

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stereotaktische Re-Bestrahlung von Rezidiven hochgradig
maligner Hirntumore. Eine Zentrumsanalyse der Charité Berlin.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von
Vera Linda Pudlitz
aus Cottbus

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	1
2. Einleitung	4
2.1. Hochmaligne Gliome	4
2.1.1. Epidemiologie und Klassifikation.....	4
2.1.2. Makroskopisches und klinisches Erscheinungsbild.....	4
2.1.3. Radiologisches Erscheinungsbild	5
2.1.4. Genetische und prognostische Merkmale	6
2.2. Initial- und Rezidivtherapie	6
2.2.1. Operative Therapie	7
2.2.2. Chemotherapie	7
2.2.3. Strahlentherapie.....	8
2.2.3.1. Wirkmechanismus der Strahlentherapie.....	8
2.2.3.2. Definition des Bestrahlungsgebiets	10
2.2.3.3. Strahlenbedingte Nebenwirkungen	11
2.2.4. Rezidivbestrahlung	12
2.3. Ziel dieser Arbeit.....	13
3. Methoden	14
3.1. Strahlentherapie von vorbestrahlten hochgradigen Gliomen in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité.....	14
3.2. Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika	16
3.2.1. Tumorvariablen	16
3.2.2. Therapievariablen	16
3.3. Erfolgsparameter	18
3.4. Statistische Evaluation	18
3.5. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	19

4. Ergebnisse	21
4.1. Patientenkollektiv.....	21
4.2. Patientenalter	21
4.3. Geschlechterverteilung.....	23
4.4. Diagnose	23
4.4.1. Initialdiagnose.....	23
4.4.2. Diagnose zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung	23
4.4.3. Tumorlokalisierung.....	24
4.4.4. MGMT-Methylierungsstatus.....	25
4.5. Therapieparameter der Re-Bestrahlung	25
4.5.1. Zeitintervall zwischen Erst- und Re-Bestrahlung.....	25
4.5.2. Tumolvolumen	25
4.5.3. Re-Bestrahlung.....	26
4.5.3.1. Biologisch effektive Dosis.....	28
4.5.3.2. Nebenwirkungen	29
4.5.3.3. Kortikosteroide	31
4.5.3.4. Vorzeitige Beendigung der Re-Bestrahlung	33
4.5.4. Re-Operation	33
4.5.5. Aktuelles Einbringen lokaler Therapeutika	33
4.5.6. Erneute Chemotherapie.....	33
4.6. Vorbehandlungen	34
4.6.1. Initiale Strahlentherapie	34
4.6.2. Initialer Resektionsgrad	36
4.6.3. Initiales Einbringen von lokalen Therapeutika.....	37
4.6.4. Initiale Chemotherapie	37
4.7. Überlebensdaten	38
4.7.1. Gesamtüberleben nach Re-Bestrahlung – Primärer Endpunkt.....	38

4.7.1.1. Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe – Univariate Analyse	39
4.7.2. Überleben nach Erstdiagnose – Sekundärer Endpunkt	41
4.7.2.1. Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe – Univariate Analyse	42
4.7.3. Analyse potentieller Einflussfaktoren	43
4.8. Multivariate Regressionsanalyse	48
4.9. Zusammenfassung Literaturrecherche	50
5. Diskussion	53
5.1. Patientenkollektiv und Tumorvariablen.....	53
5.1.1. Alter und Geschlecht.....	53
5.1.2. Tumorvariablen	53
5.1.3. Aspekte der Rezidivtherapie	55
5.1.4. Parameter der Vortherapie	60
5.2. Gesamtüberleben.....	61
5.3. Prognostische Faktoren.....	64
5.3.1.1. Signifikante Einflussfaktoren	66
5.4. Limitation der Arbeit.....	69
5.4.1. Nachbeobachtung.....	69
5.4.2. Parameterumfang	69
5.4.3. Limitation des Studienkonzepts	70
5.5. Zusammenfassung	70
5.6. Ausblick.....	72
6. Abkürzungsverzeichnis	74
7. Diagrammverzeichnis.....	76
8. Tabellenverzeichnis	78
9. Literaturverzeichnis	79

1. Abstrakt

Einleitung: Glioblastome (GBM) und Anaplastische Astrozytome (AA) bilden die Gruppe hochmaligner Gliome mit aggressivem Krankheitsverlauf. Die Initialtherapie besteht aus operativer Resektion mit anschließender Radiochemotherapie. Trotz des multimodalen Therapieansatzes entstehen im Verlauf meist lokale Rezidive, eine Heilung ist in der Regel nicht möglich. Für die Rezidivsituation besteht kein standardisiertes Therapiekonzept. Die Re-Bestrahlung wurde in der Vergangenheit zurückhaltend eingesetzt, Publikationen re-bestrahlter, überwiegend kleiner Kollektive zeigen jedoch positive Auswirkungen auf die Überlebensdauer. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv an 198 Patientendatensätzen das größte Kollektiv re-bestrahlter hochmaligner Hirntumore und setzt die Ergebnisse in den Kontext aktueller Literatur.

Methoden: Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv 198 Datensätze von re-bestrahlten hochmalignen Astrozytomen (155 GBM, 43 AA). Evaluiert wurden Tumor- und Patientencharakteristika sowie Therapieparameter bei Erst- und Rezidivdiagnose. Das Überleben nach Beginn der Re-Bestrahlung stellt den primären Endpunkt dar (GÜ 1), sekundärer Endpunkt ist das Überleben nach initialer Diagnosestellung (GÜ 2). Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich der histopathologischen Diagnose sowie der im Rezidiv ausgewertet. Durch eine systematische Literaturrecherche konnten 13 Studien (sechs prospektive, sieben retrospektive) identifiziert werden, die die Re-Bestrahlung hochmaligner Astrozytome in mindestens 20 Fällen untersuchten. Die zentrumseigenen Resultate wurden zu ihnen in Bezug gesetzt.

Ergebnisse: Das GÜ 1 lag im untersuchten Kollektiv bei 7 Monaten; nach 6, 12 und 18 Monaten betrug die Überlebensrate 53%, 31% und 17%. In der Subgruppe der GBM lag das GÜ 1 bei 6 Monaten (6-,12-,18-MÜR: 47%, 24%, 13%), in der Gruppe der AA bei 14 Monaten (6-,12-,18-MÜR: 75%, 55%, 30%). Das GÜ 2 im Gesamtkollektiv lag bei 26 Monaten (GBM: 23 Monate, AA: 60 Monate). In der univariaten Analyse zeigten Diagnose (AA vs. GBM), Gesamtdosis (>30 Gy), die biologisch effektive Dosis (>65 Gy vs. <55 Gy), das Fraktionierungsschema (Normofraktionierung) und die Schwere der Nebenwirkungen (keine vs. schwere) positiven Einfluss auf das GÜ 1. Die multivariate Analyse zeigte für die Diagnose AA gegenüber GBM und Normofraktionierung gegenüber hypofraktioniert Bestrahlung einen positiven Einfluss. Ohne Einfluss blieben Alter, Tumolvolumen (PTV) und die Länge des Zeitintervalls zwischen Erst- und Re-Bestrahlung, verabreichte Chemotherapeutika oder das Resektionsausmaß.

Fazit: Mit der Re-Bestrahlung steht eine prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung, die geeigneten Patienten auch in fortgeschrittenem Alter, bei großen Tumoren oder geringer Latenz seit der Erstbestrahlung angeboten werden kann. Die Therapieplanung sollte mit ausreichend hohen Gesamtdosen erfolgen, darüberhinausgehende Dosisescalationen sind nicht erforderlich. Bei der Wahl des Fraktionierungskonzepts sollte eine kritische Abwägung zwischen kurzer Therapiedauer mit guter Lebensqualität bei der hypofraktionierten Bestrahlung und fraglich besseren Überlebensraten bei der Normofraktionierung erfolgen.

Abstract

Introduction: Glioblastomas (GBM) and anaplastic astrocytomas (AA) form the group of high-grade gliomas and are characterized by an aggressive course of disease. The initial treatment of choice consists of resection, followed by chemo-radiation. Despite the multimodal therapy concept, the tumor is incurable due to (local) recurrence. The management of recurrent disease is not standardized. Re-irradiation has not been standard of care so far. However, positive effects on overall survival in mostly small cohorts have been published. With 198 patients, we analyzed the largest cohort of re-irradiated high-grade astrocytomas so far and put the results into context with current literature.

Methods: Data of 198 patients who received re-irradiation of either GBM (155) or AA (43) were retrospectively evaluated. Variables were tumor and patient characteristics, and previous therapy at diagnosis and recurrence. Primary endpoint was overall survival after initiation of re-irradiation (OS 1); secondary endpoint was overall survival after initial diagnosis (OS 2). We analyzed the total cohort, as well as subgroups of initial diagnosis versus diagnosis at recurrence. Our findings were compared to results of 13 studies identified by a systematic literature research (six prospective, seven retrospective) evaluating re-irradiation of high-grade astrocytomas in more than 20 cases.

Results: Median OS 1 was 7 months, 6-, 12- and 18-months-survivalrates were 53%, 31%, and 17%. The subgroup of GBM showed an OS 1 of 6 months (6-,12-,18-monthly survival rate: 47%, 24%, 13%), the subgroup of AA 14 months (6-,12-,18-monthly survival rate: 75%, 55%, 30%). OS 2 was 26 months (GBM 23 months, AA: 60 months). Univariate analysis revealed diagnosis (AA vs. GBM), dose (>30 Gy), biological effective dose (>65

Gy vs. <55 Gy), fractionation scheme (normofractionation versus other fractionation schemes) and extent of side effects (none vs. severe). In multivariate analysis, only diagnosis AA vs. GBM and normofractionation vs. hypofractionated fractionation scheme achieved significance. No influence was seen regarding age, PTV, time between initial and re-irradiation, chemotherapy or extent of resection.

Conclusion: Re-irradiation is a safe therapeutic option for improvement of prognosis. Even patients at higher age, with larger tumors or short latency between first and second irradiation qualify. Therapy planning should be made with sufficiently high total doses; further dose-escalation is not required. When choosing the fractionation scheme, shorter duration of therapy with better quality of life with hypofractionated re-irradiation should be weighed against possible better survival rates with normofractionation.

2. Einleitung

2.1. Hochmaligne Gliome

2.1.1. Epidemiologie und Klassifikation

Das Glioblastom (GBM) ist mit 45,6% der häufigste maligne Hirntumor. Unter allen primären Hirntumoren stellt es mit 15,4% der Erkrankungen nach dem benignen Meningeom die zweithäufigste Entität dar. Das Anaplastische Astrozytom (AA) ist mit einem Anteil von 1,7% der primären Hirntumoren deutlich seltener(1).

Die Inzidenzrate des GBM liegt nach Beobachtungen des US-amerikanischen zentralen Krebsregisters für Hirntumore bei 3,19 pro 100 000 Einwohner. Die Inzidenz des AA liegt mit 0,37 je 100 000 Einwohner deutlich darunter. Für beide Tumore steigt die Inzidenz mit fortschreitendem Lebensalter. Am häufigsten erkrankt die Altersgruppe zwischen 75 und 84 Jahren. Das mediane Erkrankungsalter für GBM liegt bei 64 Jahren. Männer sind jeweils häufiger betroffen als Frauen – beim GBM um den Faktor 1,34, beim AA um den Faktor 1,26(1, 2).

Beide Entitäten bilden die Gruppe der hochmalignen glialen Tumore nach histologischer Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des zentralen Nervensystems (AA – Grad III, GBM - Grad IV)(3). Sie zeichnen sich durch aggressives Wachstum und insbesondere die GBM durch einen kurzen und letalen Krankheitsverlauf aus(1, 4, 5).

Die niedrigmalignen glialen Tumore (NMA) zeigen ein deutlich weniger aggressives Verhalten(5-7). Im Verlauf zeigen diese Tumore eine Tendenz zur Entdifferenzierung zu Grad III- oder IV-Tumoren mit entsprechend aggressivem Krankheitsverlauf(1, 5, 8). Von allen Glioblastomen entstehen jedoch nur fünf Prozent durch Malignisierung aus niedriggradigeren Astrozytomen(9). Insgesamt bilden Glioblastome und alle Astrozytome drei Viertel aller Tumore glialen Ursprungs(1).

2.1.2. Makroskopisches und klinisches Erscheinungsbild

Die Tumore glialen Ursprungs treten vorwiegend im Bereich der Großhirnrinde auf. Insbesondere Frontal-, Temporal- und Parietallappen sind betroffen und stellen 60% der Lokalisationen dar(1). Rezidive treten häufig in der ursprünglichen Lokalisation auf. Nur

sehr selten bilden sich Metastasen, wobei letztere fast ausschließlich das Gehirn betreffen(6, 10, 11).

GBM und AA zeichnen sich durch ein schnelles Wachstum mit ausgeprägter mitotischer Aktivität und daraus resultierender Vermehrung der Tumormasse aus(11). Beim GBM treten häufig Nekrosen und eine massive Infiltration in das umliegende Gewebe auf(5, 12). Perifokal können sich ausgeprägte, mehrere Zentimeter durchmessende Ödeme zeigen(12).

Klinisch apparent werden hochgradige Hirntumore meist durch fokale neurologische Symptome wie Anfallsleiden, Lähmungserscheinungen oder Veränderungen der Persönlichkeit, die mit der Tumorlokalisierung korrelieren. Es treten jedoch auch allgemeine Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Aufgrund des schnellen Tumorwachstums entsteht die Symptomatik meist akut(13).

Der Progress wird meist durch Bildgebung im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen festgestellt. Hierbei stellt die Differenzierung zwischen posttherapeutischer Gewebsveränderung, Ödem und Tumorprogress eine Herausforderung dar(14).

2.1.3. Radiologisches Erscheinungsbild

MRT

Goldstandard in der Diagnostik ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium als Kontrastmittel (KM). Hier zeigt sich das GBM typischerweise als unregelmäßige, Kontrastmittel anreichernde Raumforderung in der T1-Wichtung, die häufig als Ring mit zentraler Nekrose konfiguriert ist(8, 15).

CT

Die Computertomographie (CT) stellt in der Notfallsituation häufig die erste Diagnostik dar. Mit der nativen CT können Blutungen ausgeschlossen werden, mit der KM-CT kann das Ausmaß der Erkrankung bereits gut abgeschätzt werden und eine erste Aussage hinsichtlich der Dignität getroffen werden.

Weiterführende Bildgebung

Eine Ergänzung zur Bildgebung mit herkömmlicher MRT und CT stellen die Positronenemissionstomographie (PET) und Einzelphotonenemissionstomographie (*single photon emission computed tomography* – SPECT) mit radioaktiv markierten

Aminosäuren dar. Diese gelangen über physiologisch vorhandene Transporter ins Gehirn, unabhängig von der Bluthirnschranke (BHS). Durch den erhöhten Aminosäureumsatz im Tumor im Vergleich zum umliegenden Gewebe werden auch Bereiche hervorgehoben, die aufgrund der intakten BHS kein Kontrastmittel in der MRT-Untersuchung anreichern(16, 17). Besonders hilfreich können diese Untersuchungen bei der Diagnostik von AA sein, da diese häufig kein KM aufnehmen. Ebenfalls zeigen sie Vorteile in der Diagnostik im Rezidivfall. Bildmorphologische Veränderungen nach Voroperation und Strahlentherapie sowie Ödeme können im CT oder MRT unspezifisch sein, lassen sich in der SPECT jedoch differenzieren. Bei einer erneuten Bestrahlung kann im Rahmen der Planung die Gesamtausdehnung des Tumors exakter abgebildet werden(17). Die verwendeten Aminosäuren sind jedoch nicht allorts verfügbar, ihr Einsatz ist auf spezialisierte Zentren beschränkt(14).

2.1.4. Genetische und prognostische Merkmale

Besondere Bedeutung kommt dem Methylierungsstatus der Promotorregion der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) zu. Die MGMT ist ein Reparaturenzym der Desoxyribonukleinsäure (DNA), welches Alkylgruppen von Guanin entfernt, welche andernfalls zu Doppelstrangbrüchen führen. Diese Alkylierung wird in der Tumortherapie therapeutisch eingesetzt, eine im Tumor aktive MGMT wirkt ihr entgegen. Eine Methylierung der Promotorregion verhindert die Expression der MGMT und fördert die zytotoxische Wirkung von Alkylanzien. MGMT ist der aussagekräftigste prognostische genetische Marker(9, 18, 19). Charakteristisch für AA oder sekundär malignisierte GBM sind außerdem Punktmutationen im Isocitratdehydrogenase (IDH)-Gen, welche mit einer besseren Prognose einhergehen(20). Weitere Mutationen sind Gegenstand der aktuellen Forschung in Hinblick auf ihren prognostischen Wert und als möglicher Therapieansatz(18, 21).

2.2. Initial- und Rezidivtherapie

Wegweisend für die aktuell etablierte Therapie des initialen GBM war die Veröffentlichung von Stupp et al. im Jahr 2005. Die optimale Therapiekombination stellt demnach die größtmögliche operative Entfernung des Tumors mit anschließender Radiochemotherapie dar. Die Bestrahlung erfolgt normofraktioniert in Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Parallel erfolgt die Gabe von Temozolomid (TMZ), die im Anschluss an die Bestrahlung für sechs Zyklen fortgeführt wird(4). Dieses

Prozedere wird heute ebenfalls für die Therapie der AA angewendet, wenn Markerkonstellationen wie MGMT und IDH auf ein besonders aggressives Wachstumsverhalten deuten(21).

In der Rezidivsituation erfolgt für GBM und AA die Reevaluierung aller Therapieoptionen im Gesamtkontext mit Tumor- und Patientencharakteristika sowie des zeitlichen Verlaufs(21-23).

2.2.1. Operative Therapie

Therapeutisches Ziel in der Primärtherapie ist die weitestmögliche Reduktion der Tumormasse unter Erhalt aller neurologischen Funktionen. Das Resektionsausmaß kann in drei Gruppen unterteilt werden: komplette Resektion (*gross total resection* – GTR), subtotale Resektion (*subtotal resection* – STR) und Biopsie. Eine ausgedehnte initiale Resektion verbessert die Überlebensprognose. Zusätzlich kann sie Symptome verringern, die durch die Raumforderung des Tumors hervorgerufen werden(24, 25).

Bei der Operationsplanung werden Ausdehnung, Lokalisation und Folgen einer radikalen Exstirpation berücksichtigt. Ist aufgrund der Nähe zu oder der Infiltration von wichtigen Hirnregionen eine Exstirpation nicht möglich, kann die Therapieentscheidung gegen eine Operation fallen. In diesen Fällen besteht jedoch meist die Möglichkeit einer Biopsie zur Gewinnung von Tumormaterial für die histologische Diagnostik(24, 26, 27).

In der Rezidivsituation erfolgt erneut die Prüfung einer operativen Entfernung. Dem durch die Tumorresektion verbesserten neurologischen Status und verringerter Hirndrucksymptomatik stehen häufiger als beim Initialeingriff Komplikationen gegenüber (28, 29). Ein positiver Einfluss auf die Prognose bleibt jedoch in vielen Untersuchungen aus(30, 31). Eine Biopsie kann der Differenzierung zwischen Radionekrose und Tumorrezidiv und der Sicherung der Diagnose nach initialem NMA dienen(28, 32).

2.2.2. Chemotherapie

Eine Herausforderung in der Chemotherapie der hochmalignen Hirntumore stellt die ausreichende Medikamentenkonzentration im Tumor dar. Die BHS ist nur teilweise beeinträchtigt, verhindert aber einen hohen lokalen Konzentrationsspiegel. Dies trifft besonders auf die Randbereiche zu, von denen jedoch das infiltrative Wachstum ausgeht (33). Durch inhomogene Perfusion wird verhindert, dass alle Tumoranteile die gleiche Dosis erhalten(34). Dennoch zeigt die kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ einen überlegenen Effekt in der Erstlinientherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung(4).

TMZ wirkt über Alkylierung der DNA zytotoxisch. Der Einfluss der MGMT auf den Wirkmechanismus des TMZ erklärt den positiv prognostischen Vorhersagewert des Methylierungszustands(18, 35, 36). Ein selektiver Einsatz von TMZ findet im Rahmen der initialen Radio-Chemotherapie jedoch nicht statt, da auch Patienten mit unmethyliertem MGMT-Rezeptor von der Therapie profitieren. Ursächlich ist vermutlich die additive Zytotoxizität in Kombination mit der Strahlentherapie(27, 37-39).

Die vor der Standardverwendung von TMZ in der Erstlinientherapie verabreichten Nitrosurea-Stoffe wichen aufgrund des mangelnden überlebensverlängernden Effekts in die Zweitlinientherapie(37, 40-42). Zu diesen Medikamenten gehören die Nitrosoharnstoffe Nimustin und Lomustin, letzteres meist in Kombination mit Procarbazin, Vincristin (PCV) sowie Irinotecan. Sie wirken ebenfalls über Alkylierung der DNA(28).

Aufgrund des Mangels an einem allgemeingültigen Konzept erfolgt in der Rezidivsituation die Verabreichung neuer Regime, häufig in Kombination mit Bestrahlung und TMZ(33). Eine weitere medikamentöse Therapie ist die Hemmung der Tumorangiogenese durch Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), bspw. durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab(43).

2.2.3. Strahlentherapie

Neben der operativen Entfernung der Tumormasse macht die Strahlentherapie den größten Effekt zur Reduktion der Tumorstammzellen aus. Eine vollständige Eradikation gelingt jedoch nicht. Ein Teil der Tumorstammzellen bleibt vital und führt im Verlauf zu Rezidiven.

2.2.3.1. Wirkmechanismus der Strahlentherapie

Ionisierende Strahlung wirkt über Doppelstrangbrüche der DNA, welche zu gestörter Zellreplikation führen(44). Hierdurch können natürliche Reparaturverfahren aktiviert werden und die Replikation zeitweise blockieren, um Reparaturmechanismen zu ermöglichen(45). Diese Reparaturmechanismen erfolgen in Tumor- und Normalgewebe in unterschiedlichem Ausmaß. Die Balance zwischen Schädigung des Tumorgewebes und Schonung des umgebenden Normalgewebes wird durch Fraktionierung der Gesamtdosis positiv beeinflusst(46). Dieser Zusammenhang wird durch das linearquadratische Modell beschrieben. In diesem hängt die Überlebensrate neben der applizierten Dosis von den zwei gewebsspezifischen Proportionalitätskonstanten α (lineare Komponente) und β (quadratische Komponente) ab(46, 47). Die Dosis, bei der α

und β gleichgroßen Einfluss nehmen, markiert das α/β -Verhältnis. Der α/β -Quotient wird für Hirngewebe mit 2, für GBM-Gewebe mit 9,32 angenommen(48, 49). Der kleine α/β -Wert des Hirngewebes steht dabei für eine hohe Erholungsfähigkeit von einem subtotalen Schaden, wohingegen der hohe Wert des GBM eine geringe Regenerationsfähigkeit ausdrückt. Der Fraktionierungseffekt ist somit beim Hirngewebe groß, beim GBM klein und bewirkt bei stärkerer Fraktionierung eine größere Gewebetoleranz des Hirngewebes(46, 50).

Demgegenüber stellt die Repopulierung von Tumorstammzellen zwischen den einzelnen Bestrahlungsfractionen im Glioblastomgewebe einen wichtigen Resistenzmechanismus dar(51).

Dosierungskonzept

Die Gesamtdosis (GD) von 60 Gray (Gy) in Einzeldosen (ED) von 2 Gy resultiert aus Untersuchungen bezüglich der Strahlentoleranz des Gehirns(4, 52-55). Variation des Schemas zu 1,8 Gy ED bis 59,4 Gy GD ist ebenfalls gebräuchlich. Diese Applikation gilt als Normofraktionierung (nfSRT). Andere Versuchsreihen mit höheren Dosen konnten keinen überlebensverlängernden Effekt nachweisen, verursachten jedoch teils stärkere Nebenwirkungen (NW)(56, 57). Eine Dosisverringerng hingegen resultiert in verringertem Gesamtüberleben (GÜ)(35).

Vom Standardschema abweichend können die ED größer oder kleiner gewählt werden. Bei der hyperfraktionierten-akzelerierten Bestrahlung (haSRT) werden etwas geringere ED von 1,4 bis 1,6 Gy zweimal täglich verabreicht(48, 58). Theoretisches Konzept hinter diesem Fraktionierungsprinzip ist die größere Erholungskapazität von Hirngewebe gegenüber dem Tumorgewebe und die Minimierung der Repopulierung. Bei intensiverer Wirkung an den Tumorzellen soll gesundes umliegendes Gewebe geschont und Langzeitnebenwirkungen reduziert werden. Eine Überlegenheit über die konventionelle Fraktionierung von 60 Gy GD in 2 Gy ED konnte jedoch nicht gezeigt werden(46, 59, 60).

Bei der Hypofraktionierung (hfSRT) wird eine höhere ED meist zwischen 3 – 8 Gy bei nominell geringerer GD verabreicht. Die Behandlungsdauer ist kürzer als im normofraktionierten Ansatz. Allgemein wird dieses Bestrahlungskonzept in Palliativansätzen bevorzugt. In Publikationen zur GBM-Re-Bestrahlung wird es ebenfalls häufig angewendet. Die Prognose zeigt sich hier vergleichbar zwischen beiden

Konzepten, Langzeitnebenwirkungen wie Fibrose oder Nekrosen treten jedoch häufiger auf.(25, 46, 61-67)

Biologische effektive Dosis

Mit der biologisch effektiven Dosis (BED) lassen sich verschiedenen Fraktionierungsschemata miteinander vergleichen. Sie beschreibt die tatsächliche Wirkung am Gewebe und variiert je nach Gewebe, GD und Fraktionierung. Die folgende Gleichung beschreibt den mathematischen Zusammenhang(48, 49, 68):

$$BED = D \frac{1+d}{\frac{\alpha}{\beta}} = nd \frac{1+d}{\frac{\alpha}{\beta}}$$

D = GD

d = ED pro Fraktion

n = Anzahl Fraktionen

α/β = gewebespezifischer Quotient - Hirngewebe = 2 Gy, GBM = 9,32

Über diese Berechnung lässt sich nachvollziehen, dass nfSRT, haSRT mit geringeren ED und höheren GD und hfSRT mit höheren ED und geringen GD eine analoge Wirkung am Tumorgewebe entfalten können.

2.2.3.2. Definition des Bestrahlungsgebiets

Das Planungs-CT ist die Grundlage der Bestrahlungsplanung. Wenn vorhanden, werden MRT oder PET mit dem Planungs-CT mittels spezieller Software fusioniert(46). In diesen Fusionsdateien werden Tumorgrenzen und Risikoorgane konturiert. Primär werden so zunächst nur makroskopisch betroffene Areale berücksichtigt, die mikroskopische Infiltration ist nicht dargestellt(69). Das kontrastmittelanreichernde Areal (GTV) wird bei der Bestrahlungsplanung daher um einen Saum von 2 – 3 cm erweitert, um mikroskopische Tumorausssaat im umliegenden Gewebe in der Bestrahlung mit zu erfassen (clinical target volume (CTV))(4, 10, 70) Für das Planungszielvolumen (PTV) wird ein Saum von einigen Millimetern addiert, der Ungenauigkeiten der Bildgebung und -fusionierung, Lagerung und Gerätemechanik Rechnung trägt. Beispielsweise kann es trotz rigider Maskenfixierung zu Verschiebungen des Bestrahlungsfeldes um circa zwei Millimeter kommen(46, 71-73). Die Lokalisation, in der später die meisten Rezidive auftreten, wird durch diese Planung bereits erfasst und mitbestrahlt. Darüber hinausgehende Erweiterungen des CTV konnten keine Reduktion von Lokalrezidiven zeigen(10, 56, 71).

2.2.3.3. Strahlenbedingte Nebenwirkungen

Akute Symptome zeigen sich häufig in Form von Kopfschmerzen und Übelkeit. Es können jedoch auch neurologische Ausfallsymptome wie Lähmungen auftreten(26, 74). Die Symptome sind größtenteils Folge einer gestörten Permeabilität der BHS, des resultierenden Hirnödems mit gesteigertem intrakraniellm Druck(75). Eine antiödematöse Therapie mit Steroiden ist daher wirksam(76).

NW werden anhand standardisierter Schemata wie denen der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) in Zusammenarbeit mit der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) klassifiziert. Sie unterteilen das Ausmaß der NW nach betroffenem Gewebe oder Organ und nach Ausprägungsgrad. Auszüge aus einer Klassifikation sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Rate von schweren NW wie Hirnnekrosen steigt in Abhängigkeit von der Dosis(49).

Gewebe	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 5
Haut	leichte Atrophie, teilweiser Haarverlust	stellenweise Atrophie, kompletter Haarverlust	ausgeprägte Atrophie	Ulzeration
Gehirn	leichte KS, Lethargie	moderate KS, ausgeprägte Lethargie	starke KS, ausgeprägte Dysfunktionen wie Kraftverlust Dyskinesie	Krampfanfälle, Koma

Tabelle 1: Auszug aus dem RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema;
KS -Kopfschmerzen

Risikoorgane, die durch die Bestrahlung von Hirntumoren beeinträchtigt werden können, sind Hirnstamm, Chiasma opticum, Nervus opticus, Augenlinse und Cochlea. Zu den möglichen Folgen bei maximaler Ausprägung gehören Beeinträchtigungen des Visus und des Hörens, Nekrosen oder Infarkte. Emami et al. stellte Untersuchungen an, wonach eine Dosisbelastung zwischen 45 und 55 Gy an diesen Strukturen mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% zu einer Schädigung führt, bei einer Dosis von 65 Gy steigt

das Risiko auf 50%. Die Toleranz der Augenlinse ist geringer, bereits bei 10 Gy (5%) und 18 Gy (50%) ist sie ausgeschöpft(52, 77).

2.2.4. Rezidivbestrahlung

Die Re-Bestrahlung stellt eine Säule der Rezidivbehandlung dar. Unter der aktuellen Initialtherapie kann keine Plateaubildung im Überleben erreicht werden. Bei ausreichend langem Überleben rezidivieren alle Tumoren. Das macht die Dringlichkeit etablierter Behandlungsschemata für das Rezidiv deutlich(27). Die Möglichkeit der Re-Operation nimmt dabei einen kleineren Stellenwert als in der Ersttherapie ein(23). Auch die Re-Bestrahlung wurde initial sehr restriktiv angewendet, da von einer geringen Regenerationsfähigkeit des Nervensystems nach Bestrahlung mit 60 Gy ausgegangen wurde. Experimentelle Beobachtungen im Tiermodell am Rückenmark des Affen konnten jedoch eine gewisse Regenerationsfähigkeit zeigen(78). Nieder et al. zeigten ähnliche experimentelle und klinische Beobachtungen am Rückenmark und Gehirn des Menschen(79). Nach initial kleinen Studienpopulationen, die retrospektiv gute Resultate zeigten, folgten prospektive Betrachtungen (vgl. Tabelle 15, Tabelle 16). Die Ergebnisse müssen jedoch teils kritisch betrachtet werden, da die publizierten Kollektive überwiegend geringen Fallzahlen aufweisen.

Die Re-Bestrahlung erfolgt überwiegend hypofraktioniert mit höheren ED und geringeren GD. Hierdurch wird eine lange Behandlungsdauer vermieden. Die Bestrahlung wird dennoch gut toleriert, schwere therapieassoziierte Komplikationen sind selten(49, 80).

Eine Herausforderung ist die Identifikation von Patienten, die von der Re-Bestrahlung profitieren. Carson et al. veröffentlichte hierzu Prognosefaktoren, die das Überleben beeinflussen. Negativ wirkten sich neben einem initialen GBM ein höheres Alter, ein niedriger Karnofsky-Index (KPS), ein hoher Bedarf an Kortikosteroiden und eine kurze Latenz zwischen Initial- und Rezidivdiagnose aus. Auch die Tumorlokalisierung zeigte Einfluss auf das Überleben: frontal lokalisierte Tumore zeigten bessere Ergebnisse(22). Zur Abschätzung des Risikos einer Re-Bestrahlung wurde unter anderem mithilfe des vorliegenden Kollektivs ein Risikoscore entwickelt, welcher drei Kriterien aufführt: initiale Histologie, Performancestatus des Patienten und Alter(81). Eine eindeutige Klassifikation zwischen positiven und negativen prognostischen Parametern fällt jedoch schwer, da sich teils entgegengesetzte Beobachtungen gegenüberstehen. Ein hohes Alter zeigte beispielsweise in einigen Publikationen keinen negativen Effekt(64, 67). Die Latenz zwischen Erst- und Re-Bestrahlung nahm in initialen Beobachtungen positiven Einfluss

auf die Toxizität und das Auftreten von Nekrosen(17), bleibt nach Mayer und Sminia et al. hingegen ohne Einfluss(49).

Vorrangiges Ziel der Re-Bestrahlung ist die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität. Die Patienten profitieren von der Stabilisierung des Allgemeinbefindens mit Reduktion der tumorassoziierten Symptomatik. Dadurch wird es häufig möglich, symptomorientierte Therapien wie Kortikosteroide zu reduzieren(80).

Jedoch stellt die Re-Bestrahlung einen ausschließlich palliativen Ansatz dar. Entsprechend des Wachstumsverhaltens hochgradiger Gliome kommt es im Verlauf erneut zu lokalem Krankheitsprogress. Auch in dieser Situation stellt sich die Frage nach einem geeigneten Therapiekonzept. Die von Steffens veröffentlichten Beobachtungen zeigen, dass mit zunehmender Anzahl an Rezidiven die Bestrahlungstherapie ihren Stellenwert in der Therapie beibehält, wohingegen die Frequenz der Operation mit steigender Rezidivzahl abnimmt. Die Chemotherapie verbleibt ebenfalls im Therapiekonzept(23).

2.3. Ziel dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv den Einfluss der stereotaktischen Re-Bestrahlung hochgradiger Hirntumore auf die Überlebensspanne der Patienten, deren Therapie in der Strahlenklinik der Charité bereits seit fast zwei Dekaden erfolgt. Die Evaluation der Daten dient der differenzierten Betrachtung von patienten-, tumor- und therapiebezogenen Faktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zur Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand erfolgt die Identifikation aller relevanten retrospektiven und prospektiven Studien mit vergleichbaren Methoden und Zielstellungen über eine systematische Literaturrecherche. Im kritischen Vergleich der erhobenen mit den publizierten Ergebnissen soll diese Arbeit die aktuelle Rolle der Re-Bestrahlung in der Rezidivtherapie hochgradig maligner Gliome zeigen und eine realistische Einschätzung von Risiken und Perspektive ermöglichen.

3. Methoden

3.1. Strahlentherapie von vorbestrahlten hochgradigen Gliomen in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité

Die untersuchte Kohorte umfasst Patienten, die an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin der Campi Mitte und Virchow-Klinikum eine Rezidiv-Strahlentherapie bei histologisch gesichertem Rezidiv eines hochgradigen hirneigenen Glioms (AA oder GBM) erhalten haben. Der Untersuchungszeitraum umfasst 1997 bis 2014. Die Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung war an der Charité oder externen Kliniken erfolgt.

Indikationsstellung

Die Indikationsstellung erfolgte stets interdisziplinär im Rahmen des neuroonkologischen Tumorboards. Individuelle Faktoren zum Tumor, Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten, Vorbehandlung und mögliche Alternativen flossen in den Entscheidungsprozess ein.

Therapieprozedere

Seit 2004 erfolgte die Bestrahlung am stereotaktisch geführten Linearbeschleuniger Novalis® der Firma Brainlab.

Der Bestrahlungsplanung liegt ein kartesisches Koordinatensystem zugrunde, in welchem der Tumor, Patienten- und Raumstrukturen dargestellt sind. Diese Bestrahlungstechnik zeichnet sich durch eine hohe Präzision und einen steilen Dosisabfall an der Grenze des Zielvolumens aus. Hierzu werden dem Linearbeschleuniger verschieden breite Lamellen (Kollimatoren) vorgelagert, um das Bestrahlungsfeld individuell zu formen, und die Dosis aus multiplen Einstrahlrichtungen appliziert(33, 46, 54).

Voraussetzung für eine hochpräzise Bestrahlung ist eine Stabilisierung des Kopfes während der Behandlung durch eine individuell thermomodellierte, nicht invasive Gesichtsmaske mit stereotaktischem Lokalisator. Mit anmodellierter Gesichtsmaske erfolgt dann die Durchführung einer CT mit einer Schichtdicke eines Millimeters. Aus der CT ergeben sich die Hounsfield-Einheiten der einzelnen Gewebe, woraus sich die

Schwächung der Röntgenstrahlen berechnen lässt. Diese ist zur genauen Bestrahlungsplanung erforderlich(46). Zusätzlich erfolgte die Durchführung einer MRT und teilweise einer PET oder SPECT. Die Dateien wurden bis 2009 mithilfe der 3D-Planungssoftware BrainScan® der Firma Brainlab fusioniert, im Anschluss wurde iPlanRT® verwendet. In den fusionierten Bildern der Primärdiagnostik wurden GTV, CTV und PTV definiert. Die Verordnung der 100% Isodose erfolgte auf das Isozentrum (Zentrum des Primärstrahlenbündels und in der Regel im Zentrum des Zielvolumens), das PTV wird in Abhängigkeit der Fraktionierung von der 80-95% Isodose umschlossen(46).

Risikostrukturen wie Hirnstamm, Chiasma opticum, Sehnerv und Linse wurden ebenfalls konturiert. Neben allgemein gültigen Dosisgrenzen floss die Strahlenbelastung der Primärbestrahlung in die Planung ein.

Unter Berücksichtigung der individuellen Parameter und technischen Möglichkeiten erfolgt die Erstellung des Bestrahlungsplans, dem die fraktionierte Re-Bestrahlung folgte.

Nachsorge

Eine erste Wiedervorstellung wurde drei Monate post radiationem angestrebt und erfolgte mit körperlicher und neurologischer Untersuchung sowie zur Durchführung einer Verlaufs-MRT. Die weitere Nachsorge erfolgt individuell.

Ein- und Ausschlusskriterien

Grundvoraussetzung für den Einschluss in die Analyse war die nachweisliche fraktionierte Re-Bestrahlung eines hochgradigen WHO-Astrozytoms.

Als Ausschlusskriterien galten unterschiedliche Lokalisationen des Primär- und Rezidivtumors und vorangegangene Ganzhirnbestrahlungen bei anderer maligner Erkrankung. Weiterhin wurden Patienten von der Analyse in dieser Arbeit ausgenommen, die mehrfach vorbestrahlt waren.

3.2. Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika

Für jeden Patienten wurden das Geschlecht und das Alter registriert.

3.2.1. Tumorvariablen

WHO-Grading

Das initiale Tumorgrading umfasste niedrigmaligne, sowie Grad-3- und Grad-4-Astrozytome. Vor der Re-Bestrahlung fand bei ursprünglich NMA eine erneute Bewertung des WHO-Gradings bezüglich einer möglichen Transformation zu hochgradig malignen Tumoren statt. Alle eingeschlossenen Patienten litten zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung an einem AA oder GBM. Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Prognosen erfolgte abschnittsweise eine getrennte Evaluation der Subgruppen.

Lokalisation

Die Erfassung der Tumorlokalisierung erfolgte zum Zeitpunkt der Erstbestrahlung und Rezidivtherapie. Die Seite sowie die betroffenen Hirnareale wurden dokumentiert und auf Übereinstimmung zu beiden Zeitpunkten verglichen. Stimmt sie annähernd überein, konnte aufgrund der hohen Lokalrezidivrate von einer starken Überlappung der Bestrahlungsvolumina und somit von einer Re-Bestrahlung ausgegangen werden.

In einem Teil der Fälle kam es zu mehreren Rezidivlokalisationen, wovon eine einem Lokalrezidiv entsprach. Hier wurde die Bestrahlung des Lokalrezidivs zugrunde gelegt und die anderen Bestrahlungen vernachlässigt.

PTV

Den Bestrahlungsunterlagen wurde das Tumolvolumen als PTV zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung entnommen. Um den potentiellen Einfluss auf die Ergebnisse zu untersuchen, erfolgte durch Dichotomisierung des Gesamtkollektivs (GK) am Median die Bildung zweier Subgruppen.

3.2.2. Therapievariablen

Chirurgische Vorbehandlung

Sowohl für die initiale Therapie als auch für die Rezidivsituation wurde eruiert, ob und zu welchem Ausmaß eine Resektion erfolgt war. Die Einteilung des Resektionsgrads erfolgte anhand der Einschätzung des Operateurs und postoperativer radiologischer Befunde in GTR, STR und Biopsie.

Bei einem Teil der Patienten lagen Informationen über chirurgisch eingebrachte Lokalthérapeutika vor. In der Ersttherapie wurden in einigen Fällen 123Iod-Seeds, in der Rezidivsituation Nano-Partikel eingebracht.

Der MGMT-Methylierungsstatus wurde, soweit aus den Unterlagen ersichtlich, dokumentiert.

Bestrahlungstherapie

Für beide strahlentherapeutischen Behandlungen wurden die Therapiezeiträume, GD und ED dokumentiert.

Erstbestrahlung:

Anhand der applizierten ED erfolgte die Unterteilung in normofraktionierte (1,8-2 Gy) und hyperfraktioniert (akzelerierte) stereotaktische Bestrahlung (ED unter 1,8 Gy, mehrfach tägliche Bestrahlung). ED über 2 Gy wurden im Rahmen hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung appliziert.

Re-Bestrahlung:

Die Unterteilung der Fraktionierungsschemata erfolgte analog zur Erstbestrahlung.

Die applizierten GD variierten über die Zeit. Die Kategorisierung erfolgte in <30 Gy, 30–37,5 Gy und >37,5 Gy.

Chemotherapie

In der Ersttherapie erfolgte meist eine kombinierte postoperative Radiochemotherapie. In der Rezidivsituation war die Chemotherapie teils der erneuten Bestrahlungstherapie vorangegangen, teils wurde sie parallel durchgeführt. In einigen Fällen wurde ganz darauf verzichtet. Die verwendeten Zytostatika wurden dokumentiert, zur Evaluation wurden Schemata mit TMZ als Standardchemotherapeutikum allen anderen Schemata ohne TMZ gegenübergestellt.

Nebenwirkungen

Die Dokumentation der NW erfolgte aus den Epikrisen und Behandlungsplänen. Die Kategorisierung orientierte sich an der Einteilung der RTOG und EORTC.

3.3. Erfolgsparameter

Start- und Endpunkt

Primärer Startpunkt war der Beginn der Re-Bestrahlung.

Sekundärer Startpunkt der Analyse war das initiale Operationsdatum. Lag diesbezüglich nur eine Monats- und Jahresangabe, jedoch kein Tag vor, wurde der Fünfzehnte des Monats festgelegt.

Primärer Endpunkt war das Versterben des Patienten. Für die meisten Fälle konnte dieses taggenau bei den Standesämtern eruiert werden. War dies nicht möglich, wurden die Sterbedaten dem zentralen Tumorregister entnommen. Im zentralen Register erfolgt lediglich eine Dokumentation von Monat und Jahr. Der Tag wird jeweils mit dem Fünfzehnten angegeben. In den Fällen, in denen das Sterbedatum auch auf diese Weise nicht eruiert war, wurde anhand der Unterlagen der letzte Patientenkontakt festgestellt und die Daten für die Analyse mithilfe von Kaplan-Meier zensiert.

Primärer Erfolgsparameter – Gesamtüberleben nach Re-Bestrahlung

Die zeitliche Differenz zwischen dem Beginn der Re-Bestrahlung und dem Sterbedatum ergab das Gesamtüberleben nach Re-Bestrahlung (GÜ 1). Dies stellt in der vorliegenden Arbeit den primären Erfolgsparameter dar. Zusätzlich wurden 6-, 12- und 18-Monatsüberlebensraten (MÜR) eruiert.

Für potentielle Einflussparameter erfolgten die Vergleiche der Subgruppen nach GÜ 1.

Sekundärer Erfolgsparameter - Überleben nach Initialdiagnose

Als weiterer Erfolgsparameter wurde das Überleben nach Initialdiagnose (GÜ 2) ermittelt. Hierfür wurde das initiale Operationsdatum veranschlagt. Es erfolgte analog zum GÜ 1 die Aufschlüsselung von Überlebensraten nach Zeitintervallen, jedoch in 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten (JÜR).

3.4. Statistische Evaluation

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS STATISTICS 22 für Microsoft Windows.

Der Datensatz wurde zunächst deskriptiv ausgewertet. Für metrische Variablen wurden der Median, Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung

(SD) ermittelt. Für kategorielle Variablen wurden die absolute und relative Häufigkeit bestimmt.

In den Überprüfungen auf signifikanten Einfluss einzelner Parameter wurde stets ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Die Signifikanz wurde mithilfe des p-Wertes interpretiert ($p < 0,05$ – signifikant; $p < 0,01$ – sehr signifikant, $p < 0,001$ – hoch signifikant).

Durch Bildung von Subgruppen wurden einzelne Parameter gegen weitere Variablen verglichen. Für kategorial verteilte Variablen wurde hierfür der Chi-Quadrat-Test (CHSQ) angewandt; für quantitative Variablen wurden der Mann-Whitney-U-Test (MWT) angewandt. Dieser fand auch für ordinale Variablen Anwendung. Die Korrelationsbestimmung zwischen ordinalen und metrischen Wertepaaren erfolgte mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

Die Analyse der Erfolgsparameter erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode (KM). Als Funktion der KM-Funktion wurde der Log-Rank-Test (LR) durchgeführt, um einzelne Variablen auf einen potentiellen Einfluss univariat zu testen. Stellte sich für einen Parameter eine Signifikanz heraus, wurde dieser mittels multivariater Regressionsanalyse nach Cox auf Konfounder überprüft. Anhand des Hazard Ratios (HR) wurde der analysierten Variablen ein konkretes Risiko für das Eintreffen eines Ereignisses zugeordnet.

3.5. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

Zur Einordnung der Ergebnisse der in dieser Arbeit analysierten Kohorte in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext erfolgt ein Vergleich mit weiteren Studien, in denen ebenfalls Rezidive hochgradiger Hirntumoren fraktioniert bestrahlt wurden.

Die Identifizierung gelang über eine Suche in der Datenbank PubMed vom 30.03.2017 über die folgende Eingabe in die Suchmaske:

```
Glioblastoma [MeSH Terms] AND((((((((((((((((Glioblastoma[Title] OR (High-Grade[All Fields] AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]))) OR (Grad[All Fields] AND IV Astrocytoma[Title])) OR (("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields]) AND Grade IV[Title])) OR ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields] OR ("malignant"[All Fields] AND "glioma"[All Fields]) OR "malignant glioma"[All Fields])) OR Anaplastic Astrocytoma[Title]) OR (("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields]) AND anaplastic[Title])) OR grade III Astrocytoma[Title]) OR
```


((("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields]) AND grade III[Title])) OR high grade glioma[Title]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang])) AND Radiotherapy[Title] OR Radiation[Title] OR irradiation[Title] AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang])) AND recurrent[Title] OR re-irradiation[Title] OR reirradiation[Title] AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang])) AND (hasabstract[text] AND "2005/09/29"[PDate] : "2017/03/230"[PDate] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))

Folgende Limits wurden gesetzt:

- Sprache in Englisch oder Deutsch
- Volltext verfügbar
- Studien an Menschen
- Studienteilnehmer über 18 Jahre
- Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre

Die Suche ergab 46 Treffer. Anhand der Abstracts wurden die Studien extrahiert, in denen eine stereotaktische Re-Bestrahlung der geforderten Diagnosen erfolgt war. Studien mit weniger als 20 Fällen wurden aufgrund mangelnder statistischer Aussagekraft ausgeschlossen.

Innerhalb der Quellen der durch diese Methode identifizierten Studien fanden sich weitere relevante Studien.

Abschließend wurden relevante Charakteristika wie Patientenzahl und -charakteristika, Tumorvariablen, Therapieregimen und Überlebensdaten von sechs prospektiven und sieben retrospektiven Arbeiten tabellarisch erfasst.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Durch die initiale Recherche wurden 208 Fälle identifiziert, die im Zeitraum zwischen 1997 und 2014 eine Re-Bestrahlung eines GBM oder AA erhielten. Aus diesem Kollektiv wurden zehn Patienten eliminiert, da Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden: eine Bestrahlung wurde nach einer Therapiesitzung abgebrochen; bei einer Patientin fand sich eine vorangegangene Ganzhirnbestrahlung bei Akuter Lymphatischer Leukämie; drei Patienten hatten eine Einzeitbestrahlung erhalten; drei Patienten waren mehrfach vorbestrahlt; eine Patientin hatte andernorts eine Ganzhirn-Re-Bestrahlung erhalten; in einem Fall bezog sich die Re-Bestrahlung nicht auf die vormals bestrahlte Region. Entsprechend resultiert ein GK von 198 Patienten. Grundlegende Charakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

4.2. Patientenalter

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung betrug 49 Jahre. Der jüngste Patient war 9 Jahre, der älteste 79 Jahre alt (MW: 49,71 Jahre; SD: 12,6 Jahre). Lässt man Patienten unter 18 Jahren (n=4) außen vor, ergibt sich ein medianes Erkrankungsalter von 50 Jahren.

Die mittleren Altersangaben der Subpopulationen lagen bei 55 Jahren für GBM und 43 Jahren für AA und unterschieden sich hoch signifikant voneinander ($p < 0,00$, MWT).

Beim Vergleich des Erkrankungsalters zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung abhängig vom initialen WHO-Grad zeigten sich teils signifikante Unterschiede. Diese sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Alter WHO°	Median	Min	Max	MW	Signifikanz (MWT)
GBM	55	9	79	53] p=0,00] p=0,185] p=0,009
AA	43	16	59	43	
NMA	45	34	60	46	

Tabelle 2: Erkrankungsalter in den Diagnosegruppen

Gesamtkollektiv (n= 198)		
Alter bei Rebestrahlung in Jahren	GK	49 (9 - 79; 49,7)
Median (Min-Max; MW)	adulte Patienten n= 194	50 (22 - 79; 50,5)
Geschlecht	Verhältnis männlich:weiblich	1,7 : 1
	m (n (%))	126 (63,6%)
	w (n (%))	72 (36,4%)
Re-bestrahlung		
WHO Grading (n (%))	GBM	155 (78,6%)
	AA	43 (21,4%)
Zeitintervall EB-RB in Monaten (Median (Min-Max))	GK	14 (2 - 198)
	initiale GBM	11 (2 - 154)
	initiale AA	31 (7 - 198)
	initial niedriggradige Gliome	49 (2 - 164)
Bestrahlungstherapie	GD in Gy (Median (Min-Max))	41,8 (11,4 - 73)
	ED in Gy (Median (Min-Max))	3,8 (1,2 - 6,25)
	haSRT (n (%))	14 (7,3%)
	nfSRT (n (%))	31 (16,1%)
	hfSRT (n (%))	148 (76,7%)
PTV in cm ³ (Median (Min-Max))		46,3 (0,9 - 455,8)
Resektionsgrad (n (%))	GTR	56 (28%)
	STR	16 (8%)
	Biopsie	6 (3%)
	keine	120 (61%)
Chemotherapie (n (%))	TMZ	50 (43,5%)
	andere	19 (16,5%)
	keine	46 (40%)
Vorthherapie		
WHO Grading (n (%))	GBM	131 (69,7%)
	AA	41 (21,8%)
	NMA	16 (8,5%)
Resektionsgrad (n (%))	GTR	59 (48,4%)
	STR	46 (37,7%)
	Biopsie	15 (12,3%)
MGMT-Status (n (%))	methyliert	13 (7%)
	unmethyliert	12 (6%)
	unbekannt	173 (87%)
Chemotherapie (n (%))	TMZ	130 (86,1%)
	andere	21 (13,9%)
Bestrahlungscharakteristika	GD in Gy Median (Min-Max)	60 (25,2 - 80)
	ED in Gy Median (Min-Max)	2 (1,6 - 3,0)
	haSRT (n (%))	27 (13,5%)
	nfSRT (n (%))	132 (66%)
	hfSRT (n (%))	41 (20,5%)

Tabelle 3: Übersicht über Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika des Gesamtkollektivs unter Angabe der Häufigkeiten in absoluten und prozentualen Werten. EB - Erstbestrahlung, RB - Re-Bestrahlung

4.3. Geschlechterverteilung

Das GK setzt sich aus 126 Männern (64%) (m) und 72 Frauen (36%) (w) zusammen.

Das männliche Geschlecht überwiegt in der Gruppe der GBM im Verhältnis 2:1. Das Verhältnis bei den AA mit 1,4:1 (m:w) unterscheidet sich davon nicht signifikant. Das Geschlechterverhältnis ist in der Gruppe der initialen NMA mit 1:1,7 (m:w) ins Gegenteil verkehrt (vgl. Diagramm 1).

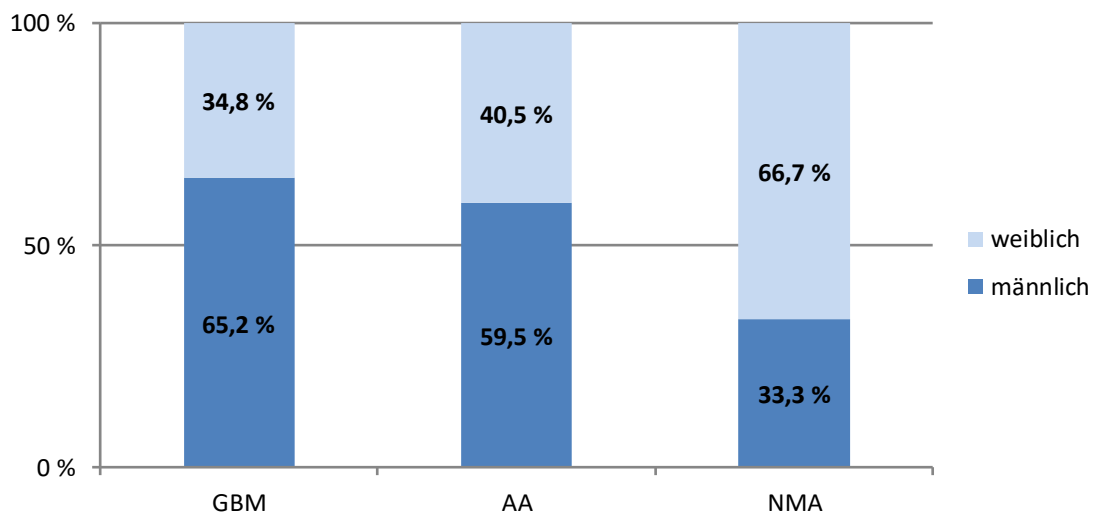


Diagramm 1: Geschlechterverteilung innerhalb der initialen Diagnosegruppen

4.4. Diagnose

4.4.1. Initialdiagnose

In 131 Fällen (66%) wurde bei Erstdiagnose ein GBM histologisch gesichert. Die nächst größere Subpopulation stellten AA mit 18% (35/198) dar. Grad 2-Astrozytome fanden sich bei 12 Patienten (6%). In den übrigen Fällen lag ein Astrozytom Grad 1 (2/198 – 1%), Oligoastrozytom Grad 3 (6/198 – 3%), ein Oligoastrozytom Grad 2 (2/198 – 0,5%) und Oligodendrogliom (2/198 – 1%) vor.

4.4.2. Diagnose zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung

Zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung fand sich in 154 Fällen (79%) ein GBM und in 42 Fällen ein Astrozytom WHO Grad 3 (21%). Die ursprünglichen Diagnosegruppen sind aus Diagramm 2 ersichtlich. GBM entstanden überwiegend primär (131/198), gingen

jedoch auch aus initialen AA (10/198) und WHO Grad 2 Tumoren (6/198) hervor. Der Anteil der AA am GK zeigt sich nahezu konstant (31/198). Malignisierungen von WHO Grad 2 (8/198) und Grad 1 Tumoren (2/198) traten in einem Viertel der Fälle auf.

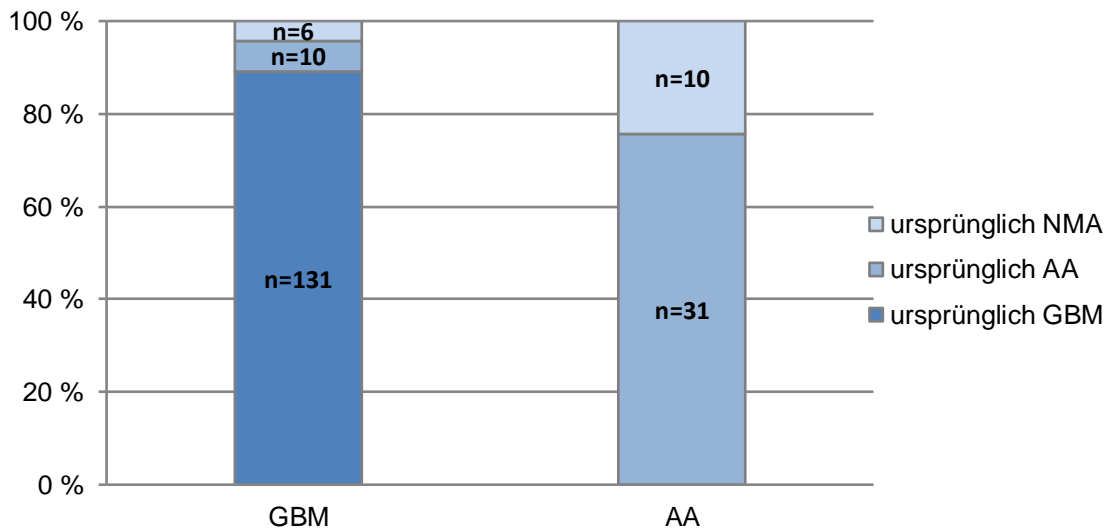


Diagramm 2: Initiale Entität der Subpopulationen zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung

4.4.3. Tumorlokalisation

Die anteilig betroffenen Gehirnnareale gehen aus Diagramm 3 hervor. Mit 61 von 198 Fällen führt die frontale Lokalisation; Temporallappen und Parietallappen waren in 49 und 41 Fällen betroffen. Zentraler und okzipitaler Lappen sind mit 10 und 9 Patienten deutlich seltener befallen. Zusammen mit dem Balken (n=1/198) repräsentieren diese Hirnnareale 97% der Tumorlokalisationen. Andere Hirnnareale stellen marginale Lokalisationen dar.

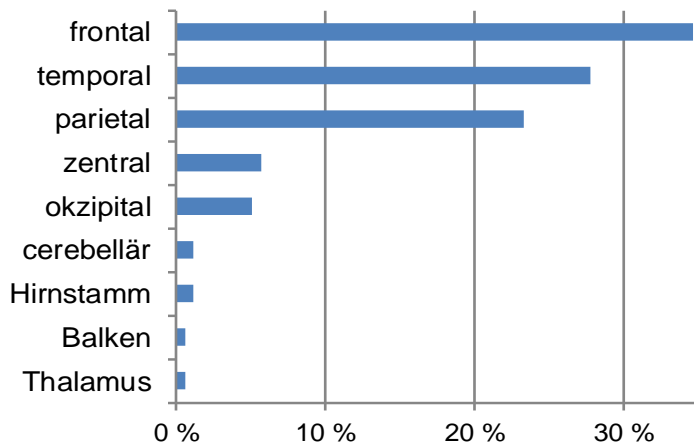


Diagramm 3: Tumorlokalisation nach Gehirnnareal und Anteil am Gesamtkollektiv

diese Hirnnareale 97% der Tumorlokalisationen. Andere Hirnnareale stellen marginale Lokalisationen dar.

4.4.4. MGMT-Methylierungsstatus

Informationen zum MGMT-Methylierungsstatus lagen in 25 Fällen vor (13%). In 12 Fällen lag die nicht methylierte Variante vor, in 13 Fällen die methylierte.

4.5. Therapieparameter der Re-Bestrahlung

4.5.1. Zeitintervall zwischen Erst- und Re-Bestrahlung

Für 181 Fälle (91%) konnte der Zeitraum von der letzten Fraktion der Erstbestrahlung bis zum Beginn der Re-Bestrahlung ermittelt werden. Dieses Intervall betrug im Median 14 Monate (Min: 2 Monate, Max: 198 Monate, MW: 27 Monate, SD: 34,9 Monate).

Die Subgruppenanalyse der medianen Zeitintervalle nach initialem WHO-Grad zeigte mit 11 Monaten das kürzeste Intervall für GBM. AA (31 Monate) und niedriggradige Tumore (49 Monate) zeigten 3- und 4,5-fach längere Intervallspannen. Entsprechend hoch zeigte sich das Signifikanzniveau ($p = 0,00$, MWT) im Vergleich der GBM mit den anderen Diagnosegruppen. Der Unterschied zwischen AA und niedriggradigen Tumoren blieb ohne Signifikanz ($p=0,52$, MWT).

4.5.2. Tumorzvolumen

Das Tumorzvolumen wurde für die Analyse mit dem PTV definiert, da es die kleinste strahlentherapeutisch relevante Einheit darstellt. Für 176 Fälle (89%) lagen Informationen vor. Das mediane PTV lag bei $46,5 \text{ cm}^3$ (Min: $0,9 \text{ cm}^3$, Max: $455,8 \text{ cm}^3$, MW: $66,9 \text{ cm}^3$, SD: $63,7 \text{ cm}^3$).

Ein Vergleich der medianen PTV für die Subgruppen GBM und AA ist in Tabelle 4 dargestellt. Der Median der GBM-Subpopulation liegt mit 48 cm^3 über dem der AA mit 33 cm^3 . Der Unterschied erlangt jedoch keine Signifikanz ($p=0,586$, MWT).

	GBM	AA
Median (cm^3)	48,2	33
Min-Max (cm^3)	0,9 - 455,8	1,87 - 316,20
MW (cm^3)	61,1	65,5
SD (cm^3)	62,5	69,4
Signifikanz	$p = 0,586$	

Tabelle 4: Tumorzvolumen (PTV) der Diagnosesubgruppen bei Re-Bestrahlung

4.5.3. Re-Bestrahlung

Applizierte GD

Die mediane GD beträgt 41,8 Gy (Min: 11,4 Gy, Max: 73 Gy, MW: 41,3 Gy, SD: 10,7 Gy).

Die Betrachtung nach Diagnosegruppe zeigte für die Gruppe der GBM eine im Median signifikant niedrigere GD als für die AA ($p=0,004$, MWT) (vgl. Tabelle).

	GBM	AA
Median (Gy)	41,8	45,3
Min-Max (Gy)	11,4 - 72	30 - 73
MW (Gy)	40,2	45,3
SD (Gy)	10,5	10,4
Signifikanz	$p = 0,004$	

Tabelle 5: Gesamtdosis der Re-Bestrahlung innerhalb der Diagnosegruppen

Die GD wird zur differenzierten Betrachtung in drei Dosisgruppen unterteilt: unter 30 Gy, 30-37,5 Gy und über 37,5 Gy. Die prozentualen Anteile am GK sind aus Diagramm 4 ersichtlich. Die meisten Patienten (129/198) erhielten GD über 37,5 Gy, gefolgt vom Dosisbereich zwischen 30 und 37,5 Gy (52/198). Lediglich 12 Patienten erhielten GD unterhalb von 30 Gy.

Die Entwicklung des Bestrahlungskonzeptes erfolgte individuell. Dennoch umfassen vier GD zusammen zwei Drittel der Patienten (vgl. Diagramm 5).

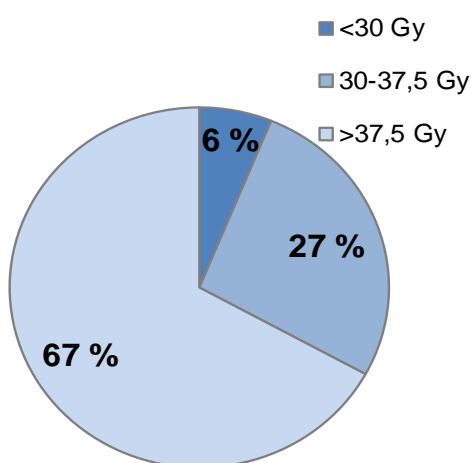


Diagramm 4: Gesamtdosisbereiche in der Re-Bestrahlung

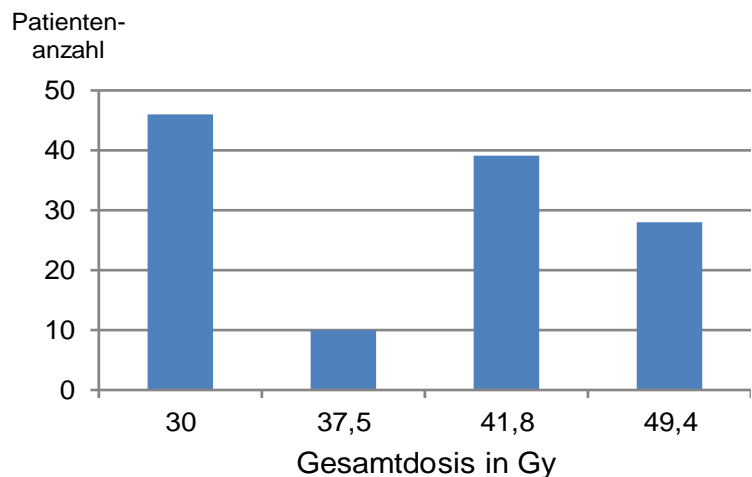


Diagramm 5: Häufig applizierte Gesamtdosen in der Re-Bestrahlung

Einzeldosiskonzepte

Die mediane ED liegt bei 3,8 Gy (Min: 1,2 Gy, Max.: 6,25 Gy, MW: 3,6 Gy, SD: 1,4 Gy).

Fraktionierungsschemata

Anhand der ED erfolgte die Bildung von Subpopulationen durch Zuordnung zur Gruppe der haSRT (unter 1,8 Gy), nfSRT (1,8 Gy – 2 Gy) oder hfSRT (über 2 Gy). Die hfSRT stellt sowohl im GK (vgl. Diagramm 6) als auch in den jeweiligen Diagnosegruppen (vgl. Diagramm 11) den größten Anteil dar. Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Fraktionierungsschemata zwischen den Diagnosegruppen GBM und AA ($p=0,783$, CHSQ). Circa ein Sechstel der bestrahlten Patienten erhielt nfSRT. Die Gruppe der haSRT war mit 7% nochmals halb so groß.

Die Korrelation zwischen Fraktionierung und GD ergab einen starken Zusammenhang ($p=0,00$, Korrelationskoeffizient nach Spearman = 1). Eine haSRT wurde im Median mit 54,4 Gy durchgeführt, eine hfSRT mit 41,8 Gy. Der Median der nfSRT liegt mit 39,6 Gy unter beiden Vergleichsgruppen. Die MW verhalten sich umgekehrt proportional zur Höhe der ED (haSRT: 56 Gy, nfSRT: 42,3 Gy, hfSRT: 39,7 Gy).

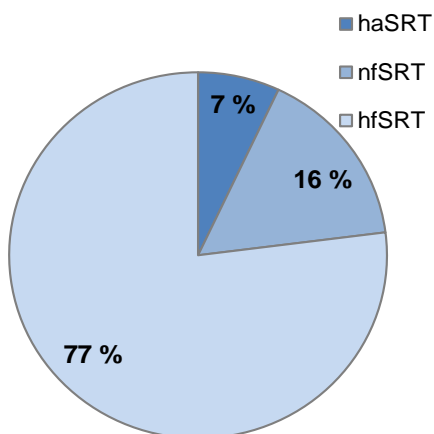


Diagramm 6: Anteil der einzelnen Fraktionierungskonzepte in der Re-Bestrahlung

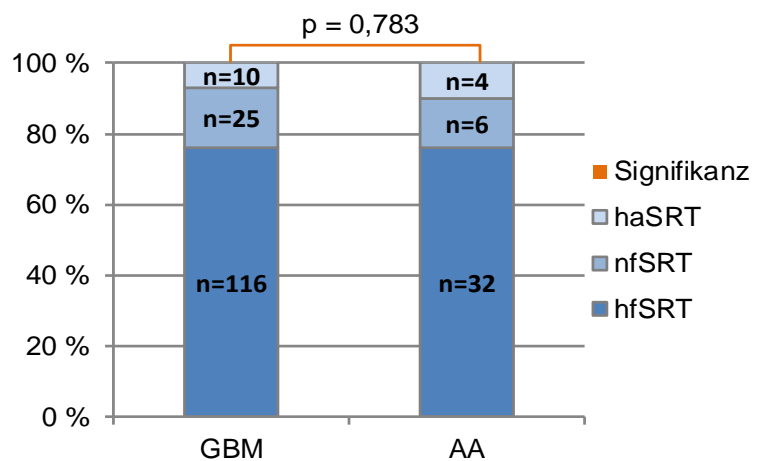


Diagramm 7: Anteil der einzelnen Fraktionierungskonzepte innerhalb der Diagnosegruppen

4.5.3.1. Biologisch effektive Dosis

Aufgrund der unterschiedlichen Dosiskonzepte erfolgte die Berechnung der BED für das Tumorgewebe. Der Median der applizierten BED liegt bei 58,84 Gy (Min: 15,22 Gy, Max: 82,4 Gy, MW: 56,3 Gy, SD: 12,5 Gy).

Bei Betrachtung der BED zwischen den Subgruppen der GBM und AA zeigt sich der Median gleich bei 58,8 Gy, dennoch erhielten Patienten mit AA signifikant höhere Dosen ($p=0,002$, MWT). Bereits der MW der Patienten mit AA liegt deutlich höher als der mit GBM (vgl. Tabelle 6). Die graphische Darstellung der BED zeigt die unterschiedlichen Dosisverteilungen zwischen den Diagnosegruppen (vgl. Diagramm 8).

	GBM	AA
Median (Gy)	58,8	58,8
Min-Max (Gy)	15,2 - 81,3	47,3 - 82,4
MW (Gy)	54,8	61,8
SD (Gy)	12,9	9,3
Signifikanz	$p = 0,002$	

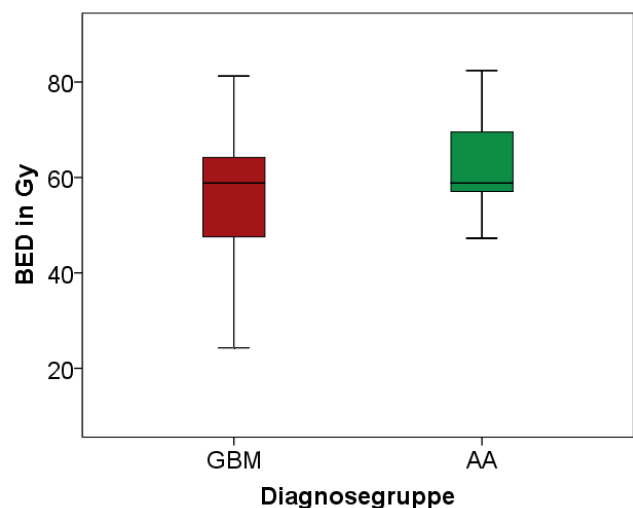


Tabelle 6: BED der Re-Bestrahlung nach Diagnosegruppen

Diagramm 8: Graphische Darstellung der BED-Spannen nach Diagnosegruppe

Durch Unterteilung des GK anhand von Dosisbereichen der BED erfolgte die Bildung von drei Subpopulationen: BED <55 Gy, 55-65 Gy und >65 Gy. Mit 81 Fällen (41%) ist die Subpopulation der BED <55 Gy am größten. Circa ein Drittel der Fälle zeigte eine BED zwischen 55 und 65 Gy (62/193), ein Viertel darüber (50/193).

Setzt man die BED ins Verhältnis mit der tatsächlich applizierten GD zeigen sich deutliche Unterschiede im Vergleich der Subgruppen (vgl. Diagramm 9). GD von bis zu 37,5 Gy führen überwiegend zu BED von <55 Gy. Darüberliegende BED werden fast ausschließlich von GD oberhalb von 37,5 Gy erzielt.

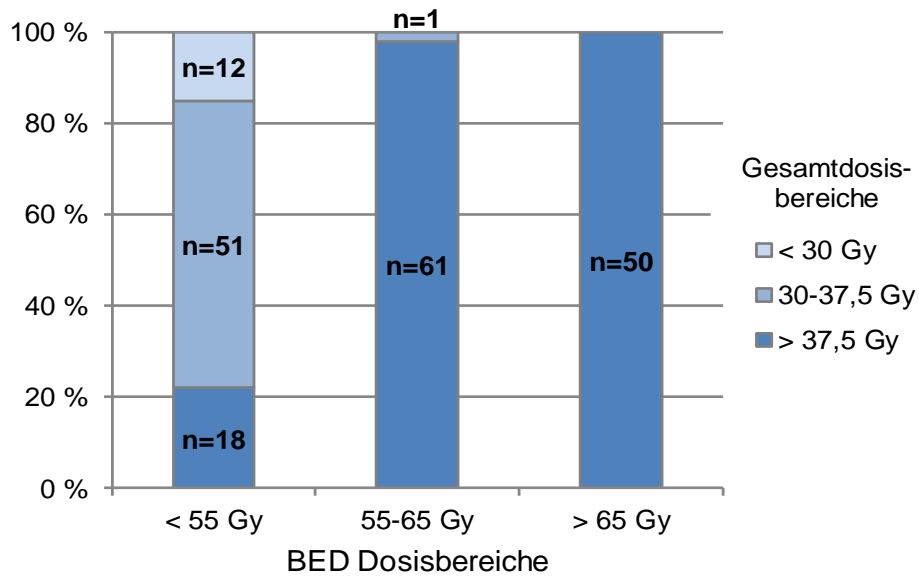


Diagramm 9: Applizierte BED bei Re-Bestrahlung in Bezug zur verabreichten Gesamtdosis

Die Berechnungen zeigen, dass hohe BED meist mit höheren GD einhergehen. Bei 30 Gy GD wird trotz einer ED von 6 Gy nur eine BED von 49,3 Gy erreicht. Die Kombination aus 3,8 Gy ED bei 41,8 Gy GD erzielt immerhin eine BED von 58,8 Gy. Erhöht man bei selber ED die Anzahl der Fraktionen von 11 auf 13, sodass eine GD von 49,4 Gy verabreicht wird, resultiert eine BED von 69,54 Gy, die nah an die BED von 72,88 Gy bei 60 Gy unter Normofraktionierung heranreichen.

4.5.3.2. Nebenwirkungen

Informationen zu NW gingen in 175 Fällen aus den Patientenakten hervor. Unterschieden wurden die Ausprägungsgrade keine NW, geringe bis moderate NW, mittelgradige NW und schwere NW. Die einzelnen Zuordnung der Symptome sind in Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Schweregrad	Symptomkomplex	Symptome
gering bis moderat	hirndruckassoziiert	Übelkeit
		Erbrechen
		Schwindel
	kognitiv/neurologisch	Konzentrationseinschränkung
		Sprachbeeinträchtigung
		Verlangsamung
		Fatigue
	dermatologisch	Alopezie
		Erythem
		Hyperpigmentierung
Dermatitis		
mittelgradig	neurologisch	Gangunsicherheit
		leichte Somnolenz bei erhaltener Orientierung
		1-2 fokale / epileptische Anfälle
		stärkere motorische Einschränkungen
schwer	neurologisch	Desorientiertheit
		resultierender Abbruch
		ausgeprägte motorische Einschränkungen

Tabelle 7: Unterteilung der Nebenwirkungen nach Ausprägungsschwere und Symptomkomplex mit Beispielen konkreter Symptome

In etwas über der Hälfte der Fälle (98/175) wurde die Therapie nebenwirkungsfrei vertragen. Gering bis moderate NW traten bei einem Drittel der Patienten auf, wobei am häufigsten hirndruckassoziierte Beschwerden wie Kopfschmerzen dokumentiert waren. Mittelgradige Beschwerden wurden in 10 Fällen (6%) angegeben. In fünf Fällen (3%) verschlechterte sich die Symptomatik oder der Allgemeinzustand so sehr, dass die Therapie abgebrochen werden musste (vgl. Diagramm 10).

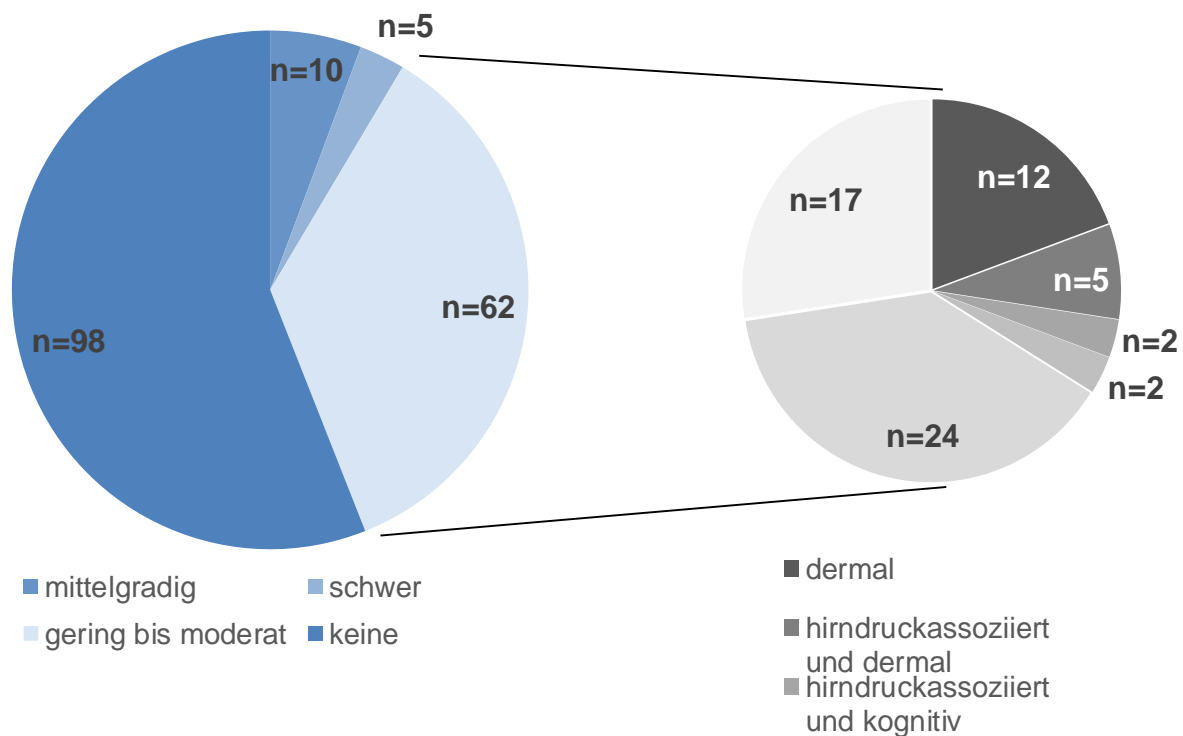


Diagramm 10: Darstellung der Häufigkeit unterschiedlich starker Nebenwirkungen. Für die Kategorie der gering bis moderat ausgeprägten Nebenwirkungen erfolgte eine weitere Aufschlüsselung nach Symptomkomplex.

4.5.3.3. Kortikosteroide

In 116 Fällen (59%) lagen Informationen bezüglich der Kortisonverabreichung parallel zur Bestrahlung vor. Von diesen erhielten 99 Patienten (85%) eine Medikation mit Kortikosteroiden. In 17 Fällen (15%) wurde auf eine Verabreichung verzichtet.

Der Einsatz von Kortikosteroiden innerhalb der Untergruppen nach dem letzten WHO-Grading ist in Diagramm 11 dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Anwendungsraten erlangten keine Signifikanz ($p=0,63$, CHSQ).

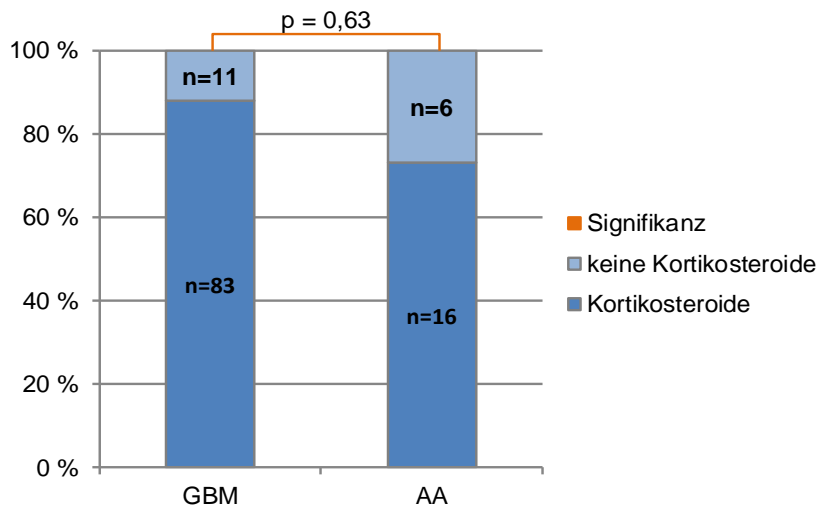


Diagramm 11: Häufigkeit der Steroidverordnung nach Diagnosegruppen während der Re-Bestrahlung

Aufgeschlüsselt nach applizierter GD stellt sich der Kortikosteroideinsatz wie in Diagramm 12 dar. Auffällig ist, dass alle Patienten mit einer GD unter 30 Gy, jedoch nur 80% der Fälle mit GD über 37,5 Gy Kortikosteroide erhielten. Mit steigender verabreichter GD sinkt der Steroideinsatz, wobei die Korrelation ohne Signifikanz bleibt ($p=0,093$, CHSQ).

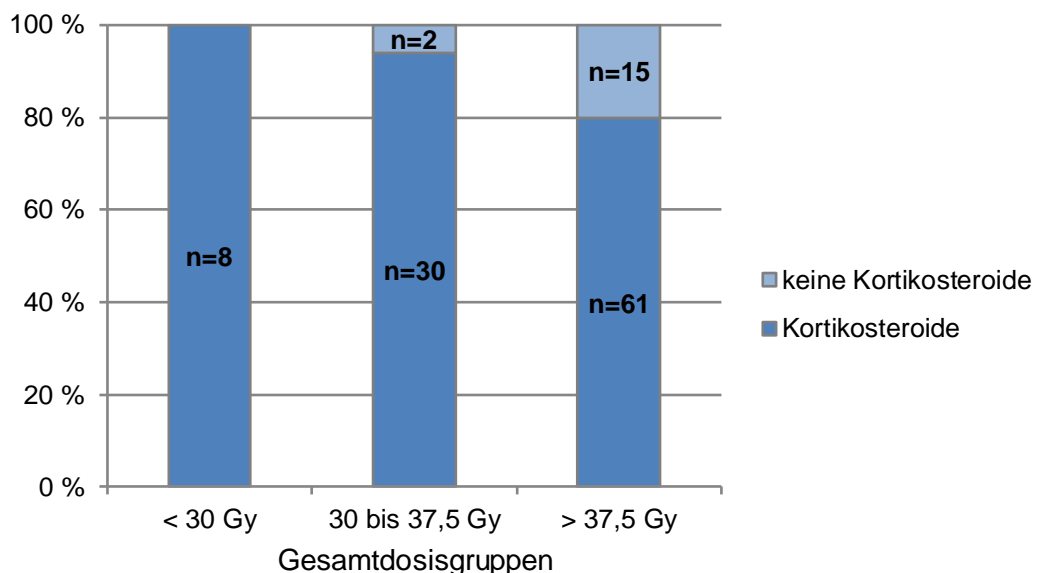


Diagramm 12: Häufigkeit der Steroidverordnung nach applizierter Gesamtdosis während der Re-Bestrahlung

Betrachtet man die Steroidgabe im Zusammenhang mit der Fraktionierung der Re-Bestrahlung zeigt sich eine ähnliche Verteilung innerhalb der Subgruppen: der Anteil der mit Kortikosteroiden behandelten Patienten variiert zwischen 85% (hfSRT) und 88% (nfSTR). Die Unterschiede bleiben weit unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,965$, CHSQ).

4.5.3.4. Vorzeitige Beendigung der Re-Bestrahlung

Ein vorzeitiger Abbruch der Re-Bestrahlung ist für 16 Patienten dokumentiert (8%). In fünf Fällen wurde die Therapie um eine Bestrahlungssitzung verkürzt. Abbrüche aufgrund von akut strahlentherapieassoziierten NW sind für fünf Fälle dokumentiert (vgl. Kapitel 4.5.3.2). Bei vier Patienten kam es aufgrund von nicht therapiebedingten Symptomen zum Abbruch. In zwei Fällen wurde dem Patientenwillen entsprochen. In zwei Fällen ist die ursprünglich angestrebte Dosis nicht aufgeführt.

4.5.4. Re-Operation

Bei 78 Patienten (39%) erfolgte ein erneutes operatives Vorgehen. Eine GTR konnte davon in 56 Fällen (71%), eine STR bei 16 Patienten (21%) durchgeführt werden. Sechs Tumore (8%) wurden alleinig biopsiert.

4.5.5. Aktuelles Einbringen lokaler Therapeutika

Bei 32 Patienten (16%) wurde parallel zur Re-Bestrahlung eine lokale Therapie durch operatives Einbringen von Nano-Partikeln durchgeführt.

4.5.6. Erneute Chemotherapie

Vom GK erhielten 75 Patienten (38%) eine erneute Chemotherapie. Das am häufigsten verabreichte Medikament war TMZ (54/75), gefolgt von Topotecan (13/75). Die Schemata Lomustin (2/75), Nimustin (2/75) und PCV (2/75) stellten Seltenheiten dar.

Tabelle 8 stellt den Zusammenhang zwischen initialer und Rechemotherapie dar. Die Hälfte der Patienten, die eine erneute Chemotherapie erhielten, bekamen initial und in der erneuten Therapie TMZ. Bei 20% erfolgte der Wechsel von TMZ auf ein anderes Chemotherapeutikum (15/75) oder einen VEGF-Rezeptor-Inhibitor (1/75). Acht Patienten erhielten erstmals TMZ.

Initiale Therapie	Rezidivtherapie	Anzahl Patienten
TMZ	TMZ	37
TMZ	andere	16
andere	TMZ	4
keine	TMZ	4

Tabelle 8: First- und Secondline Chemotherapieregimen mit Darstellung von Fällen, die in der First- und/oder Secondline TMZ erhielten

4.6. Vorbehandlungen

In der Initialtherapie kam überwiegend die etablierte Primärbehandlung mit weitestmöglicher Resektion und anschließender nfSRT mit 60 Gy GD und konkomitanter TMZ-Gabe zum Einsatz.

4.6.1. Initiale Strahlentherapie

Gesamtdosis

Bei 188 Fällen des GK waren Daten bezüglich der initialen GD verfügbar, welche im Median bei 60 Gy (Min: 25,2 Gy, Max: 80 Gy) lag.

Für die graphische Darstellung (Diagramm 13) wurden die GD ausgewählt, die jeweils in mehr als 2% der Fälle angewendet wurden. Die GD von 60 Gy stellte mit 46% die größte Gruppe dar. Berücksichtigt man Fälle mit GD zwischen 58 Gy und 62 Gy, fallen bereits 65% der Patienten in diese Kategorie. Alle dargestellten Kategorien symbolisieren GD von 54 Gy bis 70 Gy. Seltenerer Konzepte, die in unter 2% der Fälle verabreicht wurden, sind unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst. Diese stellt gleichzeitig den zweitgrößten Balken dar, da bereits in der Initialtherapie verschiedene Gesamtdosiskonzepte Anwendung fanden.

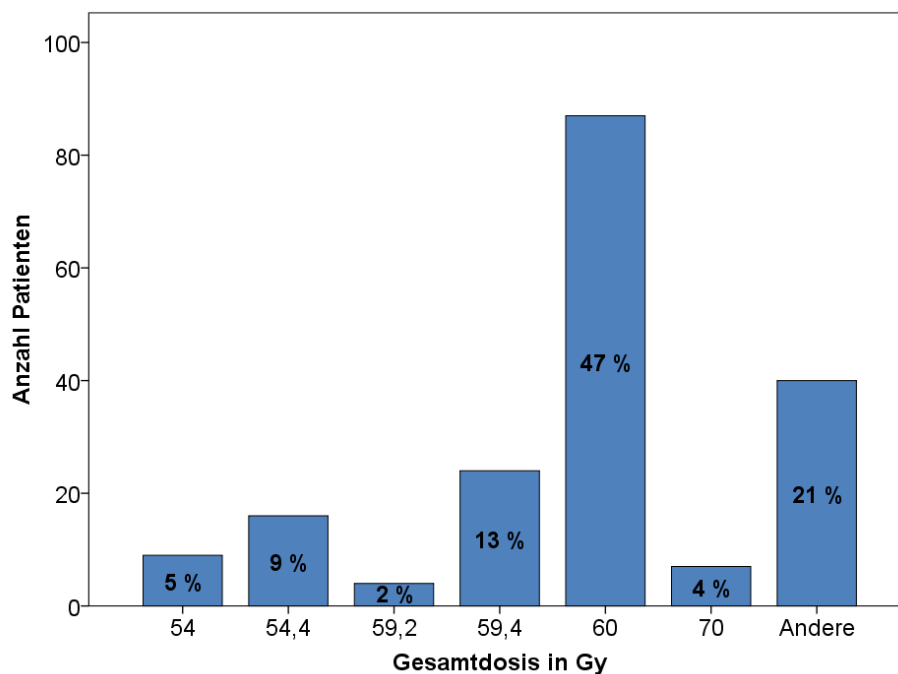


Diagramm 13: Gesamtdosiskonzepte in der initialen Strahlentherapie

Die Betrachtung der GD in der Vortherapie nach letzter Diagnosegruppe offenbart signifikant niedrigere Dosen für die Gruppe der AA im Vergleich mit den GBM ($p=0,001$, MWT). Die einzelnen Parameter sind in Tabelle 9 aufgeführt. Anhand der unter Diagramm 14 aufgeführten Verteilungsmuster ist ersichtlich, das GBM nahezu einheitlich mit Dosen um 60 Gy bestrahlt wurden (Interquartilbereich 0,6 Gy); AA wurden weniger einheitlich bestrahlt (Interquartilbereich 6,5 Gy).

	GBM	AA
Median (Gy)	60	57,1
Min - Max (Gy)	26 - 80	25,2 - 80
MW (Gy)	59,3	56,5
SD (Gy)	6	7,1
Signifikanz	$p = 0,001$	

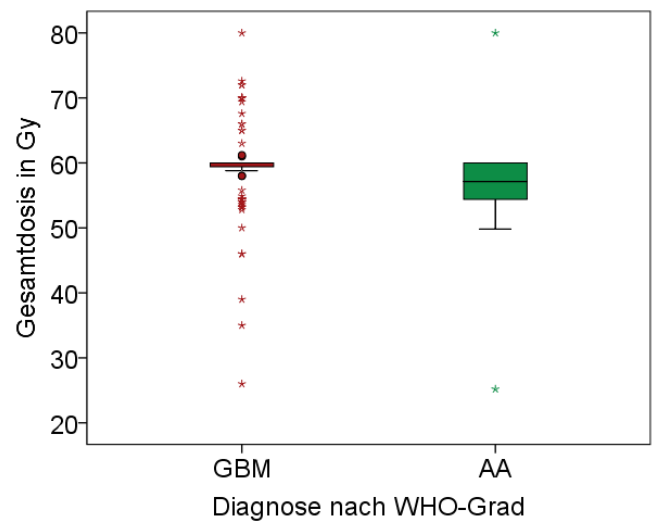


Tabelle 9: Gesamtdosis je Diagnosegruppe in der Erstbestrahlung

Diagramm 14: Graphische Darstellung der Streuung der Gesamtdosiswerte innerhalb der Diagnosegruppen in der Erstbestrahlung

Fraktionierungsschemata

Informationen über die Fraktionierung der Erstbestrahlung lagen bei 147 Patienten (74%) vor. Im Median wurden 2 Gy verabreicht (Min: 1,6 Gy, Max: 3 Gy, MW: 1,9 Gy).

Die am häufigsten applizierten ED waren 2 Gy (53%), 1,8 Gy (24%) und zweimal täglich 1,6 Gy (18%). Entsprechend zeigen sich überwiegend nfSRT (112/146, 77%). In 27 Fällen wurde eine haSRT durchgeführt, sieben Patienten erhielten ein hfSRT (5%).

Der Vergleich der Fraktionierungsschemata nach Diagnosegrad ist in Diagramm 15 dargestellt. Anteilig wurden AA doppelt so häufig mit haSRT behandelt. GBM wurden jeweils anteilig etwas häufiger mit nfSRT und hfSRT behandelt. Die Unterschiede blieben unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,186$, CHSQ).

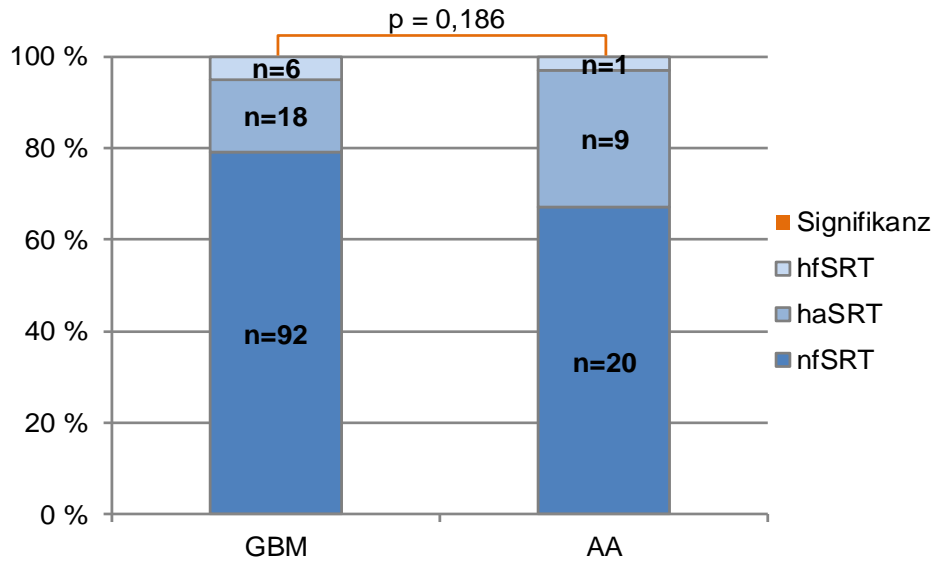


Diagramm 15: Anteil der Fraktionierungsschemata innerhalb der Diagnosegruppen in der Erstbestrahlung

4.6.2. Initialer Resektionsgrad

Informationen zur chirurgischen Behandlung bei Erstdiagnose lagen bei 122 Patienten (62%) vor. Bei der Hälfte (59/122, 48%) war eine GTR erfolgt, bei 46 Patienten (38%) eine STR. Eine alleinige Biopsie war in 15 Fällen (12%) durchgeführt worden.

Die Verteilung der Resektionsgrade zwischen Patienten mit GBM und AA zeigt signifikante Unterschiede ($p=0,004$, CHSQ) (vgl. Diagramm 16). Während die STR fast zu gleichen Anteilen erfolgte (37% zu 41%), erhielten doppelt so viele GBM-Patienten eine GTR (56% zu 26%). Während nur 7% der GBM-Patienten initial biopsiert wurden, lag der Anteil unter den AA bei 30%.

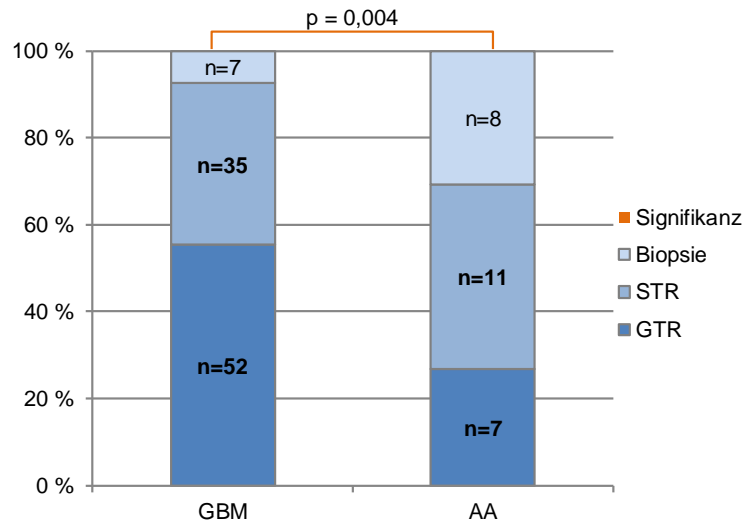


Diagramm 16: Resektionsausmaß mit Anteil an den Diagnosegruppen bei Initialoperation

4.6.3. Initiales Einbringen von lokalen Therapeutika

In der Ersttherapie waren bei sieben Patienten lokal 125-Jod-Seeds eingebracht worden. Das Subkollektiv setzt sich aus zwei AA und fünf GBM zusammen.

4.6.4. Initiale Chemotherapie

In 151 Fällen des GK fanden sich Angaben zur Chemotherapie im Anschluss an die Erstdiagnose. Davon wurde in sieben Fällen (5%) keine Chemotherapie durchgeführt. Der größte Anteil mit 86% (130/151) erhielt TMZ. Die restlichen 9% (14/151) verteilten sich wie in Diagramm 17 dargestellt.

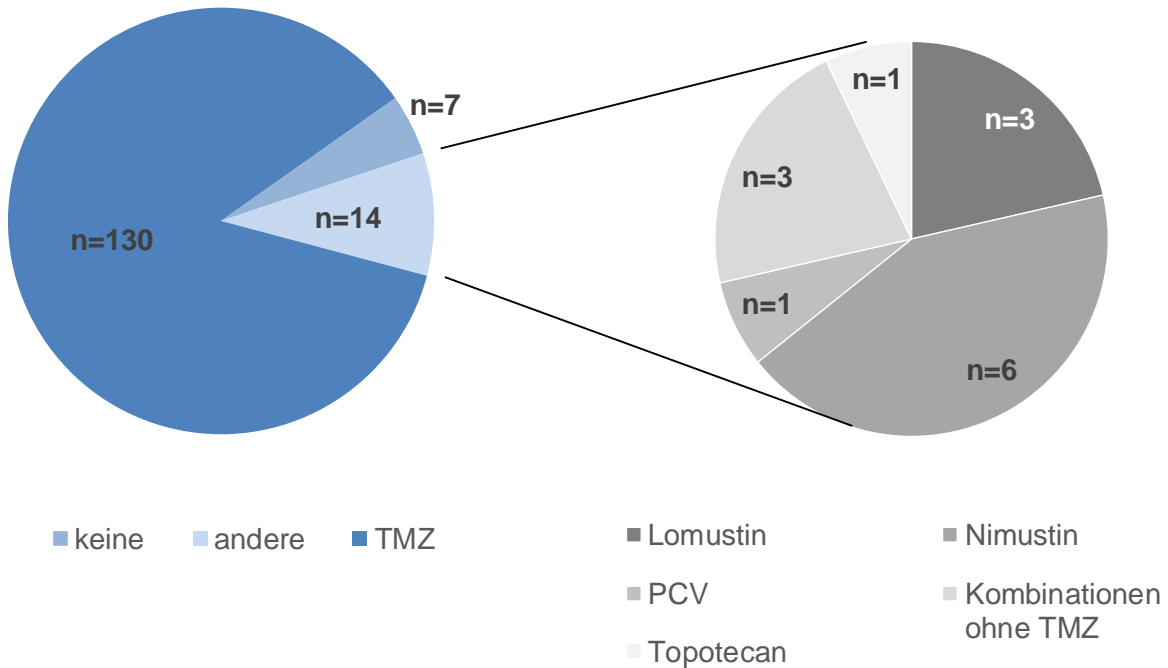


Diagramm 17: Häufigkeit unterschiedlicher Chemotherapieregimen in der Firstline-Therapie

In der Gruppe der GBM-Patienten war initial bei 88% die Gabe von TMZ erfolgt, bei AA in 78% der Fälle. Die Unterschiede erlangten keine Signifikanz ($p=0,168$, CHSQ). Die Gabe von Schemata ohne TMZ erfolgte ausschließlich bis zum Jahr 2005.

4.7. Überlebensdaten

Die Sterbedaten konnten für 164 Fälle eruiert werden. Von den übrigen 34 Fällen war für 13 ein letzter Patientenkontakt nach Durchführung der Re-Bestrahlung dokumentiert. Dieses Datum diente der Zensur der Fälle bei der Evaluierung der Überlebensspannen (zensierte Fälle: 7%).

4.7.1. Gesamtüberleben nach Re-Bestrahlung – Primärer Endpunkt

Das mediane GÜ 1 im GK liegt bei 7 Monaten (Min: 1 Monat, Max: 123 Monate, MW: 13,5, SD: 19,8) (vgl. Diagramm 18). Die Anzahl der jeweilig überlebenden Patienten sind unterhalb der KM-Graphen aufgetragen. Die 6-, 12- und 18-MÜR lagen bei 53%, 31% und 17%.

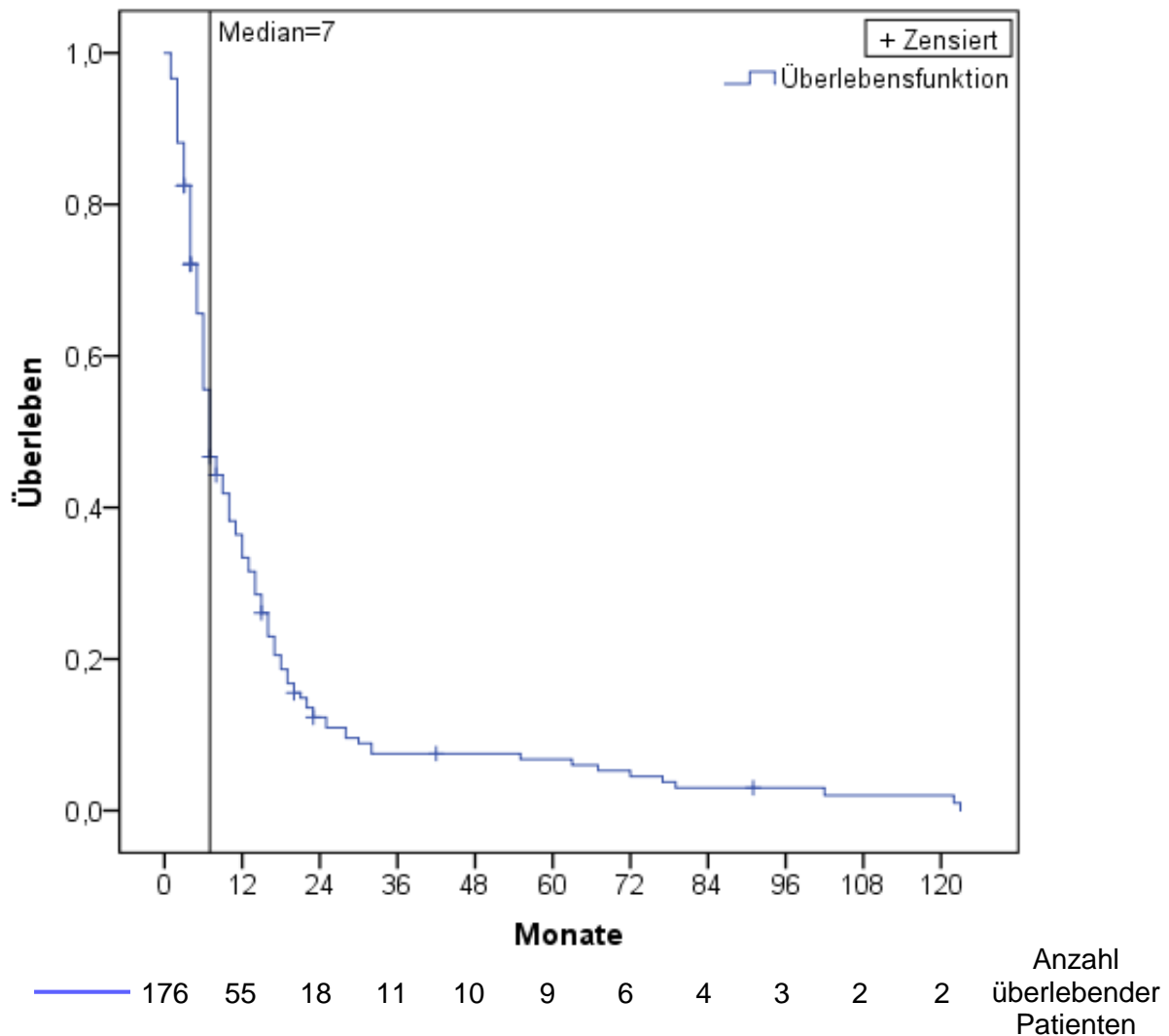


Diagramm 18: Gesamtüberleben nach Beginn der Re-Bestrahlung in Monaten. Median: 7 Monate. Die entsprechende JÜR ist unterhalb des Kurvenverlaufs aufgetragen.

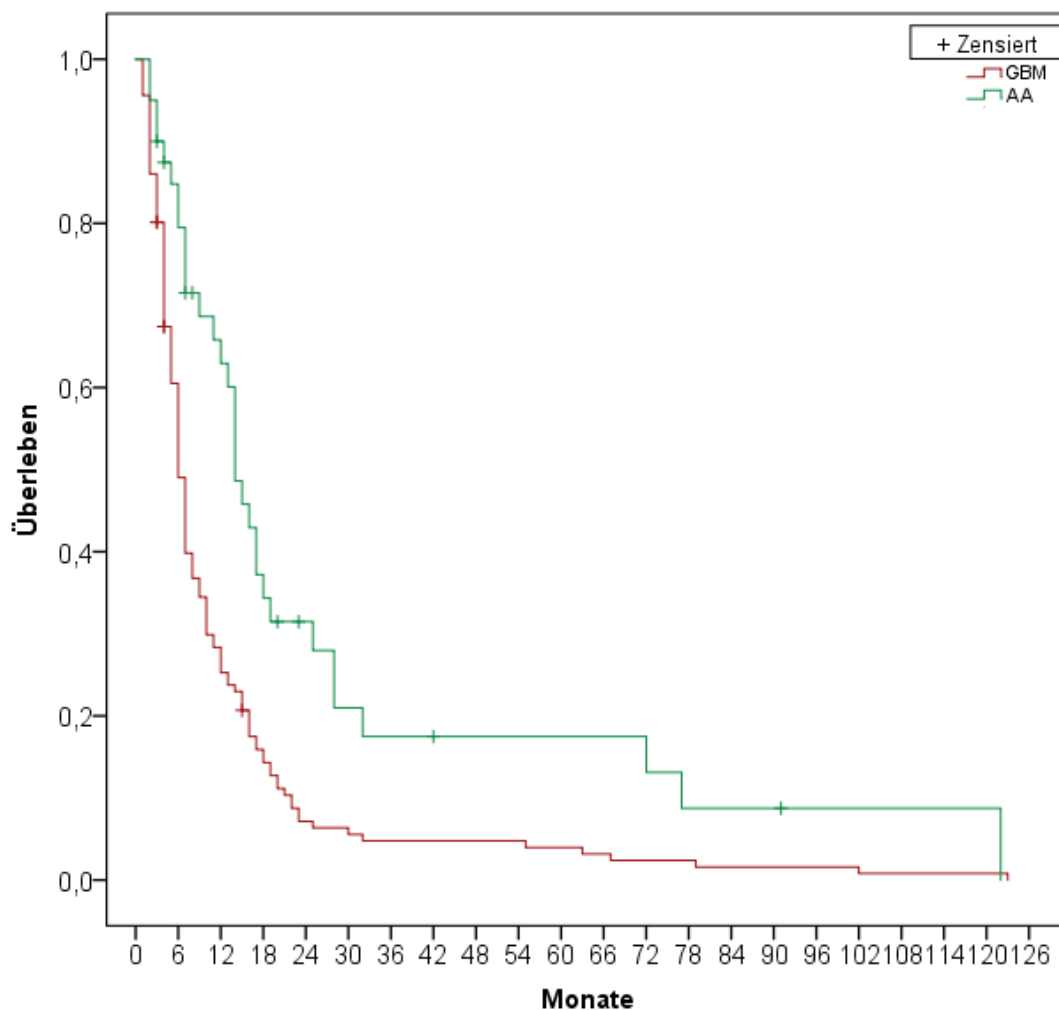
4.7.1.1. Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe – Univariate Analyse

Die Kurvenverläufe des GÜ 1 der Subgruppen GBM und AA sind in Diagramm 19 dargestellt. Wichtige Kennzahlen der Kollektive sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

GBM zeigen ein hochsignifikant kürzeres GÜ 1 ($p=0,00$, LR). Nach sechs Monaten liegen die Überlebensraten bei 47% (GBM) und 75% (AA), nach 12 Monaten bei 24% (GBM) und 55% (AA) und nach 18 Monaten bei 13% (GBM) und 30% (AA). Die Überlebensrate der AA ist zunächst 1,5-fach höher als die der GBM, dann doppelt und schließlich dreifach so hoch.

	GBM	AA
Anzahl Fälle (Fälle zensiert)	136 (18)	40 (2)
Medianes Überleben (Monate)	6	14
Min - Max (Monate)	1 - 123	2 - 122
MW (Monate)	11,36	20,9
SD (Monate)	17,1	25,9

Tabelle 10: Kennzahlen des Gesamtüberlebens nach Re-Bestrahlung innerhalb der Diagnosegruppen



Monate	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126
AA (Green)	135	64	33	18	9	7	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0
GBM (Red)	39	30	22	12	9	6	5	4	4	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0

Diagramm 19: Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe nach Beginn der Re-Bestrahlung in Monaten. Die Anzahl überlebender Patienten der jeweiligen Subpopulation ist in halbjährlichem Abstand unterhalb des Kurvenverlaufs aufgetragen.

4.7.2. Überleben nach Erstdiagnose – Sekundärer Endpunkt

Im GK ergab sich ein GÜ 2 von 26 Monaten (Min: 3 Monate, Max: 237 Monate, MW: 41,5 Monate, SD: 40,4 Monate) (vgl. Diagramm 20). In die Berechnung konnten 166 Fälle eingeschlossen werden. Das Sterbedatum war für 153 (92%) Patienten eruierbar; 13 Fällen (8%) wurden zensiert. Die Anzahl überlebender Patienten ist unterhalb des Graphen im zeitlichen Verlauf dargestellt. Die 1-JÜR betrug 89%, nach zwei Jahren 54% und nach drei Jahren 34%.

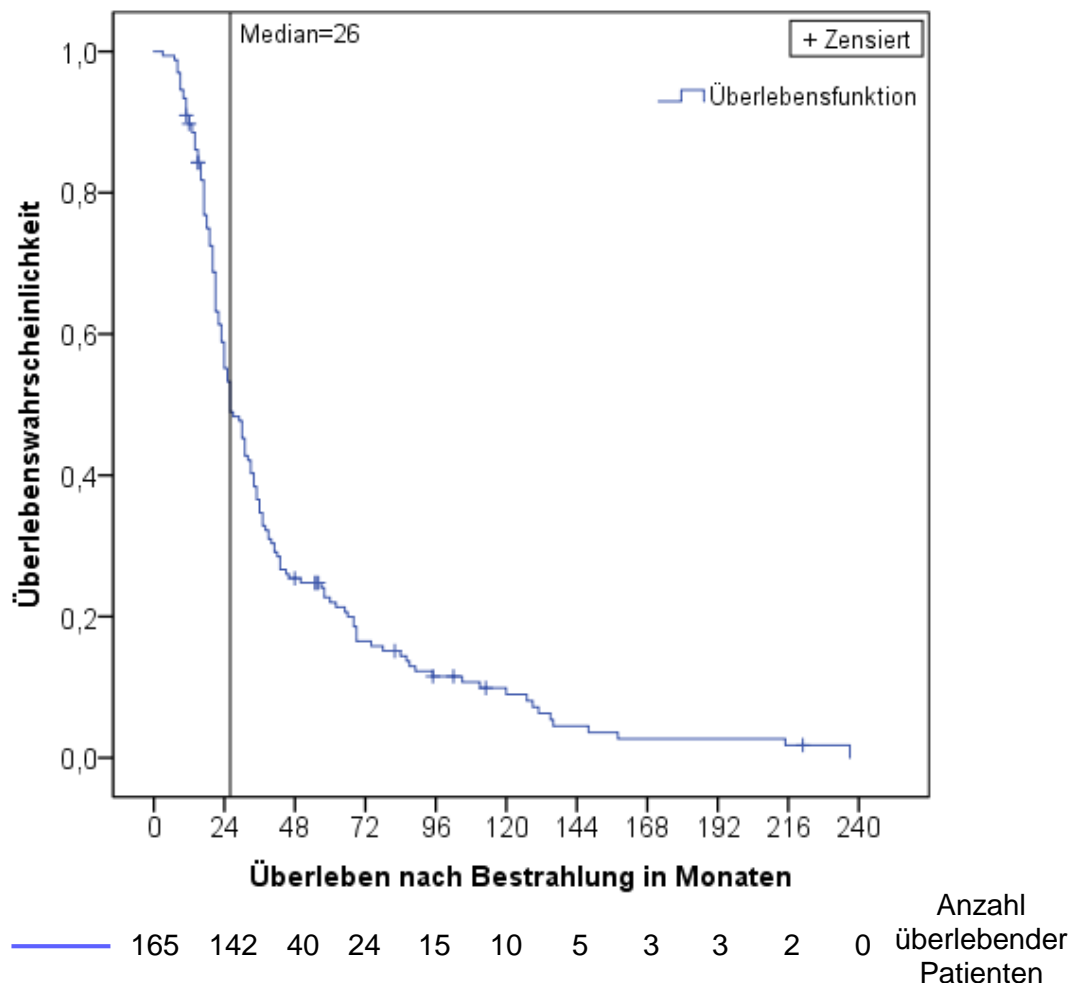


Diagramm 20: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose in Monaten. Median: 26 Monate. Die entsprechende JÜR ist im Zweijahresintervall unterhalb des Kurvenverlaufs aufgetragen.

4.7.2.1. Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe – Univariate Analyse

Die Kurvenverläufe des GÜ 2 nach Subgruppe GBM und AA sind in Diagramm dargestellt. Wichtige Kennzahlen der Kollektive sind in Tabelle 11 zusammengefasst. GBM

	GBM	AA
Anzahl Fälle (Fälle zensiert)	129 (25)	37 (5)
Medianes Überleben (Monate)	23	60
Min - Max (Monate)	7 - 237	3 - 221
MW (Monate)	33,5	69
SD (Monate)	35	46

Tabelle 11: Kennzahlen des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose innerhalb der Diagnosegruppen

zeigen in der Gegenüberstellung ein hoch signifikant kürzeres Überleben als AA ($p=0,00$, LR). Die anteilig überlebenden Patienten sind graphisch unterhalb der Kurve dargestellt. Die 1-JÜR liegen bei 87% (GBM) und 95% (AA), die 2-JÜR bei 44% (GBM) und 88% (AA) und die 3-JÜR bei 22% (GBM) und 77% (AA). Nach zwei Jahren beträgt der Anteil der Überlebenden der AA das Doppelte, nach drei Jahren das 3,5-Fache.

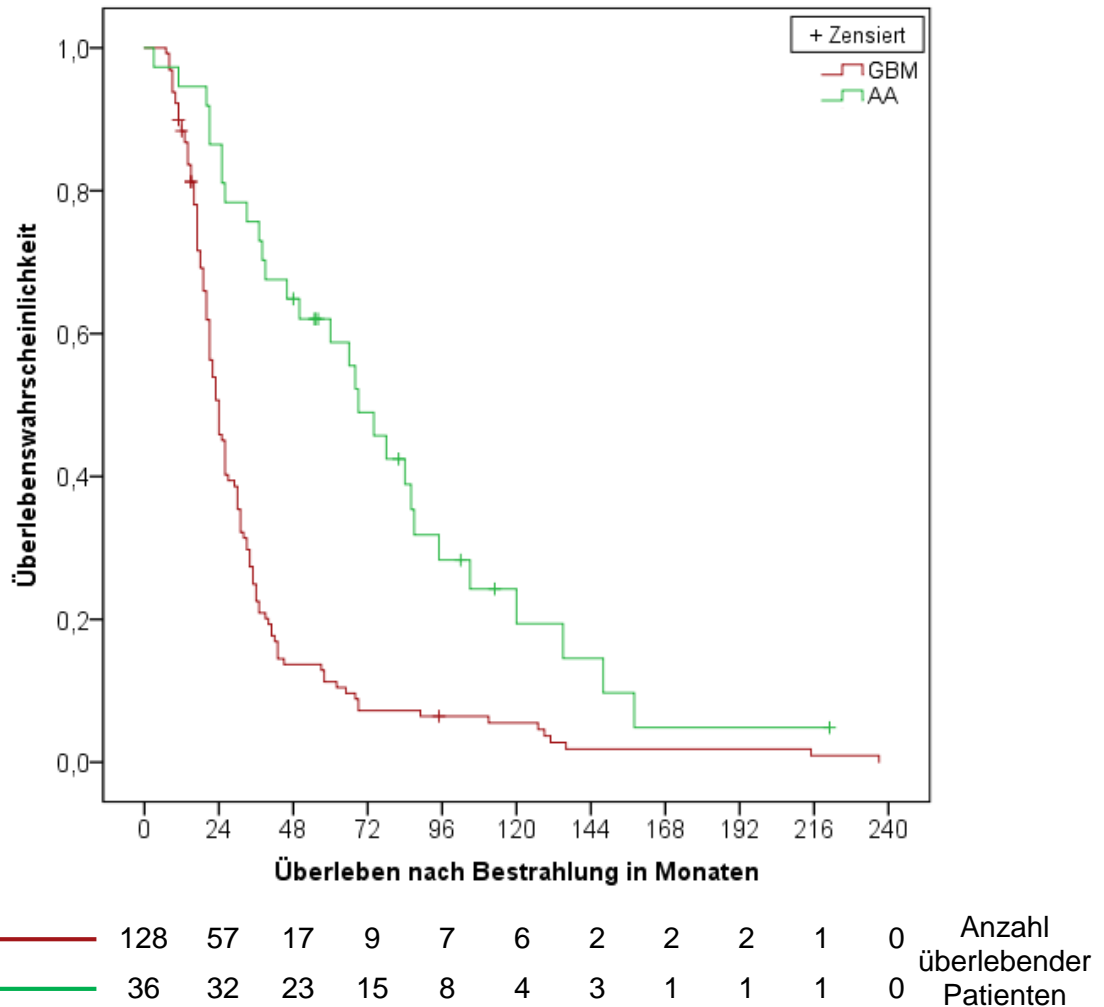


Diagramm 21: Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe nach Erstdiagnose in Monaten.
 Die Anzahl überlebender Patienten der jeweiligen Subpopulation ist in zweijährlichem Abstand unterhalb des Kurvenverlaufs aufgetragen.

4.7.3. Analyse potentieller Einflussfaktoren

Alter und Geschlecht – Univariate Analysen

Nach Unterteilung des GK nach dem Alter (dichotomisiert) oder Geschlecht blieben die Unterschiede bezüglich des GÜ 1 unterhalb des Signifikanzniveaus (Alter: $p=0,684$, LR; Geschlecht: $p=0,276$, LR).

Zeitintervall EB-RB – Univariate Analyse

Zur Analyse des Einflusses des Zeitintervalls zwischen Erstbestrahlung und Re-Bestrahlung auf das GÜ 1 erfolgte eine Dichotomisierung des GK am Median (14 Monate). Die medianen Überlebensspannen lagen für die kürzeren Zeitintervalle bei 6,5 Monaten (Min: 1 Monat, Max: 123 Monate, MW: 11,7 Monate, SD: 17 Monate) und

bei 7 Monaten (Min: 1 Monat, Max: 122 Monate, MW: 15,3 Monate, SD: 22 Monate) für die längeren Intervalle. Die Unterschiede blieben unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,248$; LR).

Gesamtdosis – Univariate Analyse

Die Auswirkung der verabreichten GD bei Re-Bestrahlung auf das GÜ 1 ist als Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Diagramm 22 dargestellt. Der Vergleich der Gesamtdosisgruppen erfolgte zwischen den Teilgruppen unter 30 Gy (8/173, 0% zensiert), 30 Gy bis 37,5 Gy (48/173, 6% zensiert) und über 37,5 Gy (117/173, 9% zensiert).

Es zeigte sich ein signifikant kürzere GÜ 1 für eine GD unter 30 Gy ($<30/30-37,5$ Gy: $p=0,041$; $<30/>37,5$ Gy: $p=0,007$, LR). Ein signifikanter Unterschied zwischen GD zwischen 30-37,5 Gy und darüberhinausgehenden Dosen zeigte sich nicht ($p=0,201$, LR).

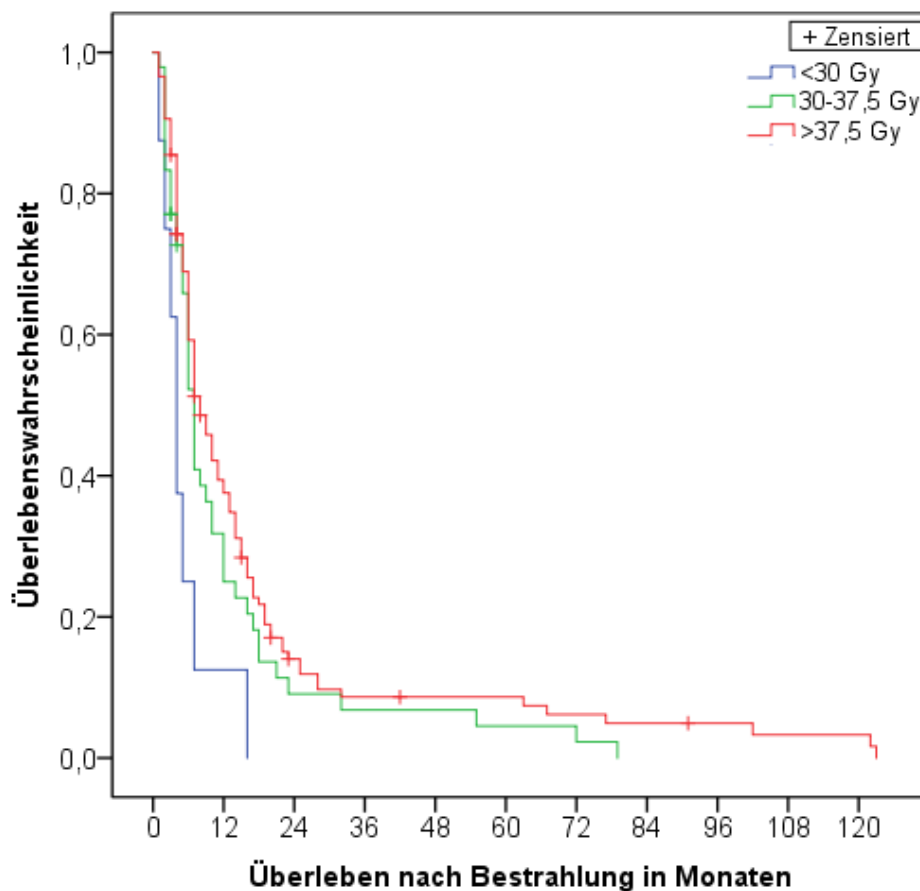


Diagramm 22: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen verabreichten Gesamtdosen in der Re-Bestrahlung

BED – Univariate Analyse

Ein Vergleich der Überlebenskurven der BED-Gruppen von <55 Gy (66/173, 5% zensiert), 55-65 Gy (58/173, 9% zensiert) und >65 Gy (49/173, 10% zensiert) ist in Diagramm 23 dargestellt. Die Subpopulation der Fälle mit unter 55 Gy BED zeigte gegenüber der Gruppe mit über 65 Gy BED ein signifikant kürzeres Überleben ($p=0,034$, LR). Der Unterschied zwischen den <55 Gy BED und 55-65 Gy BED Bestrahlten erlangte keine Signifikanz ($p=0,145$, LR); ebenso zwischen den Gruppen mit BED zwischen 55 Gy und 66 Gy und darüber liegenden BED ($p=0,575$, LR).

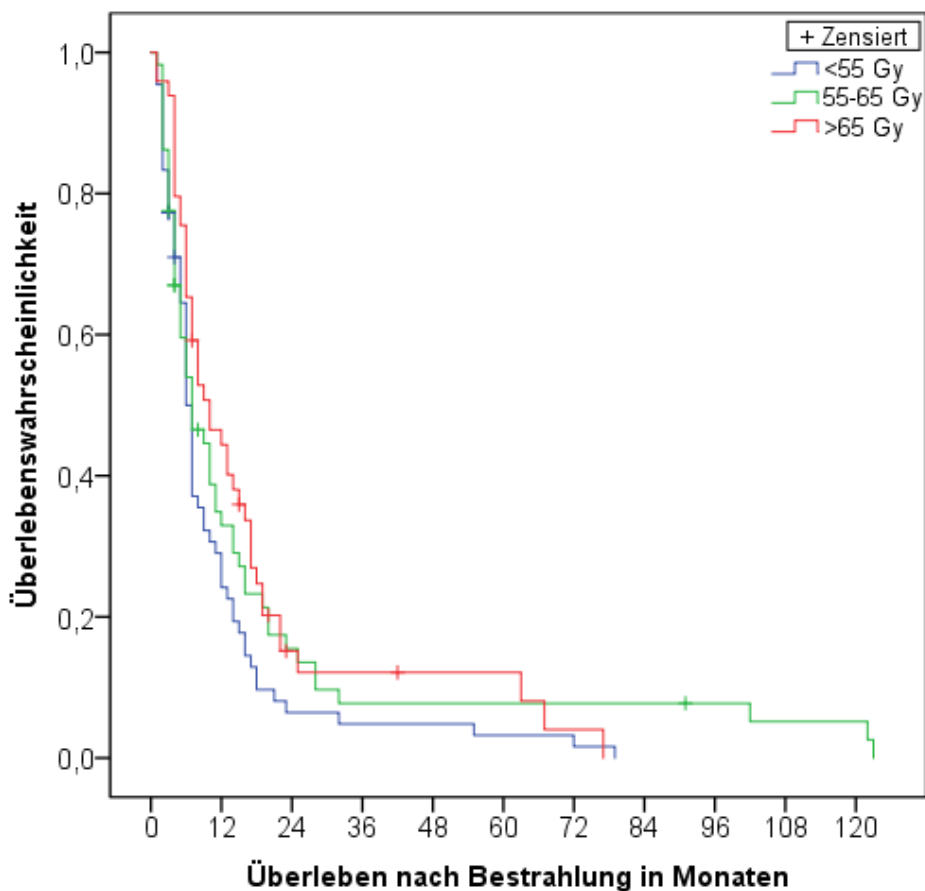


Diagramm 23: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen verabreichten BED in der Re-Bestrahlung

Fraktionierung – Univariate Analyse

Hinsichtlich der Fraktionierung der Re-Bestrahlung wurde zwischen haSRT (14/173, 0% zensiert), nfSRT (25/173, 8% zensiert) und hfSRT (134/173, 8% zensiert) unterschieden. Die Überlebenskurven der Subpopulationen sind in Diagramm 24 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den nfSRT und hfSRT bestrahlten Patienten, wobei die nfSRT mit einem längeren GÜ 1 einherging ($p=0,012$, LR). Die übrigen Unterschiede blieben ohne Signifikanz (nfSRT/haSRT: $p=0,223$; hfSRT/haSRT: $p=0,884$; LR).

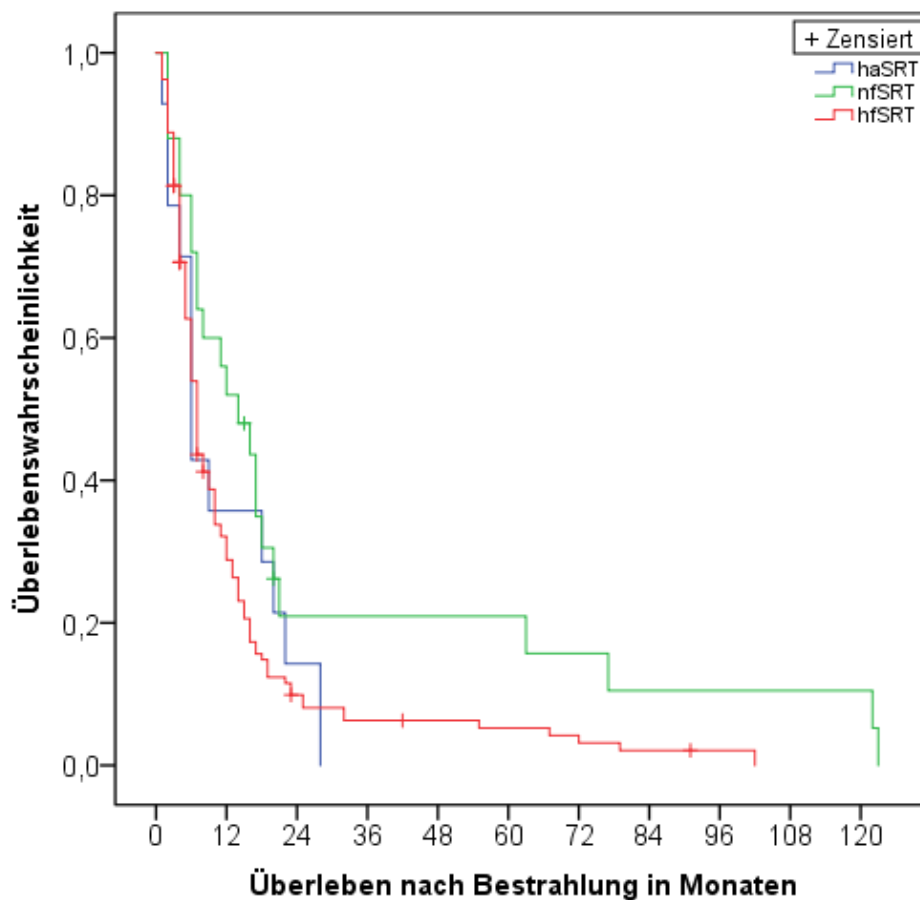


Diagramm 24: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen Fraktionierungsschema in der Re-Bestrahlung

MGMT-Methylierungsstatus – Univariate Analyse

Das Teilkollektiv mit methylierter MGMT umfasste mit 13 Patienten 52% des Vergleichskollektivs (8% zensiert), das Teilkollektiv mit unmethylierter MGMT bestand aus 12 Patienten (48%, 0% zensiert). Das mediane Überleben lag für methylierte MGMT bei 6,5 Monaten (Min: 1 Monat, Max: 22 Monate, MW: 9,2 Monate, SD: 7,2 Monate) und für die Gruppe mit unmethylierter MGMT bei 6 Monaten (Min: 4 Monat, Max: 19 Monate, MW: 8,1 Monate, SD: 4,4 Monate). Die Unterschiede blieben unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,53$, LR).

PTV – Univariate Analyse

Zur Analyse des Einflusses des PTV erfolgte eine Dichotomisierung des GK am Median ($46,5 \text{ cm}^3$). Ein Vergleich zwischen den Subpopulationen in Hinblick auf das GÜ 1 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($p=0,89$, LR).

Nebenwirkungen – Univariate Analyse

Zur Ermittlung des univariaten Einflusses der NW erfolgte die Einteilung in vier Kategorien: keine (88/156, 8% zensiert), gering bis moderate (56/156, 5% zensiert), mittelgradige (8/156, 12,5% zensiert) und schwere NW (4/156, 0% zensiert).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den GÜ 1 zeigte sich lediglich im Vergleich der Subpopulation ohne NW mit den Fällen mit schweren NW und Abbruch der Therapie ($p=0,018$, LR). Weitere Unterschiede zwischen den GÜ 1 der Subgruppen erlangten kein Signifikanzniveau. Die Signifikanzwerte p sind in Tabelle 12 aufgelistet.

	gering bis moderat	mittelgradig	schwer
keine	0,321	0,118	0,018
gering bis moderat		0,664	0,118
mittelgradig			0,664

Tabelle 12: Signifikanzwerte p der Nebenwirkungsausprägungen in der Re-Bestrahlung

Chemotherapie – Univariate Analyse

Bezüglich des GÜ 1 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen, in denen in der Zweitchemotherapie TMZ (48/99, 6% zensiert), eine andere Chemotherapie (19/99, 11% zensiert) oder keine Chemotherapie (32/99, 3% zensiert) erfolgten (TMZ/andere: $p=0,77$, TMZ/keine: $p=0,107$, keine/andere: $p=0,101$, LR).

TMZ in der initialen Therapie zeigte ebenfalls keinen signifikanten positiven Einfluss auf das GÜ 1, das Ergebnis drückt jedoch eine positive Tendenz aus (TMZ 114/134 (3% zensiert), andere Chemo 20/134 (15% zensiert), Signifikanz: $p=0,76$, LR).

Resektionsgrad – Univariate Analyse

Zwischen den Subpopulationen mit GTR (50/109, 10% zensiert), STR (42/109, 7% zensiert) und Biopsie (15/109, 0% zensiert) in der Initialtherapie erlangten die Unterschiede im GÜ 1 kein Signifikanzniveau (GTR/STR: $p=0,227$, GTR/Biopsie: $p=0,945$, STR/Biopsie: $p=0,417$, LR). Gleiches gilt für den Resektionsgrad bei Rezidivoperation (GTR 54/73 (9% zensiert), STR 14/73 (7% zensiert), Biopsie 5/73 (20% zensiert); Signifikanzen: GTR/STR: $p=0,668$, GTR/Biopsie: $p=0,573$, STR/Biopsie: $p=0,327$, LR).

Nanotherapie

Im Rahmen einer hausinternen klinischen Studie erfolgte in der Rezidivsituation bei 19 Patienten des GK die operative Einbringung von Nanopartikeln in den Tumor. Im Vergleich dieses Kollektivs mit den übrigen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den GÜ 1 der Subpopulationen ($p=0,232$, LR)

4.8. Multivariate Regressionsanalyse

In der univariaten Analyse zeigten fünf Variablen signifikanten Einfluss auf das GÜ 1. Diese wurden mittels multivariater Regressionsanalyse weiter untersucht.

Von 198 Fällen wurden 44 (22%) aufgrund fehlender Informationen bezüglich einer oder mehrerer Kovariaten ausgeschlossen. Von den ausgewerteten 154 Datensätzen waren 11 (6%) zensiert.

Die potentiellen Einflussfaktoren sind in Tabelle 13 dargestellt. In der multivariaten Analyse zeigten Diagnosegruppe und Fraktionierung signifikanten Einfluss auf das GÜ 1.

Zwischen den GÜ 1 für die Diagnosegruppen besteht ein HR von 1,9. Dieses bringt ein nahezu doppelt so hohes Versterberisiko für GBM im Vergleich zu AA zum Ausdruck.

Das HR für Fälle mit nfSRT lag bei 0,412 im Vergleich zu Fällen mit haSRT. Somit zeigten Patienten mit haSRT ein 2,5-fach höheres des Versterberisikos im Vergleich zu Patienten mit nfSRT.

	n	HR	95%-KI	p
Diagnose				
GBM	120			
AA	34	1,948	1,254 - 3,028	0,003
Gesamtdosis				
<30 Gy	6			
30-37,5 Gy	43	0,981	0,266 - 3,171	0,906
>37,5 Gy	105	0,848	0,405 - 1,775	
BED				
<55 Gy	58			
55-65 Gy	51	1,487	0,702 - 3,151	0,575
>65 Gy	45	1,03	0,664 - 1,598	
Fraktionierung				
haSRT	12			
nfSRT	21	0,884	0,478 - 1,634	0,008
hfSRT	121	0,412	0,236 - 0,719	
Nebenwirkungen				
keine	88			
gering bis moderat	54	0,263	0,067 - 1,031	0,095
mittel	8	0,355	0,091 - 1,391	
schwer	4	0,461	0,104 - 2,044	

Tabelle 13: Ergebnisse der multivariaten Analyse mit univariat signifikanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Darstellung des Hazard Ratios und der Signifikanzwerter p.

4.9. Zusammenfassung Literaturrecherche

In den folgenden Tabellen sind pro- und retrospektive Studien aufgeführt, die die fraktionierte Re-Bestrahlung hochgradiger Gliome und die Auswirkungen auf die Überlebensspanne untersuchten. Bei mehreren Veröffentlichungen aus einem Zentrum und Überschneidung der Einschlusszeiträume wurde jeweils die zuletzt veröffentlichte Studie involviert. Eine Übersicht hierüber findet sich in Tabelle 15. Auch die vorliegend untersuchte Kohorte wurde zur Entwicklung eines Risikoscores für die Re-Bestrahlung und zur Evaluation von Fraktionierungsschemata herangezogen (81-83).

Eingeschlossene Veröffentlichung	Frühere Studien des Zentrums
Wick (2014)	Combs (2005)(11, 84); (2013)(85)
Zwirner (2016)	Henke (2009)(86); Müller (2015)(31)
Schnell (2016)	Niyazi (2012)(87); Flieger (2014)(88)
Shapiro (2013)	Gutin (2009)(89)
vorliegende Arbeit	Maier-Hauff (2011)(90); Kaul (2016)(83); Niyazi (2018)(81); Combs (2018)(82)

Tabelle 14: Übersicht über Kollektive mit anzunehmender Mehrfachevaluation einer Kohorte. In der linken Spalte ist die letzte Veröffentlichung aus der Arbeitsgruppe aufgeführt, in der rechten Spalte zugehörige weitere Veröffentlichungen mit überlappendem Einschlusszeitraum.

Autor	Pat. n	GBM %	Alter Jahre	KPS %	ZI Mo	MGMT (m/um)	TV		SRT Pat. (GD/ED) Gy		Re-OP (GTR/STR/Bp)	Rechemo (TMZ/andere)	GÜ 1 Mo	GÜ 2 Mo	Evaluierte Einflussfaktoren
							Einheit		aktuell	initial					
Greenspoon (2014)(65)	31	100	53	80	12	-	d	6cm	hfSRT (25-30/5-6 30-35/6-7)	nfSRT (60/2)	-	(31/0)	9	-	uv: GTV < 30mm mv: - ns: ZI
Osman (2014)(91)	29	69	42,1	78,8	13	-	d	3,7cm	nfSRT (30-40Gy/1,8)	nfSRT (55-70/-2)	(-/-/-)	(29/0)	11	-	-
Wick (2014)(92)	26	100	59	>90	20,3	(15/8)	d	2,5cm	nfSRT (36/2)	-	(0/-/-)	-	11,5	20,3	uv: d ≤ 2,5 cm mv: d ≤ 2,5 cm ns: KPS
Miwa (2014)(66)	21	100	53,9	80	12	-	PTV	27,4cm ³	hfSRT (25-35/5-7)	60 (54-68)	(0/0/0)	(13/0)	11	-	uv: KPS ≥ 70, TMZ-Rechemo mv: KPS ≥ 70 ns: Alter
Balducci (2014)(60)	32	100	61	80	-	28 (-/-)	CTV	49cm ³	haSRT (7,2-8/0,3-0,3)	nfSRT (60/2)	-	(21/11)	8	-	-
Minniti (2011)(67)	36	100	56	70	14	(20/16)	TV	13,1cm ³	hfSRT (37,5(2,5))	nfSRT (60/2)	(17/19/0)	(36/0)	9,7	23,4	uv: KPS ≥ 70, ZI > 14 Mo, MGMT m mv: MGMT m ns: Alter, Geschlecht, TV, Resektionsgrad

Tabelle 15: Übersicht über prospektive Vergleichsstudien

- keine Angaben, Pat. – Anzahl Patienten, ZI – Zeitintervall, Mo – Monate, m – methyliert, um – unmethyliert, TV – Tumolvolumen, d – Durchmesser, Re-OP – Rezidivoperation, Bp – Biopsie, uv – univariat, mv – multivariat, ns – nicht signifikant

Autor	Pat. n	GBM %	Alter Jahre	KPS %	ZI Mo	MGMT (m/um)	TV		SRT Pat. (GD/ED) Gy		Re-OP	Rechemo	GÜ 1 Mo	GÜ 2 Mo	Evaluierte Einflussfaktoren
							Einheit		aktuell	initial	(GTR/STR/Bp)	(TMZ/andere)			
Zwirner (2016)(61)	51	100	55,9	-	-	(13/23)	PTV	55,1cm ³	hfSRT 36 (20-25/5) nfSRT 11 (30-50/2) SR 4 (12-20/-)	60 (30-60)	24 (-/-/-)	(1/0)	9,8	28,8	uv: hfSRT, GTV < 6 cm ³ , Alter < 60 Jahre mv: -; MGMT m Trend für GÜ 1 (0,08) ns: MGMT, Resektionsgrad initial, Chemo initial
Schnell (2016)(93)	75	77	52	80-90	19,2 17,7	(37/31)	PTV	136,6cm ³ 105,8cm ³	nfSRT (36/2)	nfSRT (60/2)	(0/19/ 56)	(-/-)	-	30,2 34	uv: MGMT m, AA mv: AA ns: -
Dincoglan (2015)(63)	28	100	55,6	80	11,2	-	PTV	36,5	hfSRT (25/5)	nfSRT (60/2)	4 (-/-/-)	(28/0)	10,3	22,4	uv: ZI < 11,2 Mo, PTV < 30 ml, KPS ≥ 70, Alter ≤ 50 mv: PTV < 30 ml, KPS ≥ 70 ns: Lokalisation, Re-esektionsgrad, Geschlecht
Shapiro (2013)(62)	24	83	56	80	-	-	PTV	35cm ³	hfSRT (30/6)	59,4 (54,0-61,2)	(12/9/3)	-	-	32,1	uv: - mv: - ns: Rezidivlokalisierung, Alter, KPS, WHO-Grad, Resektionsgrad, ZI (bis BEV)
Fogh (2010)(25)	147	71	53	-	8	-	TV	22cm ³	hfSRT (35/3,5)	nfSRT (60/2)	(24/60/-)	(26/22)	-	-	uv: ZI < 6 Monate, GD ≥ 35 Gy mv: jüngeres Alter, kleineres GTV, ZI < 6 Monate ns: Reresektionsgrad, Rechemo
Fokas (2009)(64)	53	100	53	x	12	-	PTV	35,01cm ³	hfSRT (30/3)	nfSRT (54/2)	(23 Re-OP/-)	(11/14)	9	27	uv: - mv: KPS ≥ 70 ns: PTV, Alter, Reresektionsgrad, Rechemo
Magnuson (2008)(94)	23	100	53	80	11,8	(5/12)	PTV	424cm ³	PRDR (54/0,2 Gy)	nfSRT (60/2)	(0/6/0)	7 (-/-)	6,9	20,5	uv: - mv: - ns: Rechemo

Tabelle 16: Übersicht über retrospektive Vergleichsstudie

- keine Angaben, Pat. – Anzahl Patienten, ZI – Zeitintervall, Mo – Monate, m – methyliert, um – unmethyliert, TV – Tumorzvolumen, d – Durchmesser, Re-OP – Rezidivoperation, Bp – Biopsie, uv – univariat, mv – multivariat, ns – nicht signifikant

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv und Tumorvariablen

5.1.1. Alter und Geschlecht

Das mediane Patientenalter liegt mit 49 Jahren leicht unterhalb des Medians der Vergleichsstudien von 53,9 Jahren (42,1 – 61 Jahre). Berücksichtigt man nur die Fälle des Kollektivs mit einem Patientenalter über 18 Jahre liegt der Median bei 50 Jahren. GBM der vorliegenden Untersuchung zeigen jedoch mit 55 Jahren ein höheres medianes Alter als in Vergleichspopulationen. Der Vergleich mit statistischen Beobachtungen des zentralen amerikanischen Hirntumorregisters (CBTRUS), die ein medianes Erkrankungsalter von 64 Jahren erhoben, offenbart sowohl für das vorliegende als auch für die betrachteten Vergleichskohorten ein vergleichsweise niedriges medianes Erkrankungsalter(1).

Es ist anzunehmen, dass ein Selektionsbias bei der Auswahl der Patienten besteht. Zwirner et al. stellten fest, dass nur ca. 14% der initial bestrahlten GBM die Einschlusskriterien zur Re-Bestrahlung erfüllten, in denen unter anderem der KPS beinhaltet war(61). Es kann vermutet werden, dass jüngere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit durch einen besseren Allgemeinzustand und weniger Nebenerkrankungen einen hohen KPS erreichen und sich so für die Therapie qualifizieren.

Die Prädominanz des männlichen Geschlechts im GK (m:w: 1,7:1) zeigt sich in dieser Arbeit und mit Ausnahme einer Publikation im Referenzstudienkollektiv (m:w: Median: 1,6:1 (Min.-Max.: 1:1,2 – 6:1)), ebenso im CBTRUS 2015 (m:w: 1,6:1)(60-64, 66, 67, 91-94). In der Subpopulation der transformierten niedrigmalignen Tumoren ist ein signifikant höherer Frauenanteil (m:w: 1:1,7) zu verzeichnen. Diese Verteilung stimmt nicht mit der Tendenz des CBTRUS 2015 für pilozytäre Astrozytome überein (m:w: 1:1 – 1,4:1), wobei die vorliegende Subpopulation aus nur 16 Fällen besteht und der Aussagewert des Geschlechterverhältnisses ist als eingeschränkt zu betrachten ist.

5.1.2. Tumorvariablen

Zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung zeigte sich ein Verhältnis zwischen GBM und AA von 3,6:1 (153:42, GBM 77 %). Die Arbeitsgruppen von Osman, Schnell, Shapiro und Fogh

untersuchten ebenfalls gemischte Kollektive mit GBM-Anteilen von 69% bis 83%. Das größte Kollektiv der Literaturrecherche mit 147 Patienten von Fogh wertete als einziges und ausschließlich Endpunkte nach Diagnosegruppen aus(25, 62, 91, 93). Alle übrigen Kollektive bestanden ausschließlich aus GBM-Fällen(60, 61, 63-67, 92, 94).

In der Evaluation der Tumorlokalisierung unserer Kohorte zeigte sich ein überwiegendes Auftreten frontal (35%), temporal (27%) und parietal (23%). Diese Häufigkeitsverteilung deckt sich mit Beobachtungen des CBTRUS. Hier erfolgte die Aufschlüsselung zwar generell für die Gruppe der malignen Hirntumoren, GBM und (alle) Astrozytome bilden hiervon jedoch einen Anteil von 63%. Okzipitale Lokalisationen sind gering vertreten (aktuelle Evaluation: 4,5%, CBTRUS 2,8%)(1). Aufschlüsselungen der Tumorlokalisierung werden von fünf Autoren der Vergleichsstudien aufgeführt, wobei die Anteile frontaler, parietaler und temporaler Lokalisation variieren, gemeinsam jedoch den Großteil der Kohorte vereinen; okzipitale Läsionen bilden jeweils die seltensten Lokalisationen(62-64, 67, 91). Nur Osman und Shapiro führen Fälle außerhalb zerebraler Lokalisationen auf(62, 91). Eine Studie untersuchte ausschließlich supratentoriell lokalisierte Tumore(93).

Das PTV des untersuchten GK liegt mit einem Median von 46,5 cm³ nahe dem Median der Vergleichsstudien (45,8 cm³, 22 – 424 cm³). Miwa et al. gaben ausschließlich den MW an, welcher bei 27,4 cm³ lag(25, 61-64, 66, 67, 93, 94). Das maximale PTV des vorliegenden Kollektivs lag bei 455,8 cm³, ähnlich große Volumina wurden nur bei Zwirner und Magnuson eingeschlossen(61, 94). Einige Autoren gaben teils zusätzlich, teils ausschließlich mediane Tumordurchmesser an(61, 63, 65, 91, 92, 94). Diese variierten von 2,5 cm bis 6 cm. Rückschlüsse auf die PTV lassen sich jedoch nicht ziehen, da teils besonders große Tumorumfänge kleine Durchmesser aufwiesen (Magnuson: 424 cm³ – 2,9 cm) und kleine PTV größere Durchmesser (Dincoglan: 36,5 cm³ – 3-6 cm)(63, 94). Balducci traf ausschließlich Angaben zum CTV (49 cm³). Man könnte daher von einem ggf. noch größeren PTV ausgehen, jedoch wurde der Sicherheitssaum um das GTV mit 30 mm deutlich über dem Median der anderen Publikationen festgesetzt (Median 4 mm, 0-10 mm Saum zum GTV addiert zur Generierung des PTV)(60).

In einigen Publikationen scheint ein Zusammenhang zwischen dem PTV und dem Umfang der Re-Resektion zu bestehen. Schnell und Magnuson führten keine GTR und nur in einem Viertel der Fälle STR durch und zeigten gleichzeitig große mediane PTV (137 cm³ und 106 cm³, 424 cm³)(93, 94). In den Kollektiven von Minniti und Shapiro

konnte in über 90% der Fälle eine GTR oder STR erfolgen. Entsprechend kleiner zeigten sich die PTV (32 cm³, 35 cm³)(62, 67).

Der MGMT-Status war für unser Kollektiv für 25 Patienten eruierbar. In dieser Subpopulation zeigte sich eine nahezu gleiche Verteilung von methylierter Genvariante und Wildtyp (1,1:1). Damit liegt unser Klientel am Median der Referenzstudien (54%): Bei Wick, Minniti und Schnell überwog jeweils der methylierte Anteil der MGMT (54%-65%)(92, 93). Zwirner und Magnuson zeigten gegensätzliche Ergebnisse mit 63% und 71% unmethylierten MGMT(61, 94).

5.1.3. Aspekte der Rezidivtherapie

Zeitintervall zwischen initialer und Re-Bestrahlung

Der Median des Zeitintervalls zwischen den Bestrahlungen lag im vorliegenden Kollektiv bei 14 Monaten und zeigte sich damit etwas höher als der Median der Vergleichsstudien mit 12 Monaten. Die Spannweite in den Veröffentlichungen reicht von 8 bis 20,3 Monaten. Das Zeitintervall bezieht sich dabei teils auf unterschiedliche Ausgangszeitpunkte. Bei Wick et al. und Fogh et al. wird die initiale Diagnosestellung als Startpunkt des Intervalls definiert. Das Zeitintervall bei Wick stellt gleichzeitig das Maximum im Vergleichskollektiv dar. Hingegen ist bei Fogh die Spanne am niedrigsten(25, 92). Die vorliegende Untersuchung, Dincoglan et al., Fokas et al. und Magnuson et al. nutzten als Bezugsdatum das Ende der Erstbestrahlung. Die Zeitintervalle liegen nahe unter oder am Median des Vergleichskollektivs, stellen jedoch nach Fogh et al. die kürzesten Zeitintervalle dar(63, 64, 94). Die übrigen Autoren trafen keine Aussage zum Bezugspunkt(65-67, 91, 93). Daher lässt sich nicht nachvollziehen, ob der jeweils gewählte Bezugspunkt durch Definition als Diagnosestellung oder Beginn der Re-Bestrahlung ein längeres Zeitintervall mitverantwortet.

Wie die Arbeit von Ang et al. am Rückenmark am Affenmodell und Nieder et al. durch experimentelle und klinische Beobachtung am Menschen vermuten lassen, wirkt sich ein langes Zeitintervall zwischen zwei Bestrahlungen positiv auf die Regeneration des den Tumor umgebenden Gewebes aus(78, 79). Risikostrukturen, die bereits in der Vortherapie mit der Maximaldosis belastet wurden, könnten nach Abwägung nach längerer Latenz mit höheren Dosen re-bestrahlt werden als nach nur kurzem Intervall. In fünf der Vergleichsstudien war ein Einschlusskriterium ein Mindestabstand zwischen den

Bestrahlungen. Die Grenzen wurden dabei unterschiedlich gesetzt und variierten zwischen drei Monaten (Osman und Balducci) und acht Monaten (Wick)(60, 65, 91-93). Untersuchungen von Mayer und Sminia zeigten jedoch, dass das Zeitintervall zwischen zwei Bestrahlungen keinen Einfluss auf schwere Nebenwirkungen wie Radionekrosen hat(49). Unsere Klinik verzichtete auf Limitation des Therapieangebots bei geringer Latenz. Die minimale Zeitspanne betrug zwei Monate. In den Angaben der Referenzstudien stellten drei Monate das Minimum dar. Miwa, Dincoglan und Fogh zeigten mit 3 bis 5 Monaten kurze minimale Zeitintervalle(25, 63, 66). Magnuson, Osman und Minniti führten als minimale Zeitspanne 6,8 bis 9 Monate auf(67, 91, 94).

Erwartungsgemäß zeigten sich hoch signifikante Unterschiede bei differenzierter Betrachtung der Zeitintervalle aufgeschlüsselt nach initialem WHO-Grad. Während das Intervall bei GBM im Median bei 11 Monaten lag, betrug es für AA 31 Monate, für initial niedrig maligne Tumore sogar 49 Monate. Die Unterschiede zeigten sich im Kollektiv von Fogh geringer: 8 Monate für initiale GBM, 11 Monate für AA(25). Während der Anteil sekundär malignisierter GBM an allen GBM-Erkrankungen regulär mit 5% angenommen wird, liegt er in der vorliegend untersuchten Population bei 11%(9). Wir vermuten einen Zusammenhang zwischen entitätsbedingt längerer Latenz zwischen Erstmanifestation und Rezidiv und der Therapieoption der Re-Bestrahlung.

Re-Resektion

Während initial noch bei 120 Patienten Resektionen unterschiedlichen Ausmaßes dokumentiert wurden und aufgrund von Dokumentationslücken von einem noch größeren Anteil ausgegangen werden kann, liegt der Anteil in der Rezidivsituation bei lediglich 72 Patienten (37%). Diese Zahl ist dabei vermutlich verlässlicher, da die Dokumentation um die Re-Bestrahlung in den untersuchten Akten unserer Klinik als detaillierter angenommen werden kann. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Steffens, der bei multipel rezidierten und therapierten GBM mit steigender Anzahl an Rezidiven eine Abnahme der operativen Therapie und gleichzeitig eine konstante Anwendung der Bestrahlung feststellte(23).

Während die Autoren Wick, Miwa und Zwirner als Einschlusskriterium aktuell keine Resektabilität oder teils makroskopische Tumorreste voraussetzten, erfolgten in anderen Kollektiven teils umfangreiche Re-Resektionen (prozentuale Anteile GTR und STR zusammengefasst: Minniti, Shapiro: 100%, Fogh: 57%, Fokas 43%)(25, 61, 62, 64, 66,

67, 92). Insgesamt untersuchten sechs von 10 Studien mit Angaben zu diesem Kriterium überwiegend nicht resezidierte Fälle (GTR/STR: 0 – 25%)(61, 63, 66, 92-94).

Sowohl die vorliegende Untersuchung als auch die Vergleichsstudien unterstützen die Annahme, dass die Komplexität von neurochirurgischen Operationen am Gehirn durch Voroperationen und Bestrahlungen zusätzlich erhöht wird. Daher fällt die Therapieentscheidung seltener auf eine Re-Resektion. Auch das Wachstum der Tumoren selbst und die damit verbundene potentielle Infiltration von kritischen Gehirnarealen verhindern oft eine erneute radikale Operation. Angesichts der limitierten operativen Therapieoptionen bei Rezidivtumoren des Gehirns spielt die Re-Bestrahlung eine umso größere Rolle(23).

Strahlentherapie

Mit der median applizierten GD von 41,8 Gy liegt die vorliegend ausgewertete Kohorte deutlich oberhalb des Medians der Vergleichsstudien von 30 Gy. Die Spanne der median applizierten Dosen reichte von 8 Gy bis 54 Gy, wobei in 9 von 13 Studien eine mediane GD zwischen 30 und 37,5 Gy verabreichten. In diesem GD-Bereich wurden 26% der Patienten des vorliegenden Kollektivs therapiert.

Die größte Subpopulation des vorliegenden Kollektivs nach GD-Bereich stellt die Subpopulation mit 40 bis 50 Gy dar (42%). Die Dekaden darunter (30 bis 40 Gy) und darüber (50 bis 60 Gy) umschlossen 12% und 13%.

Die Anteile an haSRT, nfSRT und hfSRT in der untersuchten Klientel korrelieren mit den Frequenzen in den Vergleichsstudien. Mit 77% erhielt der größte Teil der Patienten eine hfSRT. Auch in der Referenzliteratur ist die hfSRT das am häufigsten angewendete Fraktionierungsmodell (8/13 Studien)(25, 61-67). Deutlich geringer fällt der Anteil der nfSRT im vorliegenden Kollektiv mit 16% aus. Auch der Anteil der Vergleichsstudien mit nfSRT zeigte sich mit vier Publikationen klein(61, 91, 92). Zwirner verwendete beide Konzepte. Auch in diesem Kollektiv dominierte die hfSRT (70%), die nfSRT bildete eine kleinere Kohorte (22%)(61). Hyperfraktioniert akzelerierte Konzepte kamen nur bei 7% der Patienten der vorliegenden Arbeit und als Low-Dose haSRT bei Balducci zum Einsatz(60). Magnuson wählte eine Fraktionierung von 2 Gy pro Tag, welche jedoch nochmals gezehntelt und in dreiminütigen Abständen verabreicht wurde(94).

Insgesamt dominiert das hypofraktionierte Bestrahlungskonzept mit höheren ED. Theoretisch kann durch die höheren ED die Inzidenz und Ausprägungsstärke später NW

im umgebenden Normalgewebe jedoch deutlich erhöht sein. Die GD muss daher reduziert werden(46). Die Berücksichtigung dieser grundlegenden Annahmen zeigt sich in der vorliegenden Arbeit durch eine hoch signifikante Korrelation zwischen Fraktionierungsschema und GD. Die mittlere GD für haSRT, nfSRT und hfSRT liegen bei 56 Gy, 42,3 Gy und 39,7 Gy. Bei den Betrachtungen von Fokas et al., welche ebenfalls verschiedene Dosiskonzepte aufführen, wurden GD von 20 bis 36 Gy in hfSRT verabreicht. Bei Applikation von 60 Gy erfolgte eine nfSRT(64). Weiterhin erfolgt die Strahlenapplikation hochpräzise über stereotaktische Bestrahlung mit meist kleinen Säumen. Unter diesen Vorsichtsmaßnahmen wird die Schonung des umgebenden gesunden Hirngewebes der kurzen Behandlungsdauer untergeordnet. Letztendlich trägt beides der Tatsache Rechnung, dass die verbleibende Überlebensdauer meist kurz ist. Möglichst wenig Zeit soll daher durch die Therapie beansprucht werden. Gleichzeitig spielt das Auftreten später NW bei insgesamt kurzem posttherapeutischen Überleben eine untergeordnete Rolle.

Die BED des vorliegenden Kollektivs liegt im Median bei 58,84 Gy. Die Varianz der BED der Vergleichsstudien reicht von 8,3 Gy bis 49,3 Gy und liegt im Median bei 43,7 Gy(25, 60, 62-64, 66, 67, 91-93). Die verwendeten Dosiskonzepte wurden in der vorliegenden Kohorte deutlich aggressiver gestaltet als in den Vergleichspopulationen.

Strahlentherapiebedingte akute NW traten in 44% der Fälle auf, 35% hiervon entfallen auf leichte bis moderate NW. Viele Autoren führten diese Kategorie der NW nicht gesondert auf. Bei Balducci betraf sie alle eingeschlossenen Patienten, bei Osman traten leichte NW in unbekannter Frequenz auf(60, 91). Mittelgradige NW wurden in der vorliegenden Klientel für 6% dokumentiert, schwere NW mit Abbruch der Therapie für 3%. Bei Greenspoon waren 10% von mittelgradigen und 3% von schweren NW betroffen(65). Bei Miwa stellte der eine Fall mit schweren NW 5% der Population dar(66). Die Abbruchrate wurde bei Wick mit 12%, bei Balducci mit 6% angegeben(60, 92). Insgesamt bewegen sich die prozentualen Anteile von mittelgradigen bis schweren NW in einstelligen bis niedrig zweistelligen Prozentbereichen. Sieben von 11 Autoren, die Angaben zur akuten Toxizität machten, stellte keine schweren NW oder Abbrüche fest(25, 61, 62, 64, 91, 93, 94). Die Re-Bestrahlung zeigte sich konstant als überwiegend gut verträgliche Therapie.

Steroide wurden in der vorliegend evaluierten Klientel in 85% der Fälle verabreicht. Mit steigender GD kamen sie sogar (nicht signifikant) seltener zur Anwendung. Osman,

Dincoglan, Fokas und Magnuson setzten sie konsequent ein, bei Minniti und Fogh erhielten über die Hälfte der Patienten supportiv Steroide(25, 63, 64, 67, 91, 94). In Zusammenschau suggerieren diese Daten, dass therapieassoziierte, jedoch therapierbare Beschwerden regelmäßig auftreten, großteils jedoch moderate Ausprägung zeigen und nur sehr selten zu schwerwiegenden Symptomen und Terminierung der Therapie führen.

Minniti et al. führten für drei Patienten (8%) späte NW in Form strahlenbedingter Nekrosen auf(67). Bei Fogh et al. zeigte ein Patient nach vier Monaten eine schwere Kopfschmerzsymptomatik(25). Angesichts der Tatsache, dass 11 Autoren das PFS evaluierten und die Patienten auch nach Abschluss der Re-Bestrahlung betreuten, scheinen die Spättoxizitätsraten sehr niedrig. Einerseits kann die Dokumentation diesbezüglich unvollständig sein. Möglich ist jedoch auch, dass die Latenz bis zum Auftreten von schweren späten NW häufig länger als das Nachsorgeintervall, ggf. gleichbedeutend mit dem Überleben nach Re-Bestrahlung, ist.

Re-Bestrahlung im Allgemeinen und hypofraktionierte Konzepte im Speziellen stellen auf lange Sicht zwar eine potentiell nebenwirkungsreiche Therapie dar, zum Auftreten der NW kommt es jedoch häufig nicht. Gleichzeitig zeichnet sich besonders die hfSRT durch eine geringere Anzahl von Einzelbestrahlungen und so durch eine kurze Therapiedauer aus.

Chemotherapie

In zeitlichem Zusammenhang zur Re-Bestrahlung erhielten 35% der Patienten der vorliegenden Studie eine Chemotherapie. Der überwiegende Anteil erhielt Schemata mit TMZ, 74% davon sowohl in der Erst- als auch in der Rezidivtherapie. Nur in 15 Fällen erfolgte der Wechsel von initial TMZ auf ein anderes Chemotherapeutikum oder in einem Fall auf Bevacizumab. Diese Zahlen zeigen den bevorzugten Einsatz von TMZ, selbst bei bereits erfolgtem Progress nach TMZ.

Eine ähnliche Präferenz zeigt sich in den Vergleichsstudien. Bei Greenspoon, Osman, Minniti und Dincoglan wurde allen Patienten TMZ zur Rechemotherapie verabreicht(63, 65, 67, 91). Bei Miwa war TMZ die einzige Chemotherapievariante(66). Bei Balducci und Fogh stellte es die vorherrschende Chemotherapie dar, Fokas bildet die einzige Ausnahme mit 11 TMZ-behandelten Patienten und 14 anderen Therapieregimen(25, 60,

64). Fünf Autoren führten, teils zusätzlich, die Anwendung von Bevacizumab auf(25, 61, 62, 93, 94).

TMZ findet auch in der Rezidivsituation weite Anwendung, neue Therapieoptionen mit VEGF-Rezeptor-Inhibitor als Ergänzung oder Alternative stehen jedoch ebenfalls im Fokus aktueller Forschung.

5.1.4. Parameter der Vortherapie

Operative Therapie

Die leitliniengerecht für neudiagnostizierte AA und GBM empfohlene und stets angestrebte operative Tumorexstirpation erfolgte in der Hälfte der Fälle als GTR. In den Referenzkollektiven wurden ebenfalls überwiegend umfangreiche Resektionen durchgeführt. Der Anteil weitreichender Exzisionen reicht von 79% im Kollektiv von Schnell bis 100% bei Miwa und Balducci. Die Biopsieraten schwanken zwischen null und 21%(25, 60, 61, 63, 64, 66, 93). Lediglich Shapiro fällt aus diesem Schema mit nur in 8% der Fälle durchgeführten STR(62). In 38% der Fälle des vorliegenden Kollektivs konnte der Tumor nur teilweise entfernt werden. Dies betraf 28 initiale GBM und 12 AA. In 15 Fällen erfolgte ausschließlich eine Biopsie. Anders als sich vermuten lässt, fanden diese Biopsien nicht vorwiegend bei Patienten mit niedriggradigen Tumoren statt, sondern mit Ausnahme eines Patienten zu je 50% bei initialen GBM und AA. Das lässt auf eine operativ schwer zugängliche Lokalisation schließen, die sich meist aufgrund von tiefer Lage des Tumors im Gehirn oder Nähe zu kritischen Strukturen ergibt. Während die gute Erreichbarkeit von tiefer gelegenen Strukturen eine Stärke der Strahlentherapie ist, stellen angrenzende kritische Strukturen im Bestrahlungsfeld auch für diese Therapieoption eine Herausforderung dar und müssen bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden. Bei günstig lokalisierten Tumormassen bieten sich im Kontrast häufig gleich multiple Therapieoptionen an(23).

Strahlentherapie

Die mediane Strahlenbelastung von 60 Gy aus der Erstbestrahlung korreliert mit den Werten der Vergleichsstudien. Lediglich Fokas et al. lagen mit 54 Gy GD darunter. Die GD wurde in allen Referenzstudien und dem vorliegend untersuchten Klientel normofraktioniert verabreicht(25, 60-67, 91, 93, 94). Diese Konformität ist

erwartungsgemäß, da sich dieses Bestrahlungskonzept seit der Veröffentlichung von Stupp 2005 als First-Line-Therapie etabliert hat(4, 27).

Chemotherapie

Ebenfalls analog zum Stupp-Schema erhielt der überwiegende Anteil (86%) der Patienten, die in der Ersttherapie eine Chemotherapie erhielten, TMZ(4). Dies trifft auch auf die Referenzkollektive zu. Bei Miwa, Balducci, Minniti, Dincoglan und Magnuson erhielten alle Patienten TMZ, bei Osman, Zwirner, Shapiro und Fokas stellte TMZ das vorherrschende Chemotherapieregim dar(60-64, 66, 67, 91, 94).

5.2. Gesamtüberleben

GÜ 1

Das GÜ 1, das die Spanne zwischen Beginn der Re-Bestrahlung und Sterbedatum repräsentiert, lag in der vorliegenden Population im Median bei sieben Monaten. Damit zeigt sich ein kürzeres Intervall als in den Vergleichsveröffentlichungen, für die der Median bei 9,75 Monaten liegt. Das kürzeste GÜ 1 mit 6,9 Monaten wurde von Magnuson veröffentlicht, das längste mit 11,5 Monaten von Wick(92, 94).

Einflussfaktor auf die Überlebensspanne nimmt die Definition des Startpunkts des Betrachtungsintervalls. Für das vorliegende Kollektiv wurde als einheitlicher Startpunkt der Beginn der Re-Bestrahlung erhoben. Die Rezidivdiagnose wurde in einigen Fällen in anderen Einrichtungen gestellt und die Patienten erst im Verlauf in unserer Einrichtung vorgestellt.

Dieselbe Startpunktdefinition findet sich bei Miwa et al., die ein medianes Überleben von 11 Monaten publizierten(66). Balducci legte den Startpunkt auf das Datum der Rezidivdiagnose. Es ist anzunehmen, dass dies das GÜ 1 um einige Tage bis Wochen verlängert. Damit nähert sich das GÜ 1 von 8 Monaten dem in dieser Studie erhobenen Wert. Ähnlich verhält es sich bei Magnuson, in dessen Publikation der Startpunkt als Progress unter Bevacizumab definiert wurde. Innerhalb von sieben bis 14 Tagen habe die Re-Bestrahlung daraufhin begonnen. Subtrahiert man 0,25 bis 0,5 Monate vom GÜ 1 von 6,9 Monaten, liegt das mediane Überleben hier noch weiter unter dem im vorliegenden Kollektiv erhobenen(94). Minniti hingegen berechnete das GÜ 1 nach Abschluss der Re-Bestrahlung und lag dennoch am Median der Vergleichsstudien(67). Der überwiegende Anteil der Autoren der Referenzstudien traf zur Definition des GÜ 1-

Zeitintervalls jedoch keine Aussage(61, 63-65, 91, 92). Schnell und Shapiro veröffentlichten diesen Endpunkt nicht(62, 93).

Fogh et al. differenzierten beim GÜ 1 zwischen dritt- und viertgradigen Tumoren und zeigte ein längeres medianes GÜ 1 für GBM (11 Monate) als für AA (10 Monate), gemessen am Start der Re-Bestrahlung(25). Die vorliegende Kohorte zeigt umgekehrte Verhältnisse mit einem medianen GÜ 1 für GBM von 6 Monaten und für AA von 14 Monaten, was dem zu erwartenden, entitätsbedingten Verhältnis entspricht. Unter den Autoren der Vergleichskollektive mit gemischten Diagnosen trifft Fogh als einziger eine Aussage über das GÜ 1 der Subpopulationen. Osman, Schnell und Shapiro nehmen diese Differenzierung nicht vor(25, 62, 91, 93). Die letzteren zwei Autoren veröffentlichen kein GÜ 1. Osman zeigt mit einem GÜ 1 von 11 Monaten das zweitlängste Überlebensintervall(91).

Zehn Autoren veröffentlichten ein GBM-assoziiertes GÜ 1, wobei sich Median, Minimum und Maximum nicht vom GK unterscheiden. Der Median liegt weiterhin bei 9,75 Monaten. War das vorliegend erhobene GÜ 1 für das GK bereits in der unteren Spanne der Vergleichswerte, zeigt sich für die Subpopulation der GBM ein noch deutlicherer Unterschied mit einem GÜ 1 von sechs Monaten. Das Minimum der Referenzstudien stellt weiterhin das Kollektiv von Magnuson mit einem GÜ 1 von 6,9 Monaten ab Progress nach BEV dar. Abzüglich der bereits diskutierten Spanne bis zur Re-Bestrahlung liegen dieser Wert und der vorliegend erhobene nah bei einander. Eine Gemeinsamkeit stellen die großen Bestrahlungsvolumina dar, die in die Populationen einbezogen wurden. Gleichzeitig verkörpern diese beiden Studien auch die Kollektive mit den höchsten median applizierten GD mit 41,8 Gy (vorliegende Arbeit) und 53 Gy (Magnuson)(94).

Sechs der Referenzstudien wurden prospektiv durchgeführt, sieben stellten retrospektive Betrachtungen dar (vgl. Tabelle 15, Tabelle 16). Zum Vergleich wurde letzterer Gruppe auch das mediane Überleben des vorliegenden Kollektivs hinzugefügt. Betrachtet werden die Sub-/Populationen der GBM. Das mediane GÜ 1 der prospektiven Studien liegt bei 9,7 Monaten, das der retrospektiven bei 9,4 Monaten. Die Mittelwerte liegen bei 9,8 und 8,9 Monaten.

Es ist anzunehmen, dass die Patientenauswahl bei prospektiven Studiendesigns streng den Einschlusskriterien folgte, wohingegen bei retrospektiven Betrachtungen alle Patienten betrachtet werden, denen eine Re-Bestrahlung zuteilwurde. In der vorliegend

untersuchten Klientel zeigte sich ein niedrigeres Erkrankungsalter. Der Median aller retrospektiven Studien liegt mit 53 Jahren etwas unterhalb des Medians der prospektiven Studien von 55 Jahren. Es ist durchaus denkbar, dass bei jüngeren Patienten ein besonders ausgeprägter Therapiewunsch vorlag, sodass in unserer und eventuell weiteren Kliniken die Indikation zur Re-Bestrahlung auch bei ungünstigeren anderen Variablen großzügiger gestellt wurde. Weiteres Indiz für einen therapiewunschorientierten Einschluss könnten die größeren Tumorumfänge in den retrospektiven Kohorten sein, wobei unter den prospektiven Studien nur Miwa und Minniti PTV-Angaben und Balducci CTV-Angaben trafen (60, 66, 67). Die medianen Tumorumfänge lagen bei 32,1 cm³ für die prospektiven Kohorten (MW 36 cm³) und 41,4 cm³ für die retrospektiven (MW 95 cm³). Diese Selektionsunterschiede könnten für einen Anteil der verschiedenen Überlebensspannen verantwortlich zeichnen.

Große Differenzen zeigen sich auch in der Anzahl der untersuchten Fälle. Das vorliegende Patientenkollektiv beinhaltet 155 GBM und stellt das größte Kollektiv dar. Andere retrospektive Kohorten variierten zwischen 20 und 105 Patienten und lagen im Median bei 51 Fällen. Prospektive Studien publizierten 20 bis 36 Fälle, der Median liegt bei 28,5 (vgl. Tabelle 15, Tabelle 16). Man kann vermuten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aufgrund der Populationsgröße und des retrospektiven Studiendesigns nah an die tatsächlich in der Praxis erzielbaren Erfolge in einer Durchschnittsklientel heranreichen. Anders als in strikten Studiendesigns wird die Indikation häufig auch maßgeblich vom Patientenwunsch abhängig gemacht, sodass der Zugang zur Re-Bestrahlung per se auch Patienten mit schlechteren Grundbedingungen ermöglicht wird. Besonders in Anbetracht limitierter Alternativtherapien stellt dies vermutlich die Praxisrealität dar. Diese Arbeit und die Einordnung in den Kontext anderer Publikationen zeigen jedoch auch, dass sich große GD vermutlich nicht relevant positiv auf das GÜ 1 auswirken. Dies kann ein Argument für die hfSRT sein.

GÜ 2

Das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose in der vorliegenden Arbeit lag bei 26 Monaten, der Median der Vergleichsstudien mit 27 Monaten etwas darüber.

Das GÜ 2 für die Gruppe der GBM lag bei 23 Monaten und damit sehr nah am Median der Referenzarbeiten mit 23,4 Monaten. Unterschiede zeigen sich im Zeitintervall zwischen initialer und Re-Bestrahlung mit 14 Monaten in der vorliegenden Population und 11,9 Monaten im Kollektiv der Referenzstudien. Wie bereits erörtert, zeigt sich der Anteil

des GÜ 1 am GÜ 2 des hier untersuchten Kollektivs mit sechs Monaten deutlich geringer als der Median der Vergleichsstudien mit 9,75 Monaten.

Der Vergleich der 1-, 2- und 3-JÜR der publizierten re-bestrahlten Kollektive inklusive der vorliegenden Untersuchung mit statistischen Werten zeigt ausgesprochen hohe prozentuale Raten. Im CBTRUS zeigen sich nach einem, zwei und drei Jahren ein Drittel, ein Sechstel und ein Zehntel der GBM-Erkrankten überlebend. Im vorliegenden Kollektiv, bei Fokas und Magnuson sind nach einem Jahr noch rund 90% der Patienten am Leben. Nach zwei Jahren liegt die Überlebensrate des vorliegenden und Fokas Kollektiv beim Doppelten bis Dreifachen der statistischen Erhebung(1, 64, 94). Einerseits qualifizieren sich länger überlebende Patienten vermutlich häufiger zur Re-Bestrahlung. Anteilig können die höheren Überlebensraten jedoch auch dem Therapieeffekt zugerechnet werden.

5.3. Prognostische Faktoren

Bereits in der univariaten Analyse zeigten sich viele potentielle Einflussfaktoren als nicht signifikant. Dazu gehörten Alter und Geschlecht, die Länge des Zeitintervalls zwischen Erst- und Re-Bestrahlung, das PTV, der MGMT-Status, Resektionsgrade und die durchgeführten Chemotherapien. Die Resultate der Vergleichsstudien bezüglich dieser potentiellen Einflussfaktoren zeigten ein gemischtes Bild.

Alter und Geschlecht

Bezüglich des Alters fanden auch Miwa, Minniti, Shapiro und Fokas keinen signifikanten Einfluss(62, 64, 66, 67). Hingegen war dieser Faktor bei Fogh sowohl uni- als auch multivariat signifikant(25). Bei Zwirner und Dincoglan konnte zumindest ein univariat signifikanter Einfluss gezeigt werden(61, 63). Die Ergebnisse lassen die Interpretation zu, dass fortgeschrittenes Alter ein Faktor für kürzeres Überleben sein kann, jedoch nicht als isolierter Ausschlussfaktor dienen sollte.

Der Einfluss des Geschlechts wurde nur von Minniti und Dincoglan evaluiert, die ebenfalls und erwartungsgemäß keine signifikante Auswirkung feststellten(63, 67).

Latenz

Bezüglich des Zeitintervalls zwischen Erst- und Re-Bestrahlung blieb der Einfluss auf die Überlebensspanne auch bei Greenspoon und Shapiro ohne Signifikanz(62, 65). Bei Minniti und Dincoglan hingegen wirkten sich längere Zeitintervalle univariat positiv

aus(63, 67). Konträr dazu und zur theoretischen Annahme zeigte Fogh einen uni- und multivariat positiven signifikanten Einfluss eines kürzeren Zeitintervalls(25, 78, 79).

Auch Patienten mit kurzen Zeitintervallen sollten für eine Re-Bestrahlung in Betracht gezogen werden. Grund zur Exklusion dieser Patientenklientel liegt nach den hier erhobenen Ergebnissen nicht vor. Gestützt wird diese Fürsprache auch durch die Beobachtungen von Mayer und Sminia(49).

Tumorparameter

Das Tumolvolumen blieb nur in den Untersuchungen von Minniti und Fokas ebenfalls ohne signifikanten Einfluss(64, 67). In sechs Publikationen zeigte sich der Einfluss univariat signifikant, in drei Untersuchungen blieb die Signifikanz auch in der multivariaten Analyse bestehen(25, 61, 63, 65, 92). Das Tumolvolumen stellt den häufigsten signifikanten Einflussfaktor dar. Große Tumorumfänge sollten sorgfältig auf die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung evaluiert werden, stellen jedoch keine absolute Kontraindikation dar. In der vorliegenden Arbeit und bei Zwirner und Magnuson zeigten sich auch bei Bestrahlung großer Tumorumfänge geringe Abbruchraten und akzeptable, gut medikamentös kontrollierbare NW(61, 94).

Der MGMT-Status zeigte sich auch bei Zwirner ohne signifikanten Einfluss, jedoch mit Tendenz zu längerem Überleben mit methyliertem Genstatus(61). Bei Minniti stellte die methylierte Genvariante einen sowohl uni- als auch multivariat signifikanten positiven Einflussfaktor dar(67). Zumindest univariat signifikant wurde der positive Einfluss der Methylierung bei Schnell eruiert(93). Erwartungsgemäß zeigen die Referenzstudien einen überwiegend positiven Einfluss der Methylierung auf das Überleben(18).

Weitere Therapiemodalitäten

Vier Autoren untersuchten den Einfluss der Rechemotherapie. Nur bei Miwa zeigte sich in der univariaten Analyse eine signifikante Beeinflussung des Überlebens, die übrigen Analysen blieben ohne diesen Nachweis. Zwirner evaluierte die initiale Chemotherapie und konnte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil erkennen(25, 61, 64, 66, 94). Die Ergebnisse stehen im Kontrast zur Erwartung eines positiven Einflusses von TMZ(4).

Das Ausmaß der Re-Resektion blieb in fünf Studien ohne signifikanten Einfluss. Zwirner, der den initialen Resektionsgrad untersuchten, stellte ebenfalls keine signifikante Beeinflussung des Überlebens fest(25, 61-64, 67). Gestützt werden diese Ergebnisse

durch die Resultate von Müller, welcher Re-Bestrahlung und Re-Operation direkt gegenüberstellte und keinen Vorteil für eine der Therapieoptionen feststellte(31).

5.3.1.1. Signifikante Einflussfaktoren

Einfluss des WHO-Gradings

Signifikante Unterschiede im GÜ 1 zeigten sich erwartungsgemäß bei Betrachtung nach initialer Diagnosegruppe und Diagnosegruppe zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung(1). GBM zeigten in der vorliegenden Arbeit sowie bei Schnell uni- und multivariat ein signifikant kürzeres Überleben als AA(93). Interessanterweise blieb der WHO-Grad bei Shapiro ohne signifikanten Einfluss(62). Auch Fogh et al. fanden keinen signifikanten Einfluss, wobei sich in dieser Population sogar ein längeres medianes Überleben der GBM gegenüber den AA zeigte(25).

Einfluss des Gesamtdosiskonzepts

Die Patientengruppe, die mit weniger als 30 Gy GD bestrahlt wurde, zeigte ein signifikant kürzeres Überleben gegenüber den Subpopulationen mit höheren GD. Die multivariate Signifikanz blieb in der vorliegenden Untersuchung aus. Fogh et al. zeigten einen sowohl uni- als auch multivariat positiven Einfluss von GD ab 35 Gy(25).

Die vorliegende Arbeit lag insgesamt mit der applizierten GD jedoch deutlich über den Dosiskonzepten der Referenzstudien, ohne ein verhältnismäßig besseres GÜ 1 aufzuweisen. Der überwiegende Anteil der Studien bestrahlte mit GD zwischen 30 und 37,5 Gy. Der positive Einfluss einer Dosisescalation darüber hinaus scheint somit zumindest fraglich, wenn sich auch in der vorliegenden Arbeit keine negativen Auswirkungen von Dosen über 37,5 Gy zeigten.

Zur Betrachtung der am Tumor applizierten Wirkung soll jedoch aufgrund der verschiedenen Fraktionierungsschemata und überwiegender Anwendung von Hypofraktionierung auch die BED betrachtet werden. Ein signifikanter Einfluss der BED auf das GÜ 1 zeigte sich zwischen der Gruppe von unter 55 Gy und über 65 Gy. Aus dem Vergleich der Fälle unter 55 Gy und von 55 bis 60 Gy lässt sich zumindest eine Tendenz zu einem positiven Einfluss der höheren BED auf das Gesamtüberleben ableiten. Besonders hieran ist jedoch, dass insbesondere die Patienten mit haSRT BED über 55 Gy erreichten und gleichzeitig ein schlechtes Outcome zeigten. Die Aussagekraft dieser Evaluation ist mit nur 14 Patienten Fällen jedoch fraglich.

Die Korrelation zwischen höherer Dosis und längerem Überleben ist unter Tumorbestrahlungsaspekten erwartungsgemäß, wenn das Normalgewebe geschont werden kann. Schließlich ist die Tumorart bei Erst- und Re-Bestrahlung gleichermaßen strahlenempfindlich und zur Tumorkontrolle eine angemessene applizierte Dosis erforderlich. Für hochgradige Gliome zeigt sich diesbezüglich ein schlechteres Outcome bei niedrigeren GD(35). Jedoch ist die Standarddosis von 60 Gy für GBM ein Kompromiss aus Tumorkontrolle und Strahlentoleranz des umliegenden Gewebes. Eine suffiziente Tumorkontrolle hochgradiger Gliome kann selbst mit eskalierten Dosen bis 90 Gy nicht erreicht werden(56). Unter dieser Maßgabe lassen sich auch die geringen, wenngleich auch teils signifikanten, Unterschiede im Überleben der verschiedenen BED-Gruppen einordnen. Es sollte eine ausreichend hohe Strahlenwirkung am Tumor angestrebt werden, um möglichst hohe Therapieerfolge zu erreichen. Gleichzeitig sollte die Dosisescalation im Kontext der Verträglichkeit und Therapiedauer abgewogen werden. Die vorliegend betrachtete Kohorte zeigte einen teils signifikanten Überlebensvorteil für höhere BED, der sich in den Referenzstudien nicht wiederfindet. Hier zeigten die Populationen mit den längsten GÜ 1 BED um den Median der Vergleichsstudien(66, 91, 92).

Einfluss der Fraktionierung

Die vorliegende Arbeit zeigt ein signifikant längeres Überleben nach nfSRT im Vergleich mit hfSRT. Relativierend wirkt jedoch die unterschiedliche Anzahl an Fällen in den einzelnen Subpopulationen. Während die hfSRT bei 134 Patienten erfolgt, bestand die Subpopulation mit nfSRT aus nur 25 Fällen, die hfSRT aus 14. Aus den Vergleichspublikationen wandten Osman et al. und Wick et al. nfSRT an und zeigten im Median ein Überleben von 11,25 Monaten verglichen mit 9,75 Monaten bei Autoren mit hfSRT. Zwirner et al. gelangten hingegen zu einem konträren Ergebnissen, sowohl in Bezug auf das GÜ 1 als auch auf das GÜ 2(61).

Die hfSRT ist in der untersuchten Klientel und im Kollektiv der Referenzstudien das vorwiegend angewandte Verfahren. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich aufgrund der ungleichen Subpopulationsgrößen sicherlich keine Handlungsempfehlung herleiten und auch die Anzahl der in anderen Studien normofraktioniert bestrahlten Fälle (Osman et al.: 26, Wick et al.: 29) ist vergleichsweise gering. Jedoch behält die nfSRT trotz der längeren Therapiedauer nach Abwägung anderer Faktoren wie Patientenwunsch und Allgemeinzustand ihren Stellenwert. Insbesondere in Anbetracht

möglicher neuer Therapieansätze mit resultierenden längeren Überlebensspannen können organschonende Fraktionierungsschemata wie die nfSRT und auch die haSRT in der Rezidivtherapie erneut an Bedeutung gewinnen(83, 95).

Die Re-Bestrahlung bleibt jedoch ein palliativer Ansatz. Neben der Verlängerung des Überlebens stellt eine verbesserte oder stabile Lebensqualität ein wichtiges Ziel dar. Somit wird vermutlich die Hypofraktionierung vorerst die Standardtherapie bleiben, die mit deutlich kürzerer Therapiedauer gute Lebensqualität bei guter Verträglichkeit und guten Überlebensdaten erreicht(80).

Einflussfaktor Nebenwirkungen

Die Betrachtung des Einflusses der Ausprägung der NW auf das Überleben zeigte für den Großteil der Subpopulationen keine Signifikanz. Bei starken NW zeigte sich jedoch univariat ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu nebenwirkungsfreien Patienten. Die schweren NW gingen einher mit Abbrüchen der Therapie und teils akuter Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Inwieweit der natürliche Krankheitsverlauf mit Progress in diesen Fällen Einfluss nahm, lässt sich in diesem Evaluationskonzept nicht nachvollziehen. Jedoch mahnt dieses Ergebnis, mögliche NW bei der Therapieplanung zu würdigen.

Weitere potentielle Einflussfaktoren

In der Sammlung der Referenzstudien fanden sich neben den bisher evaluierten potentiellen Einflussfaktoren auch weitere Aspekte, die hinsichtlich ihrer Relevanz untersucht wurden.

Mit Ausnahme von Fogh und Schnell stellten alle Autoren Betrachtungen zum PFS an (vgl. Tabelle 15, Tabelle 16). Die Lebensqualität wurde von Osman und Wick evaluiert(91, 92).

Der KPS wurde bereits als häufiges Einschlusskriterium aufgeführt. Als Einflussfaktor zeigt er sich neben dem Tumolvolumen am häufigsten uni- und multivariat signifikant(63, 64, 66, 67). Nur Wick konnte keinen positiven Einfluss des KPS zeigen(92). Die Ergebnisse sprechen dafür, dem Allgemeinbefinden des Patienten im Therapieentscheidungsprozess einen angemessenen Stellenwert einzuräumen. Die Unterteilung der Subgruppen erfolgte stets bei einem KPS von 70. Ein darüberliegender Score wirkte sich überwiegend positiv auf das Überleben aus und kann einen Richtwert für die Therapieindikation darstellen. Unterstützt werden diese Beobachtungen von den

Ergebnissen von Carson et al., welcher für GBM-Patienten jünger als 50 Jahre für KPS von über 90 mit 10,4 Monaten ein deutlich längeres Überleben zeigen konnte als für Patienten mit einem KPS von 60-80, die im Median 5,6 Monate überlebten(22). Auch Niyazi et al. schlossen den KPS als eines von drei Kriterien in ihren Score zur Bestimmung des Risikos bei Re-Bestrahlung von hochgradigen Gliomen ein(81).

Der Einfluss der IDH-1 Mutation wurde von Schnell untersucht und zeigte einen uni- und multivariat positiven Effekt auf die Überlebenszeit(93).

5.4. Limitation der Arbeit

5.4.1. Nachbeobachtung

Die Herkunft der eingeschlossenen Patienten zeigte sich vielseitig: ein Teil war in Berlin ansässig, andere kamen aus dem gesamten Bundesgebiet und einzelne Patienten aus dem Ausland. Nach Beendigung der Therapie erfolgte die weitere Betreuung vermutlich häufig heimatnah. Auch für die lokal ansässigen Patienten wurde die Nachbeobachtung individuell gestaltet. Angesichts der begrenzten Lebenszeit und eingeschränkter weiterer Therapieoptionen wurde die Nachsorge patientenwunschorientiert und zurückhaltend durchgeführt. Die Sterbedaten wurden über zentrale Register erhoben, weitere Informationen über den Krankheitsverlauf nach Abschluss der Therapie liegen überwiegend nicht vor.

5.4.2. Parameterumfang

Bezüglich des KPS, der sich als häufig relevanter Einflussfaktor zeigt, lagen in den zugrundeliegenden Dokumenten keine reproduzierbaren Angaben vor. Somit konnte dieser Parameter nicht berücksichtigt werden. Sein Einfluss auf die Therapieindikation, -planung und auf das Ergebnis in der vorliegenden Kohorte bleibt unklar.

Auch über die für die Patienten relevante Lebensqualität kann keine Aussage getroffen werden. Die Betrachtung des Auftretens und Ausmaßes an Spättoxizität ist aufgrund der vorliegenden Unterlagen ebenfalls nur eingeschränkt bis nicht möglich.

Durch eine strukturierte Nachsorge ließen sich auch Daten zum PFS erheben, die einen zusätzlichen Informationsgewinn und Vergleichsmöglichkeiten mit einem Großteil der Studienpopulationen diesbezüglich zuließen.

Der Informationsumfang bezüglich des MGMT-Methylierungsstatus stellte sich als nicht zufriedenstellend heraus. Eine neutrale Tendenz ist aufgrund der vorliegenden Daten erkennbar, entspricht jedoch nicht den bisherigen Annahmen. Die Aussagekraft bezüglich dieses Parameters ist deutlich eingeschränkt.

5.4.3. Limitation des Studienkonzepts

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Betrachtung von Therapieverläufen eines Klinikverbundes.

Die Ergebnisse müssen im Gesamtkontext der retrospektiven Betrachtung interpretiert und allgemeine Limitationen dieses Ansatzes berücksichtigt werden. Es ist von einem Selektionsbias in der Patientenklientel auszugehen. Die Dokumentation erfolgte nicht standardisiert, ein Informationsbias kann nicht ausgeschlossen werden(96). Erfolgsparameter wurden nachträglich im Rahmen dieser Arbeit definiert. Entsprechende Gruppenvergleiche erfolgen ohne Randomisierung. Der Einfluss von Konfoundern ist nicht abschätzbar. Eine interne Kontrollgruppe wurde nicht evaluiert(97). Das Resultat ist eine Beobachtung von Faktoren und deren Interaktion in einer Population und dient der Einschätzung bestehender Hypothesen. Kausale Zusammenhänge können nicht abgeleitet werden(98).

Die Re-Bestrahlung erfolgte häufig bei Patienten, deren Initialtherapie an einer anderen Klinik erfolgt war. Dementsprechend war die Dokumentation der Vortherapie und initialer Tumorinformationen inkonstant. Beim Parameter MGMT-Methylierungsstatus fiel dieser Umstand besonders ins Gewicht. Bezüglich anderer Parameter ist der Einfluss schwer abschätzbar.

Die Erhebung der Sterbedaten konnte nicht lückenlos erfolgen und führte zur Zensierung von Fällen. Auch weitere Parameter konnten in Bezug auf das GK nur unvollständig erhoben werden.

5.5. Zusammenfassung

GBM sind die häufigsten malignen intrakraniellen Tumoren und zeigen ein aggressives Wachstum und eine schlechte Prognose. Die selteneren AA verhalten sich ähnlich, wachsen jedoch etwas weniger aggressiv. Die Primärtherapie bei GBM besteht jeweils aus einer weitestgehenden Resektion gefolgt von konkomitanter Radio-Chemotherapie mit 60 Gy und TMZ. Galt bei AA gemäß den Ergebnissen der NOA-04-Studie die

sequenzielle Radiochemotherapie bisher als Standard, werden auch bei AA mit negativen prognostischen Markern (MGMT, IDH) heute Konzepte wie beim GBM angewandt. Innerhalb meist kurzer Zeitintervalle zeigt sich ein Progress durch vornehmlich lokale Rezidive. Prinzipiell stehen auch hier die drei Therapieoptionen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zur Verfügung, individuell sind die Möglichkeiten jedoch aufgrund von Voroperation, Vorbestrahlung und Progress der Erkrankung mit Ausweitung des Tumorgebietes limitiert. Die Re-Bestrahlung erfolgte in der Vergangenheit unter Annahme einer geringen Regenerationsfähigkeit des umliegenden Normalgewebes. Mangels alternativer Therapieoptionen wurde die Re-Bestrahlung in jüngerer Vergangenheit bei Patienten in geeignetem Allgemeinzustand dennoch angewendet. Bisherige retrospektive und einige prospektive Beobachtungen zeigen für meist kleinere Patientenklientele ein verbessertes Ergebnis bei akzeptabler Toxizität. Obwohl der prozentuale Anteil an der Gruppe der Hirntumoren groß ist, ist das GBM eine seltene Erkrankung, der Anteil an für die Re-Bestrahlung geeigneten Patienten ist nochmals geringer. Dementsprechend sind auch die veröffentlichten Populationen meist klein. Häufig wird ein Patientenkollektiv mehrfach ausgewertet und publiziert, was die Studienlage verzerrt. Die vorliegende Arbeit stellt mit nahezu 200 Fällen das größte bisher publizierte Patientenkollektiv dar. Die retrospektiv erhobenen Ergebnisse werden im Kontext anderer Publikationen ausgewertet. Die Annahmen anderer Beobachtungen werden mit Ergebnissen unseres Kollektivs überprüft und lassen Schlussfolgerungen über Potential und Anwendungsbreite für die routinemäßige Durchführung der Re-Bestrahlung zu. Primären Endpunkt stellt die Überlebensspanne nach Re-Bestrahlung dar, zusätzlich wurden prognostische Faktoren und Therapievarianten auf ihren Einfluss untersucht. Aufgrund des Umfangs des Kollektivs konnten Evaluationen für Subgruppen durchgeführt werden.

Für die Untersuchung wurden patientenbezogene Angaben, Parameter der Initialtherapie und der Re-Bestrahlung systematisch erhoben und statistisch ausgewertet. In der univariaten Analyse zeigten fünf Parameter signifikanten Einfluss: der WHO-Grad wirkte sich signifikant auf das Überleben sowohl bei Betrachtung des Zeitraums nach Re-Bestrahlung und nach Initialtherapie aus. GD von unter 30 Gy führten zu einem verringerten Überleben gegenüber höheren applizierten GD, gleiches gilt für BED unterhalb von 55 Gy im Vergleich zu BED von über 65 Gy. Normofraktionierte Re-

Bestrahlung zeigte sich bezüglich der Überlebensrate der Hypofraktionierung überlegen. Patienten mit starken NW lebten kürzer als Patienten ohne NW.

Die verabreichten Chemotherapeutika wirkten sich in der vorliegenden Analyse nicht signifikant auf das Überleben aus, ebenso der Umfang der Re-Resektion.

Besonders bezüglich relevanter Parameter in Hinblick auf Indikationsstellung zur Re-Bestrahlung wie Alter, Volumen des PTV und der Länge des Zeitintervalls zwischen Erst- und Re-Bestrahlung zeigte sich kein signifikanter Einfluss.

Mit der Re-Bestrahlung steht eine prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung. Sie kann geeigneten Patienten auch in fortgeschrittenem Alter, bei großen Tumoren oder geringer Latenz seit der Erstbestrahlung angeboten werden. Die Therapieplanung sollte mit adäquaten GD erfolgen, jedoch sind darüberhinausgehende Eskalationen der Dosis nicht erforderlich. Bei der Wahl des Fraktionierungskonzepts sollte eine kritische Abwägung zwischen kurzer Therapiedauer mit guter Lebensqualität bei der hypofraktionierten Bestrahlung und besseren Überlebensraten bei der Normofraktionierung erfolgen.

5.6. Ausblick

Im Studienregister der US-Nationalbibliothek für Medizin sind derzeit vier Studien gelistet, die prospektiv die Re-Bestrahlung von Glioblastomrezidiven evaluieren(99). Eine randomisierte Phase-II-Studie mit 40 Fällen vergleicht zwei hypofraktionierte Re-Bestrahlungsschemata mit GD von 25 Gy und 35 Gy in je fünf Fraktionen bezüglich des PFS und GÜ (ID: NCT01464177). Die Studie ist seit 2011 online, das Ende des Patientenrecruiting wird jedoch erst für 2020 erwartet. Eine Phase-I-Studie mit 24 Patienten untersucht die Verträglichkeit und das GÜ unter Dosisescalation mit ED von 3,5 Gy in 10, 12 und 14 Fraktionen, wobei nur je ein bis sechs Patienten pro Subgruppe geplant sind (ID: NCT02709226). GlioCave/NOA17 untersuchen das mit 162 Fällen größte Kollektiv auf PFS und GÜ nach hfSRT und nfSRT der Resektionshöhle nach kompletter Rezidivexstirpation (NCT02715297). Zur Evaluation von Fraktionierungsschemata auf Basis mathematischer Modelle der Strahlenresistenz von Glioblastomrezidiven ist eine interventionelle Studie (14 Patienten, ID: NCT03557372) geplant, deren Recruitment jedoch noch nicht begonnen hat. Eine prospektive Phase-III-

Studie wurde aufgrund von Finanzierungsengpässen zurückgezogen (ID: NCT01830101).

Drei weitere Studien schließen neben GBM auch weitere hochgradige Gliome ein: eine Phase-II-Studie untersucht die hfSRT unter TMZ an 54 Patienten (ID: NCT02567539); eine Pilotstudie mit 22 Teilnehmern untersucht ebenfalls das PFS und GÜ nach IMRT, legt den Fokus jedoch auf die Diagnostik mit 18F-DOPA-PET (ID: NCT03242824). Die einzige Untersuchung einer Hyperfraktionierung mit 0,5 Gy ED zweimal täglich in Kombination mit TMZ erfolgt in einer Phase-II-Studie an 49 Patienten (ID: NCT01466686).

Weitere Studien befassen sich neben der hfSRT von Rezidiven hochgradiger Gliome, teils in Kombination mit TMZ, mit zusätzlichen Therapieoptionen. Am häufigsten wird die zusätzliche Applikation von Bevacizumab untersucht (GBM: ID: NCT01730950 (182 Patienten), NCT01478321 (63 Patienten); hochgradige Gliome: ID: NCT01478321 (63 Patienten), NCT00595322 (25 Patienten), NCT01392209 (15 Patienten)). Als weiterer VEGF-Rezeptor-Inhibitor durch Kinaseinhibition wurde Vandetanib an 13 Patienten untersucht, wobei die Studie seit 2013 abgeschlossen ist, Resultate jedoch bisher nicht veröffentlicht wurden (ID: NCT00822887). Alisertib als Aurora-A-Kinase-Inhibitor wird in einer Phase-I-Studie ebenfalls zur Re-Bestrahlung bei 17 Patienten kombiniert (ID: NCT02186509). Forschungsgegenstand zweier Phase-I-Studien waren die Checkpointinhibitoren für Programmed Death 1 (PD-1-Inhibitoren) Nivolumab (26 Patienten, ID: NCT02829931) und Pembrolizumab (32 Patienten, ID: NCT02313272), wobei die Untersuchung von Nivolumab aufgrund des Industriesponsors ausgesetzt wurde. Eine weitere Pilotstudie untersucht die Re-Bestrahlung unter hyperbarer Oxygenierung an 24 Patienten (ID: NCT03411408).

Diese Übersicht zeigt zum einen, dass die Re-Bestrahlung in den Studiendesigns bereits ihren festen Stellenwert hat. Gleichzeitig wird jedoch deutlich, dass es sich häufig um kleine Kollektive handelt, deren Rekrutierung teils lange Zeiträume in Anspruch nimmt. Innerhalb der kleinen Kollektive mit fast ausschließlich zweistelligen Fallzahlen werden aktuell verschiedene Fraktionierungsschemata sowie allerlei Kombinationstherapien evaluiert. Wenn auch prospektiv, erfolgen die wenigsten Untersuchungen randomisiert. So bleiben retrospektive Analysen voraussichtlich auch in Zukunft wichtiger Bestandteil der Evaluation von Fraktionierungsschemata, weiterer Therapiekombinationen und von statistisch aussagekräftigen Subgruppenanalysen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AA	Anaplastisches Astrozytom
BED	biologisch effektive Dosis
BHS	Bluthirnschranke
CBTRUS	zentraler amerikanischer Hirntumorregister (<i>Central Brain Tumor Registry of the United States</i>)
CHSQ	Chi-Quadrat-Test (<i>chi-square test</i>)
CT	Computertomographie
CTV	klinisches Tumolvolumen (<i>clinical target volume</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
ED	Einzeldosis
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
GBM	Glioblastom
GD	Gesamtdosis
GK	Gesamtkollektiv
GTR	komplette Resektion (<i>gross total resection</i>)
GTV	kontrastmittelanreicherndes Volumen (<i>gross total volume</i>)
GÜ	Gesamtüberleben
GÜ 1	Gesamtüberleben nach Re-Bestrahlung
GÜ 2	Überleben nach Initialdiagnose
Gy	Gray
haSRT	hyperfraktioniert-akzelerierte Stereotaktische Bestrahlung (<i>hyperfractionated stereotactic radiotherapy</i>)
hfSRT	hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (<i>hypofractionated stereotactic radiotherapy</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IDH	Isocitratdehydrogenase
JÜR	Jahresüberlebensrate
KM	Kaplan-Meier-Schätzung, Kontrastmittel
KPS	Karnofsky-Index (<i>Karnofsky performance status scale</i>)
LR	Log-Rank-Test
m	Männer, männlich
Max	Maximum

MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MÜR	Monatsüberlebensrate
MW	Mittelwert
MWT	Mann-Whitney-U-Test
nfSRT	normofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (<i>normofractionated stereotactic radiotherapy</i>)
NMA	niedrig maligne Astrozytome
NW	Nebenwirkung
OS	<i>overall survival</i>
OS 1	<i>overall survival after initiation of re-irradiation</i>
OS 2	<i>overall survival after initial diagnosis</i>
PCV	Procarbazin, Lomustin (CCNU - <i>Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea</i>), Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planungszielvolumen (<i>planning target volume</i>)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SPECT	Einzelphotonenemissionstomographie (<i>single photon emission computed tomography</i>)
SRT	stereotaktische Bestrahlung (<i>stereotactic radiotherapy</i>)
STR	subtotale Resektion (<i>subtotal resection</i>)
TMZ	Temozolomid
VEGF	vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
w	Frauen, weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

7. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Geschlechterverteilung innerhalb der initialen Diagnosegruppen	23
Diagramm 2: Initiale Entität der Subpopulationen zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung ..	24
Diagramm 3: Tumorlokalisation nach Gehirnareal und Anteil am Gesamtkollektiv.....	24
Diagramm 4: Gesamtdosisbereiche in der Re-Bestrahlung.....	26
Diagramm 5: Häufig applizierte Gesamtdosen in der Re-Bestrahlung	26
Diagramm 6: Anteil der einzelnen Fraktionierungskonzepte in der Re-Bestrahlung.....	27
Diagramm 7: Anteil der einzelnen Fraktionierungskonzepte innerhalb der Diagnosegruppen	27
Diagramm 8: Graphische Darstellung der BED-Spannen nach Diagnosegruppe.....	28
Diagramm 9: Applizierte BED bei Re-Bestrahlung in Bezug zur verabreichten Gesamtdosis.....	29
Diagramm 10: Darstellung der Häufigkeit unterschiedlich starker Nebenwirkungen.	31
Diagramm 11: Häufigkeit der Steroidverordnung nach Diagnosegruppen während der Re-Bestrahlung.....	32
Diagramm 12: Häufigkeit der Steroidverordnung nach applizierter Gesamtdosis während der Re-Bestrahlung.....	32
Diagramm 13: Gesamtdosiskonzepte in der initialen Strahlentherapie	34
Diagramm 14: Graphische Darstellung der Streuung der Gesamtdosiskonzepte innerhalb der Diagnosegruppen in der Erstbestrahlung	35
Diagramm 15: Anteil der Fraktionierungsschemata innerhalb der Diagnosegruppen in der Erstbestrahlung	36
Diagramm 16: Resektionsausmaß mit Anteil an den Diagnosegruppen bei Initialoperation	37
Diagramm 17: Häufigkeit unterschiedlicher Chemotherapieregimen in der Firstline- Therapie	38
Diagramm 18: Gesamtüberleben nach Beginn der Re-Bestrahlung.....	39
Diagramm 19: Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe nach Beginn der Re- Bestrahlung	40
Diagramm 20: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose	41
Diagramm 21: Gesamtüberleben nach Diagnosegruppe nach Erstdiagnose	43

Diagramm 22: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen verabreichten Gesamtdosen in der Re-Bestrahlung	44
Diagramm 23: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen verabreichten BED in der Re-Bestrahlung	45
Diagramm 24: Gesamtüberleben der Subpopulationen mit verschiedenen Fraktionierungsschema in der Re-Bestrahlung.....	46

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug aus dem RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema	11
Tabelle 2: Erkrankungsalter in den Diagnosegruppen	21
Tabelle 3: Übersicht über Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika.....	22
Tabelle 4: Tumorzvolumen (PTV) der Diagnosesubgruppen bei Re-Bestrahlung	25
Tabelle 5: Gesamtdosis der Re-Bestrahlung innerhalb der Diagnosegruppen	26
Tabelle 6: BED der Re-Bestrahlung nach Diagnosegruppen	28
Tabelle 7: Unterteilung der Nebenwirkungen nach Ausprägungsschwere und Symptomkomplex mit Beispielen konkreter Symptome	30
Tabelle 8: First- und Secondline Chemotherapieregimen.....	33
Tabelle 9: Gesamtdosis je Diagnosegruppe in der Erstbestrahlung	35
Tabelle 10: Kennzahlen des Gesamtüberlebens nach Re-Bestrahlung innerhalb der Diagnosegruppen	40
Tabelle 11: Kennzahlen des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose innerhalb der Diagnosegruppen	42
Tabelle 12: Signifikanzwerte p der Nebenwirkungsausprägungen in der Re-Bestrahlung ..	47
Tabelle 13: Ergebnisse der multivariaten Analyse mit univariat signifikanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.....	49
Tabelle 14: Übersicht über Kollektive mit zunehmender Mehrfachevaluation einer Kohorte.....	50
Tabelle 15: Übersicht über prospektive Vergleichsstudien	51
Tabelle 16: Übersicht über retrospektive Vergleichsstudie	52

9. Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2014;16 Suppl 4:iv1-63.
2. Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, Wu K. Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. *Tumour Biol.* 2015;36(2):967-72.
3. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. *International Classification of Diseases for Oncology.* 2013.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiotherapy G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system (vol 114, pg 97, 2007). *Acta Neuropathol.* 2007;114(5):547-.
6. Sneed PK, Gutin PH, Larson DA, Malec MK, Phillips TL, Prados MD, Scharfen CO, Weaver KA, Wara WM. Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):719-27.
7. Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):760-70.
8. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344(2):114-23.
9. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53.

10. Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD, Schabet M, Bamberg M. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol.* 1994;30(2):146-9.
11. Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Reirradiation of recurrent WHO grade III astrocytomas using fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *Strahlenther Onkol.* 2005;181(12):768-73.
12. Wu CX, Lin GS, Lin ZX, Zhang JD, Liu SY, Zhou CF. Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. *World J Surg Oncol.* 2015;13:97.
13. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther.* 2015.
14. Langen KJ, Bartenstein, P. PET- und SPECT-Untersuchungen von Patienten mit zerebralen Gliomen mittels radioaktiv markierter Aminosäuren. 2013.
15. Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, Andronesi O, Rosen B. Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma. *Cancer Res.* 2014;74(17):4622-37.
16. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med.* 2001;42(3):432-45.
17. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Pietsch M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):511-9.
18. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012;108(1):11-27.
19. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):296-307.
20. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky

Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Jr., Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-12.

21. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Anaplastic glioma: current treatment and management. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(6):601-20.

22. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):2601-6.

23. Steffens R, Semrau S, Lahmer G, Putz F, Lettmaier S, Eyupoglu I, Buchfelder M, Fietkau R. Recurrent glioblastoma: who receives tumor specific treatment and how often? *J Neurooncol*. 2016;128(1):85-92.

24. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.

25. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3048-53.

26. Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*. 2005;104(10):2168-73.

27. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiation Oncology G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on

survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.

28. Nabors LB, Fiveash J. Treatment of adults with recurrent malignant glioma. *Expert Rev Neurother.* 2005;5(4):509-14.

29. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, 2nd, Schmidt MH, Huang W, Laws ER, Jr., Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan AE, Berger M, Glioma Outcomes I. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg.* 2003;98(6):1175-81.

30. Mandl ES, Dirven CM, Buis DR, Postma TJ, Vandertop WP. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy. *Surg Neurol.* 2008;69(5):506-9; discussion 9.

31. Muller K, Henke G, Pietschmann S, van Gool S, De Vleeschouwer S, von Bueren AO, Compter I, Friedrich C, Matuschek C, Klautke G, Kortmann RD, Hundsberger T, Baumert BG. Re-irradiation or re-operation followed by dendritic cell vaccination? Comparison of two different salvage strategies for relapsed high-grade gliomas by means of a new prognostic model. *J Neurooncol.* 2015;124(2):325-32.

32. Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. 'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg.* 2008;22(3):452-5.

33. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol.* 2010;67(3):279-83.

34. Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(8):583-92.

35. Azoulay M, Santos F, Souhami L, Panet-Raymond V, Petrecca K, Owen S, Guiot MC, Patyka M, Sabri S, Shenouda G, Abdulkarim B. Comparison of radiation regimens in the treatment of Glioblastoma multiforme: results from a single institution. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):106.

36. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
37. Yip S, Iafrate AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67(1):1-15.
38. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs.* 1997;8(1):92-7.
39. Barazzuol L, Burnet NG, Jena R, Jones B, Jefferies SJ, Kirkby NF. A mathematical model of brain tumour response to radiotherapy and chemotherapy considering radiobiological aspects. *J Theor Biol.* 2010;262(3):553-65.
40. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002;359(9311):1011-8.
41. Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus.* 2006;20(4):E1.
42. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Jr., Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Owens G, Ransohoff J, 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Jr., Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980;303(23):1323-9.
43. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J.* 2018;24(4):180-6.
44. Barendsen GW. Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death. *Int J Radiat Biol.* 1997;71(6):649-55.

45. Bodgi L, Granzotto A, Devic C, Vogin G, Lesne A, Bottollier-Depois JF, Victor JM, Maalouf M, Fares G, Foray N. A single formula to describe radiation-induced protein relocalization: towards a mathematical definition of individual radiosensitivity. *J Theor Biol.* 2013;333:135-45.
46. Bamberg M. Radioonkologie: Grundlagen : mit 42 Tabellen / unter Mitarb. von F. Nüsslin. Bd. 1: Zuckschwerdt; 2009.
47. Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(6):1353-62.
48. Jones B, Sanghera P. Estimation of radiobiologic parameters and equivalent radiation dose of cytotoxic chemotherapy in malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2):441-8.
49. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1350-60.
50. Yang J, Lamond J, Fowler J, Lanciano R, Feng J, Brady L. Effect of fractionation in stereotactic body radiation therapy using the linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):150-6.
51. Yu VY, Nguyen D, Pajonk F, Kupelian P, Kaprealian T, Selch M, Low DA, Sheng K. Incorporating cancer stem cells in radiation therapy treatment response modeling and the implication in glioblastoma multiforme treatment resistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):866-75.
52. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22.
53. Nakagaki H, Brunhart G, Kemper TL, Caveness WF. Monkey brain damage from radiation in the therapeutic range. *J Neurosurg.* 1976;44(1):3-11.
54. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):131-40.

55. Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, Stenning SP, Kirkby NF. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(2):93-103.
56. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1635-42.
57. Nakagawa K, Aoki Y, Fujimaki T, Tago M, Terahara A, Karasawa K, Sakata K, Sasaki Y, Matsutani M, Akanuma A. High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1141-9.
58. Barani IJ, Larson DA. Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Res*. 2015;163:49-73.
59. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, Fischbach AJ, Curran WJ, Jr. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):51-5.
60. Balducci M, Diletto B, Chiesa S, D'Agostino GR, Gambacorta MA, Ferro M, Colosimo C, Maira G, Anile C, Valentini V. Low-dose fractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy for recurrent or progressive glioblastoma: final report of a pilot study. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(4):370-6.
61. Zwirner K, Paulsen F, Schittenhelm J, Borchers C, Skardelly M, Zips D, Eckert F. Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurol Scand*. 2016.
62. Shapiro LQ, Beal K, Goenka A, Karimi S, Iwamoto FM, Yamada Y, Zhang Z, Lassman AB, Abrey LE, Gutin PH. Patterns of failure after concurrent bevacizumab and hypofractionated stereotactic radiation therapy for recurrent high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):636-42.

63. Dincoglan F, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsiz H, Uysal B, Ebruli C, Akin M, Oysul K, Sirin S, Dirican B. Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Tumori*. 2015;101(2):179-84.
64. Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhardt-Cabillic R. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol*. 2009;185(4):235-40.
65. Greenspoon JN, Sharieff W, Hirte H, Overholt A, Devillers R, Gunnarsson T, Whitton A. Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: a prospective cohort study. *Onco Targets Ther*. 2014;7:485-90.
66. Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2014;9:181.
67. Minniti G, Armosini V, Salvati M, Lanzetta G, Caporello P, Mei M, Osti MF, Maurizi RE. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011;103(3):683-91.
68. Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DA. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(2):71-81.
69. Bucci MK, Bevan A, Roach M, 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):117-34.
70. Paulsson AK, McMullen KP, Peiffer AM, Hinson WH, Kearns WT, Johnson AJ, Lesser GJ, Ellis TL, Tatter SB, Debinski W, Shaw EG, Chan MD. Limited margins using modern radiotherapy techniques does not increase marginal failure rate of glioblastoma. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(2):177-81.
71. Alheit H, Dornfeld S, Dawel M, Alheit M, Henzel B, Steckler K, Blank H, Geyer P. Patient position reproducibility in fractionated stereotactically guided conformal radiotherapy using the BrainLab mask system. *Strahlenther Onkol*. 2001;177(5):264-8.

72. Baumert BG, Egli P, Studer S, Dehing C, Davis JB. Repositioning accuracy of fractionated stereotactic irradiation: assessment of isocentre alignment for different dental fixations by using sequential CT scanning. *Radiother Oncol.* 2005;74(1):61-6.
73. Karger CP, Jakel O, Debus J, Kuhn S, Hartmann GH. Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(5):1493-504.
74. Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, Huber P, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2005;74(2):167-71.
75. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv.* 2004;4(5):273-84.
76. Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, Brada M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(2):393-8.
77. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
78. Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):1013-20.
79. Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol.* 2000;10(3):200-9.
80. Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(3):300-5.
81. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougatf N, Fleischmann DF, Grun A, Kramer A, Rodel C, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J. Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for

glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DTKK/ROG analysis. *Radiother Oncol.* 2018;127(1):121-7.

82. Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rodel CM, Eckert F, Paulsen F, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Kessel KA. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med.* 2018;7(5):1742-9.

83. Kaul D, Florange J, Badakhshi H, Grun A, Ghadjar P, Exner S, Budach V. Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2016;11:70.

84. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8863-9.

85. Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol.* 2013;52(1):147-52.

86. Henke G, Paulsen F, Steinbach JP, Ganswindt U, Isijanov H, Kortmann RD, Bamberg M, Belka C. Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(2):113-9.

87. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, Geisler J, la Fougere C, Ertl L, Linn J, Siefert A, Belka C. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):67-76.

88. Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, la Fougere C, Ertl L, Linn J, Herrlinger U, Belka C, Niyazi M. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol.* 2014;117(2):337-45.

89. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated

stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):156-63.

90. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011;103(2):317-24.

91. Osman MA. Phase II trial of temozolomide and reirradiation using conformal 3D-radiotherapy in recurrent brain gliomas. *Ann Transl Med.* 2014;2(5):44.

92. Wick W, Fricke H, Junge K, Kobayakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, von Deimling A, Pichler J, Vetlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE. A phase II, randomized, study of weekly APG101+reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6304-13.

93. Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann DF, Lenski M, Abenhardt W, Giese A, Tonn JC, Belka C, Kreth FW, Niyazi M. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2016;130(3):591-9.

94. Magnuson W, Ian Robins H, Mohindra P, Howard S. Large volume reirradiation as salvage therapy for glioblastoma after progression on bevacizumab. *J Neurooncol.* 2014;117(1):133-9.

95. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fink KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat J, Idbah A, Kirson ED, Weinberg U, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2535-43.

96. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.

97. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002;359(9303):341-5.

98. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145-9.
99. U.S. National Library of Medicine. 2018 [cited 2018 17.07.2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=radiation&type=Intr&cond=recurrent+Glioblastoma&draw=14&rank=62#rowId61>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vera Pudlitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Stereotaktische Re-Bestrahlung von Rezidiven hochgradig maligner Hirntumore. Eine Zentrumsanalyse der Charité Berlin.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Arne Grün, der den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit inspirierend, beratend und unterstützend begleitet hat und mir dabei stets ein offener und angenehmer Gesprächspartner war.

Herzlich danken möchte ich auch meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Böhmer für die freundliche, anregende und konstruktive Betreuung über den Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch meinem Mann Florian für sein Interesse an meiner Arbeit und die vielen intensiven Gespräche darüber sowie für die Motivation und die Unterstützung von Beginn an.