

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Aus der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums Schwabing
der Städtischen Klinikum München GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität
München**

Lokale Therapie von Glioblastom - Rezidiven: Das GliaSite® - Radiation Therapy System

Behandlungsergebnisse der ersten 27 europaweit behandelten Patienten

Barbara Elisabeth Bichler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. B. Meyer
2. Priv.-Doz. Dr. H.C.-W.E. Geinitz

Die Dissertation wurde am 05.01.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie primärer Hirntumoren	2
1.2	Klassifikationssysteme	4
1.3	Neuroepitheliale Tumoren	5
1.3.1	Gliome	5
1.3.2	Biologie des Glioblastoma multiforme	5
1.3.2.1	Pathologie	5
1.3.2.2	Genetik	7
1.3.2.3	Invasivität und Metastasierung	8
1.4	Klinische Charakterisierung des Glioblastoma multiforme	9
1.5	Neuroradiologische Diagnostik	10
1.6	Therapieverfahren	11
1.6.1	Symptomatische Therapie	11
1.6.2	Neurochirurgie	12
1.6.3	Strahlentherapie	14
1.6.4	Chemotherapie	15
1.6.4.1	Prinzipien der systemischen Chemotherapie intrakranieller Tumoren	15
1.6.4.2	Chemotherapie in der Primärtherapie	16
1.7	Radiologische Verlaufskontrolle	16
1.8	Rezidivtherapie bei Gliomen	17
1.8.1	Allgemeines	17
1.8.2	Rezidivoperation	18
1.8.3	Strahlentherapie im Rezidiv	18
1.8.3.1	Brachytherapie	19
1.8.3.2	Stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie)	21
1.8.3.3	Stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie	22
1.8.3.3.1	Stereotaktisch hypofraktionierte Radiotherapie	22
1.8.3.3.2	Stereotaktisch konventionell fraktionierte Radiotherapie	23
1.8.3.3.3	Intensitätsmodulierte Radiotherapie	25
1.8.3.3.4	Intraoperative Radiotherapie	25
1.8.4	Chemotherapie im Rezidiv	26
1.9	Experimentelle Therapieverfahren	27
1.10	Lebensqualität	28
1.11	Mortalität und Prognose	30

2	Problem, Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	31
3	Material und Methode.....	32
3.1	Analysezeitraum	32
3.2	Beschreibung des Gliasite®-RTS	32
3.2.1	Behandlungsablauf	34
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.4	Beschreibung der statistischen Methoden	39
3.5	Patientenkollektiv	40
3.5.1	Histologie	40
3.5.2	Statistisch analysiertes Patientenkollektiv	40
3.5.2.1	Geschlechterverteilung	40
3.5.2.2	Alter	40
3.5.2.3	Tumorlokalisation	41
3.5.2.4	Vorbehandlung	41
3.5.2.4.1	Operation und Rezidiv-Operation	41
3.5.2.4.2	Adjuvante Therapie nach Erstoperation	41
3.5.2.4.2.1	Bestrahlung	41
3.5.2.4.2.2	Chemotherapie	41
3.5.2.5	Karnofsky-Performance-Status (KPS)	42
3.5.2.6	Zeitspanne zwischen Diagnose und Therapie mit Gliasite®-RTS	43
3.5.2.7	Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Gliasite®-RTS-Implantation	43
3.5.3	Behandlungsparameter	44
3.5.4	Adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der brachytherapeutischen Bestrahlung durch das Gliasite®-RTS	45
3.5.5	Bildgebende Verlaufskontrolle nach Therapie mit dem Gliasite®-RTS	45
4	Ergebnisse.....	46
4.1	Follow-up nach Abschluss der Therapie mit dem Gliasite®-RTS	46
4.2	6-months progression-free survival (6PFS)	47
4.3	Time to progression (in Monaten)	48
4.4	Time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des Gliasite®-RTS	48
4.5	Time to progression (in Wochen) bei Überlebenden und Verstorbenen und ihre Auswirkung auf die Mortalität	50
4.6	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des Gliasite®-RTS	51
4.7	1-Jahres-Überlebensrate nach Therapie mit Gliasite®-RTS	53
4.8	Mortalität	54

4.8.1	Gesamtüberleben	54
4.8.2	Überleben nach Therapie mit GliaSite®-RTS	55
4.8.3	Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht	56
4.8.4	Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	58
4.8.5	Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung	59
4.8.5.1	Großhirnhemisphäre	59
4.8.5.2	Hirnlappen	60
4.8.6	Mortalität nach Therapie mit GliaSite®-RTS in Abhängigkeit in von der Vorbehandlung vor GliaSite®-RTS	61
4.8.7	Mortalität nach Therapie mit GliaSite®-RTS in Abhängigkeit vom präoperativen KPS	61
4.8.8	Mortalität in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie nach Therapie mit GliaSite®-RTS	61
4.9	Vergleich: Überlebenszeit nach Rezidivoperation mit vs. ohne Therapie mit GliaSite®-RTS	62
4.10	Unerwünschte Nebenwirkungen	64
4.11	Kasuistiken	65
4.11.1	Patientin A	65
4.11.2	Patientin B	65
4.11.3	Patientin C	66
5	Diskussion.....	67
5.1	Geschlechterverteilung	67
5.2	Altersverteilung	67
5.3	6-months progression-free survival (6PFS)	67
5.4	Time to progression	68
5.5	Time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliaSite®-RTS	68
5.6	Time to progression bei Überlebenden und Verstorbenen	69
5.7	Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliaSite®-RTS	69
5.8	1-Jahres-Überlebensrate nach Therapie mit GliaSite®-RTS	70
5.9	Gesamtüberleben seit Erstdiagnose	70
5.10	Überlebenszeit nach Therapie mit GliaSite®-RTS	70
5.11	Mortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	72
5.12	Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung (Großhirnhemisphäre und Großhirnlappen)	72
5.13	Mortalität in Abhängigkeit von der Vorbehandlung vor Therapie mit dem GliaSite®-RTS	73
5.14	Mortalität nach Therapie mit dem GliaSite®-RTS in Abhängigkeit vom präoperativen KPS	73

5.15	Auswirkung der Zeitspanne (<1Jahr/≥1Jahr) zwischen Erstdiagnose und Therapie mit dem GliSite®-RTS auf die Mortalität	74
5.16	Mortalität in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie nach brachytherapeutischer Bestrahlung mit GliSite®-RTS	75
5.17	Unerwünschte Nebenwirkungen	75
5.18	Fazit	76
6	Zusammenfassung.....	77
7	Literaturverzeichnis.....	78
8	Danksagung.....	90
9	Curriculum vitae.....	91

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Schemazeichnung eines Gliasite®-RTS
- Abb. 2 Fotografie eines Gliasite®-RTS
- Abb. 3 Querschnitt durch den Katheterschaft eines Gliasite®-RTS
- Abb. 4 Schemazeichnung eines Gliasite®-RTS in situ
- Abb. 5A,B Intraoperative Fotoaufnahmen eines in der Tumorköhle platzierten Gliasite®-Ballons
- Abb. 6 Balkendiagramm zur Veranschaulichung der prozentualen Verteilung des KPS präoperativ
- Abb. 7 Balkendiagramm zur Veranschaulichung der prozentualen Verteilung der unterschiedlichen Ausmaße der Tumoresektion
- Abb. 8 Verlaufsbildgebung einer 49-jährigen Patientin
A Rezidiv präoperativ
B unmittelbare postoperative Bildgebung
C Verlaufsbildgebung nach 2 Monaten
D Verlaufsbildgebung nach 4 Monaten
- Abb. 9 progression free survival nach Behandlung mit dem Gliasite®-RTS (3,6,9,12 Monate nach Abschluss der Behandlung)
- Abb. 10 time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des Gliasite®-RTS
- Abb. 11 Vergleich der time to progression bei Überlebenden und Verstorbenen
- Abb. 12 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben
- Abb. 13 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach Gliasite®-Brachytherapie
- Abb. 14 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aufgeteilt nach Geschlecht
- Abb. 15 Alter bei Tumorerstdiagnose und seine Auswirkung auf das Gesamtüberleben
- Abb. 16 Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit nach Rezidivoperation mit Gliasite®-RTS vs. ohne Gliasite®-RTS

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Häufigkeitsverteilung klinischer Symptome bei Hirntumordiagnose
Tab. 2	Nebenwirkungen der Strahlentherapie
Tab.3	Brachytherapie bei Gliomrezidiven
Tab 4	Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Gliomrezidiven
Tab 5	Stereotaktische hypofraktionierte Bestrahlung
Tab 6	Stereotaktische konventionell fraktionierte Bestrahlung
Tab 7	IMRT bei Gliomrezidiven
Tab. 8	Übersicht etablierter Chemotherapiestrategien in der Rezidivtherapie
Tab. 9	Experimentelle Therapiestrategien in der Rezidivsituation
Tab. 10	Karnofsky Performance Score
Tab. 11	Iotrex®-Kalkulationstabelle
Tab. 12	Gruppierung des Patientenkollektivs anhand des KPS
Tab. 13	GliaSite®-RTS Behandlungsparameter
Tab. 14	6-months progression free survival (6-PFS)
Tab. 15	Mittelwert und Median der time to progression
Tab. 16a,b,c	Berechnungen zur time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation
Tab. 17	time to progression und ihre Auswirkung auf die Mortalität
Tab. 18a,b,c	Berechnungen zur Überlebenszeit nach GliaSite®-Therapie in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation
Tab. 19	1-Jahres-Überlebensrate nach GliaSite®-Therapie
Tab. 20	Mittelwert und Median der Gesamtüberlebenszeit
Tab. 21	Mittelwert und Median für das Überleben nach GliaSite®-Therapie
Tab. 22a,b,c	Berechnungen zur Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht
Tab. 23	Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Tumordiagnose
Tab. 24a,b	Berechnungen zur Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung (Großhirnhemisphäre)
Tab. 25a,b	Berechnungen zur Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung (Hirnlappen)
Tab. 26a,b,c	Berechnungen zur Überlebenszeit nach Rezidivoperation ohne vs. mit brachytherapeutischer GliaSite®-Therapie

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACNU	Nimustin
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ARA-C	Arabinosylcytosin
BCNU	Carmustin
Bq	Becquerel, SI-Einheit der Aktivität eines radioaktiven Stoffes
bzw.	beziehungsweise
CCNU	Lomustin
cCT	craniale Computertomographie
CED	convection enhanced delivery
cGy/hr	SI-Einheit der Dosisleistung
Ci	Curie, Formelzeichen der Aktivität eines radioaktiven Stoffes
cm	Zentimeter
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
et al.	et alii, et aliae oder et alia; bedeutet „und andere“
etc.	et cetera; bedeutet „und so weiter“
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose
GBM	Glioblastoma multiforme
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
Gy	Gray, SI-Maßeinheit der Energiedosis
h	Stunde
¹²⁵ I	¹²⁵ Iod
i.v.	intravenös
keV	physikalische Einheit für Kilo-Elektronenvolt
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
L	large
M	medium
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PCV	Polychemotherapie (Procarbazin+CCNU+Vincristin)
PTEN-Gen	protein phosphatase and tensin homolog located on chromosome ten; humanes Tumorsuppressorgen
RT	Radiotherapie
RTS	Radiation Therapy System
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VM26	Teniposid
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Glioblastome gelten trotz jahrzehntelanger Bemühungen von Forschern und Klinikern weltweit noch immer als unheilbare Tumore.

Die Heterogenität dieser Tumore, ihr infiltrierendes Wachstum, die Empfindlichkeit des umgebenden normalen Hirngewebes mit seiner geringen Regenerationsfähigkeit und die selektiv durchlässige Bluthirnschranke bestimmen die therapeutischen Schwierigkeiten.

Glioblastome widersetzen sich allen bekannten Behandlungsschemata. Zentrales Problem stellen Rezidive dar, die in 75-90% der Fälle innerhalb von 2cm zum Resektionsrand entstehen (Lee S.W. et al., 1999; Sneed P.K. et al., 1994; Wallner K.E. et al., 1989).

Als Ursache der Rezidivtumoren werden kleinste Tumorreste in der Tumorrandregion oder in die Umgebung des Tumors migrierte Tumorzellen angesehen, die im Rahmen einer mikrochirurgischen Resektion meist nicht zu entfernen sind.

Im Jahre 2001 wurde in Deutschland mit dem GliaSite®-Radiation Therapy System ein weiteres brachytherapeutisches Verfahren zur Bestrahlung von Glioblastomrezidiven zugelassen.

Vorliegende Arbeit möchte das GliaSite®-Radiation Therapy System und die Therapieergebnisse der europaweit ersten 27 Patienten vorstellen, die in der Klinik für Neurochirurgie des Städtischen Klinikums Schwabing damit behandelt wurden. Die Arbeit beschreibt darüber hinaus Krankengeschichten und Therapieerfolge von drei Patienten mit Rezidivgliom WHO Grad III.

Zur Einführung in die Thematik seien zunächst Pathologie, Diagnostik und Therapie des Glioblastoma multiforme und therapeutische Optionen in der Rezidivsituation erläutert.

1.1 Epidemiologie primärer Hirntumoren

Unter primären Hirntumoren versteht man Hirntumoren, die aus den Nervenzellen des Gehirns hervorgehen, sowie Tumoren der Glia, der Hirnhäute, der Hirngefäße und des Plexus choroideus. Außerdem gehören in diese Gruppe die primär im ZNS entstehenden Lymphome und die Hypophysentumoren.

Die Häufigkeit primärer Hirntumoren in Europa und den U.S.A. wird je nach Quelle (Becker N. und Wahrendorf J., 1997; Smith-Rooker, J.L. et al., 1992) mit durchschnittlich etwa 5-8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr beziffert. In der größten Datensammlung über die Inzidenz primärer Hirntumoren in den U.S.A. (CBTRUS, 2004) liegt die Zahl der Neuerkrankungen sogar bei 14,1:100.000 Einwohnern pro Jahr.

Betrachtet man die Daten einzelner Länder oder bestimmter ethnischer oder Altersgruppen genauer, so fällt auf, dass es erhebliche Abweichungen von diesen Mittelwerten gibt. So war 1996 beispielsweise die Inzidenz der Hirntumoren in Schweden und Griechenland etwa um 50% höher als in der Bundesrepublik Deutschland. Verglichen mit Frankreich und den Niederlanden war die altersbereinigte Rate bei Männern doppelt und bei Frauen in etwa dreimal so hoch. Die Daten der BRD liegen leicht über dem gesamteuropäischen Durchschnitt (International Agency for Research on Cancer, 2009).

Während viele Länder in den vergangenen Jahrzehnten einen deutlichen Anstieg an Hirntumoren vermeldeten, hat Schweden bereits seit den 1970er Jahren eine hohe Inzidenz von 12:100.000 Einwohnern (Smith-Rooker J.L. et al., 1992; Ahlbom A. et al., 1989; Froman C. et al., 1970).

Shugg D. et al., 1994 untersuchten die Häufigkeit von Hirntumoren in Australien von 1978-1992. In diesem Zeitraum beobachteten sie einen Anstieg der GBM-Neuerkrankungen bei den über 75-jährigen Männern von $3/10^5$ auf $8/10^5$ und von $1/10^5$ auf $3,4/10^5$ bei den Frauen gleichen Alters.

Ähnliche Daten gibt es aus den U.S.A., allerdings nur bei weißen Amerikanern (Davis D.L. et al., 1988). Offenbar treten bei Dunkelhäutigen Hirntumoren seltener auf (Froman C. et al., 1970). Altersbereinigte Häufigkeiten in Georgia ergaben ein Verhältnis von 2,3:1 zwischen Weiß und Schwarz (McLendon R.E. et al., 1985). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine Studie über die Häufigkeit von Hirntumoren bei verschiedenen ethnischen Gruppen in San Francisco: bei Japanern und Farbigen lag die Erkrankungsrate nur etwa halb so hoch wie bei Weißen gleichen Alters. Gegenüber in Japan lebenden Japanern war die der Japanischstämmigen in den U.S.A. allerdings verdoppelt (Shugg D. et al., 1994). In Südafrika entstand eine der wenigen Arbeiten, in der nicht nur die Summe der Hirntumoren, sondern auch einzelne Tumorarten verglichen werden (Froman C. et al., 1970). Die bei Weißen mit Abstand häufigste Tumorgruppe der Gliome kam bei Farbigen nur auf Platz zwei. Meningeome mit 3-4 pro 1 Million farbiger Einwohner waren am häufigsten.

Auch bei Mexikanern sind Gliome deutlich seltener als beim weißen Durchschnitt. Sie machen etwa ein Drittel und GBMs nur 9% aller ZNS-Tumoren aus (Lopez-Gonzalez M.A. et al., 2000). Die regionalen Unterschiede in der Inzidenzrate deuten darauf hin, dass bei der Entstehung von Hirntumoren insbesondere auch ethnische und genetische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen.

Hirntumoren gehören zu den Krebserkrankungen, die leider auch Kinder betreffen. Nach den Leukämien stehen sie mit 20-25% beziehungsweise 2,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder pro Jahr an zweiter Stelle der Neoplasien im Kindesalter. Unter den soliden Tumoren sind sie sogar die häufigsten (Becker N. und Wahrendorf J., 1997). Anders als beim Erwachsenen spielen maligne Gliome und vor allem GBMs (2,5%) keine große Rolle. Es überwiegen die therapeutisch leichter fassbaren Medulloblastome und Ependymome (Duffner P.K. et al., 1996).

Aufgrund ihrer hohen Mortalitätsrate erscheint es sinnvoll sich neben der Entwicklung immer neuer und komplexerer Therapieschemata auch auf die Suche nach potentiellen Risikofaktoren für die Entstehung von ZNS-Tumoren zu begeben.

In den meisten Fällen ist die Ursache unbekannt und nur wenige Tumoren gelten als angeboren oder vererbbar.

In vielen Ländern beobachtete man in den vergangenen Jahrzehnten eine Zunahme an Hirntumoren. Diese lässt sich jedoch nur bedingt mit verbesserter Diagnostik und Dokumentationsqualität erklären. Vielmehr zeigt sich ein Trend, der schon vor Einführung der Computertomographie einsetzte und weiter anhält (Davis L.D. et al., 1988). Da die Zunahme vor allem auf einen Anstieg von Gliomen und GBMs bei älteren Menschen zurück geht, dürfte ein ursächlicher Zusammenhang darin gesehen werden, dass die betroffenen Personen in der Zeit, als Umwelt- und Arbeitsschutzaufgaben noch geringer waren, mehr Karzinogenen ausgesetzt waren (Davis L.D. et al., 1988). Pflanzenschutzmittel, Blei und andere Schwermetalle, Nitrosamine, Vinylchlorid, elektromagnetische Strahlung und onkogene Viren stehen in Verdacht Hirntumoren auszulösen (Smith-Rooker J.L. et al., 1992; Jensen N.K. et al., 1980; Zhen H.N. et al., 1999; Del Valle L. et al., 2000). Eine Risikoerhöhung durch Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern kann nicht sicher ausgeschlossen werden, aber auch genauso wenig belegt werden (Weintraub M.I., 1994; Savitz D.A. und Loomis D.P., 1995; Kheifets L.I. et al., 1999; Floderus B. et al., 1999). Ein erhöhtes Risiko für Hirntumoren scheint für Bauern, Zahnärzte und Arbeiter in der Kunststoff- sowie Gummi- und Schwerindustrie zu existieren (Kleihues P. et al., 1994).

Der einzige Risikofaktor, der bislang mit Sicherheit identifiziert werden konnte, ist die therapeutische Schädelbestrahlung. Anhand umfassender Studien konnte aufgezeigt werden, dass bei Kindern und Jugendlichen, die am Kopf bestrahlt wurden, die Inzidenz für maligne Hirntumoren erhöht ist (Brüstle O. et al., 1992).

1.2 Klassifikationssysteme

Es existiert eine Reihe von Klassifikationssystemen für Hirntumoren, z.B. eine Einordnung nach dem Alter des Patienten bei Tumorerkrankung (Giannini C. und Scheithauer B.W., 1997), nach der Lokalisation des Tumors (Bucy P.C. und Thieman P.W., 1968; Jansen O., 1998), oder aber nach der Histopathologie (Kleihues P. et al., 1993; Ringertz N., 1950; Kernohan J.W. et al., 1949; Bailey P. und Cushing H., 1930; Zülch K.J., 1980; Daumas-Duport C. et al., 1988). Für jedes Ordnungsprinzip finden sich gute Gründe. Handelt es sich beim Erwachsenen bei primären intrakraniellen Tumoren meistens um mittel- bis hochgradige Gliome (50-90%), so finden sich bei Kindern ganz überwiegend nieder- bis mittelgradige Gliome (50-60%), Medulloblastome (10-20%) und Ependymome (5-10%) (Levin V.A. et al., 1997). Aus der Lage des Tumors lässt sich nicht nur die Operabilität beurteilen, sondern in erster Näherung auch Rückschlüsse auf die Tumorentität ziehen. Medulloblastome wachsen ganz überwiegend im Kleinhirn, Meningeome hingegen leiten sich von arachnoidalen Deckzellen ab und finden sich daher im Bereich der Meningen.

In der neuroonkologischen Praxis hat sich die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems nach Kleihues und Cavane, 2000 bewährt. Diese teilt die Tumoren des ZNS in die Malignitätsgrade I, II, III und IV ein, wobei sich diese histologische Einteilung auf folgende Kriterien stützt:

- Differenzierungsmerkmale der Tumorzellen
- Zell- und Kernpolymorphie
- Zelldichte
- Mitoserate bzw. Proliferationsaktivität
- Endothelproliferation
- Tumorgewebsnekrosen

Der WHO-Grad I entspricht einem hochdifferenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und guter Prognose, während ein wenig differenzierter Tumor mit hohem Proliferationspotential und sehr ungünstiger Prognose der Kategorie IV zuzuordnen ist.

Dieses biologisch-anatomisch orientierte Klassifikationssystem erlaubt also Aussagen zum Wachstumsverhalten des Tumors, aus der sich Prognosen für eine Therapie oder die Überlebenschancen des Patienten ableiten lassen.

1.3 Neuroepitheliale Tumoren

Unter den primären Hirntumoren bilden die neuroepithelialen Tumoren die größte Gruppe. Zu ihnen zählen laut WHO-Klassifikation je nach zyto-genetischer Herkunft:

- Astrozytäre Tumoren
- Oligodendrogliale Tumoren
- Ependymale Tumoren
- Mischgliome
- Choroidplexus-Tumoren
- Neuroepitheliale Tumoren unklaren Ursprungs
- Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren
- Pinealistumoren
- Embryonale Tumoren

1.3.1 Gliome

Die häufigsten neuroepithelialen Tumoren sind die astrozytären Tumoren. Zusammen mit den Oligodendroglionen, den Ependymomen und Mischgliomen bilden sie die große Gruppe der Gliome und machen 42% aller primären Hirntumoren aus (CBTRUS, 2004).

Es wird unterschieden in niedrig-maligne Gliome und maligne Gliome, wobei Ependymome gesondert betrachtet werden.

Bei Astrozytomen, Oligodendroglionen und oligoastrozytären Mischgliomen (WHO I und II) handelt es sich um niedrig-maligne Gliome. Die Gruppe der malignen Gliome besteht aus dem Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV), anaplastischen Astrozytomen, Oligodendroglionen und Oligoastrozytomen.

Etwa ein Drittel der primären Hirntumoren sind maligne Gliome (CBTRUS, 2004), wobei das Glioblastom der weitaus häufigste Tumor in der Gruppe der Gliome ist. Sein Anteil an dieser Gruppe beträgt 75% (CBTRUS, 2004). In klinischen Studien zu malignen Gliomen finden sich meist zu 80% Glioblastome und zu 20% anaplastische Gliome (Weller M. und Wick W., 2003).

1.3.2 Biologie des Glioblastoma multiforme

1.3.2.1 Pathologie

Das Glioblastoma multiforme ist ein gering differenzierter, astrozytärer Tumor Grad IV (gemäß WHO). Der Hirntumor tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Mahaley M.S. Jr. et al., 1989). Der Tumor tritt überwiegend im fortgeschrittenen Alter auf. Das Häufigkeitsmaximum liegt bei den 45- bis 60-jährigen

(Kleihues P. et al., 1995). GBMs bevorzugen die frontale Hemisphäre, gefolgt von temporalen und parietalen Lagen. Der Okzipitallappen ist in nur etwa 5% betroffen (Simpson J.R. et al., 1993; Jubelirer S.J., 1996; Kleihues P. et al., 1994). Zentral gelegene Glioblastome sind etwa dreimal häufiger als oberflächlich lokalisierte (Wüllenweber R. und Wassmann H., 1992). In 4 bis 16,3% treten Glioblastome multifokal auf (Moertel C.G. 1961, Batzdorf U. und Malamud N., 1963). Infratentoriell tritt das Glioblastom nur sporadisch auf. Weltweit sind nur wenige Dutzend GBM im Kleinhirn beschrieben worden, wobei man davon ausgeht, dass deren Entstehung ursächlich mit zum Teil Jahrzehnte zuvor radiotherapierten Malignomen in Verbindung gebracht werden kann (Aziz T.Z. und Stoddart M., 1990; Wisoff H.S. und Llena J.F., 1989).

Makroskopisch bietet das Glioblastoma multiforme ein typisches buntes Bild mit Nekrosen und Einblutungen. Das Tumorgewebe, insbesondere die Nekrose, ist weicher als das umgebende Hirnparenchym. Täuscht der Tumor makroskopisch oft eine gute Abgrenzbarkeit des Tumors vor, so wächst er doch histologisch infiltrativ und diffus in das angrenzende Hirngewebe. Die Nekrose ist ein wesentliches, wenn auch nicht ganz unumstrittenes Merkmal für die histologische Diagnose. (Alvord E.C. Jr., 1992; Burger P.C. et al., 1985; Nelson J.S. et al., 1983). Die Tumormasse kann ganz überwiegend aus Nekrose bestehen. Diese ist Zeichen für die ungenügende Blutversorgung des rasch wachsenden Zellverbandes. Neben der Nekrose finden sich vor allem aber auch neuere Blutgefäße, wodurch der Tumor der Unterversorgung entgegen zu wirken versucht. Besonders wichtig ist es aber auch vitale Tumorzellen im Präparat zu identifizieren, um den Tumor als GBM einordnen zu können. Die Nekrose an sich oder alleine ist kein sicherer Hinweis auf hohe Malignität. Innerhalb des Tumors können Zysten und Verkalkungen auftreten. Diese werden von manchen Autoren als prognostisch günstiges Kriterium gewertet (Taveras J.M. et al., 1962).

Typisch ist die Ausbreitung entlang von Myelinscheiden. Deshalb werden insbesondere Capsula interna, Fornix, die Commissura anterior und auch die Sehbahn vom Tumor infiltriert (Kleihues P. et al., 1995). Häufig kommt es zu einer Mittellinienüberschreitung durch Infiltration des Balkens (Corpus callosum). Aufgrund ihrer Symmetrie werden die resultierenden Tumore als Schmetterlingsgliome bezeichnet. Sie machen allerdings weniger als 10% aller Glioblastome aus. Mikroskopisch betrachtet zeigen Glioblastome eine Art Leopardfellmuster, in dem sich Mikrovaskularisation, Pseudopalisaden und pleomorphe Kerne abwechseln. Das zytologische Bild ist hochvariabel. Neben vielzelligen Riesenzellen mit viel eosinophilem Zytoplasma kommen auch kleine Zellen mit einem hohen Kern-Zytoplasma-Verhältnis vor. Die Zahl der mitotisch aktiven Zellen ist erhöht und kann bis zu 25% betragen (Karamitopoulou E. et al., 1994).

Histopathologisch werden neben dem klassischen Glioblastom Varianten mit einem Riesenzell-Anteil oder einer gliosarkomatösen Komponente unterschieden. Bei Riesenzell-Glioblastomen (weniger als 5% aller Glioblastome) wird das Bild von bizarren, ein- und mehrkernigen, übergroßen Zellen bestimmt. Im Fall des Gliosarkoms (ca. 2% aller Glioblastome) dominieren derbe Faserzüge. Bei Glioblastomen mit einem Riesenzellanteil oder einer oligodendroglialen Komponente zeigt sich im Allgemeinen oftmals ein günstigerer klinischer Verlauf (Margetts J.C. und Kalyan-Raman U.P., 1989). Bei den Glioblastomen mit oligodendroglialen Anteilen führt man dies vor allem auf ein besseres Ansprechen von Chemotherapeutika zurück (Shinojima N. et al., 2004; Vordermark D. et al., 2006). Gliosarkome verhalten sich klinisch im Wesentlichen wie primäre (de novo) Glioblastome (siehe 1.3.2.2).

1.3.2.2 Genetik

Die meisten Glioblastome (95%) entstehen sporadisch. Maligne Gliome werden aber auch auffällig häufig in Familien mit einer erhöhten Inzidenz für maligne Erkrankungen wie Brustkrebs, Weichteilsarkomen und Leukämien (Li-Fraumeni-Syndrom), sowie in Verbindung mit Kolonkarzinomen beobachtet (Turcot-Syndrom) (Lynch H.T. et al., 1973; Li F.P. und Fraumeni J.F. Jr., 1982). Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik führten dazu, dass in den letzten Jahren zahlreiche tumorrelevante Genloci identifiziert werden konnten, die Einblicke in die Entstehung von Hirntumoren ermöglichen.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit chromosomaler Aberrationen und dem Grading von Hirntumoren nachgewiesen werden (Bigner S.H. et al., 1988): so sind niedrig maligne Astrozytome selten, anaplastische Astrozytome in unterschiedlicher Häufigkeit und Glioblastome relativ häufig mit genetischen Anomalien assoziiert (Bigner S.H. et al., 1990). Die genetischen Veränderungen bei Glioblastomen sind äusserst heterogen: die Genetik der GBMs ist insgesamt komplex mit einer Reihe von Punktmutationen, Deletionen und Amplifikationen, die zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen. Veränderungen werden an allen inklusive der Geschlechtschromosomen beobachtet (Heim S. et al., 1989; Hecht B.K. et al., 1995; van de Kleft E., 1997).

Tierversuche konnten das Zusammenspiel mehrerer genetischer Defekte im Sinne einer Entstehungskaskade belegen (Weissenberger J. et al., 1997).

Nach neueren Untersuchungen sind zwei verschiedene pathogenetische Wege der Gliomentstehung identifiziert, die mit unterschiedlichen chromosomalen Veränderungen assoziiert sind: Primäre (De-novo-) Glioblastome, die beim Erstauftreten bereits als Grad-IV-Tumor eingestuft werden und sich eher bei älteren Menschen finden, entstehen in zunächst normalem Hirngewebe durch eine maligne Transformation reifer Gliazellen. Bei diesen

Glioblastomen wird ein stufenweiser Verlust von Tumorsuppressorgenen auf den Chromosomen 10, 17 und 19 nachgewiesen (Bigner S.H. et al., 1984). Darüber hinaus sind primäre Glioblastome zytogenetisch durch eine Polysomie des Chromosoms 7, sowie molekulargenetisch durch eine Amplifikation des EGFR-Gens und eine Deletion des PTEN-Gens charakterisiert (Kleihues P. et al., 1999).

Sekundäre Glioblastome, die häufiger bei jüngeren Patienten vorkommen, entwickeln sich aus zunächst niedrig malignen Gliomen durch eine progressive Anaplasie von Tumorzellen (Tumorprogressionsmodell) (James C.D. et al., 1988; Tohma Y. et al., 1998). Diese Theorie wird durch die Befunde von Serienbiopsien aus Rezidivtumoren primär niedrig maligner Gliome unterstützt, die eine zunehmende Entdifferenzierung der Tumorzellen zeigen (Müller W. et al., 1977). Sekundäre Glioblastome weisen vor allem Mutationen des TP53-Gens auf (Kleihues P. et al., 1999).

Der Anteil primärer Glioblastome beläuft sich auf rund 95%, in etwa 5% sind sekundäre Glioblastome.

Bisher ist es nicht gelungen eine prognostisch und therapeutisch relevante Subklassifikation astrozytärer Tumoren anhand spezifischer genetischer Veränderungen zu identifizieren (Henn W. und Urbschat S., 1998). Für Glioblastome konnte jedoch ein prädiktiver molekularer Marker etabliert werden: Patienten, deren Tumoren eine MGMT-Promotormethylierung aufweisen, sprechen wesentlich besser auf eine Radiochemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) an (Hegi M.E. et al., 2005).

1.3.2.3 Invasivität und Metastasierung

Astrozytome zeigen schon ab WHO Grad II invasives Wachstum. Trotz des infiltrierenden Wachstums kommt es, zumindest in der Frühphase, nur selten zur Ausbreitung in den Liquorraum (Kleihues P. et al., 1995). Viel häufiger findet sich eine Anreicherung entlang natürlicher Barrieren, wie beispielsweise der Pia mater. In etwa 5% ist bereits bei Diagnosestellung eine leptomeningeale Beteiligung nachweisbar (Chang C.H. et al., 1983).

Nach operativen Eingriffen nimmt der Befall der weichen Hirnhäute zu und auch Einbrüche in das Ventrikelsystem mehren sich (Takamura Y. et al., 1994).

Das Vordringen von Tumorzellen in extraneurale Gewebe und Organe gilt als Rarität (Bailey P. und Cushing H., 1930). Die Tatsache, dass cerebrale Tumoren nur in seltenen Fällen außerhalb des ZNS streuen, dürfte vor allem auf das Fehlen cerebraler Lymphwege zurückgeführt werden. Cerebrale Venen werden durch eingedrungene Tumorzellen rasch verschlossen und stellen dadurch eine Art Barriere für eine weitere hämatogene Ausbreitung dar (Pasquier B. et al., 1980; Vural G. et al., 1996). Zu berücksichtigen sein dürfte allerdings auch, dass die kurze Krankheitsdauer im Falle eines Glioblastoma multiforme wesentlich mit dafür verantwortlich sein dürfte, dass Metastasen im Körper zu Lebzeiten nicht symptomatisch werden.

1.4 Klinische Charakterisierung des Glioblastoma multiforme

Die klinische Symptomatik ist nicht spezifisch und entwickelt sich meistens innerhalb weniger Monate. (Kleihues P. et al., 1995; Scott J.N. et al., 1998; Yamada S. et al., 1998). Die Patienten haben aufgrund des schnellen Tumorwachstums in der Regel eine kurze Anamnese von 6 Monaten oder weniger (Frankel S.A. und German W.J., 1958).

Patienten mit Hirntumoren fallen in der Regel durch Kopfschmerzen (71%), Krampfanfälle (54%) sowie durch Hirnleistungs- und Persönlichkeitsstörungen (52%) auf. Häufig finden sich auch Papillenödeme, Vigilanz- und vegetative Störungen (siehe Tabelle 1).

Tumorinfiltration mit Gefäßverschlüssen oder Blutungen äussern sich in apoplektiformen Verläufen sowie neurologischen Defiziten und werden bei mehr als 17% der Patienten beobachtet (McKeran R.O. und Thomas D.G.T., 1980).

Tab. 1: Häufigkeitsverteilung klinischer Symptome bei Diagnosestellung eines Hirntumors
(McKeran R.O. und Thomas D.G.T., 1980)

Symptom	Häufigkeit (%)
Kopfschmerz	71
Epilepsie	54
mentale Veränderungen	52
Papillenödem	52
Hemiparese	43
Erbrechen	32
Dysphasie	27
Bewusstseinsstörung	25
Sehstörung	18
Hemihypästhesie	14
Hirnnervenparese	11

1.5 Neuroradiologische Diagnostik

Die neuroradiologische Bildgebung hat sowohl bei der Diagnosestellung intrazerebraler Tumoren als auch vor allem bei der Einschätzung des Therapieerfolgs einen großen Stellenwert (Mayer T.E. et al., 2007, S.17).

Die Computertomographie gehört heute zur Eingangsdiagnostik bei unklarem Kopfschmerz oder zentralen neurologischen Ausfallserscheinungen und ist im Wesentlichen auf Notfallsituationen beschränkt. Desweiteren kommt die Computertomographie bei fehlender Verfügbarkeit einer Magnetresonanztomographie und bei Kontraindikationen für eine MRT, wie beispielsweise ferromagnetischen Fremdkörpern oder elektronischen, MR-unverträglichen Implantaten zum Einsatz (Mayer T.E. et al., 2007, S.17).

GBMs erscheinen im CT im Allgemeinen als gemischt hypo-hyperdense Strukturen mit irregulären Grenzen. Nach Kontrastmittelanreicherung bleibt das nekrotische Zentrum hypodens. Ein prominenter hyperdenser Ring aus Tumorgewebe kann sich nach aussen hin anschließen. Das oft ausgeprägte perifokale Ödem erscheint wiederum hypodens. Der ringförmige Aufbau erinnert an Hirnmetastasen oder -abszesse, die differentialdiagnostisch auszuschließen sind.

Aufgrund ihres besseren Gewebekontrasts, der freien Wahl der Raumebenen und vielfältig wählbarer Bildparameter stellt die MRT heute vor der CT die bildgebende Modalität der Wahl zur Differentialdiagnose von Hirntumoren dar (Mayer T.E. et al., 2007, S.17).

Die MRT-Untersuchung sollte mindestens eine T2-gewichtete Sequenz, eine native T1-gewichtete Sequenz sowie T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe umfassen. Die Standardschichtführung ist dabei die axiale Schnittebene (Mayer T.E. et al., 2007, S.17). Die Überlegenheit der MRT ergibt sich insbesondere daraus, dass es mit ihr gelingt, geringe pathologische Wasseransammlungen im Hirngewebe zu detektieren noch bevor die Blut-Hirn-Schranke zerstört ist. Beim heranwachsenden GBM sammelt sich Plasmawasser aus zerstörten Zellen vor allem im Extrazellularraum der weißen Substanz. Dieses bestimmt schon zu einem frühen Zeitpunkt den Masseneffekt des Tumors. T2-gewichtete Aufnahmen, auf denen flüssigkeitshaltige Strukturen signalreich erscheinen, sind deshalb für die Diagnose von GBMs besonders aussagekräftig. Durch den Vergleich von T1- und T2-gewichteten Bildern lassen sich die unterschiedlichen Relaxationseffekte als zusätzliche Information nutzen (Moore-Stovall J. und Venkatesh R., 1993). Verwendet man zusätzlich paramagnetisches Gd-DTPA (Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure) als Kontrastmittel, erhält man auch mit der MRT Informationen über den Zustand der Blut-Hirn-Schranke oder die Bildung neuer Gefäße. Während die intakte Blut-Hirn-Barriere undurchlässig ist, erhöht sich im Zuge der Neovaskularisierung des Tumors die Permeabilität für Gd-DTPA. Die Kontrastierung ist damit ein indirekter Indikator für die Tumorangio-genese. Auf T1-Aufnahmen entsteht oft ein charakteristischer, signalverstärkter Tumoring mit

geringer Dämpfung im Kern, die durch die zentrale Nekrose zustande kommt. Auf T2-Bildern werden Ödembereiche und Infiltrationszonen noch deutlicher.

MRT-Aufnahmen von GBMs zeigen regelmäßig größere Tumolvolumina als CT-Bilder (Kelly P.J. et al., 1987; Shapiro W.R. und Shapiro J.R., 1998). Dass diese auch besser mit den tatsächlichen Tumorgrenzen korrelieren, haben mehrere Studien gezeigt (Bindal A.K. et al., 1994; Dean B.L. et al., 1990; Earnest F. et al., 1988; Rees J.H. et al., 1996; Seither R.B. et al., 1995).

Der Nachweis eines Glioms gelingt heutzutage mit einer Sicherheit von 90-95% aufgrund einer kontrastmittelverstärkten CT- oder MRT-Aufnahme (Victor S. et al., 1993; Moore-Stovall J. et al und Venkatesh R., 1993). In etwa 80% ist es möglich, nicht nur den Tumor als solchen zu erkennen, sondern ihn klar von anderen Gliomen zu unterscheiden und als GBM zu identifizieren (Dean B.L. et al., 1990).

In einigen Fällen ist es jedoch durchaus schwierig einen Tumor von einer nicht-tumorösen Läsion zu differenzieren. Hier kann eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Unterscheidung beitragen (Pöpperl G., 2007, S.30).

Da die Aufnahme von Fluor-Deoxyglucose mit dem Differenzierungsgrad von Hirntumoren positiv korreliert, kann eine FDG-PET zum Tumorgrading durchgeführt werden (Pöpperl G., 2007, S. 31).

Zur OP-Planung ist die Darstellung des Tumors in allen drei Raumachsen, beziehungsweise die Verwendung einer dreidimensionalen MR-Sequenz, die zur Neuronavigation verwendet werden kann, empfehlenswert. (Mayer T.E. et al., 2007, S.17).

1.6 Therapieverfahren

Die Therapie maligner Gliome ist Schwerpunkt vieler wissenschaftlicher Arbeiten. Leitlinien, die als Ergebnis der Zusammenarbeit einzelner Zentren und Abteilungen entstehen, versuchen fortwährend die Behandlung der Erkrankung und die Therapieergebnisse zu verbessern.

Bewährt haben sich bisher vor allem chirurgische Maßnahmen, Strahlen- und Chemotherapie.

1.6.1 Symptomatische Therapie

Häufige Komplikation bei Hirntumoren ist die Entwicklung eines Hirnödems. Im Ödembereich kann es zur Störung prinzipiell funktionsfähiger Nervenzellen kommen, wodurch die Lebensqualität des Patienten zusätzlich reduziert wird.

Bei Gliomen nimmt die Ödemneigung mit zunehmender Aggressivität des Tumors zu. Seit den 60er Jahren stellen Kortikosteroide die Hauptsäule der symptomatischen Therapie des Hirnödems dar.

Der antiödematöse Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist nicht im Einzelnen geklärt. Auf pharmakologischer Ebene scheint die Hemmung von Enzymen des Arachidonsäure-Stoffwechsels und auch die Stabilisierung von Lysosomen eine Rolle zu spielen. Kortikosteroide vermindern darüber hinaus die Kapillarpermeabilität und verbessern die Mikrozirkulation im peritumorösen Gewebe (Yamada K. et al., 1989). Der wichtigste Wirkmechanismus besteht darin, dass Kortikosteroide die Bildung von VEGF hemmen. VEGF wird von Gliomzellen produziert. VEGF erfüllt für den Tumor die Aufgabe, neue Blutgefäße für eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu bilden. VEGF ist allerdings auch entscheidend an der Bildung eines Hirnödems beteiligt, weil es das für die Tight Junctions der Blut-Hirnschranke wichtige Molekül Occludin ausschaltet und dadurch die Durchlässigkeit der Gefäße erhöht (Kaal E.C. und Vecht C.J., 2004).

Kortikosteroide kommen insbesondere bei der Therapie eines perifokalen Tumorödems zum Einsatz. Sie sind insbesondere dann indiziert, wenn das Ödem neurologische Ausfälle oder Hirndruckzeichen bedingt.

Darüberhinaus werden sie häufig begleitend zu einer Strahlentherapie eingesetzt. In aller Regel wird Dexamethason gegeben, das sich durch eine starke glukokortikoide Wirkung auszeichnet, jedoch keine mineralokortikoide Wirkung hat.

Angesichts der zahlreichen Nebenwirkungen von Steroiden stellt sich die Frage nach alternativen oder zusätzlichen Medikamenten, durch deren Gabe die Steroiddosis reduziert werden kann.

Für die kurzfristige Therapie eines akuten Hirnödems können Osmodiuretika, wie beispielsweise Mannitol eingesetzt werden. Für eine längerfristige Therapie würde sich auch Glycerin eignen. Der Effekt setzt hier jedoch verzögert ein, so dass es sich nicht für die Akuttherapie eignet (Herrlinger U., 2008).

Eine Ergänzung der Therapie mit Kortikosteroiden besteht in der Gabe von Boswelliasäuren. Streffer J.R. et al., 2001 konnten in einer ersten Studie positive Effekte des Phytotherapeutikums auf das Hirnödem nachweisen.

1.6.2 Neurochirurgie

Die chirurgische Therapie ist aufgrund der Wachstumsform des Tumors limitiert: Glioblastome wachsen in der Regel im tiefen Marklager der Großhirnhemisphären, bevorzugt fronto-temporal. Sie bestehen aus einem nekrotischen Zentrum, welches von einem Areal mit solide-proliferierendem Tumorgewebe umgeben wird. Dieser Bereich wird umrahmt von

einem breiten Saum von Tumorzellen, die das Normalgewebe diffus infiltrieren. Letztendlich ist es nicht möglich intraoperativ mit absoluter Sicherheit gesundes Hirnparenchym von tumorös veränderten Arealen zu unterscheiden.

Der operative Ansatz gehörte bis vor kurzem zu den fortdauernden Kontroversen der chirurgischen Neuroonkologie. Die Studienlage zum Nachweis des therapeutischen Nutzens einer maximalen Zytoreduktion bei malignen Gliomen war nur unzureichend (Metcalf S.E. und Grant R., 2001). In einer randomisierten Studie konnten Vuorinen V. et al. (2003) ein statistisch signifikant verlängertes Überleben ($p=0,035$) der Patienten mit Resektion gegenüber denen mit Biopsie des Tumors aufzeigen. Der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens war jedoch nicht statistisch signifikant.

Kreth F.W. et al., 1999 konnten hingegen für Glioblastompatienten mit offener Resektion gegenüber denen mit stereotaktischer Biopsie, bei gleicher Strategie der postoperativen Strahlentherapie, keinen signifikanten Unterschied im Überleben feststellen.

Viele Studien konnten das Ausmaß der Resektion der Tumormasse als positiven prognostischen Prädiktor für die Überlebenszeit ausmachen (Albert F.K. et al., 1994; Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society, 2003). Für die malignen Gliome (WHO-Grad III und IV) konnte eine prospektiv durchgeführte randomisierte Studie, die in erster Linie den Einsatz des Fluoreszenzfarbstoffes 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) zur intraoperativen Visualisierung des Tumors unter dem Operationsmikroskop untersuchte, einen Überlebensvorteil für solche Patienten zeigen, die im frühen postoperativen Schädel-MRT eine vollständige Tumorresektion aufwiesen (Stummer W. et al., 2006). Damit konnte die Komplettresektion resektabler Tumoren mit höherem Evidenzniveau als Standard definiert werden.

Der Gewinn operativer Radikalität ist insbesondere bei älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund der schlechteren Ausgangsprognose relativiert (Kreth F.W. et al., 1993; Kelly P.J. und Hunt C., 1994).

Ist der Tumor in kritischen Hirnregionen wie dem sensomotorischen Kortex, in den Sprach- und Sehzentren, im Zwischen- oder Stammhirn lokalisiert, ist eine vollständige Entfernung des Tumors oft nicht oder nur teilweise möglich. Die komplette operative Entfernung der Raumforderung wird nur dann angestrebt, wenn dies ohne wesentliches Risiko weiterer neurologischer Defizite möglich zu sein scheint.

Neuronavigation, Stereotaxie und Fluoreszenzdetektion versuchen das Risiko einer durch chirurgische Intervention ausgelösten Funktionseinschränkung möglichst gering zu halten. Weitere Hilfsmittel hierfür wären Sonographie und die intraoperative MRT. In eloquenten Hirnregionen wird nur eine Biopsie zur Diagnosesicherung entnommen. Die akute Druckentlastung durch Beseitigung von Liquorabflussstörungen und Reduktion von Tumormasse sind weitere Ziele eines operativen Eingiffs (Weller M. und Wick W., 2003).

1.6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgt im Anschluss an die Operation oder Biopsie und beginnt normalerweise nach Abschluss der primären Wundheilung innerhalb von sechs Wochen nach dem Eingriff.

Bei malignen Gliomen ist seit Veröffentlichungen der Brain Tumor Study Group (Walker M.D. et al., 1978 und 1980) die externe konventionelle Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 55-60 Gy etabliert. Durch diese Form der Therapie konnte das mediane postoperative Überleben von 4-6 auf ca. 9 Monate verlängert (Fine H.A. et al., 1993) und damit die Prognose signifikant verbessert werden.

Nach der Erkenntnis, dass über 90% der Tumorrezidive maligner Gliome in einem Saum von 2 cm um den ursprünglichen Tumorherd auftreten (Hochberg F.H. und Pruitt A., 1980; Choucair A.K. et al., 1986; Garden A.S. et al., 1991; Liang B.C. et al., 1991) verlies man das frühere Verfahren der nebenwirkungsträchtigen Ganzhirnbestrahlung zugunsten einer kleinvolumigen Teilhirnbestrahlung und bestrahlt nur noch die erweiterte Tumorregion. Unter der erweiterten Tumorregion versteht man den Kontrastmittel aufnehmenden Tumor und 2 cm Umgebung. Bei sehr kleinen Tumoren muss das Bestrahlungsfeld mindestens das Ödem umfassen.

Durch Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen kann das umgebende Gewebe geschont und insgesamt eine höhere Behandlungsdosis erzielt werden.

Die Gesamtdosis von 55-60 Gy wird in Einzelfractionen von 1,8-2,0 Gy appliziert. Die Therapie wird an 5 Tagen pro Woche durchgeführt, so dass sich die Bestrahlungsdauer auf einen Zeitraum von 6 Wochen erstreckt (Bamberg M. und Hess C.F., 1992).

Eine höhere Gesamtdosis, die Anwendung von Strahlensensitizern oder Neutronenstrahlung konnten die Therapieergebnisse nicht verbessern (Bamberg M. und Hess C.F., 1992; Urtasun R.C. et al., 1993).

Zur Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen muss die Radiotherapie die Toleranzdosis des Gehirnparenchyms und der umgebenden Strukturen (z.B. N. opticus) berücksichtigen.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind nicht nur abhängig von der Dosis, sondern auch von der Lokalisation des Tumors und von dem zu bestrahlenden Volumen.

Mögliche Folgen der Bestrahlung können Veränderungen an Kapillaren und Endstromgefäßen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke sein. Je nach Lokalisation sind auch Beeinträchtigungen im endokrinologischen, neuropsychologischen und intellektuellen Bereich möglich.

Einzelne Ausfälle können nur schwer der Strahlentherapie alleine zugeschrieben werden. Vielmehr können diese multifaktoriell bedingt sein: chirurgische Resektion, Tumorwachstum, Ödembildung und konsekutiv erhöhter Hirndruck, sowie auch eine Chemotherapie können neurologische Defizite mitbedingen.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Strahlentherapie lassen sich darüber hinaus in akute und chronische Reaktionen unterteilen (Wilkowski R. und Zimmermann F., 2001).

Tab. 2: Nebenwirkungen der Strahlentherapie

	Zeitliches Auftreten	Symptome	Verlauf
Frühreaktion	Tage bis Wochen	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	reversibel
Frühe Spätphase	Wochen bis Monate (2-4 Monate)	Somnolenz, Lethargie, Übelkeit, Erbrechen	reversibel
Späte Spätphase	Monate bis Jahre	Nekrose, neuropsychologische Beeinträchtigungen	progredient, letal

Begleitend zur Strahlentherapie wird der Patient zur Vermeidung von frühen Strahlenreaktionen häufig mit geringen Dosen Dexamethason behandelt.

1.6.4 Chemotherapie

1.6.4.1 Prinzipien der systemischen Chemotherapie intrakranieller Tumoren
 Viele Faktoren erschweren die Chemotherapie maligner Gliome, da diese einen hohen Prozentsatz primär chemoresistenter Zellpopulationen aufweisen. Darüber hinaus bestehen physiologische und pharmakokinetische Schwierigkeiten bei der Chemotherapie von Hirntumoren, da die teilweise intakte Blut-Hirnschranke eine Permeabilitätsbarriere für hydrophile Makromoleküle darstellt und dem Schutz des Hirnparenchyms dient. Die oftmals schlechte Durchblutung maligner Gliome stellt ein weiteres pharmakokinetisches Problem dar (Blasberg R.G., 1977; Groothuis D.R. et al., 1984; Tachibana H. et al., 1984; Lammertsma A.A. et al., 1985). Für lipophile Zytostatika, die selbst bei intakter Blut-Hirnschranke durch passive Diffusion in den Tumor gelangen, ist die Tumordurchblutung der entscheidende pharmakokinetische Parameter (Warnke P.C. et al., 1989). Ist die Durchblutung schlecht, verringert sich die Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumor.

Die Chemotherapie wird üblicherweise systemisch und in konventioneller Dosierung verabreicht. Hochdosisprotokolle und lokoregionäre Chemotherapien mit intraarterieller Injektion haben die Prognose bei erheblicher Toxizität und Morbidität nicht verbessern können (Roosen N. et al., 1989; Yamada K. et al., 1989; Shapiro W.R. et al., 1992; Petersdorf S.H. und Livingston R.B., 1994; Hiesinger E.M. et al., 1995).

1.6.4.2 Chemotherapie in der Primärtherapie

Beim Glioblastom ist die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Temozolomid zusätzlich zur Strahlentherapie seit 2005 belegt (Stupp R. et al., 2005). Das mediane Überleben wurde von 12,1 auf 14,6 Monate erhöht, die 2-Jahres-Überlebensrate stieg von 10% auf 26%. Damit liegt für Temozolomid (Temodal®) ein besserer Wirknachweis in der Primärtherapie vor als für Nitrosoharnstoff-basierte Monotherapien, die Kombinationen der NOA-01-Studie (ACNU + VM26; ACNU + Ara-C) (NOA, 2003) oder das PCV-Protokoll. Diese Protokolle werden infolge der EORTC-Studie (Stupp R. et al., 2005) zunehmend in der Rezidivsituation zum Einsatz kommen, wenn die Primärtherapie aus Strahlentherapie und Temozolomid versagt hat. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil für Temozolomid deutlich günstiger als für Nitrosoharnstoffe.

Für die Temozolomid-Chemotherapie in der Primärtherapie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Tumoren, die das DNA-Reparatur-Protein O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) bilden, deutlich weniger von dieser Chemotherapie profitieren, als Patienten, deren Tumor negativ für dieses Protein ist (Hegi M.E. et al., 2005).

In Subgruppenanalysen der NOA-04-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft wurde gezeigt, dass Patienten mit einem günstigen MGMT-Promotor-Methylierungsstatus nicht nur von Chemotherapie, sondern in gleichem Maße auch von Strahlentherapie profitieren. Der MGMT-Status kann somit nicht mehr nur als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie gesehen werden, sondern könnte vielmehr ein therapieunabhängiger günstiger prognostischer Faktor sein.

1.7 Radiologische Verlaufskontrolle

Zur Beurteilung der Radikalität der Resektion und als Grundlage für weitere Verlaufskontrollen sollte nach einer Operation binnen 72 Stunden eine cMRT angefertigt werden. Innerhalb dieses kurzen Zeitraums nach der Operation weist eine Kontrastmittelaufnahme noch eindeutig auf einen Resttumor hin. Zu einem späteren Zeitpunkt können auch eine postoperative Störung der Blut-Hirnschranke oder Narbenbildung die Ursachen einer Kontrastmittelaufnahme sein. Dieses sogenannte „Früh-MRT“ ist somit von herausragender Bedeutung für die Beurteilung der Frage, ob es sich bei einem in späteren Verlaufskontrollen sichtbaren Tumor um einen Rest oder erneutes Wachstum handelt. Ausschließlich der Vergleich mit einem „Früh-MRT“ kann also zeigen, ob ein Tumoranteil nach der Operation noch vorhanden war oder sich zwischenzeitlich neu gebildet hat (Ahmadi R. und Unterberg A., 2008).

Für die Erkennung eines Tumorrezidivs wird eine cMRT (T1-Wichtung mit Kontrastmittel und T2-Wichtung) benötigt (Mayer T.E. et al., 2007). Um eine adäquate Verlaufsbeurteilung zu

ermöglichen, sollten bei der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen, die in den Voraufnahmen durchgeführten Sequenzen und ihre Schichtführung berücksichtigt werden (Mayer T.E. et al., 2007, S.17).

In der Nachsorge und im Therapiemonitoring von Hirntumoren ist darüber hinaus die Unterscheidung zwischen Rezidiv und reaktiven posttherapeutischen Veränderungen (u.a. Radionekrosen) eine diagnostische Herausforderung, da beide Prozesse in der konventionellen cMRT ein vermehrtes Kontrastmittel-Enhancement beziehungsweise eine raumfordernde Wirkung aufweisen (Pöpperl G., 2007). Beispielsweise produziert die interstitielle Therapie Ödem, Nekrose und fokale Bereiche nicht entzündlicher Demyelinisierung, die sich in der T2-Wichtung alle ähnlich darstellen (Larson D.A. et al., 1990). Die morphologische Bildgebung ist daher nur wenig spezifisch und so versucht man seit einigen Jahren diese Schwierigkeiten mit stoffwechselempfindlichen Methoden zu überwinden.

PET und SPECT sind zwei nuklearmedizinische bildgebende Verfahren, die mit hoher Empfindlichkeit Stoffverteilungen und Stoffwechselprozesse darstellen können. Nekrose, Gliose und Ödem lassen sich so von stoffwechselaktiven Tumoranteilen unterscheiden (DiChiro G. et al., 1988; Valk P.E. et al., 1988; Eary J.F. et al., 1999; Shrieve D.C. et al., 1995; Carvalho P.A. et al., 1991).

1.8 Rezidivtherapie bei Gliomen

1.8.1 Allgemeines

Aufgrund der schlechten Prognose und den limitierten Behandlungsmöglichkeiten wurde Patienten mit Gliomrezidiv lange Zeit keine spezielle Therapie mehr angeboten. Sehr häufig waren die therapeutischen Optionen im Rezidiv auf eine antiödematöse Therapie mit Steroiden beschränkt, mit der es unter Umständen gelang den Verlauf der Erkrankung noch über einige Wochen zu stabilisieren. In den letzten Jahren hat sich jedoch die Erkenntnis durchgesetzt, dass eine Rezidivtherapie in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, der Lokalisation des Tumors, der Vortherapie, dem allgemeinen Gesundheitszustand, der neurologischen Beeinträchtigungen und natürlich auch dem Patientenwunsch, durchaus noch sinnvoll sein kann.

Die Optionen einer Rezidivtherapie sind im Allgemeinen:

- Operation
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- experimentelle Therapieverfahren.

Während die meisten Fragestellungen zur Primärtherapie bei Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen in Abhängigkeit von Alter und Histologie bereits durch klinische Studien beantwortet wurden, können sich Empfehlungen zur Rezidivtherapie kaum auf kontrollierte Studien stützen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2006; Südwestdeutsches Tumorzentrum/Comprehensive Cancer Center Tübingen, 2006). Dies liegt unter anderem auch daran, dass die Ausgangsbedingungen für die Behandlung im Fall eines Rezidivs sehr viel unterschiedlicher sind, als in der Situation des neu diagnostizierten Hirntumors bei einem Patienten, der für einen solchen Tumor noch nie eine Behandlung erhalten hat. Patienten mit einem Rezidiv haben je nach Histologie zuvor Therapien erhalten, die die Behandlungsmöglichkeiten jetzt einschränken, beispielsweise aufgrund der Verträglichkeit.

1.8.2 Rezidivoperation

Die Notwendigkeit, Chancen und vor allem die Indikation einer Rezidivoperation sind Gegenstand umfassender Diskussionen. Zum Stellenwert der Operation in der Rezidivtherapie gibt es bis heute keine kontrollierten Studien. Jedoch weist die Auswertung der Behandlungsergebnisse ausserhalb kontrollierter klinischer Studien darauf hin, dass Patienten von einer zweiten Operation profitieren, sofern diese aufgrund der Tumorlokalisation ohne das Risiko zusätzlicher neurologischer Defizite möglich ist. Rezidivoperationen scheinen dann einen positiven Effekt zu zeigen, wenn der Patient jung ist, sich in gutem klinischen Zustand vor der Rezidivoperation befindet und wenn es gelingt den Tumor möglichst vollständig zu entfernen (Young B. et al., 1981; Salzman M. et al., 1982; Harsh G.R. et al., 1987; Moser R.P., 1988).

Da die Operation niemals alle Anteile des Tumors erfasst, ist erneut eine adjuvante Therapie von Nöten.

1.8.3 Strahlentherapie im Rezidiv

Bei der Therapieentscheidung anlässlich eines Rezidivs standen früher die erneute Operation, Chemotherapie und alleinige symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Eine erneute Strahlentherapie, deren Wirksamkeit für die Primärbehandlung belegt ist, wurde häufig aus Furcht vor unvermeidbaren Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. Fortschritte in der Bildgebung und die Entwicklung der Hochpräzisionsradiotherapie gewähren heute eine genaue Lokalisierung des Rezidivs und dessen Erfassung durch strahlentherapeutische Felder. Dadurch können die Bestrahlungsfelder so klein wie möglich gehalten werden, so dass belastende Nebenwirkungen vermieden werden können. Damit stehen auch vorbestrahlten Patienten weiterhin Optionen in der Strahlentherapie offen.

Der Stellenwert der erneuten Bestrahlung, im Vergleich zu Operation und alleiniger Chemotherapie, ist noch nicht ausreichend gesichert, da keine prospektiven, randomisierten Studien vorliegen.

In der Regel sollte eine erneute Strahlentherapie erst bei einem zeitlichen Abstand von mehr als 3 Monaten, besser 6 Monaten zwischen Primär - und Rezidivtherapie erfolgen (Kortmann R.D. und Meixensberger J., 2006).

In veröffentlichten Serien wurden die stereotaktische Einzeithherapie („Radiochirurgie“), Brachytherapie und eine erneute fraktionierte (konventionell oder hypofraktionierte) Strahlenbehandlung untersucht.

Für lokale Strahlentherapieverfahren ist die Wirksamkeit nachgewiesen (Gutin P.H. et al., 1987; Loeffler J.S. et al., 1990; Ostertag C.B., 1994; Malkin M.G., 1994).

1.8.3.1 Brachytherapie

Brachytherapie ist die Behandlung von Tumoren mit ionisierender Strahlung auf kurze Entfernung (griech. brachys: kurz, klein).

Es werden operativ, stereotaktisch geführt, radioaktive Körnchen („seeds“ mit Iod 125) eingesetzt oder Kathetersysteme in das Tumorbett geführt, über die die radioaktive Quelle (Iridium 192) mittels fraktionierter Afterloadingtherapie eingeleitet wird. Eine alternative Methode für die Durchführung einer Brachytherapie ist die Einlage eines GliaSite® - Ballons in die Resektionshöhle im Anschluss an die Rezidivoperation des Tumors.

Die vorübergehende Einlage von „seeds“ gehörte zu den ersten Therapiekonzepten. Es konnten befriedigende Therapieergebnisse mit einer erneuten medianen Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Rezidivtherapie von ca. 11 bis 13 Monaten erzielt werden (siehe Tab. 3).

Als nachteilig stellten sich heftige Reaktionen des Tumorgebiets auf die Bestrahlung heraus. Radionekrosen machten in bis zu annähernd 50% erneute operative Eingriffe erforderlich (Sneed P.K. et al., 1997). Zu den Vorteilen gehört hingegen die konstante Bestrahlung über Tage bis Wochen. Gegenüber einer Kurzzeitbestrahlung steigen dadurch die Chancen, Tumorzellen in strahlenempfindlichen Phasen des Zellzyklus zu schädigen. Eine niederratige Langzeitbestrahlung gewährleistet darüber hinaus die Reparatur subletaler Schäden gesunden Gewebes.

Da sich die Strahlenquellen im Tumor selbst befinden, muss nicht wie bei externer Bestrahlung gesundes Gehirnparenchym durchstrahlt werden. Damit ist die Anwendung prinzipiell auch dann noch möglich, wenn die Strahlentoleranz des gesunden Gewebes bereits erschöpft ist. Die Patienten, die sich für eine solche Therapie qualifizieren, dürfen nicht intensivpflichtig sein, da sie eventuell für den Zeitraum weniger Tage isoliert werden bzw. mit weniger Versorgung auskommen müssen.

Bei temporären Implantaten ergibt sich aufgrund offener Bohrlöcher bzw. Operationsnarben eine erhöhte Infektionsgefahr, aus der der Hauptteil akuter Komplikationen resultiert.

Auch die permanente Einlage von radioaktiven „seeds“ wurde untersucht, bisher aber nur an einem kleinen Kollektiv von 38 Patienten durchgeführt. Es konnte eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten erreicht werden (Larson D.A. et al., 2004).

Ein bisher ebenfalls nur bei wenigen Patienten eingesetztes Verfahren ist die operative Einlage von Kathetern, über die eine radioaktive Quelle (Iridium 192) im Tumorbett appliziert wird (Afterloading).

Die Strahlung wird für die Dauer weniger Minuten appliziert und eignet sich für eine Mehrfachanwendung über platzierte Katheter. Diese Form der Anwendung nutzt ebenfalls die strahlenbiologischen Eigenschaften des Normalgewebes: zwischen den einzelnen Anwendungen kommt es zur Erholung des Gewebes und damit zur Senkung des Risikos für eine Nekrose. Gleichzeitig ist es möglich eine ausreichende Dosis im Tumorgebiet zu applizieren. Nach Studienlage ist die Nekroserate niedriger als nach Einlage radioaktiver „seeds“ (Boisserie G. et al., 1996; Kolotas C. et al., 1999). Das Verfahren der Gliasite®-Brachytherapie wird ausführlich im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt. Eine Übersicht der Studien zur Brachytherapie zeigt Tabelle 3.

Tab. 3: Brachytherapie bei Gliomrezidiven

Autor	Anzahl Patienten/ Diagnose	KPS	Technik/ Dosierung	Nekrose	Toxizität	Intervall bis Rezidiv (Mon.)	Med. Über- leben (Mon.)
Scharfen et al., 1992	66 GBM		Jod 125 seeds 64,4 Gy		6%		11,4
Shrieve et al., 1995	32 GBM	80	Jod 125 seeds 50,0 Gy	2	2 bakterielle Meningitis 44% Re-Op		11,5
Boisserie et al., 1996	19 GBM 1AA	80	Iridium 192 40-60 Gy	2 inkl. Re-Op.	2 bakterielle Meningitis		13,1
Sneed et al., 1997	66 GBM 45 AA	90	Iod 125 seeds 64,4 Gy	2,6%	46% Re-Op 53% Re-Op		11,7 12,3
Kolotas et al., 1999	31 GBM 22 AA		Iridium 192 30 Gy/5 in 3 Tagen 40 Gy/5 in 4 Tagen	0	1 bakterielle Meningitis		6,8 12,4
Larson et al., 2004	38 GBM	90	Permanent Jod 125 300 Gy in 5mm Tiefe	1	10% Re-Op		12,1

Tatter et al., 2003	15 GBM 6 WHO III		GliaSite®-RTS 40-60 Gy	0	1 Pseudo- meningo- zele 1 Wund- infektion 1 abakt. Meningitis		8 17,9
Chan et al., 2005	24 GBM	80	GliaSite®-RTS 53,1 Gy	2	1 Wundinf. 1 neurolog. Defizit		9,1
Gabayan et al., 2006	80 GBM 15 WHO III	80	GliaSite®-RTS 60 Gy	2 inkl. Re-Op	3 epilept. Anfälle 2 Infekt. 1 Insult		8,4 10,2
eigenes Kollektiv	27 GBM	70	GliaSite®-RTS 60 Gy	2			10,0

1.8.3.2 Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung (Radiochirurgie)

Die Bezeichnung Radiochirurgie bezieht sich darauf, dass, wie bei einer operativen Resektion das Tumorgewebe durch einen einmaligen Eingriff entfernt bzw. vernichtet wird.

Es handelt sich um eine einmalige, punktgenaue Bestrahlung mit einer hohen Einzeldosis, die im Rezidivtumor appliziert wird.

Eine Mitbestrahlung des normalen, umgebenden Hirngewebes versucht man auszuschließen, bzw. zu minimieren.

Die Applikation erfolgt mit Hilfe eines hochpräzisen Lokalisationssystems nach dreidimensionaler stereotaktischer Bestrahlungsplanung mit Gamma Knife oder Linearbeschleuniger gestützten Systemen.

Das Verfahren ist nicht invasiv.

Die Tumorlokalisierung ist nicht so kritisch wie bei der Brachytherapie, so dass dieses Verfahren auch bei tieferliegenden Tumoren angewendet werden kann.

Allerdings spielt die Tumorgöße eine wichtige Rolle, da die Dosisaufsättigung im Schnittpunkt verschiedener Strahlengänge erfolgt. Der Tumordurchmesser sollte idealerweise 3cm nicht überschreiten und der Tumor als Ganzes möglichst rotationssymmetrisch sein.

Vorteilhaft bei der Strahlenchirurgie ist, dass sie nur ein bis drei ambulante Termine erfordert und relativ kostengünstig ist.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen eine gute Verträglichkeit und befriedigende Überlebenszeiten (siehe Tab. 4).

Im Vergleich zur Brachytherapie mit temporärer oder permanenter Implantation von „seeds“ ist die stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei gleichwertigen Überlebensdaten mit einem deutlich geringeren Risiko für Strahlennekrosen bzw. erneute Operationen verbunden: 22% vs. 44% nach Shrieve D.C. et al., 1995.

Tab. 4: Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Gliomrezidiven

Autor	Anzahl Patienten/ Diagnose	KPS	Technik/ Dosierung	Nekrose	Toxizität	Intervall bis Rezidiv (Mon.)	med. Über- leben (Mon.)
Shrieve et al., 1995	86 GBM	80	13 Gy	19 (22%)	22% Re-Op		10,2
Cho et al., 1999	46 Gliome	70	17 Gy	2	10 Re-Op		11
Larson et al., 2002	14 GBM 12 WHO III	80	Gamma Knife+ Marimastat keine Dosisangabe			3,5 7,2	8,9 15,9
Combs et al., 2005a	32 GBM	80	15 Gy (10-20 Gy)	0	0	7	10
Van Kampen et al., 1998	62 GBM		17 Gy				9
Patel et al., 2009	26 GBM		18 Gy (12-20 Gy)				8,5

1.8.3.3 Stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie

Durch Aufteilung der Gesamtstrahlendosis auf mehrere Einzelsitzungen (Fraktionen) wird die Erholungsfähigkeit gesunder Zellen genutzt und die tumorbezogene Dosis erhöht.

1.8.3.3.1 Stereotaktisch hypofraktionierte Radiotherapie

Bei der stereotaktisch hypofraktionierten Radiotherapie wird die Gesamtdosis auf Fraktionen von über 2,0 Gray pro Tag aufgeteilt.

Sie erlaubt eine präzise hochdosierte und kleinvolumige Radiotherapie umschriebener Raumforderungen.

Ähnlich wie bei der stereotaktischen Einzeittherapie (Radiochirurgie) wird dadurch eine maximale Schonung des umgebenden gesunden Hirnparenchyms erreicht.

Shepherd S.F. et al. (1997) wendeten in einem Kollektiv von 36 Patienten mit Gliomrezidiv eine hypofraktionierte stereotaktische Konvergenztherapie in einem dosiseskalierenden Protokoll an.

Die Einzeldosis betrug 5 Gy. Die Gesamtdosis lag zwischen 20 und 50 Gy, wobei eine maximal tolerierte Gesamtdosis zwischen 30 und 35 Gy ermittelt werden konnte.

Eine Gesamtdosis von mehr als 40 Gy war mit einem statistisch signifikant ($p < 0,005$) erhöhten Risiko für Radionekrosen verbunden. 2 Patienten (6%) mussten deshalb einer Reoperation zugeführt werden.

Im „matched-pair“-Vergleich zwischen der Subgruppe erneut bestrahlter Patienten mit High Grade Rezidivgliomen und einer Gruppe von Patienten, die ausschließlich eine auf Nitrosoharnstoff basierende Chemotherapie in der Rezidivbehandlung erhalten hatten, konnte ein statistisch signifikant ($p < 0,05$) längeres Überleben (11 vs. 7 Monate) zugunsten der stereotaktisch hypofraktionierten Radiotherapie ermittelt werden.

Eine Übersicht mit Studien zur hypofraktionierten, stereotaktischen Bestrahlung bei Gliomezidiven zeigt Tab. 5.

Tab. 5: Stereotaktische, hypofraktionierte Bestrahlung bei Rezidiven

Autor	Patienten Anzahl/ Diagnose	KPS	Technik/ Dosierung	Nekrose	Toxizität	Intervall bis Rezidiv (Mon.)	med. Über- leben (Mon.)
Shepherd et al., 1997	36 Gliome	80	Hypofraktionierte Konvergenzther. 20-50/5 Gy		13 (36%) Spät- schäden, 2 (6%) Re- Op > 40 Gy höchstes Risiko		11,0
Hudes et al., 1999	20 Gliome (19 GBM 1 WHO III)	80	Stereotaktische RT, hypofraktioniert 24-35/3-3,5 Gy	0	0		10,5
Grosu et al., 2005	44 Gliome	80	Stereotakt. RT, hypofraktioniert 36 PET/SPECT, 30 Gy 8 CT/MRT 6x5 Gy +Temozolomide	0	0		8
Vordermark et al., 2005	19 Gliome	90	Stereotakt. RT 30/5 Gy	0	5 Re-Op	4,9	9,3

1.8.3.3.2 Stereotaktisch konventionell fraktionierte Radiotherapie

Die Gesamtdosis wird auf Fraktionen von 1,8-2,0 Gray pro Tag aufgeteilt. Die stereotaktische, konventionell fraktionierte Radiotherapie ist indiziert, wenn ausgedehnte unregelmäßige Zielvolumina behandelt werden müssen.

Arcicasa M. et al. (1999) führten in einer Serie von 31 Patienten eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie durch.

Obwohl die Bestrahlungsfelder aufgrund großer Rezidive sehr ausgedehnt waren, war die akute Nebenwirkungsrate gering und erneute Operationen aufgrund therapiebedingter Komplikationen nicht notwendig.

Es konnte ein medianes Überleben von 13,7 Monaten nach Auftreten des Rezidivs erreicht werden.

Im Vergleich von stereotaktischer Einzeithherapie und stereotaktischer, konventionell fraktionierter Strahlentherapie erreichten Cho K.H. et al. (1999) ähnliche mediane Überlebenszeiten (11 vs. 12 Monate). Nach radiochirurgischer Therapie traten allerdings bei 14 von 46 (30,43%) Patienten schwerwiegende Komplikationen auf, nach konventionell fraktionierter Therapie hingegen nur bei 2 von 25 (8%) Patienten.

Die fraktionierte Bestrahlung schien bei größeren Tumoren mit einer geringeren Komplikationsrate behaftet zu sein.

Die Kombination aus Rezidivresektion und Bestrahlung scheint von Vorteil zu sein.

Bartsch R. et al., 2005 konnten eine signifikant längere Zeit ($p=0,008$) bis zum erneuten Rückfall (sog. time to progression, TTP) und eine signifikant längere Überlebenszeit ($p=0,005$) nach Zweitbestrahlung für Patienten belegen, deren Rezidivtumor zuvor möglichst vollständig reseziert worden war.

Tab. 6: Stereotaktische, konventionell fraktionierte Bestrahlung bei Rezidiven

Autor	Anzahl Patienten/ Diagnose	KPS	Technik/ Dosierung	Nekrose	Toxizität	Intervall bis Rezidiv (Mon.)	med. Über- leben (Mon.)
Arcicasa et al., 1999	31 Gliome	70	Einzeldosis 1,5 Gy Gesamtdosis 34,5 Gy +Lomustin			8,4	13,7
Cho et al., 1999	71 Gliome	60	25 Pat konventionell frakt. RT (37,5 Gy/15 Fraktionen)	0	3 Re-Op		12
		70	46 Pat. stereotakt. Einzeithherapie (mediane Einzeldosis 17 Gy)	2	10 Re-Op		11
Bartsch et al., 2005	22 Gliome		14 Pat. konventionell fraktionierte, konformale RT (Gesamtdosis 45-54/1,8 Gy) 8 Pat. stereotakt. hypofrakt. RT (30 Gy/6 Fraktionen)	0	0	4	7
Combs et al., 2005b	59 GBM 42 WHO III 71 WHO II	80	Stereotakt. RT mediane Gesamtdosis 36 Gy konventionell fraktioniert (5x2,0 Gy)	1	0	5 8 12	8 16 22

1.8.3.3.3 Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Bei der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) wird die Intensität der Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes „moduliert“, d.h. dem Gewebe angepasst. Verschiedene Bezirke innerhalb des Bestrahlungsfeldes werden mit unterschiedlicher Intensität bestrahlt. Neben der Dosisescalation in besonders rezidivgefährdeten Arealen ist eine bessere Schonung des peritumorösen Gewebes möglich. Diese Technik wurde an einem kleinen Kollektiv von 10 Patienten eingesetzt (Voynov G. et al., 2002). Es wurde eine hypofraktionierte Therapie mit einer Einzeldosis von 5 Gy appliziert. Die Gesamtdosis lag zwischen 25 und 40 Gy. Die mediane Überlebensrate lag bei 10,1 Monaten. Bei 2 Patienten musste eine erneute Operation durchgeführt werden. In einem Fall wurde eine Tumornekrose gefunden, im anderen Fall eine radiotherapiebedingte Nekrose.

Tab.7: IMRT bei Gliomrezidiv

Autor	Patienten Anzahl/ Diagnose	KPS	Technik/ Dosierung	Nekrose	Toxizität	Intervall bis Rezidiv (Mon.)	med. Über- leben (Mon.)
Voynov et al., 2002	10 Gliome	80	mediane Gesamtdosis 30Gy, Fraktion 5 Gy	1	2 Re-Op		10,1

1.8.3.3.4 Intraoperative Radiotherapie

Auch die intraoperative Radiotherapie (IORT) erlaubt es eine hohe Einzeldosis auf den Tumor bzw. das Tumorbett zu applizieren und damit die lokale Tumorkontrolle deutlich zu verbessern. Da dieses Verfahren allerdings technisch sehr kompliziert und aufwendig ist, ist sein Einsatz bisher nur wenigen spezialisierten Zentren in Deutschland vorbehalten.

Während der Operation werden spezielle Applikatoren auf den freigelegten Tumor oder das Tumorbett aufgesetzt, die eine gleichmäßige Bestrahlung des Zielvolumens noch während der Operation ermöglichen.

Die Applikatoren bieten durch mechanisches Heraushalten strahlenempfindlicher und beweglicher Strukturen aus dem Nutzstrahlenbündel Schutz für angrenzende Organe. So kann eine extrem hohe einzeitige Dosis (bei Kombination mit perkutaner fraktionierter Bestrahlung ca. 10-20 Gy, bei alleiniger IORT 15-35 Gy) angewendet werden. Im Vergleich mit fraktionierter Bestrahlung haben derartig hohe Einzeitdosen eine 2-3fach höhere Wirkung. Für die IORT eignen sich besonders Elektronenstrahlen. Ihre Applikation erfolgt über einen Linearbeschleuniger, der die Anwendung einer hohen Einzeldosis mit hochenergetischen Elektronen mit einer Energie von 6-15 MeV gewährleistet.

Eine der wenigen Arbeiten über IORT bei GBM-Patienten aus dem deutschsprachigen Raum stammt aus der Universität Münster. Schueller P. et al., 2005 wendeten IORT bei 71 Gliompatienten sowohl in der Primärtherapie als auch in der Rezidivsituation an und konnten für die Subgruppe der GBM-Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 14,2 Monaten erreichen. An Komplikationen traten Wundinfektionen (1,4%) und Einblutungen (5,6%) auf.

1.8.4 Chemotherapie im Rezidiv

Die größte Bedeutung in der Rezidivtherapie maligner Gliome besitzt derzeit die Chemotherapie. Im Gegensatz zu den oben genannten Rezidivtherapieverfahren der Operation und Bestrahlung liegt zumindest für die Rezidiv-Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) eine randomisierte Vergleichsstudie vor, in der die Überlegenheit dieser Substanz gegenüber Procarbacin als Rezidivtherapie beim Glioblastom belegt wurde (Yung W.K. et al., 2000). Für das Glioblastom aber wird Temozolomid in Zukunft in der Rezidivtherapie eine geringere Rolle spielen: Temozolomid ist aufgrund der Ergebnisse der im Jahr 2005 publizierten Studie der EORTC (Stupp R. et al., 2005) zum Standard in der Primärtherapie geworden. Daher werden die klassischen Chemotherapie-Protokolle, die Nitrosoharnstoffe enthalten nun in der Rezidivtherapie wieder eine größere Bedeutung erlangen (Brandes A.A. et al., 2004; Schmidt F. et al., 2006). Allerdings wird Temozolomid an einigen Zentren in anderen Dosierungsschemata meist auch dann noch im Rezidiv angewendet, wenn die Patienten Temozolomid in der Primärtherapie nach konventionellem Schema erhalten haben und danach einige Zeit rezidivfrei waren.

Tab. 8: Übersicht etablierter Chemotherapeutika in der Rezidivbehandlung
(übernommen von Weller M., 2006)

Substanz	Wirkmechanismus	Applikationsform
Chemotherapie		
<u>Temozolomid</u>	Schädigung d. Erbsubstanz (DNA)	oral
<u>Nitrosoharnstoffe</u> ACNU, BCNU CCNU CCNU+Procarbazin+Vincristin (=PCV) ACNU/VM26 BCNU-Plättchen (Gliadel®)	Schädigung d. Erbsubstanz (DNA)	intravenös oral oral+intravenös intravenös lokal während OP

1.9 Experimentelle Therapieverfahren

Die sich derzeit in Prüfung befindlichen Rezidivtherapien lassen sich in andere klassische Chemotherapeutika, Hemmstoffe spezifischer tumortypischer biochemischer Prozesse (Signaltransduktion), Zellgifte und immuntherapeutische Verfahren im engeren Sinn unterteilen.

Tab. 9: Experimentelle Therapiestrategien in der Rezidivsituation (ohne RTX)
(übernommen von Weller M., 2006)

Substanz	Wirkmechanismus	Applikation
Chemotherapie		
Fotemustin Hydroxyharnstoff	Schädigung der Erbsubstanz (DNA), Hemmung der Zellteilung	intravenös oral
Paclitaxel Gemcitabin Carboplatin	Schädigung der Erbsubstanz (DNA), Hemmung der Zellteilung	lokal
Hemmung der Signaltransduktion		
Imatinib Gefitinib Erlotinib	Hemmung der Signalweiterleitung über Rezeptoren für Wachstumsfaktoren	oral
Anti-Angiogenese		
PTK787	Hemmstoff der Rezeptoren für Wachstumsfaktoren (VEGF), die für die Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors verantwortlich sind	oral
Enzastaurin	Hemmstoff der Proteinkinase C β und damit der Angiogenese, zusätzlich direkte toxische Wirkungen auf Tumorzellen	oral
Cilengitide	Hemmstoffe des $\alpha v\beta 3$ -Integrins und damit der Angiogenese	intravenös
Bevacizumab	Antikörper gegen Wachstumsfaktoren für die Gefäßneubildung (VEGF)	intravenös

Rapamycin	Beeinflussung des Stoffwechsels von Tumorzellen	oral
Differenzierung		
Retinoide	Differenzierung, das heißt Förderung der Umwandlung von Tumorzellen in Zellen des vermuteten Ursprungsgewebes	oral
Immuntoxintherapie		
Diphtherietoxin-Transferrin	erhöhter Eisenbedarf von Tumorzellen soll zur spezifischen Aufnahme einer Verbindung des Eisentransporters Transferrin und eines Zellgiftes (Diphtherietoxin) führen	lokal über Katheter durch CED
Pseudomonastoxin-Interleukin-13	erhöhte Interleukin-13-Rezeptor-Dichte an der Oberfläche von Tumorzellen soll zur spezifischen Aufnahme einer Verbindung von Interleukin-13 und eines Zellgiftes (Pseudomonastoxin) führen	lokal über Katheter durch CED
Immuntherapie		
AP-12009	Antisense-Oligonukleotid gegen TGF- β 2, durch Aufhebung der Immunhemmung (und Hemmung der Gliomzellmigration)	lokal über Katheter
Gentherapie		
Suizid-Gentherapie (z.B. EG-009)	Einschleusung eines Gens (z.B. Thymidinkinase) in Tumorzellen, das eine nicht-toxische Substanz (Ganciclovir) zu einem Chemotherapeutikum aktiviert	lokal durch Injektion vektorproduzierender Zellen plus intravenöse Gabe von Ganciclovir

1.10 Lebensqualität

In der Neuroonkologie wird sehr häufig der Karnofsky Performance Score (KPS) (Tab. 1.5) zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten herangezogen.

Der Karnofsky-Index (eigentlich *Karnofsky performance status scale*) ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Sie reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in der Regel in 10-Punkt-Schritten. Zweck des Index ist es, die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist nötig, da sich bei Krebserkrankungen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Ziele stellen (Heilung, Lebensverlängerung, funktionelle Restitution, Palliation). Obwohl in mehreren Studien nicht unerhebliche Zweifel an methodischen Gütekriterien des Index erhoben worden waren (Hutchinson T.A. et al., 1979; Feinstein A.R. et al., 1986), verfügt dieser Index dennoch über eine erhebliche Aussagekraft bezüglich der Prognose eines Patienten: je höher der KPS, desto besser die Prognose (Grieco A. und Long C.J., 1984; Shapiro W.R. et al., 1989). Allerdings wird daran gezweifelt, ob eine derart einfache Skala (siehe Tab. 10), die auf das physische Funktionsniveau des Patienten reduziert ist, dazu in der Lage ist, das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität zu erfassen. So sind Patienten mit Hirntumoren beispielsweise häufig im kognitiven, psychomotorischen und emotionalen Bereich beeinträchtigt. Der Karnofsky Performance Score erfasst dies jedoch nur äusserst unzureichend.

Tab. 10: Karnofsky Performance Score (Karnofsky D.A. et al., 1948)

100%	normale Lebensführung, keine Beschwerden oder Krankheiten
90%	normale Lebensführung, geringfügige Symptome
80%	normale Lebensführung mit Anstrengung
70%	Selbstversorgung, regelmäßige Arbeit nicht möglich
60%	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe möglich
50%	fremde Hilfe häufig erforderlich, häufige Arztbesuche
40%	fremde Hilfe regelmäßig erforderlich, pflegebedürftig
30%	stark geschwächt, hospitalisiert, noch stabiler Zustand
20%	stark geschwächt, hospitalisiert, bedrohlicher Zustand
10%	Moribund

1.11 Mortalität und Prognose

In der Todesursachenstatistik machen primäre Hirntumoren etwa 2% aller Malignome aus. Die Prognose maligner Gliome, insbesondere die der Glioblastome ist schlecht und hat sich in den letzten Jahrzehnten trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie nicht verändert: bei Patienten mit Glioblastoma multiforme betragen die Überlebensraten nach 1 Jahr 29,1% und nach 5 Jahren 3,4% (CBTRUS, 2004).

Therapieunabhängige, positive prädiktive Faktoren sind:

- junges Lebensalter bei Diagnosestellung (Nazzaro J.M. und Neuwelt E.A., 1990; Kreth F.W. et al., 1993; Salminen E. et al., 1996)
- längere Anamnese (Shapiro W.R. et al., 1989)
- hoher KPS (Kreth F.W. et al., 1993; Salminen E. et al., 1996)
- kleine Resttumorgröße bzw. kein Resttumor nach der Operation (Chang C.H. et al., 1983; Nelson D.F. et al., 1985; Wood J.R. et al., 1988; Shapiro W.R. et al., 1989; Winger M.J. et al., 1989)

2 Problem, Fragestellung und Ziel der Arbeit

Da die Prognose für Patienten mit Glioblastoma multiforme unverändert schlecht ist, scheint es erstrebenswert nach weiteren Therapieoptionen zu suchen.

Die vorliegende Arbeit stellt mit dem GliaSite®-Radiation Therapy System eine neuere Therapiemöglichkeit vor und untersucht den Nutzen dieses brachytherapeutischen Verfahrens bei Glioblastomrezidiven insbesondere hinsichtlich der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit nach Rezidivtherapie.

Gerade bei Erkrankungen mit infauster Prognose spielt die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten eine zentrale Rolle. Mit dem Voranschreiten der Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität (Yung W.K. et al., 2000), und so ist insbesondere eine verlängerte progressionsfreie Zeit erstrebenswert.

Da Patienten mit Hirntumoren ohnehin häufig stark durch kognitive bzw. emotionale Störungen in ihrer Persönlichkeit beeinträchtigt werden, legt diese Arbeit in der Beurteilung des GliaSite®-RTS besonderen Wert auf die Herausarbeitung des Nebenwirkungsprofils.

Vor- und Nachteile dieses Therapieverfahrens in Hinblick auf Anwendbarkeit, Komplikationen und mediane Überlebenszeit im Vergleich mit anderen strahlentherapeutischen Verfahren sollen herausgearbeitet werden.

3 Material und Methode

3.1 Analysezeitraum

Zwischen Oktober 2006 und April 2007 wurden im Rahmen der retrospektiven Studie, die Akten derjenigen Patienten im Zentralarchiv des Städtischen Klinikums Schwabing GmbH gesichtet, die im Zeitraum zwischen Dezember 2003 und Dezember 2006 im Anschluss an die operative Entfernung eines Hirntumorrezidivs mit dem Gliasite®-Radiation Therapy System (Gliasite®-RTS) behandelt worden waren.

Anhand von Arztbriefen, Untersuchungsbögen, Bildgebungsbefunden und Bestrahlungsplänen wurden die einzelnen Krankheitsverläufe umfassend analysiert.

Die Bestrahlungspläne waren von der Abteilung für Nuklearmedizin und Medizinphysik des Städtischen Klinikums Schwabing berechnet und zur statistischen Datenanalyse zur Verfügung gestellt worden.

Follow-up-Daten derjenigen Patienten, die die üblichen 3-monatigen Verlaufskontrollen in der Neurochirurgischen Ambulanz im Klinikum Schwabing nicht wahrnehmen konnten und anderweitig weiterbetreut worden waren, wurden recherchiert. Hierzu waren Einverständniserklärungen der Patienten selbst bzw. der Angehörigen, der mittlerweile überwiegend verstorbenen Patienten eingeholt worden und individuelle Fragebögen an weiterbehandelnde niedergelassene Ärzte und Kliniken versandt worden.

Sterbedaten waren der Neurochirurgischen Klinik unmittelbar bekannt oder aber wurden durch das Tumorzentrum München (TZM) in Erfahrung gebracht.

Zusätzlich wurden die Akten derjenigen Patienten auf Überleben nach Rezidivoperation ausgewertet, die im Städtischen Klinikum München Schwabing im Zeitraum 1999 - 2005 an einem Rezidiv-GBM operiert worden waren, im Anschluss aber nicht mit dem Gliasite®-RTS brachytherapeutisch bestrahlt worden waren.

3.2 Beschreibung des Gliasite®-RTS

Als Alternative zur klassischen intrakavitären Strahlentherapie (Brachytherapie) wurde das Gliasite®-Radiation Therapy System entwickelt.

Der Gliasite®-RTS Katheter ist Hauptteil des Gliasite®-Radiation Therapy Systems und besteht am distalen Ende aus zwei Silikonballonen (als Ballon im Ballon).

Der innere Ballon dient als zeitweiliges Reservoir für die Iotrex® [Natrium-3-(¹²⁵I)-Iodo-4-Hydroxybenzensulfonat] Strahlentherapielösung.

Der äussere Ballon dient als Rückhaltereservoir im Falle eines Integritätsverlustes des inneren Ballons. Im entfalteten Zustand hat der Ballon eine Wanddicke von 0,1mm.

Der Katheterschaft besteht aus einem doppellumigen, strahlendichten Silikonschlauch von 18cm Länge. An den proximalen und distalen Seiten des inneren Ballons befinden sich strahlendichte Markierungen am Katheterschaft.

Damit lässt sich das GliaSite®-RTS in konventionellen Röntgenaufnahmen sowie in der cCT und cMRT darstellen.

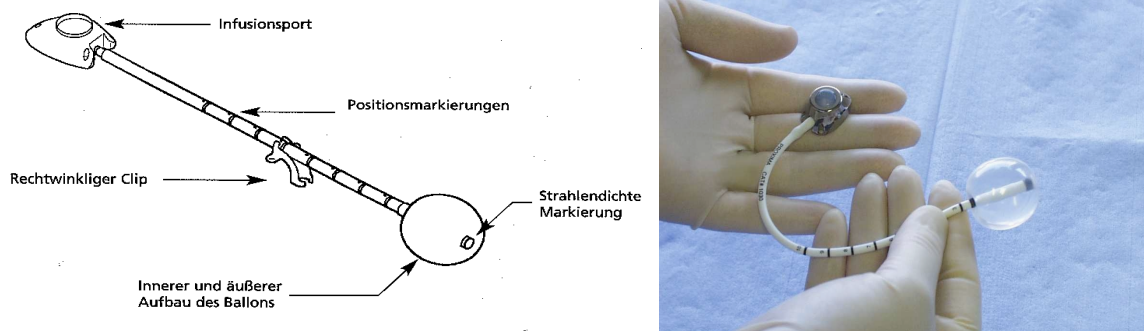


Abb. 1 und Abb. 2: Schemazeichnung und Fotografie eines GliaSite®-Radiation Therapy System (Bedienungshandbuch des GliaSite®-RTS und Fotomaterial der Firma Proxima Therapeutics, Inc.)

Der Katheterschaft verfügt darüber hinaus über Positionsmarkierungen im Abstand von 1 cm, beginnend am proximalen Ballonende und ein formbares, 0,5mm dickes Titanelement zur Unterstützung der Positionierung des Ballons.

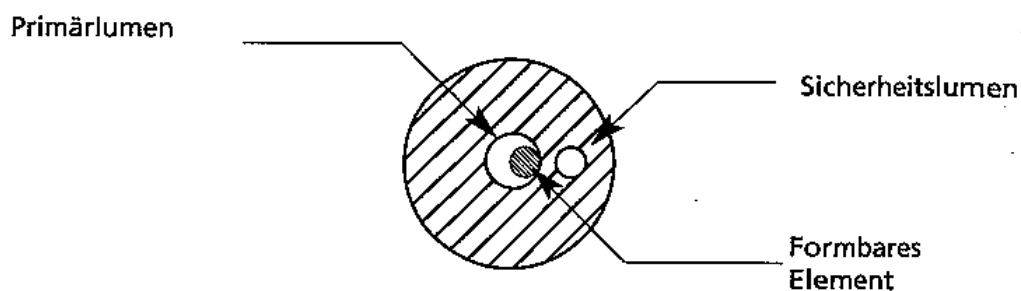


Abb. 3: Querschnitt durch den Katheterschaft des GliaSite®-RTS (Bedienungshandbuch des GliaSite®-RTS, Proxima Therapeutics, Inc.)

Das primäre Katheterlumen, das den Zugang zum inneren Ballon darstellt, wird mit einem selbstversiegelnden Septum an einem Infusionsport angeschlossen.

Der Katheterschaft enthält ein Sicherheitslumen, das den Zugang zum äusseren Ballon darstellt. Das Sicherheitslumen wird am proximalen Ende angeschlossen, es darf jedoch nicht an den Port angeschlossen werden.

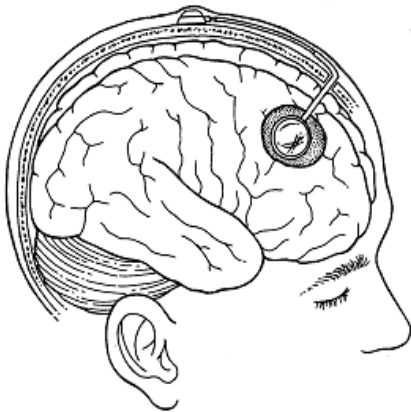
Das GliaSite®-Radiation Therapy System ist in drei Ballongrößen erhältlich. Small (Durchmesser 2,0cm, Füllvolumen=5ml), Medium (Durchmesser 3,0cm, Füllvolumen=15ml) und Large (Durchmesser 4,0cm, Füllvolumen=35ml).

3.2.1 Behandlungsablauf

Ein bildmorphologisch diagnostiziertes Tumorrezidiv bzw. ein progredienter Tumorrest wird in Abhängigkeit von der Lage zu anatomischen Korrelaten möglichst vollständig mikrochirurgisch entfernt und die Histologie des Tumors nochmals histopathologisch verifiziert.

Nach der mikrochirurgischen Resektion der Tumormasse wird ein Katheter mit einer Ballongröße ausgewählt und in die Tumorkavität eingelegt, die dem Durchmesser der Resektionshöhle am nächsten kommt, jedoch kleiner als diese ist.

Abb. 4: Schemazeichnung eines GliaSite®-RTS in situ



Noch intraoperativ wird der innere Ballon des Systems mit einer Mischung aus Kochsalz und Kontrastmittel befüllt. So kann sichergestellt werden, dass angrenzendes Gehirnparenchym durch den entfalteten Ballon nicht komprimiert wird. Darüberhinaus wird so auch die Dichtigkeit des Systems überprüft und das GliaSite®-RTS in der postoperativen Bildgebung dargestellt.

Das andere Ende des Ballonkatheters, der sogenannte Zugangsport wird auf dem Schädelknochen befestigt (siehe Abb. 4, Abb. 5A und Abb. 5B) (Bildmaterial jeweils Proxima Therapeutics, Inc.).

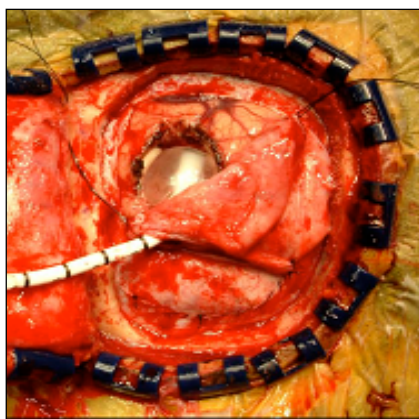


Abb. 5A: intraoperative Fotoaufnahme eines in die Tumorhöhle platzierten GliSite®-Ballons

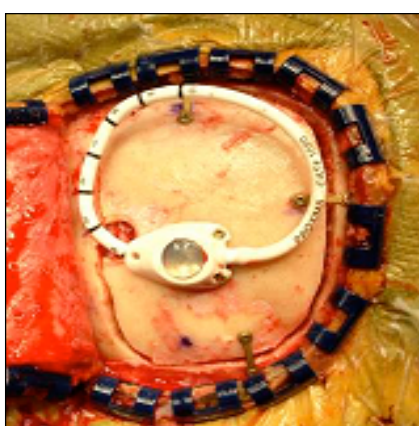


Abb. 5B: intraoperative Fotoaufnahme eines auf dem Schädelknochen fixierten GliSite®-Katheterschafts

Postoperativ wird in der Regel innerhalb von 24 bis 48 Stunden eine cMRT (nativ sowie mit Kontrastmittel (Gadolinium i.v.)) angefertigt. Ziel ist neben der Lagekontrolle die nochmalige Überprüfung der Dichtigkeit des GliSite®-RTS.

MR-morphologisch differenziert wird angegeben, ob der Tumor vollständig entfernt wurde, eine Tumorteilresektion erfolgte oder aber Verdacht auf unvollständige Tumorresektion besteht.

Da es sich beim Glioblastoma multiforme um einen infiltrativ wachsenden Tumor handelt, ist der Begriff Totalresektion als relativ zu betrachten, da es sich nur makroskopisch um eine vollständige Entfernung des Tumors handeln kann.

Anhand gewonnener postoperativer MRT-Aufnahmen wird darüber hinaus die dosimetrische Planung vorgenommen werden.

Die gewünschte Strahlendosis kann mit Hilfe des Iotrex® Calculation Booklets der Firma Proxima Therapeutics Inc., U.S.A. berechnet werden.

Zur exemplarischen Veranschaulichung dient die Kalkulationstabelle für eine Gesamtdosis von 60Gy und eine Bestrahlungstiefe von 1cm.

Aus Ballongröße bzw. Füllvolumen und applizierter Nettoaktivität ergibt sich die Bestrahlungsdauer.

Treatment Prescription: 60 Gy					
Treatment Depth: 1.0 cm					
GliaSite Balloon Fill Volume (cc)	Maximum Transverse Balloon Diameter (cm)	"Net" Afterloaded Activity (mCi)	Initial Dose Rate (cGy/hr)	Average Dose Rate (cGy/hr)	Dwell time (hr)
4	1.97	200	55.94	54.51	110.1
5	2.12	200	51.70	50.27	119.4
7.5	2.43	250	54.73	53.30	112.6
10	2.67	300	58.02	56.59	106.0
12.5	2.88	300	52.50	51.07	117.5
14	2.99	350	58.10	56.67	105.9
15	3.06	350	56.28	54.85	109.4
20	3.37	400	55.68	54.25	110.6
25	3.63	450	55.67	54.24	110.6
30	3.85	450	50.62	49.19	122.0
33	3.98	450	47.75	46.32	129.5
35	4.06	450	46.35	44.92	133.6

Tab. 11: Kalkulationstabelle für die brachytherapeutische Bestrahlung mit Iotrex®
(Iotrex® Calculation Booklet, Proxima Therapeutics, Inc.)

Im befüllten Zustand ist der Reservoirballon annähernd kugelförmig und passt sich gut an die Wände der Resektionshöhle an. Auf diese Weise wird gezielt Gewebe bestrahlt, das an den makroskopisch entfernten Tumor angrenzt und oft noch maligne Zellen enthält.

Die Geometrie des Ballonsystems erlaubt darüber hinaus eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen.

Da es sich bei Iotrex® um einen flüssigen γ -Strahler mit niedriger Photonenenergie (durchschnittlich 28,3 keV) handelt, kann durch den steilen Dosisabfall des Isotops nach dem Abstandsgesetz eine hohe Strahlendosis im Zielvolumen appliziert und umliegendes Normalgewebe geschont werden (Dempsey J.F. et al., 1998).

Nach Abschluss der dosimetrischen Planung wird die berechnete Menge Iotrex® über Port und Katheter in den maximal vier Zentimeter großen Ballon injiziert, nachdem zuvor das intraoperativ installierte Gemisch aus Kochsalzlösung und jodhaltigem Kontrastmittel abgezogen wurde.

Die brachytherapeutische Bestrahlung wird nach einem Rekonvaleszenzintervall von durchschnittlich einer Woche begonnen. Für die Dauer der Bestrahlung (ca. 5-8 Tage) werden die Patienten von der Neurochirurgischen Klinik der Abteilung für Nuklearmedizin zuverlegt und von anderen Patienten isoliert.

Vom Hersteller wird empfohlen die Patienten 24 Stunden vor und während der Brachytherapie mit Thyreostatika zu behandeln. Dadurch soll das Risiko einer Akkumulation von ^{125}I in der Schilddrüse minimiert werden.

Im Behandlungsverlauf kann eine geringe Menge Iotrex® oder freies ^{125}I systemisch verfügbar werden. Labortests und vorklinische Studien haben gezeigt, dass über einen Zeitraum von 7 Tagen geringe Mengen (<0,8%) von ^{125}I durch den GliaSite®-Katheter diffundieren können. Vorklinische Studien haben ausserdem gezeigt, dass die durch Iotrex® verursachte Radioaktivität binnen kurzer Zeit über den Urin ausgeschieden wird (ca.93% in 2 Stunden). Unter normalen Umständen ist also davon auszugehen, dass während der Verweildauer des Iotrex® im Kathetersystem geringe Mengen dessen in den Urin übergehen.

Nach Abschluss der Bestrahlung wird das Iotrex® aus dem Ballonkatheter abgezogen.

Laut Produktbeschreibung der Firma Proxima Therapeutics Inc., U.S.A. sollte der Ballonkatheter binnen 29 Tagen nach Beendigung der Bestrahlung entfernt werden.

Im Klinikum Schwabing wird er in der Regel noch am selben Tag operativ explantiert, spätestens aber einen Tag nach Entfernung des Iotrex®.

Dabei handelt es sich um einen kleinen Eingriff, bei dem die Haut oberhalb es Katheterports inzidiert wird, um dann den nach Entleerung zusammengefallenen Ballonkatheter herauszuziehen. Diese Prozedur erfolgt unter Vollnarkose im Operationssaal.

Nach Abschluss der Behandlung mit dem GliaSite®-RTS werden die Patienten regelmäßig alle 3 Monate zur klinischen Verlaufskontrolle und Anfertigung einer cMRT in die neurochirurgische Ambulanz einbestellt.

Da die Patienten einem bundesweiten Einzugsgebiet entstammen, ist es etlichen Patienten nicht möglich oder zu strapaziös gewesen hierzu erneut nach München zu reisen. In manchen Fällen wurden die Verlaufskontrollen daher heimatnah durchgeführt und die Befunde recherchiert (s.o.).

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die retrospektive Aufarbeitung wurden alle im oben genannten Zeitraum operierten Patienten eingeschlossen.

Da 3 Patientinnen zu sehr vom übrigen Gesamtkollektiv abwichen, wurden diese von der statistischen Analyse ausgeschlossen und werden später einzeln und an anderer Stelle in ihrer Patientengeschichte und ihrem Therapieerfolg beschrieben.

Die erhobenen Daten wurden für jeden Patienten in das Tabellenprogramm Excel eingegeben.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- 1) Geschlecht
- 2) Geburtsdatum und Alter bei Erstdiagnose bzw. Datum des initialen Behandlungsbeginns
- 3) Tumorhistologie
- 4) Anzahl folgender Rezidivoperationen und jeweiliges Operationsdatum
- 5) Erfassung weiterer Vorbehandlung vor Gliasite®-RTS-Implantation im Sinne einer Chemo- und Radiotherapie
- 6) Alter bei der erneuten Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Gliasite®-RTS-Implantation
- 7) Karnofsky Performance Status (KPS) unmittelbar vor erneuter Rezidivoperation und Implantation des Gliasite®-RTS.
- 8) Beschreibung desjenigen Tumorzidivs, welches zum Zeitpunkt der Gliasite®-Implantation entfernt wurde hinsichtlich seiner Lokalisation (Hemisphäre, Hirnlappen)
- 9) Beurteilung der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Gliasite®-Implantation anhand einer postoperativ (binnen 48 Stunden) angefertigten cMRT-Kontrollaufnahme
(Differenzierung in vollständige Tumorentfernung, Verdacht auf unvollständige Tumorentfernung und Tumorrest)
- 10) Datum der Implantation und Explantation des Gliasite®-RTS
- 11) Gliasite®-RTS-Behandlungsparameter
- 12) Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gliasite®-RTS
- 13) adjuvante Chemotherapie nach Therapieabschluss mit dem Gliasite®-RTS
- 14) Datum eines bildmorphologisch diagnostizierten oder histologisch gesicherten erneuten Tumorzidivs bzw. einer Tumorprogression nach Gliasite®-RTS
- 15) Sterbedatum bzw. letztes Follow-up Datum

3.4 Beschreibung der statistischen Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt.

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert, während als Streumaß die Standardabweichung gewählt wurde.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet, beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben hingegen die einfaktorielle ANOVA. Zur weiteren Differenzierung, welche Parameter der ANOVA sich unterschieden, wurde bei signifikantem Ergebnis der ANOVA als post hoc Test der Bonferroni-Test mit multipler t-Testung durchgeführt.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung. Eine Signifikanz bei einer statistischen Berechnung besteht, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ beträgt. Bei Angabe der Signifikanz kann entweder der exakte p-Wert (z.B. 0,003) oder das Signifikanzniveau ($p < 0,01$) angegeben werden. Es gibt folgende Signifikanzniveaus:

$p > 0,05$ → nicht signifikant

$p \leq 0,05$ → signifikant

$p \leq 0,01$ → sehr signifikant

$p \leq 0,001$ → höchst signifikant

Die Mortalitätsstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen erstellt. Dabei erfolgte die Berechnung von Unterschieden hinsichtlich der Mortalität mittels log Rank, während die graphischen Darstellungen der Sterberaten in Kaplan-Meier-Kurven aufgeführt sind.

In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS durchgeführt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite der Standardfehler aufgeführt wurde. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen Balkendiagrammen dargestellt.

3.5 Patientenkollektiv

3.5.1 Histologie

Histologisch ergab sich folgende Verteilung der Tumorentitäten:

- 25 Glioblastoma multiforme WHO Grad IV
- 2 Gliosarkome WHO Grad IV
- 1 anaplastisches Astrozytom WHO Grad III
- 1 anaplastisches Astrozytom WHO Grad III mit Malignisierung zu einem sekundären Glioblastoma multiforme zum Zeitpunkt der Rezidivoperation und Behandlung mit dem GliaSite®-RTS
- 1 anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III

3.5.2 Statistisch analysiertes Patientenkollektiv

Insgesamt gingen 27 von 30 Patienten in die statistische Analyse ein. Nachdem die Patientinnen mit den anaplastischen Astrozytomen WHO III und dem anaplastischen Oligodendrogliom WHO III von der statistischen Analyse ausgeschlossen worden waren, ergab sich ein relativ konformes Patientengut bezüglich der Tumorentität und der Vorbehandlung: 25 Patienten hatten ein histologisch gesichertes „de novo“ Glioblastoma multiforme WHO Grad IV, 2 Patienten ein sogenanntes Gliosarkom WHO Grad IV. Da das Gliosarkom lediglich eine histologische Variante des Glioblastoms darstellt und sich beide hinsichtlich der Therapieoptionen und Prognose nicht unterscheiden, werden sie in der Statistik zusammen als Glioblastoma multiforme (GBM) geführt.

3.5.2.1 Geschlechterverteilung

In die statistische Auswertung flossen 14 Frauen und 13 Männer ein, so dass diesbezüglich eine Normalverteilung vorlag.

3.5.2.2 Alter

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. des Behandlungsbeginnes, festgesetzt mit dem Zeitpunkt der Erstoperation, betrug für diese 27 Patienten 56 Jahre (35-75 Jahre).

Mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren (36-76 Jahren) erfolgte die Rezidivoperation mit Implantation des GliaSite®-Radiation Therapy System.

3.5.2.3 Tumorlokalisation

Alle Hirntumore waren supratentoriell lokalisiert. In 18 (66,67%) Fällen war die Tumorlokalisation rechtshemisphärisch, in 9 (33,33%) Fällen war die linke Großhirnhemisphäre betroffen.

Die Tumorrezidive waren in folgender Aufteilung über die Hirnlappen verteilt:

6 (22,22%) frontal, 1 (3,70%) fronto-temporal, 5 (18,52%) temporal, 5 (18,52%) parietal, 3 (11,11%) temporo-parietal, 3 (11,11%) temporo-occipital, 4 (14,82%) parieto-occipital.

3.5.2.4 Vorbehandlung

3.5.2.4.1 Operation und Rezidiv-Operation

20 (74,07%) Patienten waren lediglich am Primärtumor voroperiert und hatten noch keine Rezidivoperation durchführen lassen.

7 (25,93%) der Patienten waren bereits an einem Rezidiv des Tumors operiert worden, davon wiederum hatten 5 Patienten eine Rezidivoperation und 2 Patienten sogar bereits zwei Rezidivoperationen vor der eigentlichen Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliaSite®-RTS durchführen lassen.

3.5.2.4.2 Adjuvante Therapie nach Erstoperation

Bei den meisten Patienten war in der Vorgeschichte eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt worden.

3.5.2.4.2.1 Bestrahlung

Bei 26 (96,30%) der statistisch analysierten Patienten war eine adjuvante Strahlentherapie im Anschluss an die erste Tumoroperation durchgeführt worden. Dabei wurde eine konventionell fraktionierte Bestrahlung der Tumorregion mit 1,8-2,0 Gy pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von maximal 60Gy angewendet. Lediglich ein Patient hatte die adjuvante Strahlentherapie abgelehnt.

3.5.2.4.2.2 Chemotherapie

24 (88,89%) der analysierten Patienten hatten sich nach Erstoperation oder anderen vorangegangenen Rezidivoperationen, und damit vor der Behandlung mit GliaSite®-RTS, einer Chemotherapie unterzogen. In der Regel war dabei Temozolomid (Temodal®) zur Anwendung gekommen, in einigen Fällen aber auch das PCV-Schema oder ACNU+VM26.

3 (11,11%) Patienten hatten eine adjuvante Chemotherapie nach Erstoperation hingegen abgelehnt.

3.5.2.5 Karnofsky-Performance-Status (KPS)

Vor der Rezidivoperation mit zeitgleicher Implantation des GliaSite® Ballonkatheters waren die Patienten anamnestiziert, sowie körperlich und neurologisch untersucht worden.

Die Angaben und Untersuchungsbefunde waren in standardisierte Untersuchungsbögen übertragen worden, so dass im Rahmen der retrospektiven Analyse der Karnofsky Performance Status (KPS) abgeleitet werden konnte. Der Karnofsky Performance Status (KPS) betrug im Mittel präoperativ 70 (40-90).

Zum Zeitpunkt der GliaSite®-Implantation ergab sich folgende Verteilung für den KPS:

KPS 100: n=0 (0,0%), KPS 90: n=5 (18,52%), KPS 80: n=7 (25,93%), KPS: 70 n=4 (14,81%), KPS 60: n=8 (29,63%), KPS 50: n=2 (7,41%), KPS 40: n=1 (3,70%).

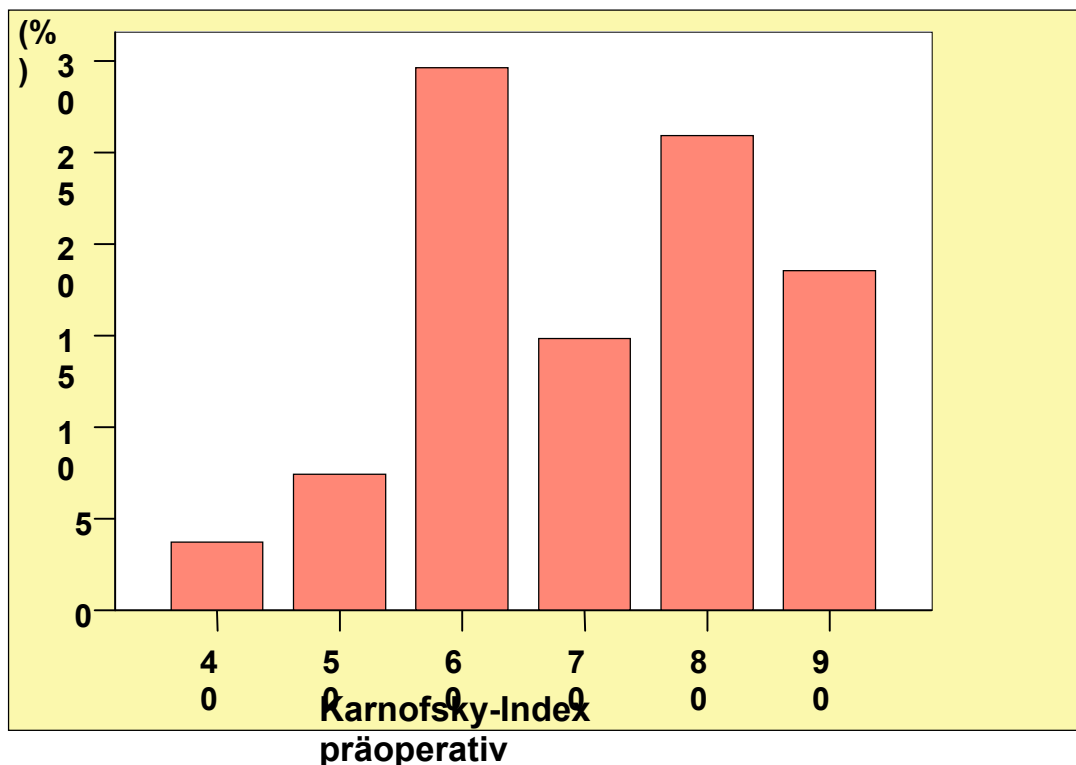


Abb. 6: prozentuale Verteilung des KPS präoperativ

Unterteilt man das Patientenkollektiv anhand des KPS (KPS<70 und KPS≥70) in zwei Gruppen so ergibt sich folgende Verteilung:

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
< 70	11	40,74	40,74
≥ 70	16	59,26	100,0
Gesamt	27	100,0	

Tab. 12: Gruppierung des Patientenkollektivs anhand des KPS

3.5.2.6 Zeitspanne zwischen Diagnose und Therapie mit GliaSite®-RTS

Bei 21 (77,78%) Patienten betrug die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des Ballonsystems weniger als ein Jahr, bei 6 (22,22%) Patienten war diese Zeitspanne größer.

3.5.2.7 Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der GliaSite®-RTS-Implantation

Bei 20 (74,07%) Patienten wurde diese Rezidivoperation fluoreszenzgestützt mit delta-Aminolävulinsäure (5-ALA) durchgeführt. Zum Operationszeitpunkt war diese Methode für 7 (25,93%) Patienten noch nicht zugänglich.

In 6 (22,22%) Fällen wurde postoperativ kein Kontrastmittel-Enhancement um die Tumorböschung beschrieben und von einer vollständigen Tumoresektion ausgegangen. Bei 12 (44,44%) Patienten zeigte sich im ehemaligen Tumorbett eine leichtere oder stärkere Kontrastmittelaufnahme und so wurde der Verdacht auf Tumorest geäußert. Bei 9 (33,33%) Patienten erfolgte nur eine Tumorteilresektion und dies wurde auch bildmorphologisch so befundet.

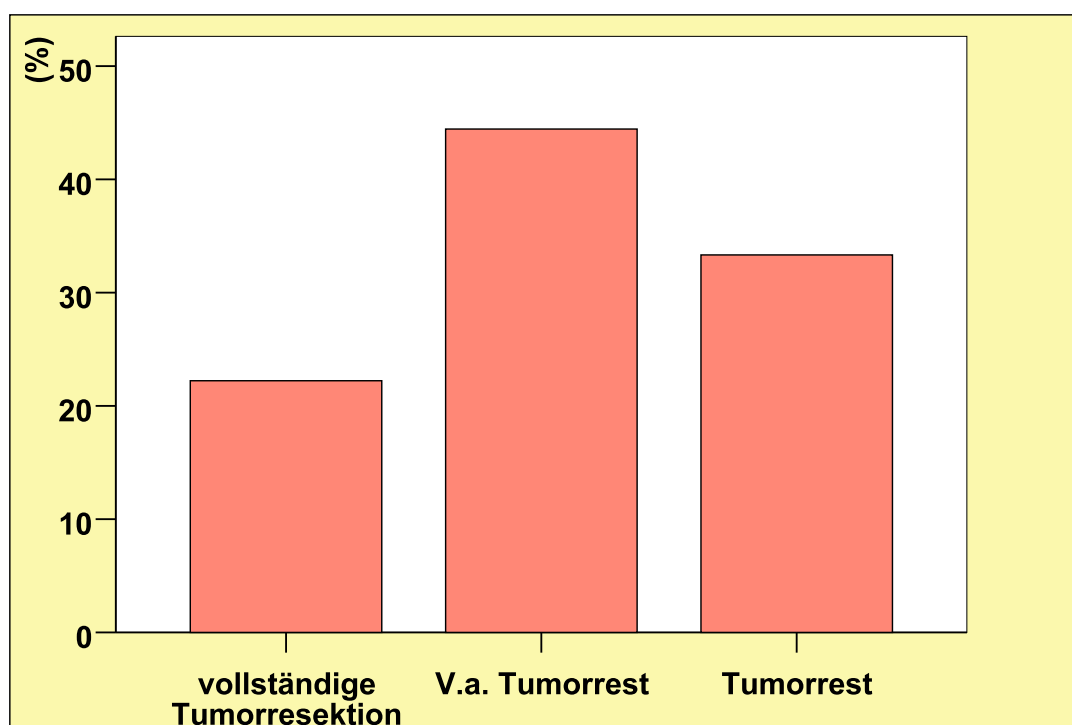


Abb. 7: prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Ausmaße der Tumorresektion

3.5.3 Behandlungsparameter

Zwei Patienten hatten jeweils einen kleinen Ballon der Größe S (small, Durchmesser 2,0cm) implantiert bekommen. Sieben Patienten wurden mit einem Ballon der Größe M (medium, Durchmesser 3,0cm) versorgt, sechzehn Patienten mit einem Ballon der Größe L (large, Durchmesser 4,0cm).

Zwei Patienten hatten eine so große Tumorböschung, so dass intraoperativ jeweils zwei Ballone eingelegt wurden (Kombinationen: ML und LL).

Die mediane Bestrahlungsdauer betrug 163 Stunden (120-188 Stunden), Dies entspricht einer medianen Bestrahlungsdauer von knapp 7 Tagen (5-8 Tage).

Durchschnittlich wurde eine Nettoaktivität von 302,77 mCi (mediane Nettoaktivität: 305,90 mCi, Spannweite 145,50-433,10 mCi) appliziert.

Das Tumorbett wurde mit einer medianen Gesamtdosis von 60,00 Gy (mittlere Gesamtdosis 62,39 Gy, Spannweite 50,00-108,30 Gy) bestrahlt.

Die mediane Dosisleistung betrug 37,00 cGy/h (mittlere Dosisleistung 40,56 cGy/h, Spannweite 31,00-64,00 cGy/h).

Die Bestrahlungstiefe wurde für alle 27 Patienten mit 1cm ab Ballonoberfläche festgesetzt.

In Tabelle 13 sind die GliSite®-RTS Behandlungsparameter zusammengefasst aufgeführt.

mediane Bestrahlungsdauer (h)	163,00 (120,00-188,00)
mediane Bestrahlungsdosis (Gy)	60,00 (50,00-108,30)
mediane Nettoaktivität (mCi)	305,90 (145,50-433,10)
mediane Nettoaktivität (GBq)	11,32 (5,25 - 16,02)
mediane Dosisleistung (cGy/h)	37,00 (31,00 - 64,00)
vorgegebene Eindringtiefe der Strahlung (cm)	1,00
Ballon Größe (S, M, L)	No.
S (2,0 cm = 5ml)	2
M (3,0 cm =15ml)	7
L (4,0 cm = 35ml)	16
Kombinationen (LM;LL)	2

Tab. 13: GliaSite-RTS® Behandlungsparameter

3.5.4 Adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der brachytherapeutischen Bestrahlung durch das GliaSite®-RTS

Bei 21 (77,78%) Patienten wurde nach Abschluss der brachytherapeutischen Bestrahlung erneut eine Chemotherapie mit Temozolomid durchgeführt. Bei 6 (22,22%) Patienten wurde darauf jedoch aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustands oder aufgrund vorbekannter Nebenwirkungen verzichtet.

3.5.5 Bildgebende Verlaufskontrolle nach Therapie mit dem GliaSite®-RTS

Zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung waren 23 (85,19%) der 27 analysierten Patienten mindestens einmal körperlich und neurologisch nachuntersucht worden, darüber hinaus war bei diesen mindestens jeweils eine cerebrale Verlaufsbildgebung durchgeführt worden.

4 Ergebnisse

4.1 Follow-up nach Abschluss der Therapie mit dem GliaSite®-RTS

Zur Verlaufkontrolle waren die Patienten nach Abschluss der Behandlung mit dem GliaSite®-RTS alle drei Monate zur körperlichen und neurologischen Nachuntersuchung und bildgebenden Verlaufskontrolle (cMRT mit und ohne KM i.v.) in die Neurochirurgische Klinik einbestellt worden.

Anhand der Bildgebung im Verlauf wurde bestimmt, ob eine Tumorprogression oder aber ein Tumorrezidiv vorlag. Als Tumorrezidiv bezeichnet man das in der Bildgebung gesicherte erneute Wachstum eines Tumors, der zuvor nicht sichtbar war. War der Tumor immer sichtbar, jedoch stabil in seiner Größe und Ausdehnung und zeigte dann eine erneute Wachstumstendenz, handelte es sich um eine Tumorprogression.

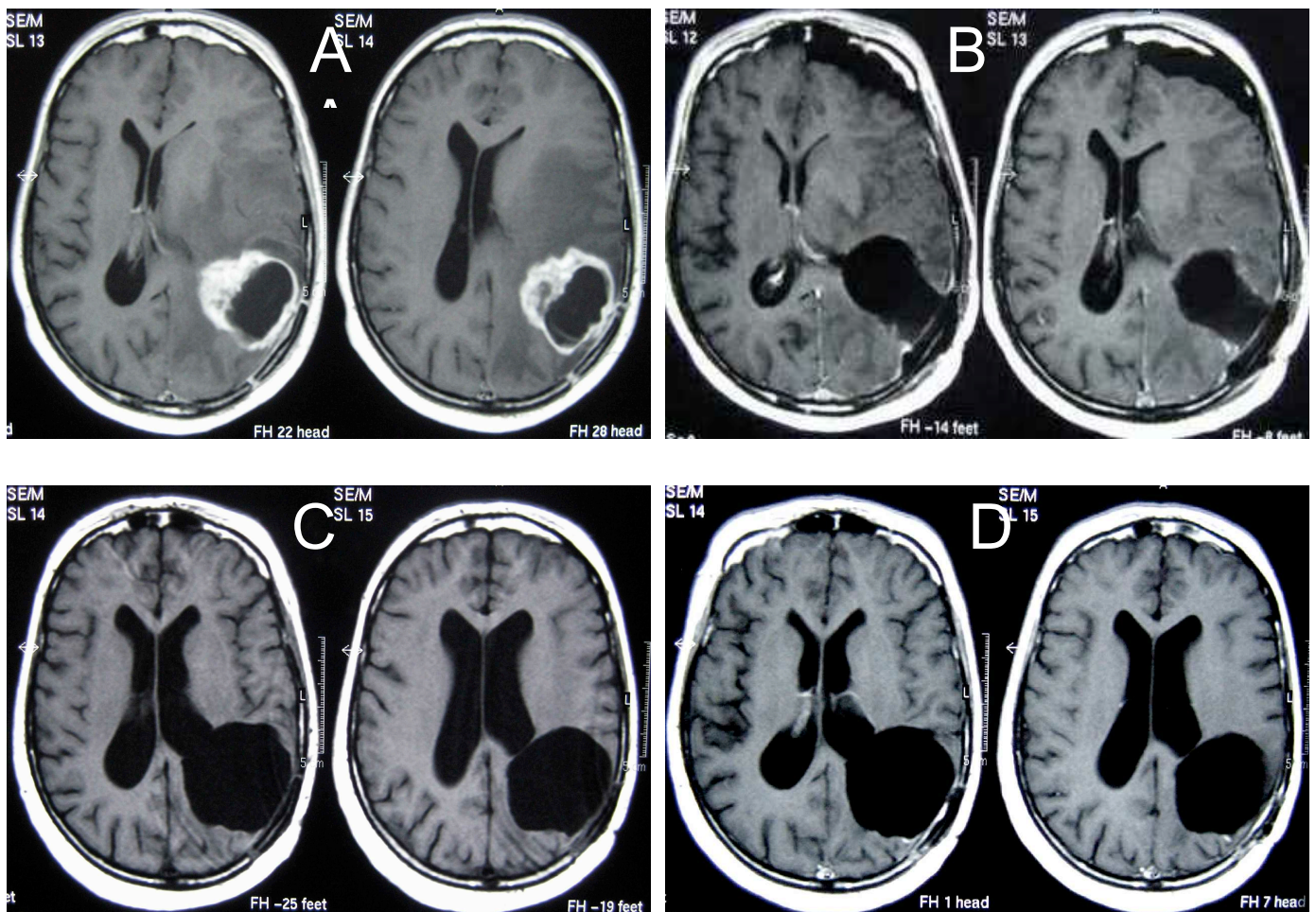


Abb. 8: Verlaufsbildgebung einer 49-jährigen GBM-Patientin behandelt mit dem GliaSite®-Radiation Therapy System nach der Rezidiv-Operation eines GBM (axiale, T1-gewichtete MRT-Aufnahmen mit KM i.v.) **A**: Rezidiv eines Glioblastoma multiforme vor Rezidiv-Operation **B**: post-operative MRT mit GliaSite®-Ballon in der Resektionshöhle und Verlaufsbildgebung nach **C**: 2 Monaten und **D**: 4 Monaten.

Für einen (3,70%) Patienten konnten keine Follow-up Daten recherchiert werden, bei 3 (11,11%) Patienten war nach Abschluss der GliSite®-Therapie keine Bildgebung mehr, oder diese zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch nicht durchgeführt worden. Bei 22 (81,48%) konnte nach GliSite®-Therapie ein erneutes Tumorrezidiv bzw. eine Tumorprogression diagnostiziert werden. Lediglich 1 (3,70%) Patient war rezidivfrei.

4.2 6-months progression-free survival (6PFS)

9 Patienten (40,91%) waren nach 6 Monaten noch progressions- bzw. rezidivfrei. Bei 5 Patienten war zu diesem Zeitpunkt allerdings keine bzw. noch keine Nacherhebung bezüglich einer Tumorprogression bzw. eines -rezidivs erfolgt.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rezidivfrei	9	33,3	40,91	40,91
Rezidiv/Progression	13	48,1	59,09	100,00
Gesamt	22	81,5	100,00	
Fehlend	5	18,5		
Gesamt	27	100,0		

Tab. 14: 6-months PFS

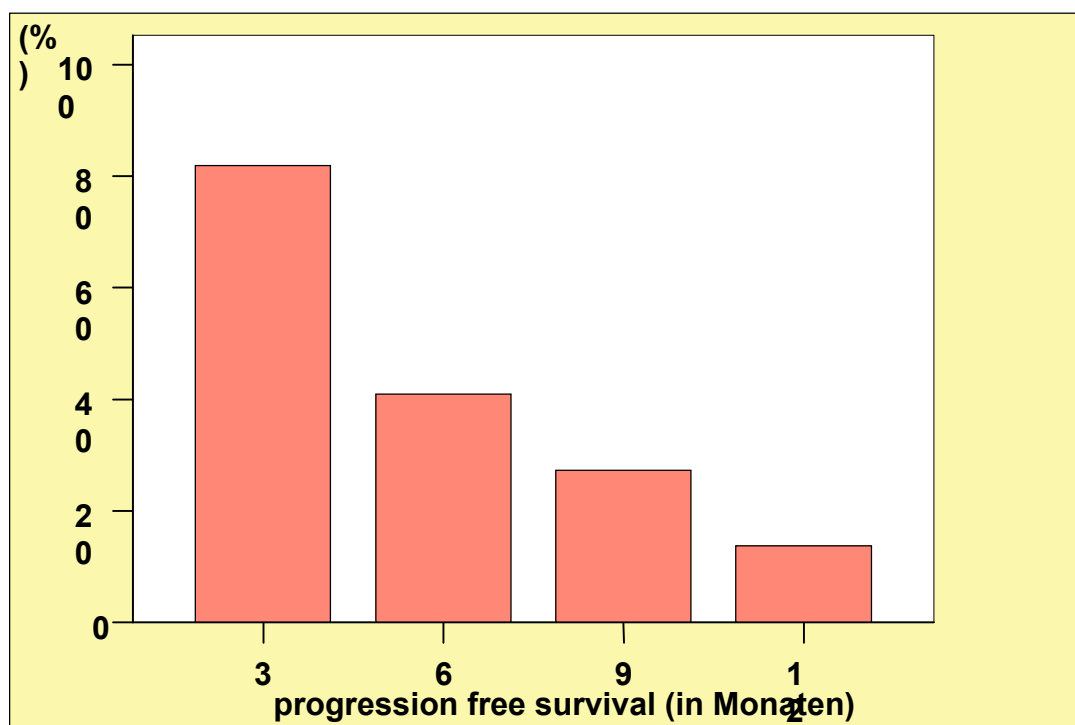


Abb. 9: progression free survival nach Behandlung mit dem GliSite®-RTS
(3, 6, 9, 12 Monate nach Abschluss der Behandlung)

4.3 Time to progression (in Monaten)

Im Mittel vergingen 6,53 Monate (im Median 4,53 Monate, Spannweite 1-16 Monate) bis zum Voranschreiten der Krankheit im Sinne einer Tumorprogression bzw. eines Tumorrezidivs.

N	Gültig	22
	Fehlend	5
Mittelwert		6,53
Median		4,53
Standardabweichung		4,525
Minimum		1
Maximum		16
Perzentile	25	3,49
	50	4,53
	75	11,26

Tab. 15: Mittelwert und Median der Time to progression

5 Patienten mussten von dieser Analyse ausgeschlossen werden: Bei 3 Patienten war zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung noch keine bildgebende Verlaufskontrolle erfolgt, 1 Patient war nachweislich rezidivfrei, von einem weiteren fehlten sämtliche Follow-up Daten.

4.4 Time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS

Das Ausmaß der Tumorresektion wurde mittels einer postoperativen „Früh“-MRT reevaluiert.

Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS	Mittelwert	N	Standardabweichung
Vollständige Tumorresektion	44,3714	5	24,68032
V.a. Tumorrest	26,6508	9	15,69286
Tumorrest	19,2143	8	14,73003
Insgesamt	27,9740	22	19,39491

Tab. 16a: Time to progression (in Wochen) in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation

	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,065

Tab. 16b: ANOVA - (Time to progression)

Bei der ANOVA zeigt sich ein deutlicher Trend: die „Time to progression“ ist zwischen den Gruppen zwar nicht signifikant unterschiedlich, jedoch scheint es zumindest zwischen 2 Gruppen grenzwertige Signifikanzen zu geben. Zur genaueren Analyse wurden multiple t-Testungen mittels Bonferroni-Test durchgeführt:

Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS	Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Vollständige Tumorresektion	V.a. Tumorrest	,264	-8,1369	43,5782
	Tumorrest	,065	-1,2713	51,5856
V.a. Tumorrest	Vollständige Tumorresektion	,264	-43,5782	8,1369
	Tumorrest	1,000	-15,0897	29,9627
Tumorrest	Vollständige Tumorresektion	,065	-51,5856	1,2713
	V.a. Tumorrest	1,000	-29,9627	15,0897

Tab. 16c: Bonferroni-Test

Zwischen vollständiger Tumorresektion und Tumorrest besteht eine grenzwertige Signifikanz ($p=0,065$), d.h. eine vollständige Tumorresektion scheint mit einer längeren „time to progression“ assoziiert zu sein.

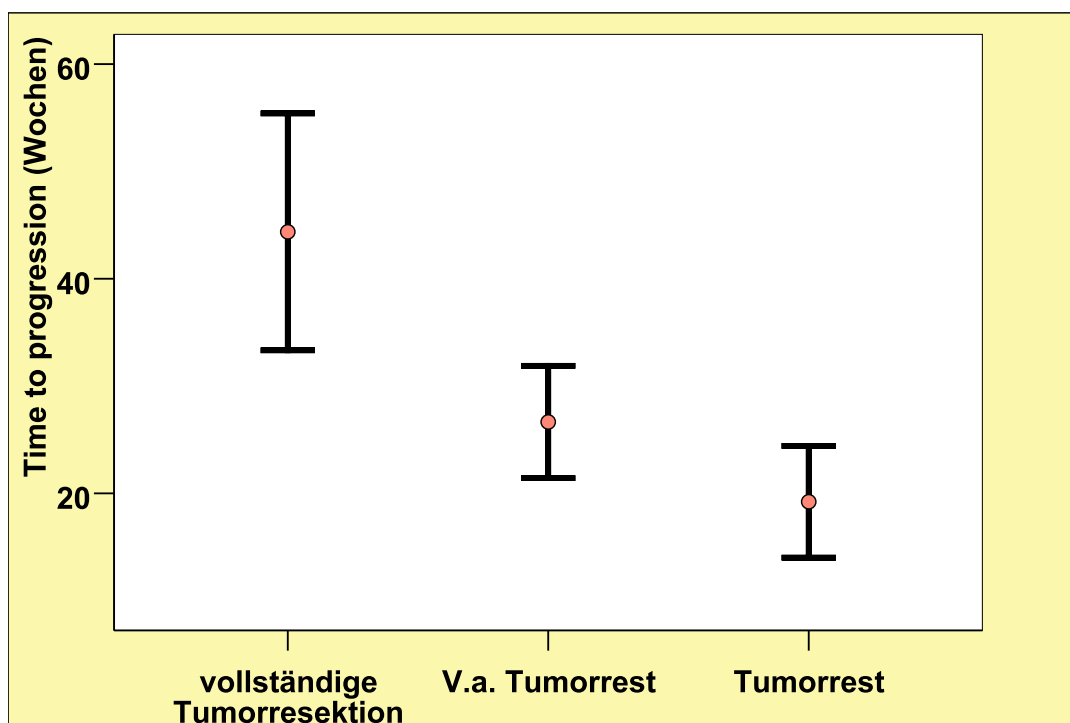


Abb. 10: Time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliaSite®-RTS

4.5 Time to progression (in Wochen) bei Überlebenden und Verstorbenen und ihre Auswirkung auf die Mortalität

	Tod	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
time to progression (in Wochen)	Nein	4	35,1071	28,01078	14,00539
	Ja	18	26,3889	17,65161	4,16052

Tab. 17: Time to progression (in Wochen) bei Überlebenden und Verstorbenen und ihre Auswirkung auf die Mortalität

Man kann zwar einen Trend zu einer längeren „time to progression“ bei den überlebenden Patienten erkennen, jedoch besteht keine statistische Signifikanz ($p = 0,59$).

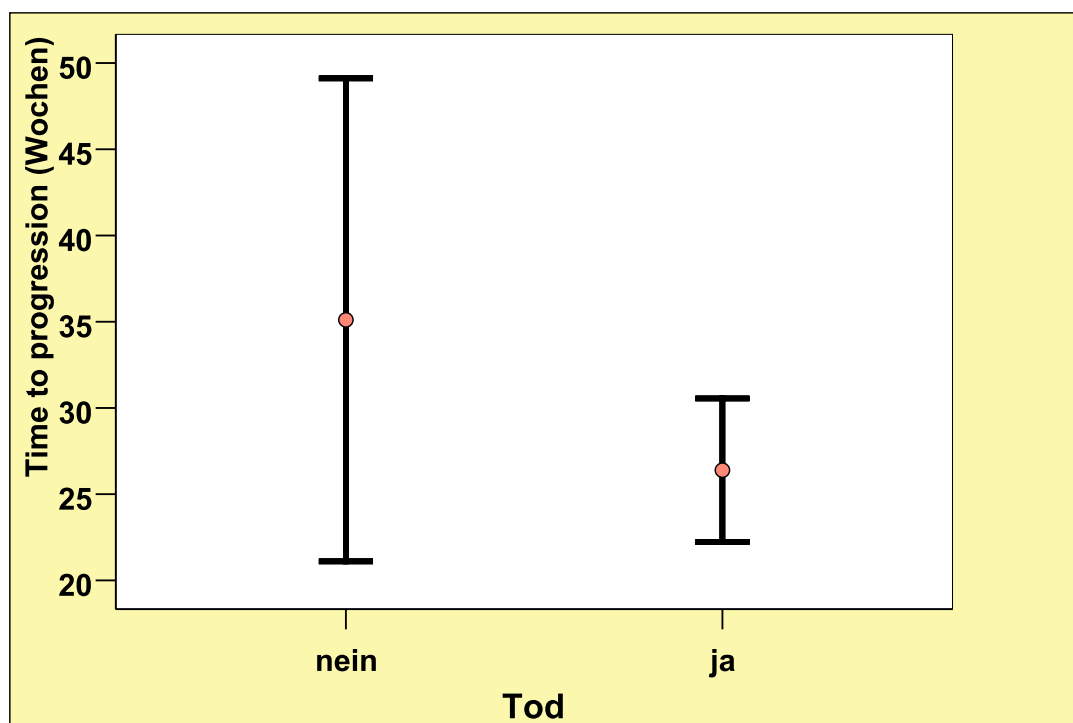


Abb. 11: Time to progression bei Überlebenden und Verstorbenen

4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS

Radikalität der GliSite-OP	Gesamtzahl	Anzahl Todesfälle	Überlebt	
			N	Prozent
Vollständige Tumorsektion	6	5	1	16,7%
V.a. Tumorest	12	9	3	25,0%
Tumorest	9	8	1	11,1%
Gesamt	27	22	5	18,5%

Tab. 18a: Mortalität in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation

Radikalität der GliaSite-OP	Mittelwert			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Vollständige Tumorresektion	101,470	11,971	78,008	124,933
V.a. Tumorrest	85,967	8,543	69,222	102,711
Tumorrest	71,849	7,485	57,179	86,519
Gesamt	84,977	5,513	74,171	95,783

Tab. 18b: Mittlere Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,060

Tab. 18c: Log Rank zu Tab. 13b

Bei $p=0,06$ besteht streng statistisch gesehen keine Signifikanz, so dass man hier nur von einem deutlichen Trend sprechen kann: Patienten, bei denen eine vollständige Tumorresektion gelang, überlebten länger als solche bei denen der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte. Manche Autoren beschreiben auch eine „grenzwertige Signifikanz“, was streng statistisch gesehen kein anerkannter Begriff ist.

4.7 1-Jahres-Überlebensrate nach Therapie mit GliSite®-RTS

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Überlebt	8	29,6	32,0	32,0
Verstorben	17	63,0	68,0	100,0
Gesamt	25	92,6	100,0	
Fehlend	2	7,4		
Gesamt	27	100,0		

Tab. 19: 1-Jahres-Überlebensrate nach GliSite®-RTS

Die Einjahres-Überlebensrate nach Therapie mit dem GliSite®-RTS betrug 32%. Dabei muss man berücksichtigen, dass innerhalb der nächsten Woche 2 weitere Patienten verstorben sind (d.h. diese beiden Patienten sind innerhalb von 1 Jahr und 1 Woche nach GliSite®-Therapie verstorben).

Die beiden fehlenden Fälle kommen daher, dass 2 Verlaufsbeobachtungen weniger als ein Jahr betragen.

4.8 Mortalität

Zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung des Patientenkollektivs waren bereits 22 (81,48%) der Patienten verstorben, 4 (14,81%) Patienten noch am Leben. Von einem Patienten konnte nur das letzte Follow-up Datum in Erfahrung gebracht werden.

4.8.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde definiert für den Zeitraum: Erstoperation bis Tod. Die durchschnittliche Beobachtungszeit des Patientenkollektivs betrug 18,32 Monate, berechnet für den Zeitraum: Erstoperation bis Tod.

Das mediane Gesamtüberleben für das Patientenkollektiv betrug 20,27 Monate (95%-Konfidenzintervall 15,67-24,87 Monate).

Mittelwert				Median			
Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
19,828	1,286	17,306	22,349	20,267	2,348	15,665	24,869

Tab. 20: Mittelwerte und Mediane für die Gesamtüberlebenszeit (in Monaten)

:

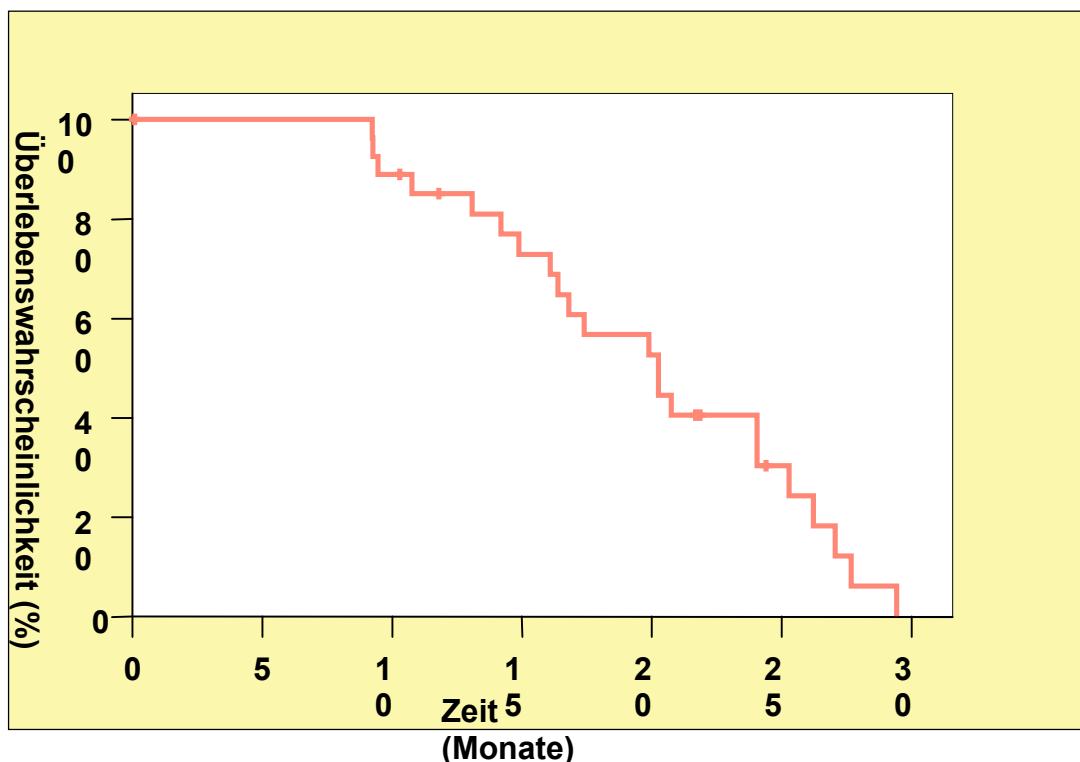


Abb. 12 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

4.8.2 Überleben nach Therapie mit GliSite®-RTS

Die durchschnittliche Beobachtungszeit für den Zeitraum Rezidivoperation und brachytherapeutische Bestrahlung mit dem GliSite®-Radiation Therapy System bis zum Tod betrug 9,39 Monate.

Das mediane Überleben nach Rezidivoperation und Therapie mit dem GliSite®-System betrug 10,00 Monate (95%-Konfidenzintervall 6,23-13,77 Monate).

Mittelwert				Median			
Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
10,493	1,072	8,391	12,595	10,000	1,924	6,229	13,771

Tab. 21: Mittelwerte und Mediane für das Überleben nach GliSite® - Therapie
(in Monaten)

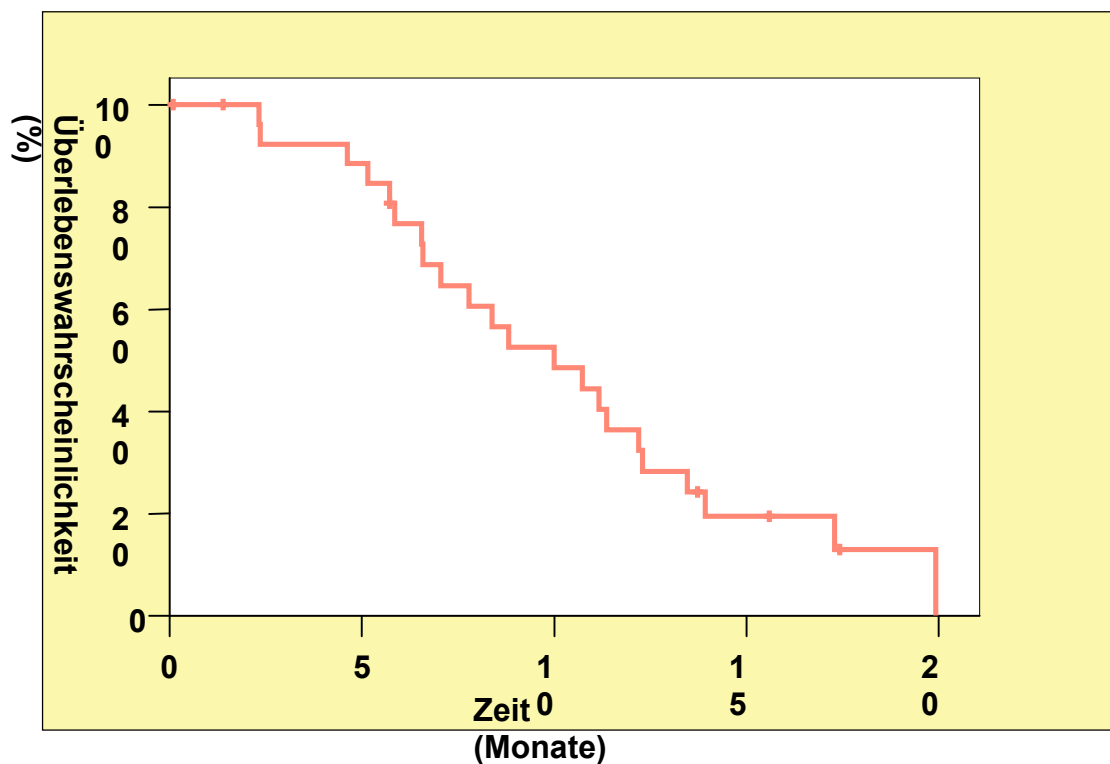


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach GliSite® - Brachytherapie

4.8.3 Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl Todesfälle	Überlebt	
			N	Prozent
Männlich	13	11	2	15,4%
Weiblich	14	11	3	21,4%
Gesamt	27	22	5	18,5%

Tab. 22a: Gesamtmortalität für Männer und Frauen

Geschlecht	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Männlich	74,731	8,610	57,856	91,606
Weiblich	94,352	6,434	81,741	106,962
Gesamt	84,977	5,513	74,171	95,783

Tab. 22b: Mittelwerte für die Überlebenszeit (in Wochen) Abhängigkeit vom Geschlecht

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,117

Tab. 22c: Log Rank zu Tab. 17b

Das Geschlecht hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben ($p=0.117$).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aufgetrennt nach Geschlecht stellt Abbildung 14 dar.

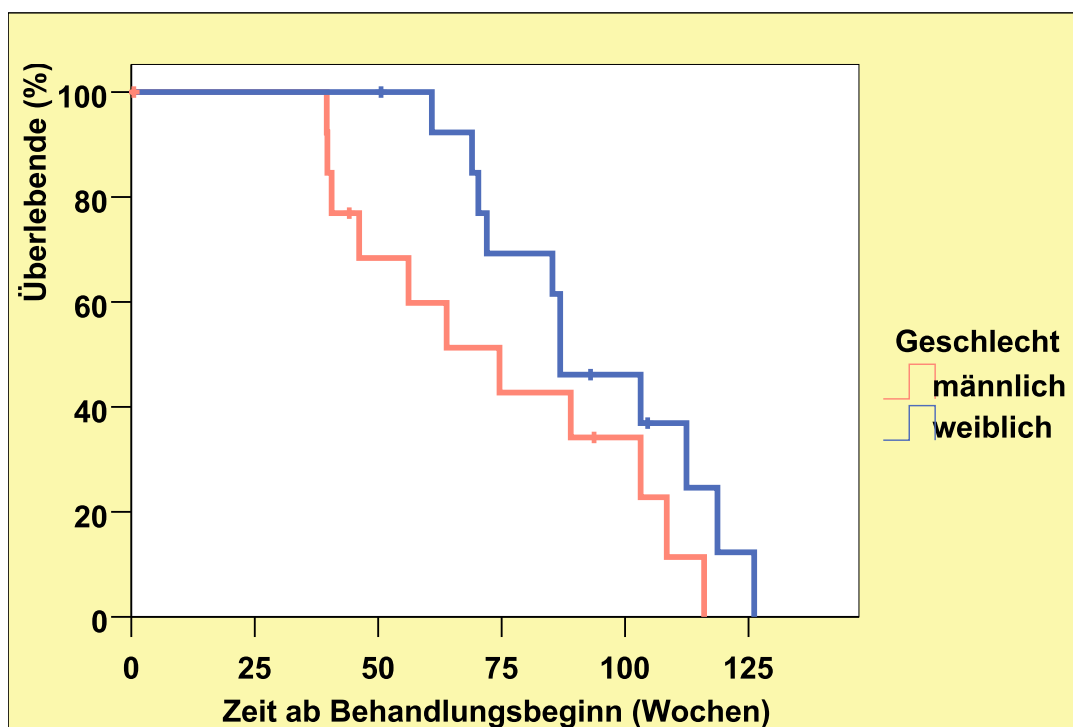


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aufgetrennt nach Geschlecht

4.8.4 Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

	Tod	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes
Alter bei Erstdiagnose (ED) (Jahre)	Nein	5	46,40	8,204	3,669
	Ja	22	58,32	9,892	2,109

Tab. 23: Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Tumorerstdiagnose

Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind, waren signifikant älter als die Überlebenden (t-Test; $p=0,03$).

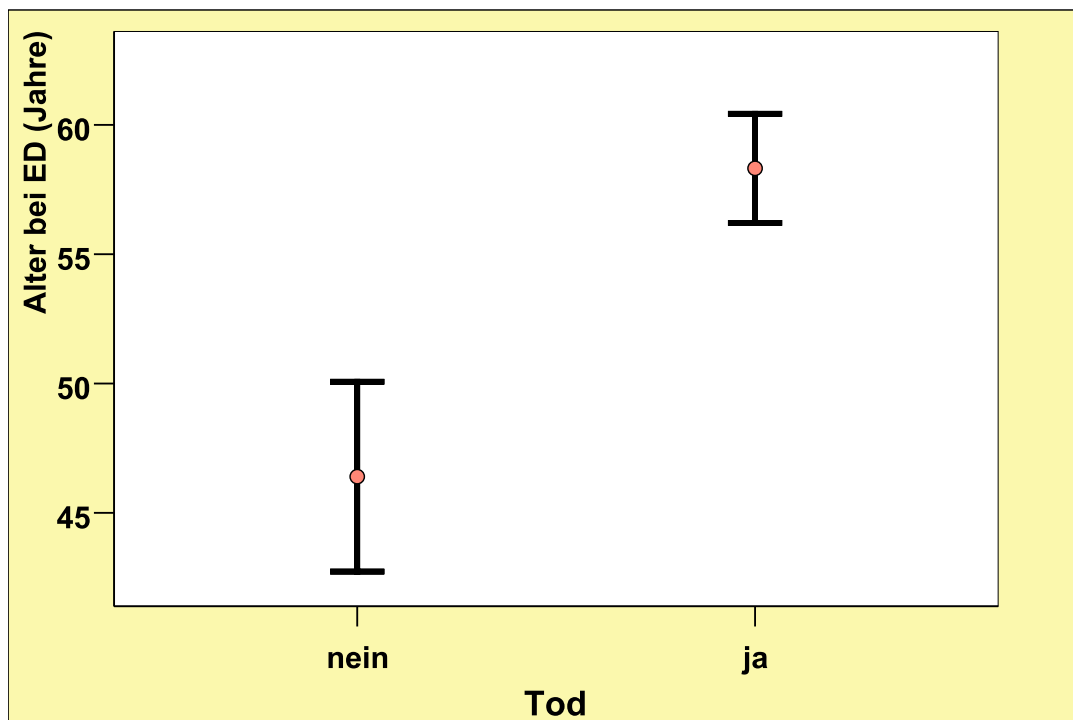


Abb. 15: Alter bei Tumorerstdiagnose und seine Auswirkung auf das Überleben

4.8.5 Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

4.8.5.1 Großhirnhemisphäre

			Tod		Gesamt
			Nein	Ja	
Hemisphäre	Rechts	Anzahl	4	14	18
		% von Hemisphäre	22,2%	77,8%	100,0%
		% von Tod	80,0%	63,6%	66,7%
	Links	Anzahl	1	8	9
		% von Hemisphäre	11,1%	88,9%	100,0%
		% von Tod	20,0%	36,4%	33,3%
Gesamt	Anzahl	5	22	27	
	% von Hemisphäre	18,5%	81,5%	100,0%	
	% von Tod	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 24a: Mortalität in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung in rechter oder linker Großhirnhemisphäre

	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat-Test nach Pearson	,484		
Exakter Test nach Fisher		,636	,447

Tab. 24b: Chi-Quadrat-Test und Exakter Test nach Fischer

Die Hemisphärenlokalisierung des Tumors hatte keinen Einfluß auf das Überleben.

4.8.5.2 Hirnlappen

			Tod		Gesamt
			nein	Ja	
Rezidivlokalisierung	Temporal	Anzahl	2	3	5
		% von Rezidivlokalisierung	40,0%	60,0%	100,0%
		% von Tod	40,0%	13,6%	18,5%
	Parieto-occipital	Anzahl	0	4	4
		% von Rezidivlokalisierung	,0%	100,0%	100,0%
		% von Tod	,0%	18,2%	14,8%
	Frontal	Anzahl	0	6	6
		% von Rezidivlokalisierung	,0%	100,0%	100,0%
		% von Tod	,0%	27,3%	22,2%
	Temporo-parietal	Anzahl	1	2	3
		% von Rezidivlokalisierung	33,3%	66,7%	100,0%
		% von Tod	20,0%	9,1%	11,1%
	Parietal	Anzahl	2	3	5
		% von Rezidivlokalisierung	40,0%	60,0%	100,0%
		% von Tod	40,0%	13,6%	18,5%
	Temporo-occipital	Anzahl	0	3	3
		% von Rezidivlokalisierung	,0%	100,0%	100,0%
		% von Tod	,0%	13,6%	11,1%
	fronto-temporal	Anzahl	0	1	1
		% von Rezidivlokalisierung	,0%	100,0%	100,0%
		% von Tod	,0%	4,5%	3,7%
	Gesamt	Anzahl	5	22	27
		% von Rezidivlokalisierung	18,5%	81,5%	100,0%
		% von Tod	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 25a: Mortalität bei unterschiedlicher Rezidivlokalisierung

	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat-Test nach Pearson	,352

Tab. 25b: Chi-Quadrat-Test

Aufgrund der vielen Gruppen und der daraus resultierenden Subgruppen hat der Chi-Quadrat-Test nur eine sehr eingeschränkte Validität. Die Tumorlokalisierung bzw. Lokalisation des Rezidivs in den jeweiligen Hirnlappen scheint die Überlebenszeit nicht zu beeinflussen ($p=0,352$).

4.8.6 Mortalität nach Therapie mit GliSite®-RTS in Abhängigkeit in von der Vorbehandlung vor GliSite®-RTS

Für 21 Patienten (77,78%) betrug die Zeitspanne vom initialen Behandlungsbeginn bis zum Therapiebeginn mit dem GliSite®-RTS weniger als 1 Jahr. Für 6 (22,22%) Patienten betrug sie ein Jahr oder mehr. Beide Gruppen unterschieden sich im Gesamtüberleben nicht signifikant ($p=0,565$).

Auch die Anzahl vorangegangener Operationen scheint das Gesamtüberleben nicht zu beeinflussen ($p=0,283$).

Eine statistische Auswertung zur adjuvanten Strahlentherapie nach Erstoperation ist wenig sinnvoll, da nur 1 Patient nicht bestrahlt worden ist.

Die statistische Auswertung zur Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie konnte ebenfalls aufgrund der kleinen Gruppen keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben herstellen ($p=0,474$).

4.8.7 Mortalität nach Therapie mit GliSite®-RTS in Abhängigkeit vom präoperativen KPS

Das durchschnittliche Überleben für Patienten mit einem KPS ≥ 70 betrug 11,3 Monate (1,39-14,03 Monate) nach GliSite®-Therapie, wohingegen Patienten mit einem KPS von < 70 durchschnittlich nur 8,82 Monate (6,33-11,20 Monate) überlebten. Die Kaplan-Meier-Kurven dieser beiden Untergruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,484$).

4.8.8 Mortalität in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie nach Therapie mit GliSite®-RTS

Patienten, die nach Abschluss der GliSite® Brachytherapie additiv eine Chemotherapie erhalten hatten, wiesen keine längere Überlebenszeit auf, als Patienten, bei denen keine Chemotherapie mehr durchgeführt worden war ($p=0,895$).

4.9 Vergleich: Überlebenszeit nach Rezidivoperation mit vs. ohne Therapie mit Gliasite®-RTS

Im Zeitraum zwischen 1999 und 2005 wurden 12 weitere Patienten in der Klinik für Neurochirurgie des Städtischen Klinikums Schwabing an einem Glioblastomrezidiv operiert. Diese waren im Anschluss nicht mit dem Gliasite®-RTS bestrahlt worden.

Es konnte ein signifikant längeres Überleben für das Patientenkollektiv nachgewiesen werden, das im Anschluss an die Rezidivoperation adjuvant mit dem Gliasite®-Radiation Therapy System brachytherapeutisch behandelt worden war ($p=0,03$).

Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Rezidiv-Op ohne Gliasite®-RTS	12	12	0	,0%
Rezidiv-Op mit Gliasite®-RTS	27	22	5	15,4%
Gesamt	39	34	5	10,5%

Tab. 26a: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gruppe	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Rezidiv-Op ohne Gliasite®-RTS	3,600	1,126	1,393	5,807
Rezidiv-Op mit Gliasite®-RTS	10,000	1,924	6,229	13,771
Gesamt	8,400	2,032	4,416	12,384

Tab. 26b: Mediane für die Überlebenszeiten:

Rezidiv-Op ohne Gliasite®-Therapie vs. Rezidiv-Op mit Gliasite®

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank	4,71	,03

Tab. 26c: Log Rank und Chi-Quadrat zu Tab. 21b

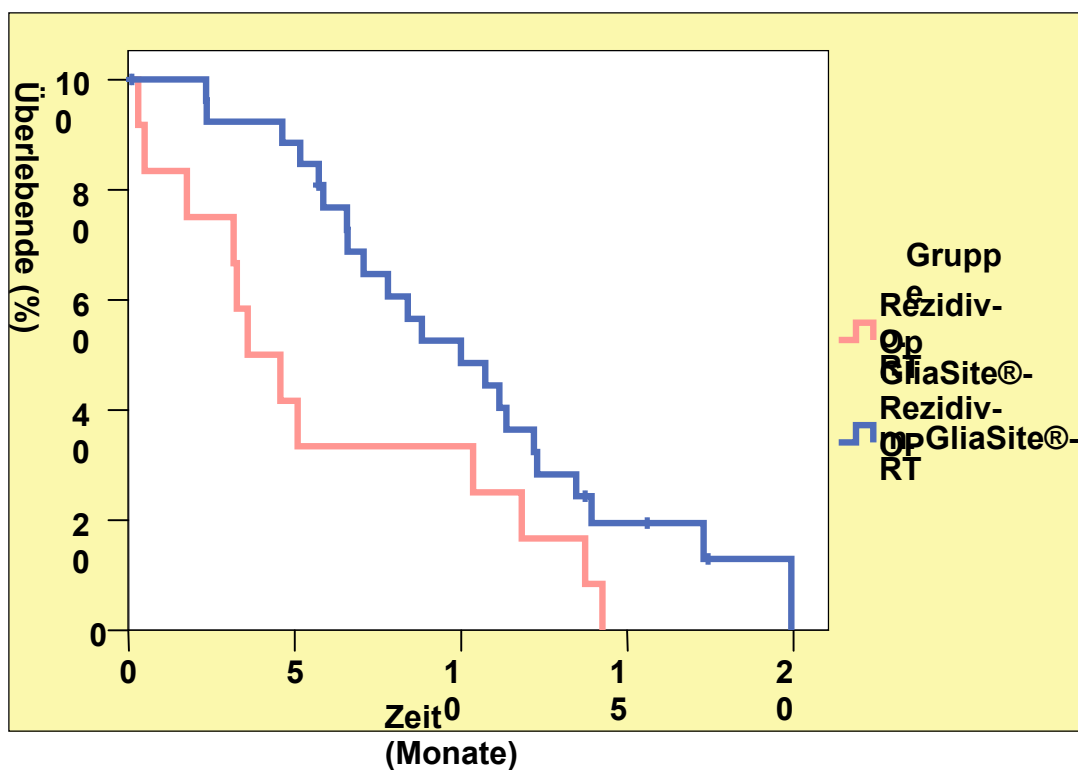


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit nach Rezidivoperation ohne Gliasite®-RTS vs. mit Gliasite®-RTS

4.10 Unerwünschte Nebenwirkungen

Bei allen Patienten verlief die Ballonimplantation erfolgreich und vollkommen komplikationslos. In keinem Fall kam es zur Ballonruptur.

Bei keinem Patienten kam es vor oder während der Bestrahlung zu einem Positionsverlust des Ballons. Im Großteil der Fälle füllte der Ballon die Tumorphöhle aus, ohne dabei angrenzendes Gehirnparenchym zu komprimieren. Bei 9 (33,33%) der Patienten war die Resektionshöhle im Vergleich zum Durchmesser des Ballons minimal zu groß. In 2 (7,41%) Fällen war der Ballon zu klein für das Tumorbett oder aber zu weit von einer der Wände der Resektionshöhle entfernt um diese adäquat zu bestrahlen.

Unmittelbar nach Implantation des Ballonkatheters trat bei einem Patienten eine globale Aphasie auf, welche sich nach Ablassen einer kleineren Menge der eingebrachten Kochsalzlösung zurückbildete. Ein anderer Patient entwickelte einen stärkeren Hemineglect und zeigte eine stärkere Hemiparese als zuvor.

In allen statistisch analysierten Fällen konnte der Ballonkatheter bis zum Abschluss der Bestrahlung in situ belassen werden. Die Bestrahlung musste also in keinem der Fälle vorzeitig abgebrochen werden und so konnte die gesamte berechnete Strahlendosis appliziert werden.

2 (7,41%) Patienten klagten über Kopfschmerzen, sowie über Übelkeit und Erbrechen während und nach der brachytherapeutischen Bestrahlung.

Das GliaSite®-RTS konnte in allen Fällen ohne Komplikationen oder Zwischenfälle operativ entfernt werden. Weder zum Zeitpunkt der Implantation, der Bestrahlung, noch zum Zeitpunkt der Explantation traten epileptische Anfälle auf, kam es zum Apoplex oder einem anderen cerebrovaskulären Ereignis.

Allerdings war 1 Patient vorübergehend nach Explantation des Kathetersystems auffallend stark verwirrt.

In 11 (40,74%) Fällen verlief die gesamte Prozedur ohne jegliche Nebenwirkung.

Akute Nebenwirkungen waren 3 (11,11%) bakterielle Infektionen: 2 bakterielle Meningitiden und 1 Hirnabszess in der Tumorphöhle.

Der Patient mit Hirnabszess entwickelte im weiteren Verlauf einen Verschlusshydrocephalus. Ein weiterer Patient entwickelte drei Wochen nach Abschluss der Bestrahlung und Explantation des Ballonsystems eine Wundinfektion.

2 (7,41%) der Patienten mit Infektion erlitten Krampfanfälle, wovon ein Krampfanfall im Status epilepticus mündete.

In 6 (22,22%) Fällen entwickelte sich im Operationsgebiet eine Liquorfistel bzw. ein Liquorkissen unter dem reimplantierten Knochendeckel.

In 2 (7,41%) Fällen wurden Radionekrosen als späte Nebenwirkung manifest. Sie erforderten einen weiteren operativen Eingriff und wurden darüber auch histopathologisch gesichert.

4.11 Kasuistiken

Hier erfolgt eine Falldarstellung derjenigen 3 Patientengeschichten, die nicht in die statistische Datenanalyse eingeschlossen worden waren. Diese Patienten waren an einem Rezidivgliom WHO III erkrankt.

4.11.1 Patientin A

Bei Patientin A war im Jahre 2000 im Alter von 29 Jahren ein anaplastisches Astrozytom WHO III diagnostiziert worden. Initial war der links parietal gelegene Tumor nicht reseziert, sondern mit ¹²⁵Iod „seeds“ gespickt worden. Additiv wurde eine Teilhirnbestrahlung mit insgesamt 54,0 Gy durchgeführt und eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid angeschlossen.

Mitte 2004 wurde bei der Patientin ein großes Tumorzidiv festgestellt. Die Patientin präsentierte sich klinisch mit Hirndruckzeichen, Somnolenz, cerebralen Krampfanfällen, einer rechtsseitigen, armbetonten Hemiparese und mit motorischer Aphasie. Es wurde eine Tumorteilresektion durchgeführt. Ein großer Tumorrest wurde in situ belassen und ein Gliasite®-Ballonkathetersystem in die Tumorzidivhöhle implantiert. Angedacht war eine palliative Bestrahlung. Diese musste jedoch nach 2 Tagen aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin abgebrochen werden. Diese verstarb wenige Tage später.

4.11.2 Patientin B

Bei Patientin B war im Alter von 60 Jahren ein links frontal gelegenes anaplastisches Oligodendrogliom WHO III diagnostiziert worden. Nach der Erstoperation war die Patientin mit 45Gy à 1,8 Gy und einer Einmaldosis von 9,6 Gy bestrahlt worden. Nach der 1. Rezidivoperation schloss sich eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid an. Nach einer Krankengeschichte von etwa 5 Jahren erfolgte die 2. Rezidivoperation. Zum Zeitpunkt der zweiten Rezidivoperation litt die Patientin unter einer Hemiparese der rechten Körperhälfte, einer Ataxie, motorischen Aphasie und Schreibstörung. Nachdem es gelungen war den Rezidivtumor vollständig zu entfernen wurde die Patientin 11 Tage lang mit einer niedrigeren Nettoaktivität bestrahlt, bis eine Gesamtdosis von 60Gy erreicht war. Etwa 1 ½ Jahre später wurde in der Verlaufsbildgebung der Verdacht auf ein Tumorzidiv oder symptomatische Strahlennekrose geäußert. Es folgten daraufhin Rekraniotomie und erneute Tumorzidivresektion. Histologisch konnte ein Rezidiv bestätigt und eine Strahlennekrose ausgeschlossen werden. Die Patientin verstarb 2007 als Pflegefall.

4.11.3 Patientin C

Bei der Patientin war im Alter von 19 Jahren ein rechts frontal gelegenes anaplastisches Astrozytom WHO Grad III festgestellt worden. Im Anschluss an die Erstoperation waren weder eine adjuvante Strahlentherapie noch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden. Es folgten zwei Rezidivoperationen. Nach 4 Jahren Krankengeschichte stellte sich die Patientin mit cerebralen Krampfanfällen und einer armbetonten Hemiparese links zur GliSite®-Therapie vor. Der Rezidivtumor konnte makroskopisch vollständig entfernt werden, allerdings wurde in der unmittelbar postoperativ durchgeführten Bildgebung der Verdacht auf einen minimalen Tumorrest geäußert. Die histologische Gewebeaufarbeitung erbrachte die Diagnose eines sekundären Glioblastoma multiforme. Nach Abschluss der brachytherapeutischen Bestrahlung wurden auf weitere Verlaufsbildgebungen aufgrund des desolaten gesundheitlichen Zustands der Patientin verzichtet. Die Klinik verlief progredient, so dass die Patientin 14 Monate nach GliSite®-Therapie verstarb.

5 Diskussion

5.1 Geschlechterverteilung

Von den Glioblastompatienten waren zum Zeitpunkt der Therapie mit dem GliaSite®-RTS 13 (48,15%) männlichen Geschlechts, 14 (51,85%) Patienten waren weiblich.

Das Verhältnis von weiblich zu männlich beträgt damit 1:1,1 und entspricht einer Normalverteilung. Viele Studien, darunter auch die CBTRUS-Analyse (2004) zeigen hingegen ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts von 1:1,6 bei Glioblastompatienten.

5.2 Altersverteilung

Glioblastome können in jedem Lebensalter auftreten (Weller M. und Westphal M., 2003), einen Häufigkeitsgipfel findet man im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren (CBTRUS, 2004).

In unserem Patientenkollektiv betrug das mediane Erkrankungsalter 57 Jahre mit einer Spannweite von 35-75 Jahren.

In einer Serie von Yung W.K. et al., 2000, die Chemotherapeutika im Rezidiv evaluiert, betrug das mediane Alter 51 bzw. 52 Jahre. In der Rezidivsituation waren unsere Patienten im Median 58 Jahre (Spannweite 36-76 Jahre) alt.

Ganz ähnliche Altersverteilungen finden sich auch in anderen Studien über das GliaSite®-Radiation Therapy System: Die Patienten von Welsh J. et al., 2007 beispielsweise waren bei Erstdiagnose im Median 59 Jahre (Spannweite 39-76 Jahre) alt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivtumors betrug bei Gabayan A.J. et al., 2006 52 Jahre (Spannweite 24-80 Jahre).

5.3 6-months progression-free survival (6PFS)

Nach 6 Monaten waren noch 40,9% der Patienten progress- bzw. rezidivfrei. Das 6PFS wurde in anderen Studien über das GliaSite®-RTS nicht ausgewertet.

Eine Arbeit über PCV-Therapie bei Glioblastomrezidiven aus dem Jahr 2006 konnte jedoch mit 38,8% ein fast genauso großes 6-months progression free survival aufweisen (Schmidt F. et al., 2006).

Das im Vergleich zu vielen Studien längere progressionsfreie Überleben unserer Patienten kann unter Umständen mit einer guten klinischen Ausgangssituation der Patienten begründet werden. Dagegen spricht jedoch ein im Vergleich mit anderen Studien durchschnittlich

schlechterer KPS unserer Patienten. So wählen viele randomisierte, prospektiv angelegte Studien als Einschlusskriterium einen KPS ≥ 80 .

Die schlechteren Ergebnisse anderer Studien dürften wohl insbesondere aber auch daran liegen, dass sie prospektiv angelegt waren und deshalb klinische und radiologische Kontrollen häufiger durchgeführt wurden und eine Progression bzw. ein Rezidiv des Tumors so früher erkannt wurde.

5.4 Time to progression

Im Median vergingen 4,5 Monate bis zum Voranschreiten der Erkrankung. Die Spannweite war mit 1-16 Monaten dabei relativ groß. Auch bei Gabayan A.J. et al., 2006 betrug die mediane Zeit bis zum Voranschreiten der Erkrankung 18,7 Wochen bzw. 4,4 Monate.

Eine Studie, die den therapeutischen Effekt von ^{125}I od „seeds“ in einem Kollektiv von 40 Patienten mit Rezidiv-GBM untersuchte ermittelte eine „time to progression“ von 25 Wochen bzw. 5,83 Monaten. Auch hier war vor Implantation der „seeds“ eine möglichst vollständige Resektion des Rezidivtumors erfolgt, so dass vergleichbare Ausgangsbedingungen vorlagen (Patel S. et al., 2000). Larson D.A. et al., 2004 konnten unter gleichen Studienbedingungen hingegen nur eine TTP von 16 Wochen bzw. 3,73 Monaten erreichen.

5.5 Time to progression in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des Gliasite®-RTS

Anhand von MRT-Aufnahmen, die in der Regel binnen 48 Stunden postoperativ angefertigt wurden, wurde unter anderem auch das Ausmaß der Tumorsektion beurteilt.

Es wurde differenziert zwischen vollständiger Tumorsektion, Verdacht auf Tumorrest und inkompletter Tumorsektion.

Artefakte insbesondere durch Blutabbauprodukte nehmen mit dem zeitlichen Abstand zur Operation zu und können einen kontrastmittelaufnehmenden Tumorrest imitieren. Im Zuge der Unsicherheit der Differenzierung kann bei der Befundung der MRT so durchaus fälschlicherweise der Verdacht auf Tumorrest geäußert worden sein.

Die „time to progression“ war bei Patienten mit vollständiger Tumorsektion im Vergleich zu Patienten mit unvollständiger Tumorsektion grenzwertig signifikant ($p=0,065$) länger.

Andere Studien zur Evaluation des Gliasite®-RTS haben diesen Aspekt nicht herausgearbeitet.

5.6 Time to progression bei Überlebenden und Verstorbenen

Man kann zwar einen Trend zu einer längeren „time to progression“ bei den überlebenden Patienten erkennen, jedoch besteht auch hier keine statistische Signifikanz ($p = 0,59$).

Auch dieser Aspekt wurde in anderen Studien nicht herausgearbeitet, so dass diesbezüglich leider keine Vergleichsmöglichkeiten bestehen.

5.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Radikalität der Rezidivoperation zum Zeitpunkt der Implantation des GliSite®-RTS

Bei einem p -Wert von 0,06 besteht streng statistisch gesehen keine Signifikanz, man kann hier allerdings von einem deutlichen Trend sprechen: Patienten, bei denen eine vollständige Tumoresektion gelang, lebten länger als solche bei denen der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte.

Dass die größtmögliche Entfernung der Tumormasse in der Lage sei, die Prognose günstig zu beeinflussen, wurde von vielen Untersuchern angenommen, konnte jedoch lange nicht stichhaltig bewiesen werden. So haben sich in der Vergangenheit zahlreiche Studien mit dem Wert einer maximalen Zytoreduktion auseinander gesetzt.

Ältere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Resektion und Überleben. In diesen Studien beruhen Aussagen über den Grad der Resektion in der Regel jedoch ausschließlich auf der Beurteilung des Neurochirurgen während der Operation, die aufgrund der auch intraoperativ unscharfen Begrenzung maligner Gliome sehr unpräzise ist und in der Regel überschätzt wird (Albert F.K. et al., 1994).

Einzig die frühe, postoperative Kernspintomographie lässt sichere Aussagen zum Ausmaß der Resektion zu. Studien, bei denen eine frühe postoperative Kernspintomographie durchgeführt wurde, kommen so meistens zu dem Schluss, dass Patienten, bei denen der Kontrastmittel aufnehmende Tumor entfernt werden konnte, länger leben als Patienten mit sichtbarem, Kontrastmittel aufnehmendem Resttumor (Albert F.K. et al., 1994; Wood J.R., 1988).

Es wird vermutet, dass eine maximale Tumoresektion wesentliche Voraussetzung für einen wirkungsvollen Einsatz von zusätzlichen Therapieverfahren, z.B. von Bestrahlung oder Chemotherapie ist. Bezüglich der Wirksamkeit von Zusatztherapien in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion hat die EORTC-Studie 26981 weitere Hinweise erbracht (Stupp R. et al., 2005). So konnte in einer Nachanalyse festgestellt werden, dass Patienten, bei denen eine komplette Resektion (nach Einschätzung des Chirurgen) gelang, viel mehr von einer kombinierten Radiochemotherapie profitierten, als Patienten mit inkompletter Resektion.

Patienten mit „vollständiger“ Resektion, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, überlebten im Median 4,1 Monate länger als Patienten der Kontrollgruppe (ausschließlich

Radiotherapie). Patienten mit inkompletter Tumorresektion überlebten trotz Radiochemotherapie im Median nur 1,8 Monate länger als Patienten, die ausschließlich bestrahlt worden waren (van den Bent M.J. et al., 2005).

Das GliaSite®-RTS stellt ein lokales Therapieverfahren dar, welches nur in Zusammenhang mit einer offenen Resektion des Tumorrezidivs angewendet werden kann. Gerade auch aufgrund der geringen Reichweite der Strahlung ist eine möglichst vollständige Resektion des Tumors indiziert und wird vom Hersteller empfohlen.

5.8 1-Jahres-Überlebensrate nach Therapie mit GliaSite®-RTS

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug im statistisch analysierten Patientenkollektiv 32%.

Dabei muss man jedoch berücksichtigen, dass unmittelbar nach Ablauf eines Jahres zwei weitere Patienten verstorben sind.

Eine ganz ähnlich große 1-Jahres-Überlebensrate konnte eine Multicenter Studie nachweisen, die die GliaSite®-Brachytherapie retrospektiv anhand der Therapieergebnisse von 95 Patienten mit Rezidivgliomen beurteilte (Gabayan A.J. et al., 2006). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug hier 31,1%. Allerdings waren in diese Berechnung auch 15 Patienten mit niedriggradigeren Gliomen einbezogen worden, die aufgrund ihrer Tumorphistologie eine bessere Prognose hatten.

5.9 Gesamtüberleben seit Erstdiagnose

Das Gesamtüberleben unserer Patienten betrug im Median 20,27 Monate (95% KI: 15,67-24,87 Monate).

Chan T.A. et al., 2005 kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie werteten retrospektiv die Daten von 24 GBM-Patienten aus, die in der Rezidivsituation mit GliaSite®-RTS therapiert worden waren. Das mediane Gesamtüberleben betrug hier 23,3 Monate (95% KI: 9,3-64,1 Monate).

Tatter S.B. et al., 2003 und Gabayan A.J. et al., 2006 machten keine Angaben zum Gesamtüberleben.

5.10 Überlebenszeit nach Therapie mit GliaSite®-RTS

Die mediane Überlebenszeit ab Rezidivtherapie mit dem GliaSite®-RTS lag in unserem Patientenkollektiv bei 10,00 Monaten (95% KI: 6,23-13,77%).

Tatter S.B. et al., 2003 erzielt für die Subgruppe der Patienten mit Rezidiv-GBM im Median 8 Monate (95% KI: 6,6-12,9 Monate) an Lebensverlängerung.

Bei Chan T.A. et al., 2005 betrug die mediane Überlebenszeit 9,1 Monate (95% KI: 1,3-23,6 Monate). Gabayan A.J. et al., 2006 konnten für die Patienten mit Rezidiv-GBM eine mediane Überlebenszeit von 35,9 Wochen bzw. 8,38 Monaten aufzeigen.

Die vorläufigen Ergebnisse einer prospektiv angelegten Studie der Neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Rostock wurden auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2009 vorgestellt. Piek J. et al. konnten eine mediane Überlebenszeit von etwa 11 Monaten für 13 Patienten mit Glioblastomrezidiv nach GliaSite®-Therapie erzielen.

Ohne Kontrollgruppe kann der Effekt eines Therapieverfahrens und die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit nur unzureichend abgeschätzt werden. Da es sich bei vorliegender Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, fehlt eine eigentliche Kontrollgruppe.

Zur Beurteilung unserer Therapiergebnisse seien sie mit denjenigen des Kontrollarms einer prospektiven, randomisierten Studie verglichen (Brem H. et al., 1995).

Patienten die ausschließlich am Tumorrezidiv eines Glioblastoma multiforme operiert worden waren und keine adjuvante Therapie erhalten hatten, wiesen ein medianes postoperatives Überleben von lediglich 20 Wochen bzw. 4,67 Monaten auf.

Dieser Vergleich legt die Vermutung nahe, dass die adjuvante brachytherapeutische Bestrahlung mit GliaSite®-RTS zu einer deutlichen Lebensverlängerung gegenüber alleiniger Rezidivoperation führt.

Um eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurden zusätzlich die Patientenakten aller Patienten in der Neurochirurgischen Klinik in Schwabing auf die Überlebenszeit nach Rezidivoperation ausgewertet, die im Anschluss an die Resektion ihres GBM-Rezidivs keine Bestrahlung mit dem GliaSite®-RTS erhalten hatten.

Es handelt sich dabei um 12 Patienten die im Zeitraum 1999-2005 in der Neurochirurgischen Klinik des Städtischen Klinikums Schwabing GmbH operiert wurden.

Patienten, die nach Rezidivoperation brachytherapeutisch bestrahlt worden waren überlebten im Median 10,00 Monate (95% KI: 6,23-13,77 Monate). Patienten ohne diese Form der adjuvanten Behandlung hingegen im Median nur 3,60 Monate (95% KI: 1,39-5,81 Monate).

Damit konnte ein signifikant längeres Überleben für die Patienten nachgewiesen werden, die im Anschluss an die Rezidivoperation adjuvant mit dem GliaSite®-Radiation Therapy System brachytherapeutisch bestrahlt worden waren ($p=0,03$).

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sei allerdings berücksichtigt, dass ein Großteil der Rezidivoperationen besagter 12 Patienten im Zeitraum vor 2003 erfolgte. Damit standen den

Patienten weit weniger fortgeschrittene Operationstechniken (z.B. 5-ALA fluoreszenzgestützte Resektion) zur Verfügung und auch der Einsatz einer erneuten adjuvanten Radiochemotherapie war limitiert.

5.11 Mortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind, waren signifikant älter als die Überlebenden ($p=0,03$).

Ein niedriges Patientenalter wird oft als unabhängiger Parameter mit günstigem prognostischen Wert angesehen (Jubelirer S.J., 1996). Nur wenige Autoren berücksichtigen dabei, dass das Alter, ebenso wie der KPS, ein Selektionsfaktor nicht nur für das operative, sondern ganz allgemein für das therapeutische Vorgehen ist (Nazzaro J.M. und Neuwelt E.A., 1990).

Das Patientenalter wirkt sich in vielfältiger Weise auf den Verlauf der Erkrankung aus. So hängt die Beurteilung der Tumorsymptomatik durch den Patienten und seine Umgebung oftmals stark vom Patientenalter ab. Kopfschmerzen, Schwindel, Gedächtnis-, Gang- oder Sprachstörungen werden beim älteren Menschen öfter missgedeutet und anderen Begleiterkrankungen zugeschrieben als beim jüngeren Menschen. Gegenüber dem Jüngeren verzögern sich dadurch oftmals der Diagnosezeitpunkt und der Therapiebeginn. Die verbleibende Lebensdauer kann durch beides direkt beeinflusst werden. Selbst wenn die Therapie keinen wirklichen Aufschub des Krankheitsverlaufs bewirken würde, so ergäbe sich doch durch die frühere Diagnose eine scheinbare Lebensverlängerung für den jüngeren Patienten.

5.12 Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Großhirnhemisphäre und Großhirnlappen)

Es ist offensichtlich, dass tiefliegende Tumoren schwieriger zu reseziieren sind, als oberflächlich lokalisierte, dass ganglienreiche Hirnregionen der dominanten Hemisphäre viel eher einen limitierenden Faktor für eine ausgedehnte Operation darstellen als weniger eloquente Hirnareale.

Demnach sollen sich frontale und okzipitale GBMs leichter ohne neurologische Defizite entfernen lassen, als solche im Thalamus oder im temporoparietalen Bereich mit dem motorischen Sprachkortex (Simpson J.R. et al., 1993; Mehta M.P. et al., 1994; Wisoff J.H. et al., 1998; Coffey R.J. et al., 1988).

In einer Vielzahl der Publikationen werden nur grobe (rechts/links, supratentoriell/infratentoriell, zentral/peripher) oder einfach auch gar keine Angaben zur Tumorlokalisation gemacht.

Insgesamt ist die Evaluation des Faktors Lokalisation in der Literatur sehr widersprüchlich. Oftmals lassen sich Schlussfolgerungen aufgrund fehlender oder inkonsistenter Daten nicht nachvollziehen.

So fanden Victor S. und Lausberg G., 1991 in einem Kollektiv von 100 malignen Gliomen eine deutliche Abhängigkeit der Überlebensrate von der Tumorlokalisation. Die Spanne reichte dabei von 120 Tagen bei parietal gelegenen Tumoren bis zu 417 Tagen bei temporoparietaler Lage. Die stark differierenden Überlebenszeiten wurden vor allem als Folge unterschiedlicher Operationsradikalität mit eingeschränkten Resektionsmöglichkeiten im Parietalbereich angesehen. Bei nur 3 von 12 parietalen Tumoren war eine Komplettresektion gelungen. Bei den temporoparietalen Tumoren waren es aber auch nur 3 von 15. Lediglich bei (parieto-)okzipitalen und temporalen Tumoren hatten sich bessere Raten erzielen lassen. Die beschriebene Arbeit vermischt darüber hinaus GBMs und andere Gliome und auch noch mindestens drei verschiedene Nachbehandlungsschemata, wodurch eine belastbare Aussage kaum noch möglich ist.

Auch in unserem Patientenkollektiv liessen sich aus der Tumorlokalisation (linke/rechte Großhirnhemispähre, Großhirnlappen) keine Rückschlüsse auf das Überleben ableiten.

Die Ursache dafür liegt nicht nur im numerisch insgesamt sehr kleinen Patientenkollektiv, sondern vor allem auch in den vielen kleinen Subgruppen, die sich aufgrund der Tumorlokalisation ergeben und die rein theoretisch weiter aufgegliedert werden müssten, möchte man den Aspekt der Radikalität der Tumoroperation mit berücksichtigen.

5.13 Mortalität in Abhängigkeit von der Vorbehandlung vor Therapie mit dem GliSite®-RTS

Aus der Anzahl vorangegangener Operationen bzw. Rezidivoperationen konnte ebenso wenig, wie aus einer adjuvanten Radiochemotherapie in der Primärbehandlung, auf das Gesamtüberleben der Patienten schlussgefolgert werden.

Dies liegt daran, dass nahe zu alle Patienten, mit wenigen Ausnahmen, in der Primärbehandlung bestrahlt worden waren und eine Chemotherapie erhalten hatten, und somit die Vergleichsmöglichkeit fehlt.

5.14 Mortalität nach Therapie mit dem GliSite®-RTS in Abhängigkeit vom präoperativen KPS

Da die Bestimmung des KPS in unserem Patientenkollektiv nicht immer im direkten Patientenkontakt erfolgte, sondern teilweise im Nachhinein anhand des dokumentierten klinischen Zustands der Patienten und auf Grundlage von Informationen über eventuelle

Arbeitssituationen etc. rekonstruiert worden war, können Fehleinschätzungen des KPS nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass wenn man einige Prozentzahlen zusammenfasst (z.B. $<70\%$ und $\geq 70\%$), der von uns ermittelte KPS, ein recht verlässliches Maß für den Allgemeinzustand der Patienten darstellt.

Chan T.A. et al., 2005 konnten in einem kleinen Kollektiv von 24 Patienten nachweisen, dass ein hoher präoperativer KPS mit einer statistisch signifikant ($p < 0,003$) verlängerten postoperativen Überlebenszeit korreliert. Das mediane Überleben nach GliSite®-RTS betrug für Patienten mit einem $KPS \geq 70$ 9,3 Monate (2,8-23,6 Monate), wohingegen Patienten mit einem $KPS < 70$ im Median nur 3,1 Monate (1,3-10,1 Monate) überlebten.

Auch Gabayan A.J. et al., 2006 konnten beweisen, dass ein hoher präoperativer KPS positiv mit einer Verlängerung der Überlebenszeit korreliert: das mediane Überleben für Patienten mit einem $KPS \geq 90$ betrug 45,3 Wochen bzw. 10,57 Monate. Patienten mit einem $KPS \leq 80$ hingegen überlebten nur 34,9 Wochen bzw. 8,14 Monate ($p = 0,05$).

Zur Statistik dieser Studien sei allerdings angemerkt, dass bei Chan T.A. et al., 2005 das Patientenkollektiv einen sehr hohen durchschnittlichen KPS aufwies und nur eine Minderheit von 5 Patienten einen $KPS < 70$ hatte. Gabayan A.J. et al. (2006) schlüsselten die KPS-Verteilung im Kollektiv nicht auf und bezogen in die Berechnung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom KPS, auch Patienten mit niedriggradigeren Rezidivgliomen (WHOIII) ein.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,484$) zwischen dem präoperativen KPS und der Überlebenszeit nach GliSite®-Therapie herstellen. Die durchschnittliche Überlebenszeit für Patienten mit einem $KPS \geq 70$ betrug 11,3 Monate (1,39-14,03 Monate) nach GliSite®-Therapie, wohingegen Patienten mit einem KPS von < 70 durchschnittlich nach nur 8,82 Monate (6,33-11,20 Monate) verstarben.

5.15 Auswirkung der Zeitspanne (<1 Jahr/ ≥ 1 Jahr) zwischen Erstdiagnose und Therapie mit dem GliSite®-RTS auf die Mortalität

Das Voranschreiten einer Tumorerkrankung impliziert eine Abnahme der Überlebenszeit. Frühe Diagnostik und Therapie korrelieren mit einer Verlängerung der Überlebenszeit. Dieser Zusammenhang konnte weder für das Kollektiv von Gabayan A.J. et al., 2006 noch für unsere Patienten belegt werden.

Gabayan A.J. et al., 2006 untersuchten, ob sich die Zeitspanne zwischen Primärtherapie und Rezidivtherapie mit dem GliSite®-RTS auf die Überlebenszeit auswirken würde. Für 36 Patienten betrug sie 1 Jahr und mehr, für 59 Patienten war sie deutlich kürzer. Die Kaplan-

Meier-Kurven dieser beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant im Verlauf ($p=0,60$).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich für beide Gruppen auch in unserem Kollektiv nicht signifikant ($p=0,56$).

5.16 Mortalität in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie nach brachytherapeutischer Bestrahlung mit GliSite®-RTS

In unserem Patientenkollektiv konnte statistisch nicht belegt werden, ob eine Chemotherapie im Anschluss an die Therapie mit dem GliSite®-RTS zu einem längeren Überleben nach Rezidivtherapie beiträgt.

Auch dies ist zurückzuführen auf ein numerisch zu kleines Patientenkollektiv und eine fehlende Kontrollgruppe.

Da allerdings bei einer Subgruppe von Patienten weiterhin Chemotherapie (überwiegend Temozolomid) gegeben wurde, kann schwer beurteilt werden, ob die Überlebenszeiten nach brachytherapeutischer Rezidivtherapie alleine auf diese zurückzuführen sind, oder ob der adjuvanten Chemotherapie ein Anteil daran zugeschrieben werden muss.

5.17 Unerwünschte Nebenwirkungen

In dem in etwa gleich großen Patientenkollektiv ($n=24$) von Chan T.A. et al., 2005 wurden ebenso akute als auch Nebenwirkungen im Langzeitverlauf beschrieben. Ein Großteil der Patienten ($n=10$; 41,67%) gab leichte bis mittelstarke Kopfschmerzen während der Therapie an. Ein (4,17%) Patient litt zum Zeitpunkt der Bestrahlung unter Übelkeit und Erbrechen. Ein weiterer (4,17%) Patient entwickelte eine Wundinfektion, die sich unter Antibiotikatherapie zurückbildete. Es wurde kein Fall von Meningitis beschrieben. Ein Patient (4,17%) entwickelte unmittelbar nach Abschluss der Therapie eine globale Aphasie. Bei zwei Patienten (8,33%) konnte der Verdacht auf symptomatische Strahlennekrose pathologisch bestätigt werden.

In dem vergleichsweise großen Kollektiv von 95 Patienten von Gabayan A.J. et al., 2006 wurden 11 (11,58%) Fälle von Strahlenschäden beschrieben, 2 Infektionen, 3 Liquorfisteln, 1 Liquorkissen unter dem reimplantierten Knochendeckel, 1 Normaldruckhydrozephalus, 1 Krampfanfall und Apoplex während der Positionierung des Ballonkatheters, 1 Krampfanfall beim Abziehen des Kontrastmittels.

Chan T.A. et al., 2003 beschreiben in ihrem Kollektiv von 24 Patienten lediglich 1 Pseudomeningozele, 1 Wundinfektion und 1 abakterielle Meningitis.

Es fällt auf, dass das Schwabinger Patientenkollektiv einen deutlich höheren Anteil an Liquorzysten bzw. Liquorkissen (22,22%) zu beklagen hatte. Auch waren Infektionen ein weitaus größeres Problem: 1 Wundinfektion, 2 Meningitiden, 1 Hirnabszess.

5.18 Fazit

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass das GliaSite®-RTS gerade in unserem Patientenkollektiv ein nebenwirkungsreiches und komplikationsträchtiges Therapieverfahren darstellte. Dies wiederum wirkte sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus, was es gerade zu vermeiden galt.

Vergleicht man die Nebenwirkungen mit anderen strahlentherapeutischen Verfahren fällt auf, dass zwar weniger Radionekrosen symptomatisch wurden, hingegen wesentlich mehr Infektionen und anwendungsbedingte Komplikationen zum Tragen kamen.

Die medianen Überlebenszeiten nach Rezidivtherapie lassen sich hingegen mit anderen Verfahren vergleichen.

Ein großer Vorteil des GliaSite®-Radiation Therapy System liegt darin, dass es zeitgleich zur indizierten Rezidivtumorsektion implantiert werden kann und die konsekutive Bestrahlung noch im Rahmen des stationären Aufenthalts durchgeführt kann. Der Krankenhausaufenthalt des Patienten verlängert sich dadurch durchschnittlich um 5-8 Tage, es bleiben ihm aber die Wahrnehmung mehrerer ambulanter Einzeltermine erspart. Gerade für schwer erkrankte Tumorpatienten stellen ambulante Termine zur Strahlentherapie z.B. aufgrund der kräftezehrenden Anfahrt oftmals ein großes Problem dar. Unter stationären Bedingungen kann die Strahlentherapie kontrolliert durchgeführt werden und akute Nebenwirkungen können gegebenenfalls früher erkannt werden. Aufgrund der Strahlenschutzbedingungen müssen die Patienten jedoch für die Dauer der Bestrahlung isoliert werden, so dass sie für längere Zeit aus ihrer gewohnten Umgebung und sozialen Situation gerissen werden. Dies wiederum kann sich kurzfristig negativ auf die Lebensqualität des Kranken auswirken.

Aufgrund seiner einfachen Handhabung kann das GliaSite®-RTS prinzipiell in jeder Klinik angewendet werden, die über eine Abteilung für Neurochirurgie und Nuklearmedizin verfügt. Letztendlich wäre dieses Therapieverfahren damit auch für viele Patienten zugänglich.

Zur besseren Evaluierung des GliaSite®-RTS müssten randomisierte und prospektive Studien an einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden, wie dies momentan in der Abteilung für Neurochirurgie an der Universitätsklinik Rostock geschieht.

Diese Arbeit und andere retrospektive Studien zeigen, dass das GliaSite®-Radiation Therapy System eine Therapieoption in der Rezidivsituation einer unheilbaren Erkrankung darstellt.

6 Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit Glioblastoma multiforme ist äusserst schlecht. Insbesondere in der Rezidivsituation sind die Therapieoptionen aufgrund der Vorbehandlung in der Primärtherapie oftmals stark eingeschränkt.

So ist gerade die als Standard in der Primärtherapie etablierte Bestrahlung oftmals ein limitierender Faktor für weitere strahlentherapeutische Anwendungen.

Vorliegende Arbeit stellt ein brachytherapeutisches Therapieverfahren für Glioblastomrezidive vor: das GliaSite®-Radiation Therapy System.

Nach mikrochirurgischer Entfernung des Tumorrezidivs kann damit unter Schonung des gesunden Hirnparenchyms ausschließlich der an die Tumorköhle angrenzende Resektionsrand bestrahlt werden. Von diesem weiß man, dass er in 75-90% Ursprungsort eines Rezidivs ist.

Die vorliegende Arbeit stellt darüber hinaus eine retrospektive Analyse der Therapieergebnisse der europaweit ersten Patienten vor, die im Städtischen Klinikum Schwabing GmbH mit dem GliaSite®-RTS behandelt wurden:

Daten von 27 Patienten, die in der Rezidivsituation eines primären Glioblastoma multiforme mit dem GliaSite®-RTS therapiert worden waren, wurden statistisch analysiert. Die Krankengeschichten und Therapieergebnisse von drei weiteren Patientinnen mit Rezidivgliom WHO III wurden gesondert beschrieben.

Die Arbeit zeigt, dass ein halbes Jahr nach Abschluss der Therapie noch 40,9% der Patienten rezidiv- bzw. progressionsfrei waren. Die mediane Zeit bis zum Voranschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung betrug 4,5 Monate (1-16 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Rezidivoperation und brachytherapeutischer Bestrahlung lag bei 32%. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 20,27 Monaten (95% Konfidenzintervall: 15,67-24,87 Monate), wobei das mediane Überleben nach Abschluss der Behandlung mit dem GliaSite®-Radiation Therapy System 10,00 Monate (95% Konfidenzintervall: 6,23-13,77 Monate) betrug.

Im Vergleich mit anderen Serien zeigen unsere Patienten sehr ähnliche Daten bezüglich des progressionsfreien Überlebens, der 1-Jahres-Überlebensrate, dem Gesamtüberleben und dem Überleben nach Rezidivtherapie.

Bei 16 von 27 (59,26%) Patienten wurden Nebenwirkungen bzw. Komplikationen dokumentiert.

Mit Ausnahme des Patientenalters ($p=0,03$) konnten keine prädiktiven Faktoren ausgemacht werden, die statistisch signifikant zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt hätten.

Den Mangel an statistischer Signifikanz führen wir überwiegend auf das numerisch kleine Patientenkollektiv zurück.

7 Literaturverzeichnis

- Ahlbom A., Rodvall Y. (1989) Brain tumor trends. *Lancet* 2: 1272
- Ahmadi R., Unterberg A. (2008) Radikalität und Sicherheit bei der Resektion von Gliomen- Vereinbare Ziele? *Brainstorm (Neuro-Onkologische Informationen der Deutschen Hirntumorhilfe e.V.)* 2: 4-10
- Albert F.K., Forsting M., Sartor K., Adams H.P., Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45-60
- Alvord E.C. Jr. (1992) Is necrosis helpful in the grading of gliomas? Editorial opinion. *J Neuropathol Exp Neurol* 51: 127-132
- Arcicasa M., Roncadin M., Bidoli E., Dedkov A., Gigante M., Trovo M.G. (1999) Reirradiation and lomustine in patients with relapsed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 789-793
- Aziz T.Z., Stoddart M. (1990) Cerebellar glioblastoma multiforme; a report of two cases and review of the literature. *West Engl Med J* 105: 39-42
- Bailey P., Cushing H. (1930) Die Gewebsverschiedenheit der Gliome und ihre Bedeutung für die Prognose. Gustav Fischer Verlag, Jena
- Bamberg M., Hess C.F. (1992) Radiation therapy of malignant gliomas. *Onkologie* 15: 178-189
- Bartsch R., Weitmann H.D., Pennwieser W., Wenzel C., Muschitz S., Baldass M., Hassler M., Marosi C., Rossler K., Potter R., Dieckmann K. (2005) Retrospective analysis of re-irradiation in malignant glioma: a single-center experience. *Wien Klin Wochenschr* 117: 821-826
- Batzdorf U., Malamud N. (1963) The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg* 20: 122-136
- Becker N., Wahrendorf J. (1997) „Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland - Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981-1990“, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Bigner S.H., Mark J., Bigner D.D. (1990) Cytogenetics of human brain tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 47: 141-154
- Bigner S.H., Mark J., Burger P.C., Mahaley M.S. Jr., Bullard D.E., Muhlbaier L.H., Bigner D.D. (1988) Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. *Cancer Res* 48: 405-411
- Bigner S.H., Mark J., Mahaley M.S., Bigner D.D. (1984) Patterns of the early, gross chromosomal changes in malignant human gliomas. *Hereditas* 101: 103-113
- Bindal A.K., Hammoud M., Shi W.M., Wu S.Z., Sawaya R., Rao J.S. (1994) Prognostic significance of proteolytic enzymes in human brain tumors. *J Neurooncol* 22: 101-110
- Blasberg R.G. (1977) Pharmacodynamics and the blood-brain barrier. *Natl Cancer Inst Monogr* 46: 19-27
- Boisserie G., Cornu P., Dormont D., Sahel M., Hardiman C., Tep B., Mandin A.M., Barret C., Faillot T., Delattre J.Y., Monjour A., Poisson M., Marsault C., Philippon J., Simon J.M., Baillet F., Mazeron J.J. (1996) Iridium 192 brachytherapy of supra-tentorial high grad glioma recurring in irradiated areas: technique and preliminary results of the Pitie-Salpetriere hospital group. *Bull Cancer Radiother* 83: 144-152
- Brandes A.A., Tosoni A., Amistà P., Nicolardi L., Grosso D., Berti F., Ermani M. (2004) How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology* 63: 1281-1284
- Brem H., Piantadosi S., Burger P.C., Walker M., Selker R., Vick N.A., Black K., Sisti M., Brem S., Mohr G., Müller P., Morawetz R., Schold S.C. (1995) Placebo-controlled trial of safety and efficacy of

intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345: 1008-1012

Brüstle O., Ohgaki H., Schmitt H.P., Walter G.F., Ostertag H., Kleinhues P. (1992): Primitive neuroectodermal tumors after prophylactic central nervous system irradiation in children. Association with an activated K-ras gene. *Cancer* 69: 2385-2392

Bucy P.C., Thieman P.W. (1968) Astrocytomas of the cerebellum. A study of a series of patients operated upon over 28 years ago. *Arch Neurol* 18: 14-19

Burger P.C., Vogel F.S., Green S.B., Strike T.A. (1985) Glioblastoma and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56: 1106-1111

Carvalho P.A., Schwartz R.B., Alexander E. 3rd, Loeffler J.S., Zimmerman R.E., Nagel J.S., Holman B.L. (1991) Extracranial metastatic glioblastoma: appearance on thallium-201-chloride/technetium-99m-HMPAO SPECT images. *J Nucl Med* 32: 322-324

CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the United States (2004) Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997-2001.

(<http://www.cbtrus.org/reports//2004-2005/2005report.pdf>)

Stand: 07.09.2009

Chan T.A., Weingart J.D., Parisi M., Hughes M.A., Olivi A., Borzillary S., Alahakone D., Detorie N.A., Wharam M.D., Kleinberg L. (2005) Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with Gliasite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1133-1139

Chang C.H., Horton J., Schoenfeld D., Salazer O., Perez-Tamayo R., Kramer S., Weinstein A., Nelson J.S., Tsukada Y. (1983) Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52: 997-1007

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: 1133-1141

Choucair A.K., Levin V.A., Gutin P.H., Davis R.L., Silver P., Edwards M.S., Wilson C.B. (1986) Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 65: 654-658

Coffey R.J., Lunsford L.D., Taylor F.H. (1988) Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 22: 465-473

Combs S.E. (a), Widmer V., Thilmann C., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. (2005) Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer* 104: 2168-2173

Combs S.E. (b), Thilmann C., Edler L., Debus J., Schulz-Ertner D. (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 23: 8863-8869

Daumas-Duport C., Scheithauer B., O'Fallon J., Kelly P. (1988) Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62: 2152-2165

Davis D.L., Schwartz J. (1988) Trends in cancer mortality: U.S. white males and females, 1968-1983. *Lancet* (8586) 1633-1636

Dean B.L., Drayer B.P., Bird C.R., Flom R.A., Hodack J.A., Coons S.W., Carey R.G. (1990) Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 174: 411-415

Del Valle L., Azizi S.A., Krynska B., Enam S., Croul S.E., Khalili K. (2000) Reactivation of human neurotropic JC virus expressing oncogenic protein in a recurrent glioblastoma multiforme. *Ann Neurol* 48: 932-936

- Dempsey J.F., Williams J.A., Stubbs J.B., Patrick T.J., Williamson J.F. (1998) Dosimetric properties of a novel brachytherapy balloon applicator for the treatment of malignant brain-tumor resection-cavity margins. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 42: 421-429
- Deutsche Krebsgesellschaft (2006) Gliome des Erwachsenenalters.
In: „Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006“, Garbe C., Albers P., Beckmann M.W., Bokemeyer C., Bootz F., Creutzig U., Drings P., Gabbert H.E., Heimpel H., Hohenberger W., Hohwaldt H.P., Kloke M., Schakert G., Schmiegel W., Weller M., Wiegel T. (Hrsg.), W. Zuckschwerdt Verlag, München, 340-359
- DiChiro G., Oldfield E., Wright D.C., De Michele D., Katz D.A., Patronas N.J., Doppman J.L., Larson S.M., Ito M., Kufta C.V. (1988) Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR Am J Roentgenol* 150: 189-197
- Duffner P.K., Krischer J.P., Burger P.C., Cohen M.E., Backstrom J.W., Horowitz M.E., Sanford R.A., Friedman H.S., Kun L.E. (1996) Treatment of infants with malignant gliomas: The Pediatric Oncology Group experience. *J Neurooncol* 28: 245-256
- Earnest F. 4th, Kelly P.J., Scheithauer B.W., Kall B.A., Cascino T.L., Ehmann R.L., Forbes G.S., Axley P.L. (1988) Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166: 823-827
- Eary J.F., Mankoff D.A., Spence A.M., Berger M.S., Olshen A., Link J.M., O'Sullivan F., Krohn K.A. (1999) 2-[C-11]thymidine imaging of malignant brain tumors. *Cancer Res* 59: 615-621
- Feinstein A.R., Joseph B.R., Wells C.K. (1986) Scientific and clinical problems in indexes of functional disability. *Ann Intern Med* 105: 413-420
- Fine H.A., Dear K.B., Loeffler J.S., Black P.M., Canellos G.P. (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597
- Floderus B., Stenlund C., Persson T. (1999): Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control* 10: 323-332
- Frankel S.A., German W.J. (1958) Glioblastoma multiforme; Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *J Neurosurg* 15: 489-503
- Froman C., Lipschitz R. (1970) Demography of tumors of the central nervous system among the Bantu (African) population of the Transvaal, South Africa. *J Neurosurg* 32: 660-664
- Gabayan A.J., Green S.B., Sanan A., Jenrette J., Schultz C., Papagikos M., Tatter S.P., Patel A., Amin P., Lustig R., Bastin K.T., Watson G., Burri S., Stea B. (2006) GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: A retrospective multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 58: 701-709
- Garden A.S., Maor M.H., Yung W.K., Bruner J.M., Woo S.Y., Moser R.P., Lee Y.Y. (1991) Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 20: 99-110
- Giannini C., Scheithauer B.W. (1997) Classification and grading of low-grade astrocytic tumors in children. *Brain Pathol* 7: 785-798
- Grieco A., Long C.J. (1984) Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life. *Health Psychol* 3: 129-142
- Groothuis D.R., Molnar P., Blasberg R.G. (1984) Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy. *Prog Exp Tumor Res* 27: 132-153
- Grosu A.L., Weber W.A., Franz M., Stark S., Piert M., Thamm R., Gumprecht H., Schwaiger M., Molls M., 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: 511-519

Gutin P.H., Leibel S.A., Wara W.M., Choucair A., Levin V.A., Philips T.L., Silver P., Da Silva V., Edwards M.S., Davis R.L. (1987) Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg* 67: 864-873

Harsh G.R. 4th, Levin V.A., Gutin P.H., Seager M., Silver P., Wilson C.B. (1987) Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 21: 615-621

Hecht B.K., Turc-Carel C., Chatel M., Grellier P., Gioanni J., Attias R., Gaudray P., Hecht F. (1995) Cytogenetics of malignant gliomas: I. The autosomes with reference to rearrangements. *Cancer Genet Cytogenet* 84: 1-8

Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W.P., Mariani L., Bromberg J.E., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003

Heim S., Mandahl N., Jin Y., Strömblad S., Lindström E., Salford L.G., Mitelman F. (1989) Trisomy 7 and sex chromosome loss in human brain tissue. *Cytogenet Cell Genet* 52: 136-138

Henn W., Urbschat S. (1998) Genetische Grundlagen der Entstehung von Hirntumoren. *Radiologe* 38: 898-903

Herrlinger U. (2008) Entstehung und Behandlung des Hirnödems. *Brainstorm (Neuro-Onkologische Informationen der Deutschen Hirntumorhilfe e.V.)* 1: 11-15

Hiesinger E.M., Green S.B., Shapiro W.R., Burger P.C., Selker R.G., Mahaley M.S. Jr., Ransohoff J. 2nd, VanGilder J.C., Mealey J. Jr., Robertson J.T. (1995) Results of a randomized trial comparing intraarterial cisplatin and intravenous BCNU for the treatment of primary brain tumors in adults: Brain Tumor Cooperative Group trial 8420A. *J Neurooncol* 25: 143-154

Hochberg F.H., Pruitt A. (1980) Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30: 907-911

Hudes R.S., Corn B.W., Werner-Wasik M., Andrews D., Rosenstock J., Thoron L., Downes B., Curran W.J. Jr. (1999) A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 293-298

Hutchinson T.A., Boyd N.F., Feinstein A.R., Gonda A., Hollomby D., Rowat B. (1979) Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *J Chronic Dis* 32: 661-666

International Agency for Research on Cancer (2009) *Cancer Mondial*
(<http://www-dep.iarc.fr/>)
Stand: 07.09.2009

James C.D., Carlom E., Dumanski J.P., Hansen M., Nordenskjold M., Collins V.P., Cavenee W.K. (1988) Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 48: 5546-5551

Jansen O. (1998) Supratentorielle Hirntumoren
(<http://www.thieme.de/abstracts/roefo/abstracts98/rk11.htm>)
Stand: 03.09.2009

Jensen N.K., Nordberg G. (1980) Cancer patients found to have higher pesticide residues in body. *Environ Res* 23: 257-263

Jubelirer S.J. (1996) A review of the treatment and survival rates of 138 patients with glioblastoma multiforme. *W V Med J* 92: 186-190

Kaal E.C., Vecht C.J. (2004) The management of brain edema in brain tumors.

Curr Opin Oncol 16: 593-600

Karnofsky D.A., Abelmann W.H., Craver L.F., Burchenal J.M. (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1: 634-656

Karamitopoulou E., Perentes E., Diamantis I., Maraziotis T. (1994) Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol* 87: 47-54

Kelly P.J., Dumas-Duport C., Kispert D.B., Kall B.A., Scheithauer B.W., Illig J.J. (1987) Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 66: 865-874

Kelly P.J., Hunt C. (1994) The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. *Neurosurgery* 34: 62-67

Kernohan J.W., Mabon R.F., Svien H.J., Adson A.W. (1949) A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clin Proc* 24: 71-75

Kheifets L.I., Gilbert E.S., Sussmann S.S., Guénel P., Sahl J.D., Savitz D.A., Thériault G. (1999) Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada and the United States. *Occup Environ Med* 56: 567-574

Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W. (1993) The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 3: 255-268

Kleihues P., Cavenee W.K. (2000) Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France

Kleihues P., Lübke J., Watanabe K., von Ammon K., Ohgaki H. (1994) Genetic alterations associated with glioma progression. *Verh Dtsch Ges Path* 78: 43-47

Kleihues P., Ohgaki H. (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol* 1: 44-51

Kleihues P., Soylemezoglu F., Schäuble B., Scheithauer B.W., Burger P.C. (1995) Histopathology, classification and grading of gliomas. *Glia* 15: 211-221

Kolotas C., Birn G., Baltas D., Rogge B., Ulrich P., Zamboglou N. (1999) CT guided interstitial high dose rate brachytherapy for recurrent malignant gliomas. *Br J Radiol* 72: 805-808

Kortmann R.D., Meixensberger J. (2006) Erneute Strahlentherapie als Option bei Rezidiven maligner Gliome. *Brainstorm (Neuro-Onkologische Informationen der Deutschen Hirntumorhilfe e.V.)* 2: 9-15

Kreth F.W., Berlis A., Spiropoulou V., Faist M., Scheremet R., Rossner R., Volk B., Ostertag C.B. (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86: 2117-2123

Kreth F.W., Warnke P.C., Scheremet R., Ostertag C.B. (1993) Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78: 762-766

Lammertsma A.A., Wise R.J., Cox T.C., Thomas D.G., Jones T. (1985) Measurement of blood flow, oxygen utilisation, oxygen extraction ratio and fractional blood volume in human brain tumors and surrounding oedematous tissue. *Br J Radiol* 58: 725-734

Larson D.A., Gutin P.H., Leibel S.A., Phillips T.L., Sneed P.K., Wara W.M. (1990) Stereotaxic irradiation of brain tumors. *Cancer* 65: 792-799

Larson D.A., Prados M., Lamborn K.R., Smith V., Sneed P.K., Chang S., Nicholas K.M., Wara W.M., Devriendt D., Kunwar S., Berger M., McDermott M.W. (2002) Phase II study of high central dose

- Gamma Knife radiosurgery and marimastat in patients with recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1397-1404
- Larson D.A., Suplica J.M., Chang S.M., Lamborn K.R., McDermott M.W., Sneed P.K., Prados M.D., Wara W.M., Nicholas M.K., Berger M.S. (2004) Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 6: 119-126
- Lee S.W., Fraass B.A., Marsh L.H., Herbort K., Gebarski S.S., Martel M.K., Radany E.H., Lichter A.S., Sandler H.M. (1999) Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: A quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 79-88
- Levin V.A., Leibel S.A., Gutin P.H. (1997) Neoplasms of the central nervous system. In: "Cancer: Principles & Practice of Oncology", DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (Hrsg.), Lippincott-Raven Verlag, Philadelphia, S. 2022-2082
- Liang B.C., Thornton A.F. Jr., Sandler H.M., Greenberg H.S. (1991) Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 75: 559-563
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. (1982) Prospective study of a family cancer syndrome. *JAMA* 247: 2692-2694
- Loeffler J.S., Alexander E. 3rd, Wen P.Y., Shea W.M., Coleman C.N., Kooy H.M., Fine H.A., Nedzi L.A., Silver B., Riese N.E. (1990) Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* 82: 1918-1921
- Lopez-Gonzalez M.A., Sotelo J. (2000) Brain tumor in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol* 53: 157-162
- Lynch H.T., Krush A.J., Harlan W.L., Sharp E.A. (1973) Association of soft tissue sarcoma, leukemia, and brain tumors in families affected with breast cancer. *Am Surg* 39: 199-206
- Mahaley M.S. Jr., Mettlin C., Natarajan N., Laws E.R. Jr., Peace B.B. (1989) National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg* 71: 826-836
- Malkin M.G. (1994) Interstitial brachytherapy of malignant gliomas: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Recent Results Cancer Res* 135: 117-125
- Margetts J.C., Kalyan-Raman U.P. (1989) Giant-celled glioblastoma of brain. A clinico-pathological and radiological study of ten cases (including immunohistochemistry and ultrastructure). *Cancer* 63: 524-531
- Matheus M.G., Castillo M., Ewend M., Smith J.K., Knock L., Cush S., Morris D.E. (2004) CT and MR imaging after placement of the GliaSite radiation therapy system to treat brain tumor: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1211-1217
- Mayer T.E., Dorn F., Linn J., Holtmannspötter M, Fesl G., Zimmer C. (2007) *Neuroradiologische Diagnostik*
In: „MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tonn J.C., Kreth F.W., Goldbrunner R., Meyer B. (Hrsg.), W. Zuckschwerdt Verlag, München, 3. Auflage, 17-28
- McKeran R.O., Thomas D.G.T. (1980) The clinical study of gliomas.
In: "Brain Tumors: Scientific basis, clinical investigation and current therapy."
Thomas D.G.T., Graham D.I. (Hrsg.), Butterworth, London, 194-230
- McLendon R.E., Robinson J.S. Jr, Chambers D.B., Grufferman S., Burger P.C. (1985) The glioblastoma multiforma in Georgia, 1977-1981. *Cancer* 56: 894-897
- Mehta M.P., Masciopinto J., Rozental J., Levin A., Chappell R., Bastin K., Miles J., Turski P., Kubsad S., Mackie T., Kinsella T. (1994) Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 541-549

- Metcalfe S.E., Grant R. (2001) Biopsy versus resection for malignant glioma. Cochrane Database Syst Rev CD002034
- Moertel C.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. (1961) Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 14: 221-237
- Moore-Stovall J., Venkatesh R. (1993) Serial nonenhancing magnetic resonance imaging scans of high grade glioblastoma multiforme. *J Natl Med Assoc* 85: 122-128
- Moser R.P. (1988) Surgery for glioma relapse. Factors that influence a favorable outcome. *Cancer* 62: 381-390
- Müller W., Afra D., Schröder R. (1977) Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 37: 75-91
- Nazzaro J.M., Neuwelt E.A. (1990) The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73: 331-344
- Nelson D.F., Nelson J.S., Davis D.R., Chang C.H., Griffin T.W., Pajak T.F. (1985) Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neurooncol* 3: 99-103
- Nelson J.S., Tsukada Y., Schoenfeld D., Fulling K., Lamarche J., Peress N. (1983) Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 52: 550-554
- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21: 3276-3284
- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2008) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-04: Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid. Publikation bis jetzt ausstehend, da Nachbeobachtung läuft. Präsentation der Daten auf der ASCO 2008.
- Ostertag C.B. (1994) Interstitial implant radiosurgery of brain tumors: radiobiology, indications, and results. *Recent Results Cancer Res* 135: 105-116
- Pasquier B., Pasquier D., N'Golet A., Panh M.H., Couderc P. (1980) Extranural metastases of astrocytomas and glioblastomas - clinicopathological study of two cases and review of literature. *Cancer* 45: 112-125
- Patel M., Siddiqui F., Jin J.Y., Mikkelsen T., Rosenblum M., Movsas B., Ryu S. (2009) Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol* 92: 185-191
- Patel S., Breneman J., Warnick R.E., Albright R.E. Jr., Tobler W.D., van Loveren H.R., Tew J.M. Jr. (2000) Permanent Iodine-125 interstitial Implants for the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurgery* 46: 1123-1130
- Petersdorf S.H., Livingston R.B. (1994) High dose chemotherapy for the treatment of malignant brain tumors. *J Neurooncol* 20: 155-163
- Piek J., Klautke G., Schümichen C., Schütze M (2009) Brachytherapy with Jodine 125 (GliaSite®) in recurrent malignant gliomas - results of a prospective ongoing trial (<http://www.egms.de/de/meetings/dgnc2009/09dgnc234.shtml>)
Stand: 09.09.2009
- Pöpperl G. (2007) Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren

In: „MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Tonn J.C., Kreth F.W., Goldbrunner R., Meyer B. (Hrsg.), W. Zuckschwerdt Verlag, München, 3. Auflage, 29-35

Rees J.H., Smirniotopoulos J.G., Jones R.V., Wong K. (1996) Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 16: 1413-1438

Ringertz N. (1950) Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27: 51-64

Roosen N., Kiwit J.C., Lins E., Schirmer M., Bock W.J. (1989) Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization Grade IV gliomas of the brain. Experience at the Department of Neurosurgery of Düsseldorf University. *Cancer* 64: 1984-1994

Salcman M., Kaplan R.S., Ducker T.B., Abdo H., Montgomery E. (1982) Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 10: 454-463

Salminen E., Nuutinen J.M., Huhtala S. (1996) Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer* 32A: 1918-1923

Savitz D.A., Loomis D.P. (1995) Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 141: 123-134

Scharfen C.O., Sneed P.K., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Prados M.D., Weaver K.A., Malec M., Acord P., Lamborn K.L. (1992) High activity iodine-125 interstitial implant for gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 583-591

Schmidt F., Fischer J., Herrlinger U., Dietz K., Dichgans J., Weller M. (2006) PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 66: 587-589

Schueller P., Micke O., Palkovic S., Schroeder J., Moustakis C., Bruns F., Schuck A., Wassmann H., Willich N. (2005) 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 181: 500-506

Scott J.N., Rewcastle N.B., Brasher P.M., Fulton D., Hagen N.A., MacKinnon J.A., Sutherland G., Cairncross J.G., Forsyth P. (1998) Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. *Can J Neurol Sci* 25: 197-201

Seither R.B., Jose B., Paris K.J., Lindberg R.D., Spanos W.J. (1995) Results of irradiation in patients with high-grade gliomas evaluated by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Oncol* 18: 297-299

Shapiro W.R., Green S.B., Burger P.C., Mahaley M.S. Jr., Selker R.G., VanGilder J.C., Robertson J.T., Ransohoff J., Mealey J. Jr., Strike T.A. (1989) Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 71: 1-9

Shapiro W.R., Green S.B., Burger P.C., Selker R.G., VanGilder J.C., Robertson J.T., Mealey J. Jr., Ransohoff J., Mahaley M.S. Jr. (1992) A randomized comparison of intraarterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 76: 772-781

Shapiro W.R., Shapiro J.R. (1998) Biology and treatment of malignant glioma. *Oncology (Williston Park)* 12: 233-240

Shepherd S.F., Laing R.W., Cosgrove V.P., Warrington A.P., Hines F., Ashley S.E., Brada M. (1997) Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 393-398

Shinojima N., Kochi M., Hamada J., Nakamura H., Yano S., Makino K., Tsuiki H., Tada K., Kuratsu J., Ishimaru Y., Ushio Y. (2004): The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 101: 219-226

- Shrieve D.C., Alexander E. 3rd, Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M., Black P.M., Loeffler J.S. (1995) Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36: 275-282
- Shugg D., Allen B.J., Blizzard L., Dwyer T., Roder D. (1994) Brain cancer incidence, mortality and case survival: observations from two Australian cancer registries. *Int J Cancer* 59: 765-770
- Simpson J.R., Horton J., Scott C., Curran W.J., Rubin P., Fischbach J., Isaacson, S., Rotman M., Asbell S.O., Nelson J.S., Weinstein A.S., Nelson D.F. (1993) Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 239-244
- Smith-Rooker J.L., Garrett A., Hodges L.C., Shue V. (1992) Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure. *J Neurosci Nurs* 24: 260-264
- Sneed P.K., Gutin P.H., Larson D.A., Malec M.K., Phillips T.L., Prados M.D., Scharfen C.O., Weaver K.A., Wara W.M. (1994) Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 719-727
- Sneed P.K., McDermott M.W., Gutin P.H. (1997) Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors. *Semin Surg Oncol* 13: 157-166
- Streffer J.R., Bitzer M., Schabet M., Dichgans J., Weller M. (2001) Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 56: 1219-1221
- Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J., ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392-401
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher B., Taphoorn M.J.B., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O. for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996
- Tachibana H., Meyer J.S., Rose J.E., Kandula P. (1984) Local cerebral blood flow and partition coefficients measured in cerebral astrocytomas of different grades of malignancy. *Surg Neurol* 21: 125-131
- Takamura Y., Ibayashi Y., Morimoto S., Tanabe S., Hashi K. (1994) Clinical analysis of fatal cases of adult malignant gliomas after aggressive treatment. *No Shinkei Geka* 22: 207-213
- Tatter S.B., Shaw E.G., Rosenblum M.L., Karvelis K.C., Kleinberg L., Weingart J., Olson J.J., Crocker I.R., Brem S., Pearlman J.L., Fisher J.D., Carson K.A., Grossman S.A. (2003) An inflatable balloon catheter and liquid ¹²⁵I radiation source (GliaSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg* 99: 297-303
- Taveras, J.M., Thompson, H.G. Jr., Pool, J.L. (1962) Should we treat glioblastoma multiforme? A study of survival in 425 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther & Nucl Med* 87: 473-479
- Tohma Y., Gratas C., Biernat W., Peraud A., Fukuda M., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. (1998) PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 684-689
- Urtasun R.C., Cosmatos D., DeRowe J., Kinsella T.J., Lester S., Wasserman T., Fulton D.S. (1993) Iododeoxyuridine (IUdR) combined with radiation in the treatment of malignant glioma: a comparison of short versus long intravenous dose schedules (RTOG 86-12). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 207-214

- Valk P.E., Budinger T.F., Levin V.A., Silver P., Gutin P.H., Doyle W.K. (1988) PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. *J Neurosurg* 69: 830-838
- van den Bent M.J., Stupp R., Mason W., Mirimanoff R.O., Lacombe D., Gorlia T. (2005) impact of the extent of resection on overall survival in newly-diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolomide: further analysis of EORTC study 26981. *Eur J Cancer Suppl* 3: 134
- van de Kleef E. (1997) Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 589-599
- van Kampen M., Engenhardt-Cabillic R., Debus J., Fuss M., Rhein B., Wannenmacher M. (1998) The radiosurgery of glioblastoma multiforme in cases of recurrence. *Strahlenther Oncol* 174: 19-24
- Victor S., Altay Y., Schneider T. (1993) Ungewöhnliche Verlaufsform eines Glioblastoma multiforme als Verkalkung im CCT. *Neurochirurgia* 36: 167-171
- Victor S., Lausberg G. (1991) Malignant brain glioma – a catamnestic study of 100 operated patients. *Zentralbl. Neurochir* 52: 59-68
- Vordermark D., Kölbl 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
- Vordermark D., Ruprecht K., Rieckmann P., Roggendorf W., Vince G.H., Warmuth-Metz M., Kölbl O., Flentje M. (2006) Glioblastoma multiforme with oligodendroglial component (GBMO): favorable outcome after post-operative radiotherapy and chemotherapy with nimustine (ACNU) and teniposide (VM26). *BMC Cancer* 6: 247
- Voynov G., Kaufman S., Hong T., Pinkerton A., Simon R., Dowsett R. (2002) Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 25: 606-611
- Vuorinen V., Hinkka S., Färkkilä M., Jääskeläinen J. (2003) Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomized study. *Acta Neurochir (Wien)* 145: 5-10
- Vural G., Hagmar B., Walaas L. (1996) Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme diagnosed by fine-needle aspiration: a report of two cases and a review of the literature. *Diagn Cytopathol* 15: 60-65
- Walker M.D., Alexander E. Jr., Hunt W.E., MacCarty C.S., Mahaley M.S. Jr., Mealey J. Jr., Norrell H.A., Owens G., Ransohoff J., Wilson C.B., Gehan E.A., Strike T.A. (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49: 333-343
- Walker M.D., Green S.B., Byar D.P., Alexander E. Jr., Batzdorf U., Brooks W.H., Hunt W.E., MacCarty C.S., Mahaley M.S. Jr., Mealey J.J., Owens G., Ransohoff J., Robertson J.T., Shapiro W.R., Smith K.R. Jr., Wilson C.B., Strike T.A. (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329
- Wallner K.E., Galicich J.H., Krol G., Arbit E., Malkin M.G. (1989) Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1405-1409
- Warnke P.C., Hans F.J., Lingner C., Kleihues P., Lüdecke B., Ostertag C.B. (1989) Correlation of simultaneous measurement of capillary permeability and regional cerebral blood flow in brain tumors with therapeutic results. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 226
- Weintraub M.I. (1994) Glioblastoma multiforme and the cellular telephone scare. *J Neurosurg* 80: 169-170
- Weissenberger J., Steinbach J.P., Malin G., Spada S., Rülcke T., Aquzzi A. (1997) Development and malignant progression of astrocytomas in GFAP-v-src transgenic mice. *Oncogene* 14: 2005-2013

- Weller M. (2006) Rezidivtherapie bei Gliomen. Brainstorm (Neuro-Onkologische Informationen der Deutschen Hirntumorhilfe e.V.) 2: 4-8
- Weller M., Bamberg M., Belka C., Bornemann A., Brugger W., Demuth K., Ememann U., Ganswindt U., Handgretinger R., Herrlinger U., Honegger J., Hopf N., Huss G., Kaminsky J., Paulsen F., Ritz R., Schabet M., Schmidt B., Scheel-Walter H.-G., Sökler M., Steinbach J.P., Tatagiba M., Wick W., Wilhelm H. (2006)
In: „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Südwestdeutsches Tumorzentrum/Comprehensive Cancer Center Tübingen (Hrsg.), Druckerei Maier in Rottenburg, 5.Auflage, 23-24
- Weller M., Westphal M. (2003)
Glioblastome.
In: „Neuroonkologie“, Schlegel U., Weller M., Westphal M. (Hrsg.)
2. überarbeitete und erweiterte Auflage im Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 196-203
- Weller M., Wick W. (2003) Primäre intrakranielle und spinale Tumoren.
In: „Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen“, Brandt T., Dichgans J. und Diener H.C. (Hrsg.) 4. Auflage im Kohlhammer Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln
- Welsh J., Sanan A., Gabayan A.J., Green S.B., Lustig R., Burri S., Kwong E., Stea B. (2007) GliaSite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiforme: a retrospective multi-institutional pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 159-165
- Wilkowski R., Zimmermann F. (2001)
Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie.
In: „MANUAL Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie“, Tumorzentrum München (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag, München, 140-147
- Winger M.J., Macdonald D.R., Cairncross J.G. (1989) Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. J Neurosurg 71: 487-493
- Wisoff J.H., Boyett J.M., Berger M.S., Brant C., Li H., Yates A.J., McGuire-Cullen P., Turski P., Sutton L.N., Allen J.C., Packer R.J., Finlay J.L. (1998) Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. J Neurosurg 89: 52-59
- Wisoff H.S., Llana J.F. (1989) Glioblastoma multiforme of the cerebellum five decades after irradiation of a cerebellar tumor. J Neurooncol 7: 339-344
- Wood J.R., Green S.B., Shapiro W.R. (1988) The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. J Clin Oncol 6: 338-343
- Wüllenweber R., Wassmann H. (1992) Raumfordernde Prozesse der Großhirnhemisphären.
In: „Neurologie in Praxis und Klinik“, Hopf H.Ch., Poeck K., Schliack H. (Hrsg.)
2.Auflage im Georg Thieme Verlag, Stuttgart 7.14-7.23
- Yamada S., Endo Y., Hirose T., Takada K., Usui M., Hara M. (1998) Autopsy findings in a long-term survivor with glioblastoma multiforme: case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 38: 95-99
- Yamada K., Ushio Y., Hayakawa T. (1989) Effects of steroids on the blood brain barrier.
In: „Implications of the Blood Brain-barrier and its Manipulation“, Neuwelt E.A. (Hrsg.) Plenum Press, New York, 53-76
- Young B., Oldfield E.H., Markesbery W.R., Haack D., Tibbs P.A., McCombs P., Chin H.W., Maruyama Y., Meacham W.F. (1981) Reoperation for glioblastoma. J Neurosurg 55: 917-921
- Yung W.K., Albright R.E., Olson J., Fredericks R., Fink K., Prados M.D., Brada M., Spence A., Hohl R.J., Shapiro W., Glantz M., Greenberg H., Selker R.G., Vick N.A., Rampling R., Friedman H.,

Phillipps P., Bruner J., Yue N., Osoba D., Zaknoen S., Levin V.A. (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 83: 588-593

Zhen H.N., Zhang X., Bu X.Y., Zhang Z.W., Huang W.J., Zhang P., Liang, J.W., Wang X.L. (1999) Expression of the simian virus 40 large tumor antigen (Tag) and formation of Tag-p53 and Tag-pRb complexes in human brain tumors. Cancer 86: 2124-2132

Zülch K.J. (1980) Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. Neuroradiology 19: 59-66

8 Danksagung

Diese Stelle möchte ich dazu nutzen, all denjenigen meinen Dank auszusprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Chefarzt Dr. med. D. Sackerer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit meine Promotion in der Klinik für Neurochirurgie am Städtischen Klinikum Schwabing GmbH anzufertigen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Meyer für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung, diese Promotion vor der medizinischen Fakultät zu vertreten.

Frau Dr. med. K. Zinner möchte ich meinen Dank für freundliche Aufnahme, stets geduldige, unermüdliche Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, Denken und Schreiben aussprechen. Gleichbleibend hohe Motivation, Spass an der Arbeit und außerordentliche Unterstützung sind ihr besonderer Verdienst.

Bei allen Genannten bedanke ich mich herzlich für die sorgfältige und stete Hilfsbereitschaft in fachlichen Fragen. Insbesondere danke ich für die Hilfestellung bei der Interpretation der Ergebnisse und die freundliche Unterstützung während der Abfassung des Manuskriptes.

Meinen Eltern sei dafür gedankt, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten und damit letztendlich auch diese Arbeit.

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Barbara Elisabeth Bichler
Anschrift: Wolfesing 6
85604 Zorneding
barbarabichler@gmx.net

Geburtsdatum: 10.10.1980
Geburtsort: München

Schulbildung

09/1991-06/2000 Humboldt Gymnasium, Vaterstetten
06/2000 Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,9)

Hochschulbildung

10/2001-02/2002 Studium der Humanmedizin an der
Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br.

10/2002-09/2004 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München

09/2004 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,33)

10/2004-06/2009 Studium der Humanmedizin an der Technischen
Universität, München

06/2009 Ärztliche Prüfung (Note: 2,0) und Approbation
seit 10/2009 Assistenzärztin i. d. Klinik für Neurochirurgie
am Städtischen Klinikum Schwabing GmbH

Promotion

seit 07/2006 Doktorandin in der Klinik für Neurochirurgie am Städtischen Klinikum Schwabing GmbH

Veröffentlichungen

Posterausstellung auf der 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (Leipzig, 26. - 29. April 2007)

Experiences of GliaSite® Radiation Therapy System in the treatment of patients with recurrent Glioblastoma multiforme
Zinner K., Dietl R., Regnier E., Bichler B., Sackerer D.

Vortrag auf der Sektionstagung Neuroonkologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (Köln, 7. - 8. September 2007)

Experiences of GliaSite® Radiation Therapy System in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme
Zinner K., Dietl R., Regnier E., Bichler B., Sackerer D.