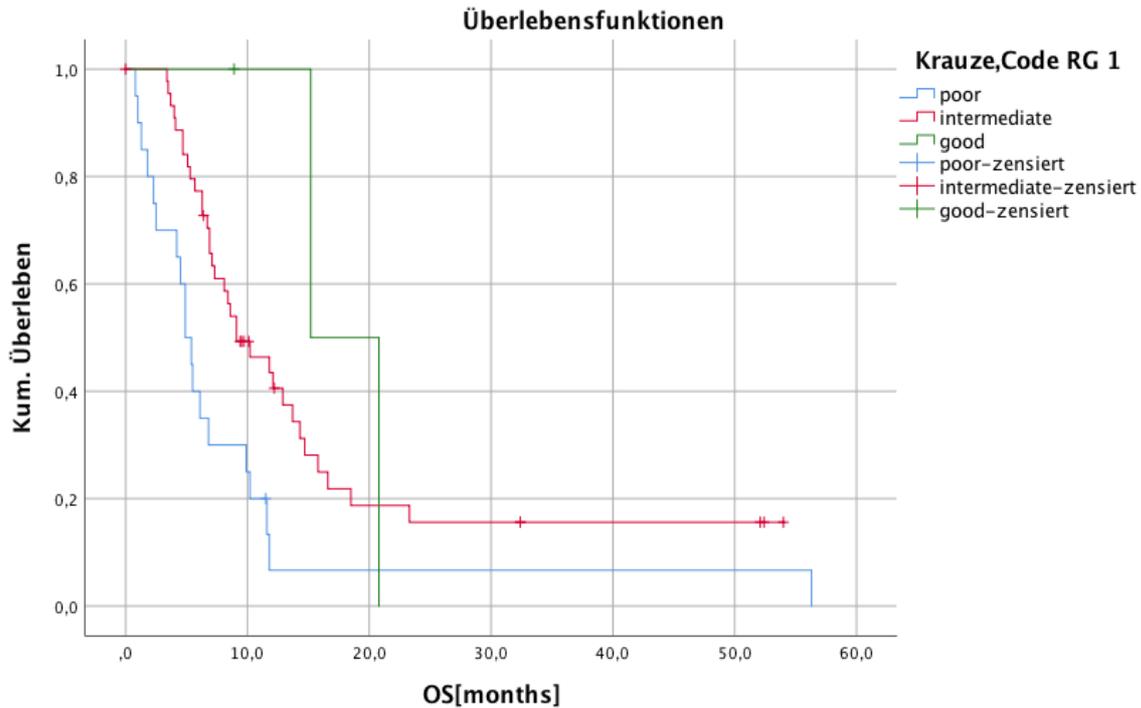


Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des ersten Teilscores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good, intermediate und poor (p=0,007).

Die visuelle Bewertung ergab für alle Gruppen des ersten Teilscores deutlich voneinander getrennt verlaufende Kurven (Abbildung 8) und einen signifikanten p-Wert von 0,007.

3.5.2 Kontrolle des Rezidivs

Tabelle 25: Patientencharakteristika für den zweiten Teilscore von Krauze et al.

Parameter	Gruppierung	Punkte	n (%)
Tumorgröße (GTV)	>500 ml oder diffuse Erkrankung/ Gliomatosis	1	-
	20–500 ml	2	25 (36,8)
	<20 ml	3	43 (63,2)
Tumorlokalisation	<1 cm entfernt oder vollständig im ursprünglichen Bestrahlungsfeld	1	27 (39,7)
	1–3 cm entfernt	2	30 (44,1)
	>3 cm entfernt	3	11 (16,2)
Diffuse Erkrankung	Multiple T1 Gadolinium-anreichernde Läsion	1	19 (27,9)
	T2 FLAIR diffuse Beteiligung	2	17 (25,0)
	Nur lokal begrenztes Rezidiv	3	32 (47,1)

Tabelle 26: Risikogruppen für den zweiten Teilscore von Krauze et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
>6	2 (good)	25 (36,8)
6	3 (intermediate)	20 (29,4)
<6	4 (poor)	23 (33,8)

Die Verteilung der Patienten auf die drei Risikogruppen war gleichmäßig.

Für diesen Teilscore ergaben sich nahezu identisch verlaufende Kurven. Die Kurven der Gruppen „poor“ und „intermediate“ waren kaum voneinander zu unterscheiden (vgl. Abbildung 9). Der p-Wert des Log-Rank-Tests war mit $p=0,242$ nicht signifikant.

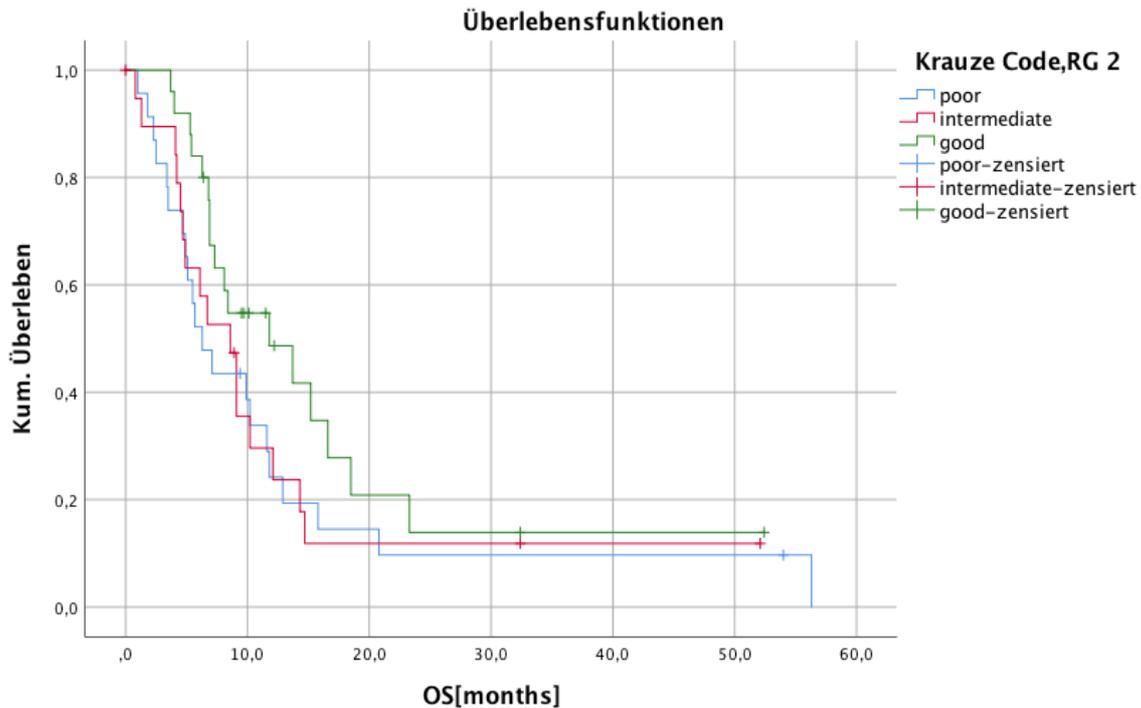


Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des 2. Teilscores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good, intermediate und poor ($p=0,242$).

3.5.3 Toxizitätsrisiko

Tabelle 27: Patientencharakteristika für den 3. Teilscore von Krauze et al.

Parameter	Gruppierung	Punkte	n (%)
OAR Lokalisation	>1 cm entfernt oder in der Rezidiv-Region	1	27 (39,7)
	1–3 cm entfernt von der Rezidiv-Region	2	30 (44,1)
	>3 cm entfernt von der Rezidiv-Region	3	11 (16,2)
OAR Dosisverteilung	<90% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist	1	18 (26,5)
	Zwischen +/- 10% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist	2	46 (67,6)
	Übersteigt >10% der Dosis, die laut Quantec-Beschränkungen erlaubt ist	3	4 (5,9)
Erkrankungsfreies Intervall	<1 Jahr	1	22 (32,4)
	1–3 Jahre	2	31 (45,6)
	>3 Jahre	3	15 (22,1)

Tabelle 28: Risikogruppen für den 3.Teilscore von Krauze et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
<6	2 (good)	5 (7,4)
6	3 (intermediate)	28 (41,2)
>6	4 (poor)	35 (51,5)

Mehr als die Hälfte der Patienten fiel in die gute Risikogruppe.

Die Kurven der Gruppen des dritten Teilscores verliefen größtenteils voneinander getrennt. Erneut zeigte sich, dass das mediane Überleben der Patienten in der schlechtesten Risikogruppe am längsten war (Abbildung 10). Der Log-Rank-Test ergab einen signifikanten p-Wert von 0,024.

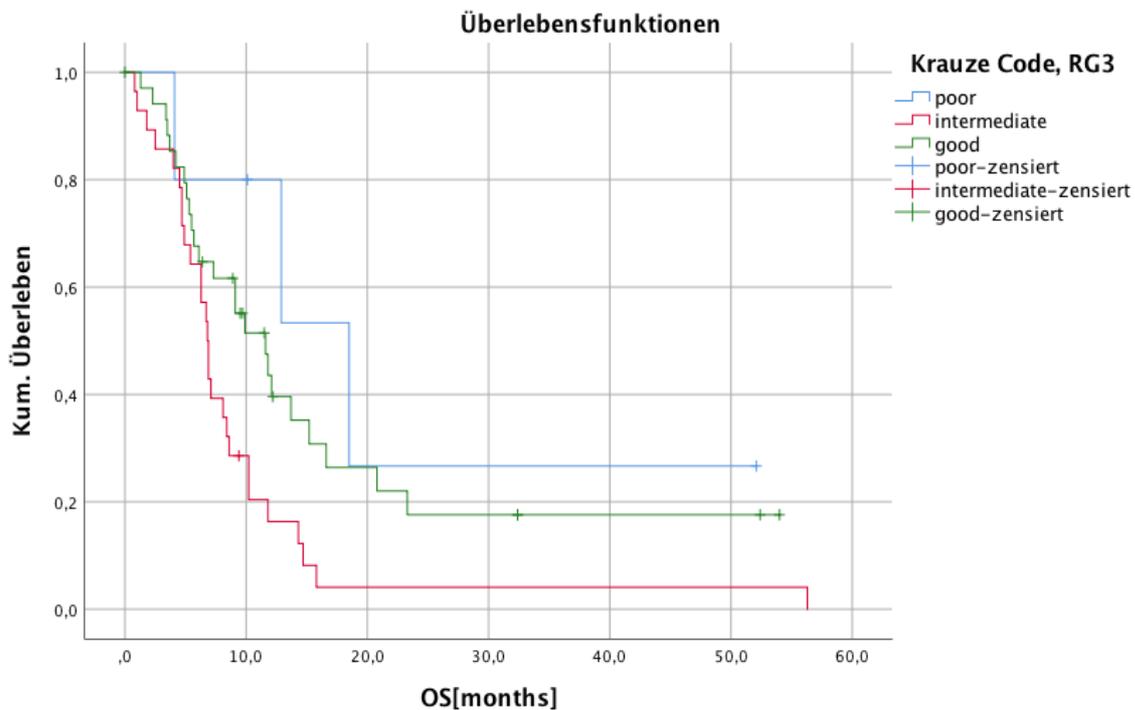


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des 3. Teilscores: Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good, intermediate und poor (p=0,024).

3.5.4 Kombination aus Teilscore 1 und 2

Tabelle 29: Risikogruppen nach Kombination der Teilscores 1 und 2 von Krauze et al.

Punktwert	Risikogruppe	n (%)
>15	2 (good)	17 (25)
≤15	4 (poor)	51 (75)

75% der Patienten fielen in die Gruppe „poor“ und 25% in die Gruppe „good“, mit einem medianen OS von 6,7 Monaten bzw. 14,3 Monaten. Die Kombination des ersten und zweiten Teilscores ergab zwei deutlich voneinander getrennt verlaufende Kurven, wobei der Unterschied der Überlebenszeiten mit $p=0,006$ signifikant war (Abbildung 11).

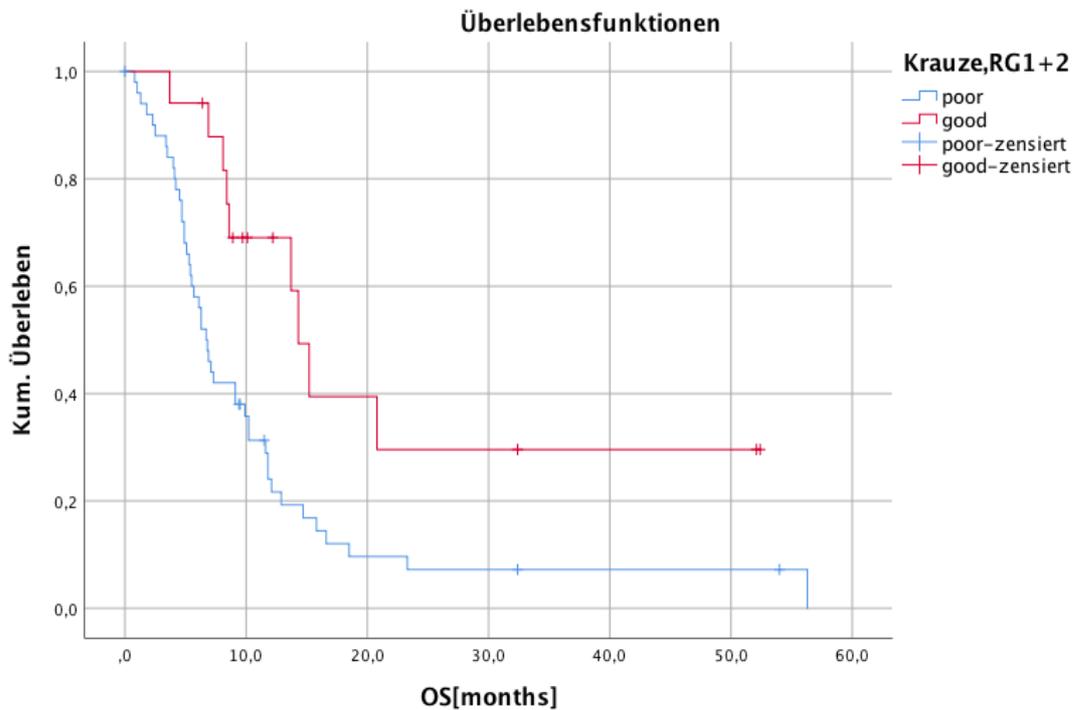


Abbildung 11: Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen des kombinierten Scores (1+2): Vergleich von Patienten in den Risikogruppen good und poor ($p=0,006$).

3.6 Vergleich des OS mit den Ergebnissen der Autoren

Durch den Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten medianen Überlebenszeiten innerhalb der Gruppen, mit denen der Originaldaten, sollte die Genauigkeit der Kalibrierung überprüft werden. Da die erforderlichen Angaben in den Veröffentlichungen von Krauze et al. fehlten, war der Vergleich für diesen Score nicht möglich. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde wie folgt vorgegangen:

- Wie ursprünglich veröffentlicht, erfolgte die Einteilung für den Score von Combs et al. in fünf statt vier Risikogruppen.
- Die Kohorte dieser Arbeit entsprach weitestgehend der Kohorte für die Entwicklung des Kessel-Scores. Für den Combs-Score waren die Überlebenszeiten innerhalb der einzelnen Risikogruppen bei der Entwicklung des Scores nicht angegeben. Aus diesem Grund wurden die Validierungsergebnisse von 2018 herangezogen, die an einer unabhängigen Kohorte ermittelt worden waren (Combs, Niyazi, et al., 2018).

Tabelle 30: Vergleich des OS zwischen Entwicklungs- und Validationskohorte

OS (Monaten) Entwicklung/Validation					
	Very good	Good	Intermediate	Poor (3)	Poor (4)
Combs	12,00/ 14,10	11,30/ 16,20	9,70/ 9,50	7,50/ 6,90	6,60/ 7,30
Kessel	16,80/ 18,50	9,40/ 11,80	9,40/ 7,70	6,10/ 5,70	-
Niyazi	-	14,20/ 15,80	9,10/ 8,70	5,30/ 4,60	-
Müller	-	18,20/ 18,50	10,30/ 12,90	7,80/ 7,70	-
Differenz (Monate)					
Combs	+2,10	+4,90	-0,20	-0,60	+0,70
Kessel	+1,70	+2,40	-1,70	-0,40	-
Niyazi	-	+1,60	-0,40	-0,70	-
Müller	-	+0,30	+2,60	-0,10	-

Beim Combs-, Kessel- und Niyazi-Score waren die Abweichungen in der Gruppe „good“ jeweils am größten und beim Müller-Score in der Gruppe „intermediate“. Insgesamt fielen die Abweichungen beim Niyazi-Score mit durchschnittlich 0,9 Monaten am geringsten aus, gefolgt vom Müller-, Kessel- und Combs-Score mit 1,0, 1,6 und 1,7 Monaten.

3.7 Gegenüberstellung

Tabelle 31: Vergleich der Signifikanz der Scores

	Very good vs. good	Good vs. intermediate	Intermediate vs. poor
Combs et al.	0,718	0,01*	0,027*
Kessel et al.	0,283	0,002*	0,05*
Niyazi et al.	-	< 0,001*	0,084
Müller et al.	-	0,184	0,016*

*: statistisch signifikant

Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der Gruppen „very good“ und „good“ war beim Combs- und Kessel-Score jeweils nicht signifikant. Gleiches galt für den Vergleich der Gruppen „intermediate“ und „poor“ beim Niyazi-Score sowie bei „good“ und „intermediate“ beim Müller-Score. Somit war der Unterschied bei keinem der Scores zwischen allen Untergruppen signifikant.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden fünf Scoringsysteme, die der Abschätzung der Prognose von Patienten mit rezidivierten HGG nach Re-Bestrahlung dienen, verglichen. Diese Scores unterschieden sich bezüglich der verwendeten Parameter, ihrer Ermittlung und der Anzahl an Risikogruppen. Die Berechnungen der Scores erfolgten an einer Kohorte von 270 Patienten mit rezidivierten HGG, die in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar re-bestrahlt worden waren.

Für keinen der Scores ergaben sich ausschließlich signifikante Ergebnisse bezüglich des Unterschieds in der Prognose zwischen den einzelnen Risikogruppen (Tabelle 31). Größere Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen. Bei Verwendung des Combs- und des Müller-Scores bzw. des dritten Teilscores von Krauze et al. fielen die Patienten vor allem in die Risikogruppe „poor“. Die Anwendung des Kessel- und des Niyazi-Scores bzw. des ersten Teilscores von Krauze et al. resultierte vermehrt in einer Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen „intermediate“ und „good“.

4.1 Diskussion der Methoden

Die statistischen Analysen dieser Arbeit basierten auf der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test. Bei der Anwendung des Log-Rank-Tests fiel auf, dass sich für die Scores in ihrer Gesamtheit trotz Überschneidung der Überlebenskurven stets hochsignifikante p-Werte ($<0,001$) ergaben. Wie schon 2015 durch Müller et al. postuliert, darf daher auf der Grundlage eines signifikanten p-Wertes, der sich im Log-Rank-Test für den gesamten Score ergibt, keine erfolgreiche Validation geschlussfolgert werden (Muller, Henke, Compter, et al., 2015). Die Interpretation darf nur sein, dass es zwischen den Überlebenszeiten der Gruppen insgesamt (z.B. zwischen „good“ und „poor“) einen signifikanten Unterschied gibt. Aus diesem Grund wurde eine Ergänzung der visuellen Analyse der Überlebenskurven durch Vergleich der benachbarten Risikogruppen mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Alter, KI und WHO-Grad wurden im Einklang mit aktuellen Publikationen zu diesem Thema (Tabelle 32) in allen in dieser Arbeit analysierten Scores als prognostische Parameter verwendet (ausgenommen KI beim Combs-Score).

Der Log-Rank-Test ergab für die Betrachtung der Scores (Krauze ausgenommen) in ihrer Gesamtheit stets hochsignifikante p-Werte $<0,001$, der einzelne Vergleich benachbarter Risikogruppen innerhalb eines Scores hingegen nicht (Tabelle 12, 15, 18 ,21).

4.2.1 Combs-Score

Dieser Score ist der Einzige der fünf Scores, in dessen Kalkulation der Parameter KI nicht mit einbezogen wurde, da er in den Analysen der Autoren interessanterweise nicht signifikant war (Combs et al., 2013). Der signifikante Einfluss des KI auf das Überleben konnte jedoch in mehreren Studien demonstriert werden (Tabelle 32). In der modifizierten Version des Scores (Kessel-Score) wurde der KI als Parameter integriert.

Die Berechnung des Scores gestaltete sich durch die Verwendung weniger und standardmäßig dokumentierter Parameter als schnell und einfach.

Ein WHO-Grad IV war durch die Bewertung mit 2 Punkten immer mit der Risikogruppe „poor“ oder „intermediate“ assoziiert (Tabelle 10 und Tabelle 11). Somit fielen bei Verwendung dieses Scores selbst junge Patienten, bei denen die erste Bestrahlung über 1 Jahr zurücklag, nie in die Risikogruppe „very good“ oder „good“, wenn initial ein WHO-Grad IV Gliom vorlag. Da GBM (WHO IV) unter den Gliomen einen Anteil von etwa 50% ausmachen, wird eine Re-Bestrahlung auf Grundlage des Combs-Scores nur für wenige Patienten in Betracht gezogen werden (Ostrom et al., 2019). Jedoch ist eine Re-Bestrahlung inzwischen auch bei WHO-Grad IV Gliomen als Behandlungsoption weithin akzeptiert, weshalb eine derart starke negative Gewichtung dieses Parameters nicht dem derzeitigen Konsens entspricht (Krauze, Attia, et al., 2017).

Die feinere Unterteilung in die Risikogruppen „very good“ und „good“ resultierte nicht in einer genaueren Vorhersage, denn der Vergleich der benachbarten Risikogruppen ergab für „very good“ vs. „good“ keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 12). Dies bestätigten die Ergebnisse der visuellen Analyse (Abbildung 4), in der die Kurven dieser Gruppen oft fast identisch verliefen. Zudem überlebten Patienten in der Gruppe „good“ länger als Patienten in der Gruppe „very good“. Folglich ergab sich im Vergleich für die Gruppe „good“ eine bessere Prognose.

Die bei der Analyse des Combs-Scores gefundenen Ergebnisse liefern wichtige Hinweise darauf, dass der Score aufgrund seiner einfachen Anwendung für die Integration in den Klinikalltag gut geeignet ist. Jedoch resultiert er in einer Verteilung der Patienten in Risikogruppen, auf deren Grundlage eine erneute RT Gliom-Patienten mit einem WHO-Grad IV nur sehr selten für eine erneute RT in Frage kämen.

4.2.2 Kessel-Score

Durch die Weiterentwicklung des Combs-Scores fiel die Mehrzahl der Patienten nicht mehr in die Risikogruppe „poor“, sondern in die Risikogruppen „good“ und „intermediate“ (Tabelle 13). Der ursprünglich starke Einfluss eines WHO-Grades von IV auf das Score-Ergebnis wurde durch die Integration drei weiterer Parameter (KI, Re-OP, PTV) reduziert. Obwohl ein signifikanter Einfluss auf das Überleben durch Kessel et al. vorab nur für die beiden Parameter

KI ($p < 0,001$) und Re-OP ($p = 0,013$) gezeigt werden konnte, integrierten die Autoren auch den dritten Parameter Tumolvolumen ($p = 0,3$) in die modifizierte Version des Combs-Scores (Kessel et al., 2017). Dieser Parameter gilt auch auf internationaler Ebene als einer der wichtigsten Parameter bei der Entscheidung für oder gegen eine erneute Bestrahlung (Krauze, Attia, et al., 2017).

Diese Arbeit ergab für die vier Gruppen Überlebenszeiten, die sich deutlich voneinander unterschieden und deren Dauer von der Risikogruppe „very good“ zur „poor“ hin kontinuierlich abnahm. Durch die Weiterentwicklung des Combs-Scores ergab sich bezüglich der Überlebenszeiten und der Prognose eine besser miteinander zu vereinbarende Verteilung der Patienten.

In seiner Gesamtheit zeigte sich der Kessel-Score im Log-Rank-Test mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Beim Vergleich der benachbarten Gruppen ergaben sich ebenfalls signifikante p-Werten für „good“ vs. „intermediate“ und „intermediate“ vs. „poor“, wodurch die Ergebnisse der visuellen Analyse bestätigt wurden (Abbildung 5). Obwohl sich die Kurven der Gruppen „very good“ und „good“ deutlich voneinander unterschieden und das mediane OS von Patienten der Gruppe „very good“ 6,7 Monate länger war als in der Gruppe „good“, war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,283$). Die feinere Unterteilung der Risikogruppen in „very good“ und „good“ schien auch in der modifizierten Version des Combs-Scores zu keiner genaueren Vorhersage zu führen. Da der Unterschied zwischen den Gruppen „good“ vs. „intermediate“ und „intermediate“ vs. „poor“ des Scores signifikant war, könnte eine weitere Modifikation darin bestehen, die Anzahl der Risikogruppen von vier auf drei zu reduzieren. Hierdurch würde ein Score resultieren, in dessen drei Risikogruppen sich die Prognosen der Patienten der Kohorte dieser Arbeit jeweils signifikant unterscheiden.

Durch die bei der Analyse des Kessel-Scores gefundenen Ergebnisse wurde deutlich, wie die Gewichtung und die Integration bestimmter Parameter die Ergebnisse eines Scores beeinflussen können. Die visuelle Analyse ergab für diesen Score die eindeutigsten Ergebnisse, da alle Kurven ohne Überschneidungspunkte getrennt voneinander verliefen. Die Anwendung auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit war schnell und einfach durchzuführen, wodurch eine Integration des Scores in den Klinikalltag leicht möglich erscheint.

4.2.3 Niyazi-Score

Der Parameter „Alter“ wurde in diesem Score als kontinuierliche Variable verwendet (1.3.8.3). Sein Einfluss auf das Ergebnis nahm mit steigendem Alter immer weiter zu. Auf diese Weise konnte ein scharfer Gradient, ab dem Patienten in die Risikogruppe „poor“ fallen, vermieden werden. Der Einfluss des KI war in diesem Score sehr stark. Dies kann an folgenden Beispielen verdeutlicht werden:

Ist der KI niedrig (<70%), dann gilt:

a) Patienten mit einem WHO-Grad IV Gliom fallen bereits ab einem Alter von 20 Jahren und

b) Patienten mit einem Gliom niedrigerer WHO-Grade fallen ab einem Alter von 39 Jahren in die schlechte Risikogruppe:

$$a) \text{ RRRS} = 0,013 \times \text{Alter} (=20) + 0,25 \times \text{WHO IV} (=1) - 0,9 \times \text{KI}<70 (=0) = 0,51$$

$$b) \text{ RRRS} = 0,013 \times \text{Alter} (=39) + 0,25 \times \text{WHO}<\text{IV} (=0) - 0,9 \times \text{KI}<70 (=0) = 0,507$$

Das mediane Alter der Kohorte dieser Arbeit lag bei 55 Jahren und der KI war bei 20% der Patienten niedriger als 70%. Daher ist es nach Veranschaulichung des Scores durch die obigen Beispiele nicht verwunderlich, dass ebenfalls etwa 20% der Patienten der Risikogruppe „poor“ zugeteilt wurden.

Gleichzeitig befinden sich Patienten mit:

c) hohem KI ($\geq 70\%$), selbst mit der bösartigsten Ausprägung eines Glioms (WHO IV), bis zu einem Alter von 88 Jahren noch in der mittleren Risikogruppe:

$$\text{RRRS} = 0,013 \times \text{Alter} (=88) + 0,25 \times \text{WHO V} (=1) - 0,9 \times \text{KI}>70 (=1) = 0,494$$

Somit werden bei Verwendung des Niyazi-Scores auch ältere Patienten, solange sie sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, häufiger der Risikogruppe „intermediate“ zugeordnet. Dadurch könnten diese Patienten eher die Chance erhalten, von einer erneuten Bestrahlung zu profitieren. Auf der anderen Seite könnte Patienten in schlechtem Allgemeinzustand die Belastung einer wochenlangen Bestrahlung erspart werden. Dem KI wurde auch außerhalb des Niyazi-Scores eine große Relevanz zugesprochen. Dies zeigten die Ergebnisse einer Expertenbefragung auf diesem Gebiet aus dem Jahr 2017 (Krauze, Attia, et al., 2017). Hier wurde der KI mehrheitlich als einer der wichtigsten Parameter angesehen.

In seiner Gesamtheit war der Niyazi-Score hochsignifikant. Die Zeiten für das OS unterschieden sich deutlich voneinander und nahmen in ihrer Dauer von der Risikogruppe „good“ zu „poor“ hin ab. Jedoch war lediglich der Unterschied zwischen den Risikogruppen „good“ und „intermediate“ signifikant (Tabelle 18). Die Prognosen für die Patienten in den Gruppen „poor“ und „intermediate“ unterschieden sich nicht signifikant. Dies verdeutlichte auch die Überschneidung der Überlebenskurven in der visuellen Analyse (Abbildung 6).

Anhand des Niyazi-Scores zeigt sich, wie durch die Verwendung einer spezifisch angepassten Formel der Ausschluss einer Patientengruppe aufgrund eines einzelnen prognostisch negativen Parameters vermieden werden kann.

Zusätzlich schien auch dieser Score durch wenige und standardmäßig dokumentierte Parameter gut für die Integration in den Klinikalltag geeignet und entsprach in seiner

resultierenden Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen der derzeitigen Studienlage.

4.2.4 Müller-Score

Obwohl bei diesem Score die gleichen Parameter wie beim Score von Niyazi et al. verwendet wurden, ergab sich eine andere Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen (Tabelle 14-17). Die Ergebnisse lassen sich durch die Konstruktion des Entscheidungsbaumes wie folgt erklären: Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit einem WHO-Grad IV fallen unabhängig vom KI sofort in die Risikogruppe „poor“. Dies steht in großem Kontrast zur Gewichtung der Parameter im Niyazi-Score, bei dem der KI eine entscheidende, Alter und WHO-Grad hingegen eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Da mehr als 66% der Patienten älter als 50 Jahre waren und das Rezidiv in 75% der Fälle einem WHO-Grad IV entsprach, fiel der Anteil der Patienten in der Risikogruppe „poor“ sehr groß aus (ca. 74%). Hierbei wird deutlich, dass nicht nur die Auswahl bestimmter Parameter, sondern vor allem deren Gewichtung innerhalb des Scores das Ergebnis entscheidend beeinflusst.

Patienten mit rezidierten HGG sind auch außerhalb der Kohorte dieser Arbeit mehrheitlich älter als 50 Jahre. Zusätzlich entspricht deren häufigste Entität dabei einem WHO-Grad IV Gliom (Ostrom et al., 2019). Folglich wird die Anwendung des Müller-Scores im Klinikalltag häufig in einer schlechten Prognose resultieren (Chapman et al., 2019; Kessel et al., 2017; Muller, Henke, Compter, et al., 2015; Niyazi et al., 2018). Somit werden sich Ärzte auf Grundlage des Müller-Scores bei Patienten mit rezidierten HGG wesentlich seltener für eine erneute Bestrahlung entscheiden. Jedoch konnte an einer kleinen Kohorte gezeigt werden, dass auch ältere Patienten mit rezidierten GBM von einer erneuten Bestrahlung profitieren (Straube, Antoni, et al., 2019). Zusätzlich bestätigte eine randomisierte Phase-3-Studie diese Erkenntnis für ältere Patienten mit hohem KI (>60%) (Keime-Guibert et al., 2007).

In seiner Gesamtheit war der Müller-Score hochsignifikant. Die Zeiten für das OS unterschieden sich deutlich voneinander und nahmen in ihrer Dauer von der Risikogruppe „good“ zu „poor“ hin ab. Jedoch war der Unterschied auch bei diesem Score lediglich beim Vergleich der Risikogruppen „poor“ und „intermediate“ signifikant (Tabelle 21). Die Prognose der Patienten in den Gruppen „good“ und „intermediate“ war nicht signifikant unterschiedlich. Die bei der Analyse des Müller-Scores gefundenen Ergebnisse verdeutlichen erneut den starken Einfluss der Gewichtung der Parameter auf die Verteilung der Patienten innerhalb eines Scores. Die Ermittlung anhand eines Entscheidungsbaumes führte zwar zu einer leichten Anwendung im Klinikalltag, erzeugte jedoch einen scharfen Gradienten, ab dem Patienten aufgrund eines einzelnen Parameters in eine bestimmte Risikogruppe fallen.

4.2.5 Krauze-Score

Krauze et al. wählten für die Erstellung ihres Scores einen anderen Ansatz als die Autoren der anderen vier Scores. Sie identifizierten nicht erst einzelne Parameter, die bei gesonderter Betrachtung signifikant für das OS der Patienten ihrer Kohorte waren. Stattdessen kombinierten sie verschiedene Parameter direkt in einem Score, von denen sie annahmen, dass sie bezüglich der Prognose von Patienten mit rezidivierten HGG relevant sind. Es ist anzunehmen, dass die prognostischen Parameter der Scores dieser Arbeit miteinander korrelieren. Jedoch ist das Ausmaß dieser Korrelation nicht genau vorherzusehen, weshalb der Ansatz von Krauze et al. durchaus interessant und berechtigt war.

Die Entwickler des Krauze-Scores schlossen zehn Parameter in ihren Score ein, was schon die Dokumentation sehr aufwändig machte und nicht für alle Patienten der Kohorte dieser Arbeit möglich war (2.2.3). Manche Autoren empfehlen für die Erstellung eines Scores mindestens die zehnfache Anzahl von Ereignissen (z.B. Todesfälle) im Vergleich zur Anzahl potenzieller prognostischer Faktoren (Simon & Altman, 1994). Der Score von Krauze et al. entsprach dieser Empfehlung mit 31 Patienten und zehn prognostischen Parametern als einziger der fünf Scores nicht.

Im Gegensatz zu den anderen Scores ergaben sich hier keine hochsignifikanten p-Werte (Tabelle 22). Lediglich die Berechnung des ersten Teilscores führte zu einer Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen, innerhalb derer die Überlebenszeit von „good“ zu „poor“ hin abnahm. Der Score war in seiner Gesamtheit nicht dazu geeignet, die Patienten dieser Kohorte in Gruppen einzuteilen, die sich signifikant unterschieden. Alle drei Teilscores ergaben eine andere Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen. Hierdurch ergaben sich für die jeweiligen Teilscores in Bezug auf die Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen große Differenzen (Tabelle 25).

Die Verwendung einer großen Anzahl an Parametern, die teilweise wenig etabliert sind, erschwerte die Ermittlung des Scores. Zudem verfehlte die Anwendung des Scores das Ziel, die Patienten in Gruppen einzuteilen, die sich bezüglich des OS signifikant voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die Fähigkeit des zweiten und dritten Teilscores, zwischen verschiedenen prognostischen Gruppen sinnvoll zu unterscheiden, in unserer Kohorte begrenzt zu sein scheint. Für die Ergebnisse des ersten Teilscores ist einschränkend darauf hinzuweisen, dass ihre Aussagekraft durch die Berechnungen an der kleineren Kohorte von 68 Patienten reduziert ist. Der erste Teilscore wies durch die Integration der Parameter Alter, KI und WHO-Grad Parallelen zum Niyazi- und Müller-Score auf. Da er als einziger der drei Teilscores in einer signifikant unterschiedlichen Einteilung der Patienten resultierte spricht dies wiederum für die generelle Verwendung einfach zugänglicher und etablierter Parameter.

4.2.6 Vergleich des OS mit den Ergebnissen der Autoren

Der Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten medianen Überlebenszeiten innerhalb der Gruppen, mit denen der Original-/ Validierungsdaten ergab für den Combs-Score in den Gruppen „good“ und „very good“ größere Abweichungen. Die Kalibrierung schien für diese Risikogruppen weniger genau zu sein. Diese Abweichungen könnten durch den größeren Anteil an Patienten mit schlechter Histologie bei Diagnose (WHO IV) in der Validierungskohorte (86,2%) im Vergleich zu der Kohorte dieser Arbeit (68,1%) zu erklären sein (Combs, Niyazi, et al., 2018). Wie bereits beschrieben, war dieser Parameter der entscheidende für die Verteilung auf die Risikogruppen innerhalb des Combs-Scores. Da die Abweichungen beim Kessel-Score geringer ausfielen, konnte die Modifizierung des Scores erneut als erfolgreich bewertet werden. Auch beim Niyazi- und Müller-Score waren die Abweichungen nur gering. Diese Ergebnisse sprechen für eine gute Kalibrierung der Scores und ihre Anwendbarkeit auch außerhalb der Klinik, in der sie entwickelt wurden.

4.3 Score-Vergleich und Bewertung

Der direkte Vergleich der Scores gestaltete sich durch große Unterschiede in der Art der Ermittlung, in der Auswahl der verwendeten Parameter und der Endpunkte (drei oder vier Risikogruppen) schwierig. Allgemein wurde deutlich, dass für die Erstellung eines prognostischen Scores eine große Kohorte wichtig zu sein scheint. Am Beispiel des Krauze-Scores konnte gezeigt werden, dass die Qualität prognostischer Parameter wichtiger war als deren Quantität. Wenige, sichere und einfach zugängliche prognostische Parameter steigerten nicht nur die Effektivität der Scores, sondern auch deren Anwendbarkeit im klinischen Arbeitsalltag.

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen legen nahe, dass die Fähigkeit der Scores, zwischen verschiedenen prognostischen Gruppen signifikant zu unterscheiden, in der Kohorte dieser Arbeit teilweise begrenzt war. Lediglich in der visuellen Analyse für den Score von Kessel et al. und den ersten Teilscore von Krauze et al. verliefen alle Kurven deutlich getrennt voneinander (Abbildung 5 und Abbildung 8). Jedoch war dieser visuell sichtbare Unterschied beim Vergleich der Gruppen des Kessel-Scores mittels Log-Rank-Test nicht signifikant (Tabelle 15). Die Ergebnisse des Krauze-Scores waren aufgrund der kleineren Kohorte in ihrer Aussagekraft beschränkt.

Die Weiterentwicklung des Combs-Scores konnte als Erfolg gewertet werden, da sich die berechneten Zeiten für das OS zwischen den Gruppen des Kessel-Scores deutlich unterschieden und die Zeit von der Risikogruppe „very good“ zu „poor“ hin kontinuierlich abnahm. Eine weitere Modifikation des Scores könnte wie bereits erwähnt in Form einer

Unterteilung in drei statt vier Risikogruppen erfolgen, da die größere Anzahl an Gruppen keinen Vorteil zeigte. Zudem ist fraglich, ob für die Gruppen „very good“ und „good“ eine unterschiedliche Entscheidung bezüglich der Therapie getroffen werden würde.

Die Frage, ob ein Score überlegen ist hinsichtlich des Ziels die Patienten in homogene Gruppen einzuteilen, die sich bezüglich ihrer Prognose jeweils signifikant voneinander unterscheiden ließ sich wie folgt beantworten:

Basierend auf den Ergebnissen der Berechnungen war kein Score den anderen eindeutig überlegen. Jedoch entsprach die Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen beim Kessel- und beim Niyazi-Score eher der aktuellen Studienlage. Denn Patienten mit einem WHO-Grad von IV oder einem bestimmten Alter fielen nicht von vorneherein in die Risikogruppe „poor“, in der von einer erneuten Bestrahlung vermutlich eher abgesehen werden würde. Zudem konnten die beiden Scores in unabhängigen Studien je zweimal erfolgreich validiert werden. Dies bestätigte ihren Nutzen außerhalb der Entwicklungskohorten (Chapman et al., 2019; Combs, Niyazi, et al., 2018; Niyazi et al., 2018; Post et al., 2019).

4.4 Limitationen und Ausblick

Der Erfolg eines prognostischen Scores zeigt sich in seiner Fähigkeit, die prognostischen Gruppen zu diskriminieren. Der überzeugendste Weg ist daher, dies an einer unabhängigen Kohorte zu demonstrieren (Laupacis, Sekar, & Stiell, 1997; Pfirrmann et al., 2012). Für den Kessel-Score war die Kohorte dieser Arbeit jedoch nicht unabhängig, da der Score am Klinikum rechts der Isar entwickelt worden war. Die Entwicklung war somit an einer Kohorte erfolgt, die zu großen Teilen der Kohorte dieser Arbeit entsprach. Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht in ihrem retrospektiven Design, wodurch manche Informationen nicht zugänglich waren. Dies zeigte sich bei den Berechnungen des Krauze-Scores als nachteilig, da Patienten aufgrund fehlender Informationen aus internen und externen Bestrahlungsplänen ausgeschlossen werden mussten. Es ist außerdem davon auszugehen, dass es über die Zeit von 2002 bis 2019 zu Unregelmäßigkeiten in der Dokumentation der Daten gekommen ist. Andererseits ermöglicht ein retrospektives Design den Einschluss einer sehr großen Patientenanzahl. Die Kohorte dieser Arbeit ist mit 270 Patienten weitaus größer als die Kohorten der Entwickler. Lediglich die Validierungskohorten multizentrischer Studien waren größer (Combs, Niyazi, et al., 2018; Niyazi et al., 2018).

Das mediane Alter der Patienten dieser Arbeit lag zum Zeitpunkt des Rezidivs bei 55 Jahren, während das mediane Erkrankungsalter auf internationaler Ebene mit 64 Jahren deutlich höher ist (Ostrom et al., 2020). Die Scores wurden stets an Kohorten re-bestrahlter Patienten entwickelt und validiert. Dieses Patientenkollektiv wurde vorab anhand verschiedener Kriterien ausgewählt. Eine Re-RT wird vor allem bei jungen Patienten, gutem KI und einem längeren

Zeitraum seit initialer RT in Erwägung gezogen (Giuseppe Minniti et al., 2021). Patienten der Entwicklungs- und Validierungskohorten waren demnach im Schnitt jünger, hatten einen besseren KI und der vergangene Zeitraum seit primärer RT war länger als bei rezidivierten HGG-Patienten allgemein. Dieser Selektionsbias könnte dazu führen, dass die Validierungen der Scores an Kohorten re-bestrahlter HGG-Patienten zwar erfolgreich sind, ihre Anwendung im klinischen Alltag ohne Vorauswahl der Patienten diesen Erfolg jedoch nicht bestätigt. Daher sind prospektive klinische Studien notwendig, bei denen die Scores im Klinikalltag angewendet werden und das Outcome dieser Patienten mit der Vorhersage des Scores verglichen wird. Es muss überprüft werden, ob die Patienten von den auf Grundlage der Scores getroffenen Entscheidungen tatsächlich profitieren.

Die Frage, welche Parameter in prognostischen Scores für rezidierte HGG-Patienten nach Re-RT verwendet werden sollten, bleibt schwierig zu beantworten. Dies zeigt sich unter anderem an der Vielfalt der verwendeten Parameter in den Scores dieser Arbeit. Alter, KI und WHO-Grad wurden in allen Scores als prognostische Parameter verwendet (ausgenommen KI beim Combs-Score). In der Forschungsliteratur zu diesem Thema besteht ein allgemeiner Konsens bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben rezidivierter HGG-Patienten nach Bestrahlung, der von vielen Autoren demonstriert werden konnte (Tabelle 32).

Die Integration wenig etablierter und nicht standardmäßig dokumentierter Parameter erschwert die Anwendung solcher Scores. Dies zeigte sich bereits bei der Entwicklung des Krauze-Scores. Die Berechnungen für das Toxizitätsrisiko von Normalgewebe, der "Normal tissue complication probability" (NTCP), war den Entwicklern nur für 25 der 31 Patienten möglich. Dies lag einerseits am fehlenden Zugang zu den initialen Bestrahlungsplänen und andererseits am Ausschluss von Patienten mit unkonventionellen Fraktionierungstechniken, wie z.B. hypofraktionierten Plänen (Krauze, Peters, et al., 2017). Auch in dieser Arbeit reduzierte sich die Patientenzahl aufgrund fehlender Informationen von 270 auf 68. Die Autoren stellten große Unterschiede in der Art und Weise der Konturierung der Risikoorgane fest, die von unterschiedlichen Ärzten vorgenommen worden war. Daraufhin nahmen sie die Konturierung der OAR-Strukturen nach den Vorgaben eines Konturierungs-Atlas' einheitlich für alle Patienten neu vor. Die Dokumentation der Parameter dieses Scores war mit großem Aufwand verbunden. Es liegt nahe, dass die Wahrscheinlichkeit für eine fehlerhafte Ermittlung mit der Anzahl an notwendigen Parametern und der Komplexität ihrer Ermittlung steigt. Für eine einfache und schnelle Anwendung im Klinikalltag scheinen solche Scores daher nicht geeignet.

Seit der WHO-Klassifikation von 2016 basiert die Diagnose und damit verbunden auch die Prognose von Gliom-Patienten in erster Linie auf molekularen Markern und erst in zweiter Linie

auf der WHO-Graduierung (Louis et al., 2016). Molekulare Marker wurden immer wichtiger, obwohl sie bisher nur für eine begrenzte Anzahl an Patienten verfügbar waren. Navarria et al. konnten bei rezidierten HGG-Patienten mit IDH-Mutation, MGMT-Methylierung und 1p19q-Codeletion eine günstige Tendenz bezüglich der Prognose beobachten (Navarria et al., 2019). Schnell et al. postulieren hingegen, dass diese molekularen Marker bei initialer Diagnose zwar einen starken Einfluss auf das OS haben, für das Überleben nach Progress ein solcher prognostischer Effekt jedoch nicht beobachtet werden konnte (Schnell et al., 2016). Die Aussagekraft vorhandener Studien scheint durch die geringe Anzahl an Patienten, für die diese molekularen Marker vorliegen, limitiert. In der Kohorte dieser Arbeit war der IDH-Status nur für 46,7%, der 1p/19q-Kodeletions-Status nur für 14,8% und der MGMT-Promotor-Status nur für 53,3% der Patienten bekannt. Die Dokumentation molekularer Marker, insbesondere des IDH- und 1p/19q-Kodeletions-Statuts, ist seit der WHO-Klassifikation von 2016 Voraussetzung für die Diagnosestellung bei Gliom-Patienten. Daher werden sie in Zukunft immer öfter vorhanden sein und sollten in größeren Studien getestet werden, um sie gegebenenfalls in neuen Scores zu integrieren.

Zukünftige Scores sollten allgemein anerkannte und gut etablierte prognostische Patientenparameter verwenden. Diese sollten unabhängig von der Behandlung leicht zu dokumentieren sein und für diese spezielle Gruppe von Patienten mit rezidierten HGG als relevant erachtet werden. In diesem Zusammenhang sollte der Einfluss anderer potenziell prognostischer Faktoren, z.B. molekulare Tumormarker, in großen Studien bestrahlter Gliome evaluiert und validiert werden.

Insgesamt sind prognostische Scores, die sowohl Tumor- als auch Patientenmerkmale beinhalten, nützlich, um die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern. Spannend wäre ein prospektives Design mit Anwendung der Scores im Klinikalltag für Patienten, die noch nicht für eine Re-RT ausgewählt wurden. Zukünftige Studien für den Vergleich solcher Scores sollten an großen Kohorten durchgeführt werden, die für alle eingeschlossenen Scores unabhängig sind.

Tabelle 32: Veröffentlichungen und die p-Werte häufig getesteter Prognosefaktoren für das OS in Bezug auf eine erneute Bestrahlung von HGG (Wenn der Parameter als gruppierte Variable analysiert wurde, steht der Grenzwert in Klammern)

Publikation	Alter	KI	WHO-Grad	Tumervolumen	Zeit 1. RT – 2. RT	Re-OP
(Arvola et al., 2017)	0,83	0,2	-	-	0,38	0,25 (yes vs. no)
(Bir, Connor, Ambekar, Wilden, & Nanda, 2015)	0,008* (50J)	0,034 (70%)	-	-	-	-
(Chapman et al., 2019)	0,012* (55J)	0,007* (80%)	0,06 (Rez. Histo.)	< 0,001* (PTV 131ml)	0,01* (12 Monate, Zeit bis Progress)	-
(Cho et al., 1999)	0,006*	< 0,001*	< 0,001*	0,02*/0,06 (GTV/ PTV)	-	-
(Combs et al., 2013)	<0,001* (50J)	0,250	<0,001* (Prim. Histo.)	0,84 (PTV 47ml)	<0,001* (12 months)	-
(Combs, Kessel, et al., 2018)	0,11 (50J)	0,08	<0,001* (Rez. Histo.)	0,032* (PTV 47ml)	0,01 *	0,02* (Ausmaß der Resektion)
(Fogh et al., 2010)	0,006* °	-	0,083 (Rez. Histo.)	0,025 * °	0,034* ° (6 Monate)	0,513 ° (ja vs. nein)
(Henke et al., 2009)	<0,01* (50J)	0,01*	-	0,01* (PTV 30ml)	0,05*	0,63 (ja vs. nein)
(Kessel et al., 2017)	0,002*	< 0,001*	<0,001* (Prim. Histo.)	0,3 (PTV 47ml)	<0,001* (12 months)	0,013* (ja vs. nein)
(Lee, Cho, Chang, & Suh, 2016)	0,498 (40J)	0,03* (70%)	-	-	0,048	0,41 (ja vs. nein)
(G. Minniti et al., 2013)	0,09	0,01* (70%)	< 0,001* (Rez. Histo.)	0,06 (PTV)	0,01*	n.s.
(Navarria et al., 2019)	<0,001* (53J)	0,004* (<70%; 70-80%; > 80%)	<0,01* (Prim. Histo.)	-	0,001* (12 months)	-
(Niyazi et al., 2018)	<0,001*	0,009*	< 0,001* (Prim. Histo.)	< 0,001* (PTV)	0,94	-
(Palmer et al., 2015)	<0,001*	0,09* (80%)	0,16 (Prim. Histo.)	0,76	-	0,02* (Ausmaß der Resektion)
(Schnell et al., 2016)	0,333	< 0,001*	0,584 (Rez. Histo)	0,755 (GTV)	-	-
(Scholtyssek et al., 2013)	0,015 (50J)	0,002 (70%)	0,009* (Prim. Histo.)	0,745 (PTV 110ml)	0,140 (12 months)	0,034* (Ausmaß der Resektion)
(Shi et al., 2018)	0,07 °	0,53 ° (80%)	0,46 ° (Rez. Histo.)	0,83 ° (PTV 50ml)	-	0,17 ° (ja vs. nein)
(van Linde et al., 2017)	0,019 °	0,124 (ECOG 0-3)	-	-	0,048* ° (time 1. RT – rec. diagnosis)	-
(Vordermark et al., 2005)	0,14 (50J)	0,8 (90%)	0,036*/ 0,029* (Prim/ Rez. Histo)	0,59 (PTV 0.59)	0,9 (20 Monate)	0,93 (ja vs. nein)

KI: Karnofsky Index; J: Jahre; Prim: Primär; Rez.: Rezidiv; Histo: Histologie; *: Signifikanter p-Wert; °: Daten nur aus multivariaten Analysen vorhanden

5 Zusammenfassung

Derzeit gibt es bezüglich der Re-RT von Patienten mit rezidivierten HGG eine Mehrzahl an Scores unterschiedlicher Autoren. Diese sollen die Patienten in eine überschaubare Anzahl an Untergruppen mit unterschiedlichen Prognosen einteilen, um die Therapieentscheidung zu erleichtern. In dieser Arbeit wurde überprüft, wie gut sie dieses Ziel erreichen und ob einer dieser Scores überlegen ist. Hierfür wurden fünf Scores an einer Kohorte von 270 Patienten getestet, die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier Methode und Log-Rank-Test analysiert und abschließend verglichen und bewertet. Keiner der Scores unterteilte die Patienten in Untergruppen, die sich alle signifikant voneinander unterschieden. Der Kessel- und der Niyazi-Score schienen unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage am ehesten geeignet, die Entscheidungsfindung im Klinikalltag zu unterstützen. Diese Schlussfolgerung bedarf einer Bestätigung mittels klinischer Untersuchungen, da eine Fehlinterpretation der Ergebnisse dieser Arbeit in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage nicht auszuschließen ist.

Zukünftige Scores sollten wenige und etablierte Parameter einschließen, die durch standardmäßige Dokumentation einfach zugänglich sind und die Anwendung eines solchen Scores im Klinikalltag somit nicht unnötig erschweren. Sie sollten vor ihrer Anwendung im Klinikalltag in Studien an großen unabhängigen Kohorten getestet werden. Möglicherweise kann auf der Basis solcher Studien für den Kessel- oder den Niyazi-Score gezeigt werden, dass sie auch Klinik-übergreifend eine verlässliche Prognose für ein heterogenes Patientenkollektiv erbringen. Anschließend könnte sich international auf einen Score geeinigt werden, welcher als orientierende Leitlinie für Therapieentscheidungen bei Patienten mit rezidivierten HGG verwendet werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- Albert, N. L., Weller, M., Suchorska, B., Galldiks, N., Soffiatti, R., Kim, M. M., . . . Tonn, J. C. (2016). Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*, *18*(9), 1199-1208. doi:10.1093/neuonc/now058
- Arvold, N. D., Shi, D. D., Aizer, A. A., Norden, A. D., Reardon, D. A., Lee, E. Q., . . . Alexander, B. M. (2017). Salvage re-irradiation for recurrent high-grade glioma and comparison to bevacizumab alone. *J Neurooncol*, *135*(3), 581-591. doi:10.1007/s11060-017-2611-9
- Bir, S. C., Connor, D. E., Jr., Ambekar, S., Wilden, J. A., & Nanda, A. (2015). Factors predictive of improved overall survival following stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Neurosurg Rev*, *38*(4), 705-713. doi:10.1007/s10143-015-0632-4
- Botros, D., Dux, H., Price, C., Khalafallah, A. M., & Mukherjee, D. (2021). Assessing the efficacy of repeat resections in recurrent glioblastoma: a systematic review. *Neurosurg Rev*, *44*(3), 1259-1271. doi:10.1007/s10143-020-01331-1
- Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., . . . Glantz, M. (2016). Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, *2*(11), 1460-1469. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1373
- Cairncross, G., Wang, M., Shaw, E., Jenkins, R., Brachman, D., Buckner, J., . . . Mehta, M. (2013). Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*, *31*(3), 337-343. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674
- Chapman, C. H., Hara, J. H., Molinaro, A. M., Clarke, J. L., Oberheim Bush, N. A., Taylor, J. W., . . . Braunstein, S. E. (2019). Reirradiation of recurrent high-grade glioma and development of prognostic scores for progression and survival. *Neurooncol Pract*, *6*(5), 364-374. doi:10.1093/nop/npz017
- Cho, K. H., Hall, W. A., Gerbi, B. J., Higgins, P. D., McGuire, W. A., & Clark, H. B. (1999). Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *45*(5), 1133-1141. doi:10.1016/s0360-3016(99)00336-3
- Combs, S. E., Edler, L., Rausch, R., Welzel, T., Wick, W., & Debus, J. (2013). Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol*, *52*(1), 147-152. doi:10.3109/0284186X.2012.692882
- Combs, S. E., Kessel, K. A., Hesse, J., Straube, C., Zimmer, C., Schmidt-Graf, F., . . . Meyer, B. (2018). Moving Second Courses of Radiotherapy Forward: Early Re-irradiation After Surgical Resection for Recurrent Gliomas Improves Efficacy With Excellent Tolerability. *Neurosurgery*, *83*(6), 1241-1248. doi:10.1093/neuros/nyx629
- Combs, S. E., Niyazi, M., Adeberg, S., Bougatf, N., Kaul, D., Fleischmann, D. F., . . . Kessel, K. A. (2018). Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med*, *7*(5), 1742-1749. doi:10.1002/cam4.1425
- Davis, M. E. (2018). Epidemiology and Overview of Gliomas. *Semin Oncol Nurs*, *34*(5), 420-429. doi:10.1016/j.soncn.2018.10.001
- De Vleeschouwer, S., Ardon, H., Van Calenbergh, F., Sciot, R., Wilms, G., van Loon, J., . . . Van Gool, S. (2012). Stratification according to HGG-IMMUNO RPA model predicts outcome in a large group of patients with relapsed malignant glioma treated by adjuvant postoperative dendritic cell vaccination. *Cancer Immunol Immunother*, *61*(11), 2105-2112. doi:10.1007/s00262-012-1271-z
- Feldheim, J., Kessler, A. F., Monoranu, C. M., Ernestus, R. I., Lohr, M., & Hagemann, C. (2019). Changes of O(6)-Methylguanine DNA Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation in Glioblastoma Relapse-A Meta-Analysis Type Literature Review. *Cancers (Basel)*, *11*(12). doi:10.3390/cancers11121837

- Fogh, S. E., Andrews, D. W., Glass, J., Curran, W., Glass, C., Champ, C., . . . Werner-Wasik, M. (2010). Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*, 28(18), 3048-3053. doi:10.1200/JCO.2009.25.6941
- Frappaz, D., Bonneville-Levard, A., Ricard, D., Carrie, S., Schiffler, C., Xuan, K. H., & Weller, M. (2021). Assessment of Karnofsky (KPS) and WHO (WHO-PS) performance scores in brain tumour patients: the role of clinician bias. *Support Care Cancer*, 29(4), 1883-1891. doi:10.1007/s00520-020-05663-y
- Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L. E., . . . Cloughesy, T. (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27(28), 4733-4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721
- Greenspoon, J. N., Sharieff, W., Hirte, H., Overholt, A., Devillers, R., Gunnarsson, T., & Whitton, A. (2014). Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: a prospective cohort study. *Onco Targets Ther*, 7, 485-490. doi:10.2147/OTT.S60358
- Grosu, A. L., Weber, W. A., Franz, M., Stark, S., Piert, M., Thamm, R., . . . Nieder, C. (2005). 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*, 63(2), 511-519. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056
- Henke, G., Paulsen, F., Steinbach, J. P., Ganswindt, U., Isijanov, H., Kortmann, R. D., . . . Belka, C. (2009). Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. *Strahlenther Onkol*, 185(2), 113-119. doi:10.1007/s00066-009-1969-9
- Kazmi, F., Soon, Y. Y., Leong, Y. H., Koh, W. Y., & Vellayappan, B. (2019). Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*, 142(1), 79-90. doi:10.1007/s11060-018-03064-0
- Keime-Guibert, F., Chinot, O., Taillandier, L., Cartalat-Carel, S., Frenay, M., Kantor, G., . . . Association of French-Speaking, N.-O. (2007). Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, 356(15), 1527-1535. doi:10.1056/NEJMoa065901
- Kessel, K. A., & Combs, S. E. (2019). Digital biomarkers: Importance of patient stratification for re-irradiation of glioma patients - Review of latest developments regarding scoring assessment. *Phys Med*, 67, 20-26. doi:10.1016/j.ejmp.2019.10.021
- Kessel, K. A., Hesse, J., Straube, C., Zimmer, C., Schmidt-Graf, F., Schlegel, J., . . . Combs, S. E. (2017). Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *PLoS One*, 12(7), e0180457. doi:10.1371/journal.pone.0180457
- Kim, B. S., Kong, D. S., Seol, H. J., Nam, D. H., & Lee, J. I. (2017). MGMT promoter methylation status as a prognostic factor for the outcome of gamma knife radiosurgery for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*, 133(3), 615-622. doi:10.1007/s11060-017-2478-9
- Korber, V., Yang, J., Barah, P., Wu, Y., Stichel, D., Gu, Z., . . . Lichter, P. (2019). Evolutionary Trajectories of IDH(WT) Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. *Cancer Cell*, 35(4), 692-704 e612. doi:10.1016/j.ccell.2019.02.007
- Krauze, A. V., Attia, A., Braunstein, S., Chan, M., Combs, S. E., Fietkau, R., . . . Camphausen, K. (2017). Expert consensus on re-irradiation for recurrent glioma. *Radiat Oncol*, 12(1), 194. doi:10.1186/s13014-017-0928-3
- Krauze, A. V., Peters, C., Cheng, J., Ning, H., Mackey, M., Rowe, L., . . . Camphausen, K. (2017). Re-irradiation for recurrent glioma- the NCI experience in tumor control, OAR toxicity and proposal of a novel prognostic scoring system. *Radiat Oncol*, 12(1), 191. doi:10.1186/s13014-017-0930-9
- Kreisl, T. N., Kim, L., Moore, K., Duic, P., Royce, C., Stroud, I., . . . Fine, H. A. (2009). Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27(5), 740-745. doi:10.1200/JCO.2008.16.3055

- Langen, K. J., Galldiks, N., Hattingen, E., & Shah, N. J. (2017). Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*, *13*(5), 279-289. doi:10.1038/nrneurol.2017.44
- Laupacis, A., Sekar, N., & Stiell, I. G. (1997). Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*, *277*(6), 488-494. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9020274>
- Lee, J., Cho, J., Chang, J. H., & Suh, C. O. (2016). Re-Irradiation for Recurrent Gliomas: Treatment Outcomes and Prognostic Factors. *Yonsei Med J*, *57*(4), 824-830. doi:10.3349/ymj.2016.57.4.824
- Loewenhardt, B. (2006). *Bildgebende Diagnostik: Technik - Anatomie - Pathologie ; physikalisch-technische Grundlagen bildgebender Verfahren in der radiologischen Diagnostik ; Röntgenanatomie und Beschreibung der häufigen, sichtbaren, pathologischen Veränderungen für: MTRA in und nach der Ausbildung, MedizinstudentInnen, KollegInnen in der Weiterbildung zum Facharzt für Radiologie, Interessierte aus den angrenzenden klinischen Fachgebieten und anderen medizinischen Berufen*: B. Loewenhardt.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., . . . Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, *131*(6), 803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- McNeill, K. A. (2016). Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*, *34*(4), 981-998. doi:10.1016/j.ncl.2016.06.014
- Minniti, G., Niyazi, M., Alongi, F., Navarria, P., & Belka, C. (2021). Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology*, *16*(1), 36. doi:10.1186/s13014-021-01767-9
- Minniti, G., Scaringi, C., De Sanctis, V., Lanzetta, G., Falco, T., Di Stefano, D., . . . Enrici, R. M. (2013). Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *J Neurooncol*, *111*(2), 187-194. doi:10.1007/s11060-012-0999-9
- Muller, K., Henke, G., Compter, I., von Bueren, A. O., Friedrich, C., Janssens, G., . . . Baumert, B. G. (2015). External validation of a prognostic model estimating the survival of patients with recurrent high-grade gliomas after reirradiation. *Pract Radiat Oncol*, *5*(3), e143-e150. doi:10.1016/j.prro.2014.10.001
- Muller, K., Henke, G., Pietschmann, S., van Gool, S., De Vleeschouwer, S., von Bueren, A. O., . . . Baumert, B. G. (2015). Re-irradiation or re-operation followed by dendritic cell vaccination? Comparison of two different salvage strategies for relapsed high-grade gliomas by means of a new prognostic model. *J Neurooncol*, *124*(2), 325-332. doi:10.1007/s11060-015-1844-8
- Navarria, P., Minniti, G., Clerici, E., Tomatis, S., Pinzi, V., Ciammella, P., . . . Scorsetti, M. (2019). Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol*, *142*(1), 59-67. doi:10.1007/s11060-018-03059-x
- Nayak, L., & Reardon, D. A. (2017). High-grade Gliomas. *Continuum (Minneap Minn)*, *23*(6, Neuro-oncology), 1548-1563. doi:10.1212/CON.0000000000000554
- Nieder, C., Andratschke, N. H., & Grosu, A. L. (2016). Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res*, *36*(10), 4985-4995. doi:10.21873/anticancer.11067
- Niyazi, M., Adeberg, S., Kaul, D., Boulesteix, A. L., Bougatf, N., Fleischmann, D. F., . . . Debus, J. (2018). Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DTK/ROG analysis. *Radiother Oncol*, *127*(1), 121-127. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.011
- Niyazi, M., Siefert, A., Schwarz, S. B., Ganswindt, U., Kreth, F. W., Tonn, J. C., & Belka, C. (2011). Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol*, *98*(1), 1-14. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.006
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, *21*(Suppl 5), v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150

- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Stetson, L., Virk, S., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*, 30, 1-11. doi:10.1159/000464374
- Ostrom, Q. T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*, 22(12 Suppl 2), iv1-iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200
- Palmer, J. D., Siglin, J., Yamoah, K., Dan, T., Champ, C. E., Bar-Ad, V., . . . Shi, W. (2015). Re-resection for recurrent high-grade glioma in the setting of re-irradiation: more is not always better. *J Neurooncol*, 124(2), 215-221. doi:10.1007/s11060-015-1825-y
- Park, J. K., Hodges, T., Arko, L., Shen, M., Dello Iacono, D., McNabb, A., . . . Black, P. M. (2010). Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 28(24), 3838-3843. doi:10.1200/JCO.2010.30.0582
- Perry, J. R., Laperriere, N., O'Callaghan, C. J., Brandes, A. A., Menten, J., Phillips, C., . . . Trial, I. (2017). Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*, 376(11), 1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977
- Pfirschmann, M., Ehninger, G., Thiede, C., Bornhauser, M., Kramer, M., Rolig, C., . . . Study Alliance, L. (2012). Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol*, 13(2), 207-214. doi:10.1016/S1470-2045(11)70326-6
- Pommier, P., Ferre, M., Blanchard, P., Martin, E., Peiffert, D., Robin, S., . . . Cosset, J. M. (2021). Prostate cancer brachytherapy: SFRO guidelines 2021. *Cancer Radiother*. doi:10.1016/j.canrad.2021.11.019
- Post, C. C. B., Kramer, M. C. A., Smid, E. J., van der Weide, H. L., Kleynen, C. E., Heesters, M., & Verhoeff, J. J. C. (2019). Patterns of re-irradiation for recurrent gliomas and validation of a prognostic score. *Radiother Oncol*, 130, 156-163. doi:10.1016/j.radonc.2018.10.034
- Rousseau, A., Mokhtari, K., & Duyckaerts, C. (2008). The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed? *Curr Opin Neurol*, 21(6), 720-727. doi:10.1097/WCO.0b013e328312c3a7
- Ryken, T. C., Kalkanis, S. N., Buatti, J. M., Olson, J. J., & Committee, A. C. J. G. (2014). The role of cytoreductive surgery in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 118(3), 479-488. doi:10.1007/s11060-013-1336-7
- Sauer, R. (2010). *Strahlentherapie und Onkologie*: Elsevier, Urban & Fischer.
- Scaringi, C., Agolli, L., & Minniti, G. (2018). Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors. *Anticancer Res*, 38(11), 6041-6045. doi:10.21873/anticancer.12954
- Schlegel, U., & Bode, U. (2003). *Neuroonkologie*: Thieme.
- Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., Alam, M., Andersen, J. S., Baumann, B. C., . . . Nguyen, M. Q. (2021). NCCN Guidelines(R) Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*, 19(12), 1382-1394. doi:10.6004/jnccn.2021.0059
- Schneider, T., Mawrin, C., Scherlach, C., Skalej, M., & Firsching, R. (2010). Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int*, 107(45), 799-807; quiz 808. doi:10.3238/arztebl.2010.0799
- Schnell, O., Thorsteinsdottir, J., Fleischmann, D. F., Lenski, M., Abenhardt, W., Giese, A., . . . Niyazi, M. (2016). Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*, 130(3), 591-599. doi:10.1007/s11060-016-2267-x
- Scholtyssek, F., Zwiener, I., Schlamann, A., Seidel, C., Meixensberger, J., Bauer, M., . . . Muller, K. (2013). Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort. *Radiation Oncology*, 8(1), 161. doi:10.1186/1748-717X-8-161
- Shapiro, W. R., Green, S. B., Burger, P. C., Mahaley, M. S., Jr., Selker, R. G., VanGilder, J. C., . . . et al. (1989). Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of

- malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*, 71(1), 1-9. doi:10.3171/jns.1989.71.1.0001
- Shi, W., Blomain, E. S., Siglin, J., Palmer, J. D., Dan, T., Wang, Y., . . . Andrews, D. W. (2018). Salvage fractionated stereotactic re-irradiation (FSRT) for patients with recurrent high grade gliomas progressed after bevacizumab treatment. *J Neurooncol*, 137(1), 171-177. doi:10.1007/s11060-017-2709-0
- Silvia Hofer, L. B., Judith Dierlamm, Anca-Ligia Grosu, Peter Hau, Jörg Hense, Johannes Hoffmann, Martin Proescholdt, Tobias Pflugshaupt, Matthias Preusser, Tobias Pukrop, Elisabeth Jane Rushing, Bernhard Wörmann. (2021). Gliome im Erwachsenenalter. *Onkopedia Leitlinien*. Retrieved from <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html#litlD0EX4CI>
- Simon, R., & Altman, D. G. (1994). Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer*, 69(6), 979-985. doi:10.1038/bjc.1994.192
- Straube, C., Antoni, S., Gempt, J., Zimmer, C., Meyer, B., Schlegel, J., . . . Combs, S. E. (2019). Re-irradiation in elderly patients with glioblastoma: a single institution experience. *J Neurooncol*, 142(2), 327-335. doi:10.1007/s11060-019-03101-6
- Straube, C., Elpula, G., Gempt, J., Gerhardt, J., Bette, S., Zimmer, C., . . . Combs, S. E. (2017). Re-irradiation after gross total resection of recurrent glioblastoma : Spatial pattern of recurrence and a review of the literature as a basis for target volume definition. *Strahlenther Onkol*, 193(11), 897-909. doi:10.1007/s00066-017-1161-6
- Straube, C., Kessel, K. A., Zimmer, C., Schmidt-Graf, F., Schlegel, J., Gempt, J., . . . Combs, S. E. (2019). A Second Course of Radiotherapy in Patients with Recurrent Malignant Gliomas: Clinical Data on Re-irradiation, Prognostic Factors, and Usefulness of Digital Biomarkers. *Curr Treat Options Oncol*, 20(9), 71. doi:10.1007/s11864-019-0673-y
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., . . . National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- Sulman, E. P., Ismaila, N., & Chang, S. M. (2017). Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Oncol Pract*, 13(2), 123-127. doi:10.1200/JOP.2016.018937
- van den Bent, M. J., Baumert, B., Erridge, S. C., Vogelbaum, M. A., Nowak, A. K., Sanson, M., . . . Kros, J. M. (2017). Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*, 390(10103), 1645-1653. doi:10.1016/S0140-6736(17)31442-3
- van den Bent, M. J., Carpentier, A. F., Brandes, A. A., Sanson, M., Taphoorn, M. J., Bernsen, H. J., . . . Gorlia, T. (2006). Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*, 24(18), 2715-2722. doi:10.1200/JCO.2005.04.6078
- van Linde, M. E., Brahm, C. G., de Witt Hamer, P. C., Reijneveld, J. C., Bruynzeel, A. M. E., Vandertop, W. P., . . . Verheul, H. M. W. (2017). Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J Neurooncol*, 135(1), 183-192. doi:10.1007/s11060-017-2564-z
- Vigneswaran, K., Neill, S., & Hadjipanayis, C. G. (2015). Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med*, 3(7), 95. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.57
- Vordermark, D., Kolbl, O., Ruprecht, K., Vince, G. H., Bratengeier, K., & Flentje, M. (2005). Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer*, 5, 55. doi:10.1186/1471-2407-5-55

- Weller, M., Cloughesy, T., Perry, J. R., & Wick, W. (2013). Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol*, *15*(1), 4-27. doi:10.1093/neuonc/nos273
- Weller, M., van den Bent, M., Hopkins, K., Tonn, J. C., Stupp, R., Falini, A., . . . European Association for Neuro-Oncology Task Force on Malignant, G. (2014). EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*, *15*(9), e395-403. doi:10.1016/S1470-2045(14)70011-7
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., . . . Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*, *18*(3), 170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
- Weller M. et al. (2016). Gliome: Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. doi:10.3238/PersOnko/2016.02.12.04
- Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., . . . Chang, S. M. (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, *28*(11), 1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541
- Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., Taphoorn, M., Sahm, F., Harting, I., . . . van den Bent, M. J. (2017). Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*, *377*(20), 1954-1963. doi:10.1056/NEJMoa1707358
- Wick W. et al. (2021). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Retrieved from https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/07/030099_LL_Gliome_2021_final.pdf
- Wirsching, H. G., Weiss, T., Roth, P., & Weller, M. (2018). Grundlagen zur Diagnose und Therapie von Gliomen. *Der Nervenarzt*, *89*(6), 692-698. doi:10.1007/s00115-018-0519-z

DANKSAGUNG

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber Frau Prof. Dr. med. Stephanie Combs ausdrücken, die es mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, TU München, zu schreiben. Durch sie wurde mir nicht nur das Thema überlassen, sondern sie hat mir auch die Möglichkeit gegeben, die Promotion unter ihrer Leitung durchzuführen. Ein besonderer Dank gilt meiner Mentorin Frau Dr. Kerstin Eitz. Ihre unermüdliche Unterstützung und Hilfe in allen Fragen, die bei der Bearbeitung meines Themas auftraten, haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Sie hat mich während der gesamten Arbeit begleitet und selbst an späten Abenden noch auf meine E-Mails geantwortet. Ohne Ihre Anleitung und Ihr Vertrauen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dankbar bin ich auch all den Ärzten, Physikern und anderen Mitarbeitern der radioonkologischen Abteilung, die mir mit ihrem technischen und klinischen Wissen oft unterstützend zur Seite standen, obwohl sie hier nicht namentlich aufgeführt wurden.

Ich möchte auch David Aschenbrücker, Stefanie Gschossmann und Johannes Herrmann namentlich danken. Ihre Unterstützung bei der Datenauswertung sowie das ausführliche Korrekturlesen meiner Arbeit waren von unschätzbarem Wert.

Schließlich danke ich meinem Partner Andreas Habenbacher und meiner Familie, die mir während dieser Zeit zur Seite standen und mich durch Höhen und Tiefen begleitet haben. Ihre unermüdliche Unterstützung hat mir geholfen, durchzuhalten und meine Arbeit erfolgreich abzuschließen.