

Aus der

Universitätsklinik für Neurochirurgie

Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie

**Einfluss der Radio- und Chemotherapie auf das
Überleben bei Patienten
mit WHO-Grad 2 und 3 – Gliomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Harder, Tatjana Domenique, geb. Meyer

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Skardelly

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Machetanz

Tag der Disputation: 16.04.2025

Für meine Herzensmenschen - Dario, Felix und Alva

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 4 -
Abbildungsverzeichnis	- 8 -
Tabellenverzeichnis	- 10 -
Abkürzungsverzeichnis	- 12 -
1 Einleitung	- 14 -
1.1 Einteilung und Definition der Gliome	- 14 -
1.2 Epidemiologie der Gliome	- 17 -
1.3 Symptome und Diagnostik von Lower Grade Gliomen	- 18 -
1.3.1 Bildgebende Diagnostik	- 19 -
1.3.2 Erstellung der neuropathologischen Diagnose	- 19 -
1.4 Molekulardiagnostik der Gliome	- 22 -
1.4.1 Mutationen der Isocitratdehydrogenasen.....	- 22 -
1.4.2 Codeletion 1p/19q (Verlust der Heterozygotie 1p/19q).....	- 23 -
1.4.3 Mutationen des <i>ATRX-Gens</i> , der TERT-Promotor-Region und des Tumorproteins 53	- 24 -
1.5 Therapieverfahren für Lower Grade Gliome	- 26 -
1.5.1 Operation	- 29 -
1.5.2 Adjuvante Chemotherapie.....	- 32 -
1.5.3 Adjuvante Radiotherapie.....	- 33 -
1.5.4 Adjuvante kombinierte Radiochemotherapie	- 34 -
1.6 Prognose	- 35 -
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation	- 39 -

2	Material und Methoden	- 41 -
2.1	Studiendesign	- 41 -
2.2	Patientenkollektiv	- 42 -
2.3	Methodik	- 44 -
2.3.1	Datenerhebung aus den Patientenakten.....	- 44 -
2.3.2	Verwendete Software	- 47 -
2.3.3	Statistische Methoden	- 48 -
3	Ergebnisse	- 49 -
3.1	Patientencharakteristika	- 49 -
3.2	Tumorcharakteristika	- 50 -
3.3	Therapiecharakteristika	- 54 -
3.4	Gesamtüberleben bei Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007) und nach Prognosegruppe (2016).....	- 56 -
3.5	Progressionsfreies Überleben bei Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007) und nach Prognosegruppe (2016).....	- 60 -
3.6	Analyse des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Therapie, Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007)	- 66 -
3.7	Analyse der Überlebenszeiten, Einteilung der Gliome nach Prognosegruppen (2016)	- 68 -
3.7.1	Oligodendrogliome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 69 -
3.7.2	Astrozytome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 70 -

3.7.3	IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 72 -
3.8	Analyse der adjuvanten Therapieverfahren	- 73 -
3.8.1	Chemotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 73 -
3.8.2	Radiotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 77 -
3.8.3	Kombinierte Radiochemotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 80 -
3.9	Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben	- 83 -
3.10	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	- 85 -
4	Diskussion	- 87 -
4.1	Übersicht über Studiendesign und Zielsetzung der Studie.....	- 87 -
4.2	Diskussion der Patienten- und Tumorcharakteristika	- 88 -
4.3	Veränderungen des Patientenkollektivs durch Neueinteilung in die Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016.....	- 89 -
4.4	Veränderungen des Gesamtüberlebens der histopathologischen Subkollektive durch Neueinteilung in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016	- 90 -
4.5	Veränderungen des progressionsfreien Überlebens der histopathologischen Subkollektive durch Neueinteilung in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016	- 92 -
4.6	Auswirkungen der Neuklassifizierung der Prognosegruppen hinsichtlich der therapeutischen Subgruppen	- 94 -
4.6.1	Oligodendrogliome (2016).....	- 94 -
4.6.2	Astrozytome (2016) und IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016).....	- 95 -

4.7	Prognostische Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen – uni- und multivariate Analysen	- 98 -
4.8	Lebensqualität nach postoperativer adjuvanter Therapie.....	- 100 -
4.9	Limitationen der vorliegenden Studie	- 101 -
4.10	Schlussfolgerungen	- 102 -
5	Zusammenfassung.....	- 105 -
6	Literaturverzeichnis	- 107 -
7	Erklärungen zum Eigenanteil.....	- 116 -
8	Danksagung.....	- 117 -

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Pathophysiologie der Gliome des zentralen Nervensystems: Entstehungsweg der Tumoren über genetische Mutationen, nach Taal, Bromberg and Van Den Bent, 2015- 14 -
- Abbildung 2 Diagnostik von Gliomen nach Gewebesicherung gemäß WHO-Klassifikation 2016 anhand Histopathologie und Molekulargenetik nach Louis et al., 2016 - 20 -
- Abbildung 3 Patientenkollektiv zur Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien (Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierte Radiochemotherapie) auf das Überleben von Patienten mit Lower Grade Gliomen - 43 -
- Abbildung 4 Verteilung der Tumorentitäten, welche nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifizierung 2007 eingeteilt wurden, auf die neuen Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 - 53 -
- Abbildung 5 Gesamtüberleben der Patienten mit Gliomen: Untersuchung des Patientenkollektivs nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 - 56 -
- Abbildung 6 Gesamtüberleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016..... - 57 -
- Abbildung 7 Gesamtüberleben der Lower Grade Gliome: Vergleich der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) mit den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) - 58 -
- Abbildung 8 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 - 61 -
- Abbildung 9 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016..... - 62 -
- Abbildung 10 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Vergleich der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) mit den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) - 63 -
- Abbildung 11 Verteilung der adjuvanten Therapieverfahren auf die Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 - 68 -

Abbildung 12 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 74 -
Abbildung 13 Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 75 -
Abbildung 14 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 77 -
Abbildung 15 Gesamtüberleben nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 78 -
Abbildung 16 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 80 -
Abbildung 17 Gesamtüberleben nach postoperativer adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 81 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Medianes Überleben von Patienten mit malignen Gliomen von 2001 bis 2019 analysiert nach histopathologischen Gesichtspunkten ohne Berücksichtigung der molekularen Marker, nach Ostrom et al., 2023	- 17 -
Tabelle 2 Gegenüberstellung der Therapieverfahren für Gliome gemäß der Leitlinien 2014 und 2021 (Weller <i>et al.</i> , 2014; Wick <i>et al.</i> , 2021).	- 28 -
Tabelle 3 Vergleich des medianen progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach postoperativer adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid für Lower Grade Gliome, welche nach histopathologischer Untersuchung und nach molekularen Markern eingeteilt wurden, nach Wahl et al., 2016.....	- 37 -
Tabelle 4 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Kodierungssystem für unerwünschte Ereignisse in der Medizin.....	- 46 -
Tabelle 5 Patientencharakteristika: Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen	- 49 -
Tabelle 6 Tumorcharakteristika: Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen	- 50 -
Tabelle 7 Therapiecharakteristika dieser Studie zur Untersuchung des Einflusses von adjuvanter Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierter Radiochemotherapie auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen	- 55 -
Tabelle 8 Analyse des Gesamtüberlebens der Lower Grade Gliome: Vergleich der Überlebenszeiten nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 mit der Einteilung in Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016.....	- 59 -
Tabelle 9 Analyse des progressionsfreien Überlebens der Lower Grade Gliome: Vergleich der Überlebenszeiten nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 mit der Einteilung in Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016.....	- 64 -
Tabelle 10 Analyse Gesamtüberleben Lower Grade Gliome nach adjuvanter Therapie bei Einteilung nach histopathologischer Erstdiagnose nach WHO-Klassifikation 2007	- 67 -

Tabelle 11 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Prognosegruppe Oligodendrogliome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren.....	- 69 -
Tabelle 12 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Prognosegruppe der Astrozytome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren	- 71 -
Tabelle 13 Analyse des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens: Prognosegruppe IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren ..	- 72 -
Tabelle 14 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO- Klassifikation 2016	- 76 -
Tabelle 15 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO- Klassifikation 2016	- 79 -
Tabelle 16 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016	- 82 -
Tabelle 17 Univariate Analyse: Prognostische Faktoren im Bereich der Patienten- Tumor- und Therapiecharakteristika und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen.....	- 84 -
Tabelle 18 Multivariate Analyse mittels Cox-Regressions-Modell für den Einfluss der Patienten- Tumor- und Therapiecharakteristika auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen unter Einbeziehung der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016.....	- 85 -

Abkürzungsverzeichnis

ALT	=	englisch: Alternative Lengthening of Telomeres (veränderte Länge der Telomere)
ATRX	=	Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked
AZ	=	Astrozytom
CT	=	Chemotherapie
CTCAE	=	englisch: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien und Merkmale unerwünschter Ereignisse in der Medizin)
ED	=	Erstdiagnose
FLAIR	=	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
GBM	=	Glioblastom
IDH	=	Isocitratdehydrogenase
IDH-mut.	=	Isocitratdehydrogenase-mutiert
IDH-WT	=	Isocitratdehydrogenase-Wildtyp
KI	=	Konfidenzintervall
LGG	=	Lower Grade Gliome
LOH	=	englisch: loss of heterozygosity (Verlust der Heterozygotie)
MGMT	=	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MW	=	Mittelwert
NADP	=	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NOS	=	englisch: not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert)

n.r.	=	englisch: not reached (nicht erreicht)
OAZ	=	Oligoastrozytom
OG	=	Oligodendrogliom
OP	=	Operation
OS	=	englisch: overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	=	englisch: progressionfree survival (progressionsfreies Überleben)
PG	=	Prognosegruppe
SD	=	englisch: standard deviation (Standardabweichung)
SF	=	Standardfehler
TERRA	=	englisch: Telomeric repeat-containing RNA (ein nicht codierendes Transkript von sich wiederholenden RNA-Abschnitten)
TERT	=	Telomerase Reverse Transkriptase
TP53	=	Tumorprotein 53
TMZ	=	Temozolomid
RTV	=	Residuelles Tumolvolumen
WHO	=	englisch: World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen
ZNS	=	Zentrales Nervensystem

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Einteilung und Definition der Gliome

Gliome sind Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), die aus neuroepitheliale Gewebe entstehen und hauptsächlich im Gehirn auftreten (Forst *et al.*, 2014). Sie bilden sich aus Astrozyten, Oligodendrozyten oder neuronalen Gliazellen und wurden dementsprechend als Astrozytome (AZ), Oligodendrogliome (OG), Oligoastrozytome (OAZ) oder glioneurale Tumoren bezeichnet (Louis *et al.*, 2007; Forst *et al.*, 2014; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

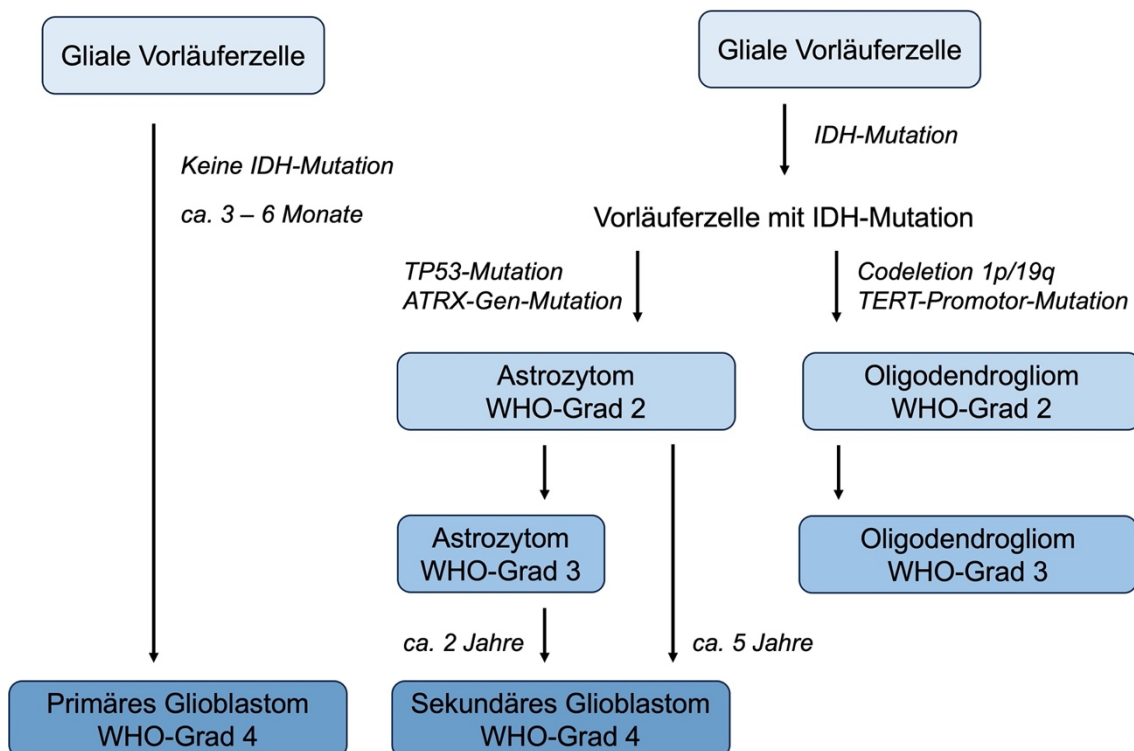


Abbildung 1 Pathophysiologie der Gliome des zentralen Nervensystems: Entstehungsweg der Tumoren über genetische Mutationen, nach Taal, Bromberg and Van Den Bent, 2015

IDH = Isocitratdehydrogenase, TP53 = Tumorprotein 53, ATRX = Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked, TERT = Telomerase Reverse Transkriptase, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

In der Pathophysiologie der Gliome treten unterschiedliche Genmutationen auf. Dadurch können die glialen Vorläuferzellen entweder über einen längeren Zeitraum zum Astrozytom oder Oligodendrogliom WHO-Grad 2 oder 3 (englisch: World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen) transformieren oder innerhalb von drei bis sechs Monaten direkt zum primären Glioblastom WHO-Grad 4 entarten. Zusätzlich können sich aus Astrozytomen WHO-Grad 2 oder 3 auch sekundäre Glioblastome entwickeln (Taal, Bromberg and van den Bent, 2015). Siehe hierzu Abbildung 1.

Die Therapie gestaltet sich aufgrund des invasiven Wachstums der Tumoren im Gehirn von meist erwachsenen Patienten schwierig. Eine komplette chirurgische Resektion ist nur selten möglich. Aus diesem Grund müssen oftmals zusätzlich zur Operation - abhängig von Tumorart und WHO-Gradierung - systemische Chemotherapie (CT), Radiotherapie (RT) oder kombinierte Radiochemotherapie (RCT) angewandt werden (van den Bent, 2014; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

Bei nahezu allen Patienten führen Gliome zu neurologischen Symptomen und zum vorzeitigen Tod (Buckner *et al.*, 2016). Während bei Tumoren WHO-Grad 1 meist durch alleinige chirurgische Resektion ein kurativer Ansatz verfolgt werden kann, werden Tumoren ab WHO-Grad 2 durch ihr infiltratives Wachstum unheilbar (Louis *et al.*, 2007).

Gliome WHO-Grad 2 und 3 präsentieren sich dabei mit einem schleichenden Verlauf und einem längeren Gesamtüberleben als höhergradige Tumoren (Forst *et al.*, 2014; Miller and Wen, 2016). Glioblastome WHO-Grad 4 als häufigste hirneigene Tumoren weisen einen raschen und tödlichen Verlauf auf (Ohgaki and Kleihues, 2013).

In den letzten Jahren wurden mehrere Aktualisierungen der WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren vorgenommen, welche die Tumoren in Malignitätsgrad und Entität einordnet.

In der 4. Edition der WHO-Klassifikation 2007 wurden Gliome gemäß ihrer Histopathologie in vier Grade eingeteilt (Louis *et al.*, 2007):

- WHO-Grad 1: niedrigster Grad, kaum Proliferation
- WHO-Grad 2: diffus, infiltratives Wachstum, nukleare Atypie
- WHO-Grad 3: anaplastisch, nukleare Polymorphie, stark erhöhte mitotische Aktivität
- WHO-Grad 4: höchster Grad, Nekrose, mikrovaskuläre Proliferation

2016 wurde die 4. Edition der WHO-Klassifikation 2007 aktualisiert. Seitdem beschreibt der Begriff Lower Grade Gliome (LGG) nun die bisherigen Gliome WHO-Grad 2 und 3 (Louis *et al.*, 2016), welche nun durch eine Kombination von molekulargenetischen und histopathologischen Faktoren definiert werden (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Louis *et al.*, 2016).

Diese aktualisierte Version von 2016 schafft neue Tumorentitäten, die unabhängig von ihrer Histologie einen ähnlichen klinischen und prognostischen Verlauf zeigen (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015). Dies geschieht durch die Einbeziehung der molekulargenetischen Marker (Codeletion 1p/19q, Mutationen in den Isocitratdehydrogenasen (IDH) 1 und 2, dem *ATRX-Gen* (Auslöser des Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked) und dem Tumorprotein 53 (TP53)) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

Zusätzlich sollte die Diagnose Oligoastrozytom nur noch dann gestellt werden, wenn keine molekularen Marker vorhanden sind, um den Tumor eindeutig einer anderen Entität zuzuordnen (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Louis *et al.*, 2016). Der Tumor wird dann als NOS (englisch: not otherwise specified, nicht anderweitig spezifiziert) bezeichnet, da die Diagnose lediglich auf histologischen Merkmalen beruht. Auf molekularer Ebene können die Oligoastrozytome im Regelfall als Astrozytome oder Oligodendrogliome eindeutig spezifiziert werden (Sahm *et al.*, 2014; Louis *et al.*, 2016).

In der 5. Edition der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2021 werden Gliome nun noch spezifischer durch ihre molekularen Marker in Kombination mit der Histopathologie diagnostiziert und benannt.

Auch die Gradierung wurde an die einzelnen Tumorsubtypen angepasst und kann nun unabhängig von histopathologischen Punkten getroffen werden, wenn die entsprechenden molekularen Marker vorliegen (Louis *et al.*, 2021).

1.2 Epidemiologie der Gliome

In den USA lag die Inzidenz für das Auftreten eines Hirn- oder ZNS-Tumors in den Jahren 2016 – 2020 bei 25 pro 100.000 Einwohner (28% davon maligne Tumoren). Die Mehrheit an primär malignen Tumoren machten hierbei mit 77 – 80% die Gliome aus. Der häufigste maligne Hirntumor war dabei das Glioblastom, es machte 14,2% aller Tumoren und 50,9% aller malignen Tumoren aus. 2019 erhielten 141.446 Personen in den USA die Diagnose eines Hirn- bzw. ZNS-Tumors. Hiervon waren 24.688 Glioblastome und 55.343 Lower Grade Gliome (Ostrom *et al.*, 2023).

In Tabelle 1 wird das mediane Überleben von Patienten mit malignen Gliomen dargestellt, welches von 2001 bis 2019 nach histopathologischen Gesichtspunkten analysiert wurde, jedoch ohne Berücksichtigung der molekularen Marker.

Tabelle 1 Medianes Überleben von Patienten mit malignen Gliomen von 2001 bis 2019 analysiert nach histopathologischen Gesichtspunkten ohne Berücksichtigung der molekularen Marker, nach Ostrom *et al.*, 2023

KI = Konfidenzintervall obere und untere 95%, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tumorentität	Medianes Überleben (Monate) (KI 95%)
Astrozytom WHO-Grad 2	63 (60 – 66)
Astrozytom WHO-Grad 3	21 (20 – 21)
Glioblastom WHO-Grad 4	8 (8-9)
Oligodendrogliom WHO-Grad 2	205 (196 – 209)
Oligodendrogliom WHO-Grad 3	108 (101 – 116)

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem malignen Hirntumor lag bei 35,7% und sank mit zunehmendem Alter – so betrug sie bei Patienten ab 40 Jahren nur noch 21,1%. Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate wiesen Patienten mit Glioblastomen auf; hier lag sie bei 6,1%. Mit lediglich 8 Monaten wiesen Glioblastome auch die geringste mediane Überlebensdauer auf, während diffuse Oligodendrogliome eine mediane Überlebenszeit von 205 Monaten (17 Jahren) hatten (Ostrom *et al.*, 2023).

Obwohl Frauen insgesamt häufiger (Inzidenz 27,9 / 100.000) als Männer (Inzidenz 21,6 / 100.000) an einem primären Hirntumor erkrankten, zeigten Männer eine höhere Inzidenz an malignen Hirntumoren, insbesondere an Glioblastomen (Ostrom *et al.*, 2023).

Das mediane Erkrankungsalter für Patienten mit Astrozytomen lag bei 45 – 52 Jahren, für Oligodendrogliome bei 44 – 49 Jahren. Glioblastome hingegen betrafen eher ältere Patienten mit einem medianen Alter von 66 Jahren (Ostrom *et al.*, 2023).

1.3 Symptome und Diagnostik von Lower Grade Gliomen

Aufgrund ihres langsamen Wachstums bleiben Lower Grade Gliome teilweise über mehrere Jahre asymptomatisch. 80% der Patienten zeigen als Erstsymptom einen epileptischen Anfall, aufgrund dessen die weiterführende Diagnostik initiiert wird (Pignatti *et al.*, 2002).

Symptome entwickeln sich durch das infiltrative Wachstum und den daraus folgenden Untergang von Neuronen. Auch der steigende intrakranielle Druck durch Tumormasse und Ödembildung führt zu einem höheren lokalen Gewebedruck und zur Gefäßobstruktion. Dadurch werden entsprechende Symptome wie Kopfschmerzen, Wesensveränderungen und Abgeschlagenheit verursacht (Pouratian *et al.*, 2007).

1.3.1 Bildgebende Diagnostik

Der Goldstandard der bildgebenden Diagnostik aller Hirntumoren ist die Magnetresonanztomographie (MRT) (Forst *et al.*, 2014).

Die Lower Grade Gliome zeigen sich hierbei in der Regel mit einer geringen Intensität in T1-gewichteten und mit einer Hyperintensität in T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen (englisch: fluid attenuated inversion recovery) (Forst *et al.*, 2014).

Zum T2-Flair-Mismatch kommt es bei Astrozytomen. Dieser ist hochspezifisch für diese Subgruppe: Astrozytome weisen in T2-gewichteten Bildern ein hyperintenses Signal auf, während sich in T2-FLAIR-gewichteten Bildern häufig ein hypointenses Signal zeigt (Slaghour *et al.*, 2022).

Eine Kontrastmittelanreicherung zeigt sich bei Lower Grade Gliomen in der Regel nicht. Sollte sie dennoch auftreten, so spricht dies bereits für einen malignen Progress (Larsen, Hoggard and McKevitt, 2018).

1.3.2 Erstellung der neuropathologischen Diagnose

Nach der Entnahme von Tumorgewebe mittels Biopsie oder chirurgischer Tumoresektion kann die exakte neuropathologische Diagnose erstellt werden (Pouratian *et al.*, 2007). Der genaue Ablauf für die Diagnostik eines Glioms gemäß der WHO-Klassifikation 2016 kann in Abbildung 2 nachverfolgt werden. Die Ergebnisse der Molekularpathologie werden dabei im Zweifelsfall vor denen der Histopathologie gewertet (Louis *et al.*, 2016; Schulz-Schaeffer, 2017).

Für die Erstellung der Diagnose erfolgt zuerst die histologische Zuordnung und die Gradierung des Tumors anhand der Malignitätskriterien (Karsy *et al.*, 2017):

- Kernpleomorphien
- mitotische Aktivität
- mikrovaskuläre Proliferation und Nekrosen

Anschließend werden die entsprechenden molekulargenetischen Parameter bestimmt (Schulz-Schaeffer, 2017).

Zunächst erfolgt die Bestimmung des IDH-Status. Anschließend wird das Gewebe auf eine Codeletion der Chromosomen 1p und 19q (englisch: loss of heterozygosity (LOH 1p/19q), Verlust der Heterozygotie) geprüft. Sollte diese Codeletion nicht vorliegen, so wird zusätzlich noch der *ATRX-Gen*-Status und eine mögliche Mutation des Tumorphosphoproteins 53 geprüft (Louis *et al.*, 2016).

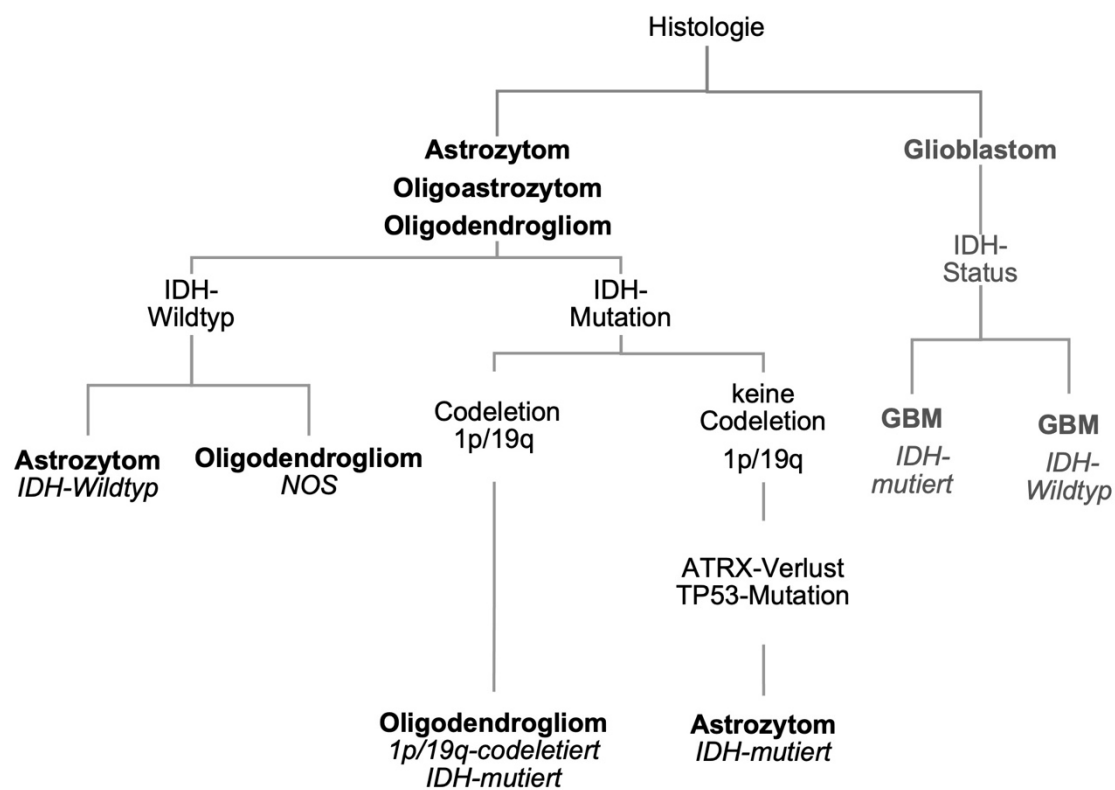


Abbildung 2 Diagnostik von Gliomen nach Gewebesicherung gemäß WHO-Klassifikation 2016 anhand Histopathologie und Molekulargenetik nach Louis *et al.*, 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, ATRX = Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked, GBM = Glioblastom, NOS = not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert)

Bei fehlender oder unvollständiger molekulargenetischer Testung wird das Gliom als „Not Otherwise Specified“ (NOS) eingestuft (Louis *et al.*, 2016; Rogers *et al.*, 2018).

Somit können Astrozytome nun in die Untergruppen „IDH-mutiert“, „IDH-Wildtyp“ und „NOS“ eingeteilt werden. Ähnlich wird bei den Oligodendrogliomen verfahren, hier gibt es die Untergruppen „IDH-mutiert und LOH 1p/19q“ und „NOS“ (Louis *et al.*, 2016).

Die Diagnose des Oligoastrozytoms sollte, soweit molekulargenetische Untersuchungen möglich sind, nicht mehr gestellt werden. Tumoren mit einem unklaren oder gemischten histopathologischen Bild können nun durch die Molekulardiagnostik spezifisch dem Astrozytom oder dem Oligodendrogliom zugeordnet werden (Louis *et al.*, 2016; Schulz-Schaeffer, 2017; Rogers *et al.*, 2018). Lediglich bei fehlenden molekulargenetischen Untersuchungen kann in Analogie zu den Astrozytomen und Oligodendrogliomen bei histopathologischem Mischbild die Diagnose Oligoastrozytom „NOS“ gestellt werden.

Durch diese Überarbeitungen können Gliome WHO-Grad 2 und 3 nun nach der WHO-Klassifikation 2016 in Prognosegruppen mit ähnlicher Histologie und identischer Molekulargenetik eingeteilt werden. Diese Prognosegruppen wiederum zeigen einen vergleichbareren Progress, eine einheitlichere Prognose und ein ähnlicheres Therapieansprechen (Aldape *et al.*, 2016; Louis *et al.*, 2016; Schulz-Schaeffer, 2017; Tom *et al.*, 2019).

Im Folgenden werden Gliome, welche nach der WHO-Klassifikation 2007 diagnostiziert wurden als Astrozytome (2007), Oligodendrogliome (2007) oder Oligoastrozytome (2007) bezeichnet. Gliome, welche gemäß WHO-Klassifikation 2016 in Prognosegruppen eingeteilt werden, werden als Astrozytome (2016), Oligodendrogliome (2016) und IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) benannt.

1.4 Molekulardiagnostik der Gliome

Als wichtige molekulare Marker zur Diagnosefindung der Lower Grade Gliome wurden Mutationen der Isocitratdehydrogenasen 1 und 2 (IDH), des Tumorproteins 53 (TP53), des *ATRX-Gens* und die Codeletion der Chromosomenarme 1p und 19q (Codeletion 1p/19q) identifiziert (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

1.4.1 Mutationen der Isocitratdehydrogenasen

Die Gruppe der Isocitratdehydrogenasen (IDH) umfasst mehrere Enzyme, unter anderem die IDH1 des Cytosols und die mitochondriale IDH2. Diese Enzyme fördern die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat unter Reduktion von NADP⁺ (oxidierte Form des Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) zu NADPH (reduzierte Form des NADP⁺) (Balss *et al.*, 2008; Hartmann *et al.*, 2009; Yan *et al.*, 2009).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Mutationen der IDH (häufiger IDH1, seltener IDH2) vor allem in diffusen und anaplastischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen WHO-Grad 2 und 3 (2007) vorhanden sind (Balss *et al.*, 2008; Hartmann *et al.*, 2009; Ichimura *et al.*, 2009; Watanabe *et al.*, 2009; Yan *et al.*, 2009). Mutationen der IDH2 sind dabei vor allem mit oligodendroglialen Tumoren assoziiert (Hartmann *et al.*, 2009).

Im Falle einer Mutation der IDH, welche sehr früh in der Entstehung des Tumors auftritt (Hartmann *et al.*, 2009), findet bei der IDH1 ein Austausch der Aminosäure Arginin an Position 132 statt. In der Mehrheit der Fälle geschieht dies durch Histidin, seltener durch Cystein, Glycin, Leucin, Serin und Valin (Balss *et al.*, 2008; Yan *et al.*, 2009; Thon *et al.*, 2012). Bei der selteneren Mutation der IDH2 zeigt sich an Position 172 der Austausch von Arginin durch Glycin, Lysin und Methionin (Yan *et al.*, 2009).

Durch die Identifikation der IDH-Mutation bietet sich ein Marker zur Bestimmung der einzelnen Subtypen der Gliome, die histologisch bis dato nicht immer sicher diagnostizierbar waren. Gleichzeitig kann die IDH-Mutation auch als Prognosemarker für histologisch ähnliche Tumoren verwendet werden (Aldape *et al.*, 2016).

Rogers *et al.* haben gezeigt, dass es bezüglich des Überlebens keinen Unterschied macht, ob ein Gliom bei identischem IDH-Status als WHO-Grad 2 oder 3 eingestuft wird (Rogers *et al.*, 2018). Eine fehlende IDH-Mutation erwies sich bei WHO-Grad 2 und 3 Tumoren in mehreren Studien als prognostisch ungünstiger Faktor. Diese Gliome zeigen einen dem primären IDH-Wildtyp-Glioblastom ähnlichen Verlauf und ein verringertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Gliomen mit IDH-Mutation (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Schulz-Schaeffer, 2017). Analog dazu wurde nachgewiesen, dass Patienten mit anaplastischen Astrozytomen (2007) und Glioblastomen (2007) signifikant länger überleben, wenn der Tumor eine IDH-Mutation aufweist (Yan *et al.*, 2009).

1.4.2 Codeletion 1p/19q (Verlust der Heterozygotie 1p/19q)

Bei einer kombinierten Deletion des kurzen Armes des Chromosoms 1 (1p) und des langen Armes des Chromosoms 19 (19q) kommt es zu einem Verlust der Heterozygotie 1p/19q. Diese wird in der Mehrheit der Fälle durch eine unbalancierte Translokation $t(1;19)(q10;p10)$ verursacht (Jenkins *et al.*, 2006). Eine Codeletion 1p/19q tritt immer in Zusammenhang mit einer IDH-Mutation und einer TERT-Promotor-Mutation (Telomerase Reverse Transkriptase) bei Tumoren mit oligodendroglialer Komponente auf (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

In der WHO-Klassifikation 2016 wurde deswegen die Diagnose eines Oligodendroglioms durch die Kombination einer IDH-Mutation mit einer Codeletion 1p/19q definiert (Louis *et al.*, 2016).

Durch die Codeletion 1p/19q wird der Tumor anfälliger für DNA-schädigende Therapien und spricht daher besser auf adjuvante Verfahren wie Chemotherapie (Cairncross *et al.*, 1998; Figarella-Branger *et al.*, 2012; Van Den Bent, *et al.*, 2016) und Bestrahlung an (Jenkins *et al.*, 2006; Cairncross *et al.*, 2013).

Dadurch ergibt sich ein positiver Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit Oligodendrogliomen (Jenkins *et al.*, 2006), weswegen mittlerweile eine postoperative adjuvante Therapie mittels kombinierter Radiochemotherapie mit PCV (Procarbazin, CCNU/Lomustin und Vincristin) für diese Patienten empfohlen wird (van den Bent *et al.*, 2017).

1.4.3 Mutationen des *ATRX*-Gens, der TERT-Promotor-Region und des Tumorproteins 53

Weitere molekulare Marker, die bei Lower Grade Gliomen zur Diagnostik verwendet werden können, sind Mutationen des *ATRX*-Gens und des Tumorproteins 53 (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Louis *et al.*, 2016). Auch eine Mutation der TERT-Promotor-Region tritt häufig bei Gliomen auf (Killela *et al.*, 2014).

Das *ATRX*-Gen wurde als Auslöser des namensgebenden Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked (*ATRX*-Syndrom) identifiziert; eine X-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit, welche vor allem bei männlichen Individuen unter anderem zu Entwicklungsverzögerungen, mentaler Retardierung, Muskelhypotonie, unterschiedlichen Formen von Anämie und Fehlbildungen im Urogenitalbereich führen kann. (Dikow *et al.*, 2010; Haase *et al.*, 2018).

Im Falle einer Mutation oder eines Verlustes des *ATRX*-Gens kommt es zur Expression von TERRA (Telomeric repeat-containing RNA, ein nicht codierendes Transkript von sich wiederholenden RNA-Abschnitten) und dadurch zu einer veränderten Länge der Telomere (Alternative Lengthening of Telomeres (ALT)) (Heaphy *et al.*, 2011; Haase *et al.*, 2018).

ALT wiederum wird assoziiert mit Mikrosatelliteninstabilität und Instabilität des Genoms (Koschmann *et al.*, 2016; Haase *et al.*, 2018) und hat somit offenbar einen großen Einfluss auf die Tumorgenese.

Ein *ATRX-Gen*-Verlust ist meist mit einer IDH-Mutation und intakten 1p/19q-Chromosomen assoziiert (Liu *et al.*, 2012; Ebrahimi *et al.*, 2016; Rogers *et al.*, 2018). Er findet sich somit häufig bei Astrozytomen (71%) und sekundären Glioblastomen (57%) (Jiao *et al.*, 2012).

Auch Mutationen des Tumorsuppressorproteins TP53 sind mit einer IDH-Mutation und einer fehlenden Codeletion 1p/19q assoziiert (Liu *et al.*, 2012). Somit kommen sie bei bis zu 94% der Astrozytome und auch bei daraus entstehenden sekundären Glioblastomen vor (Gil-Benso *et al.*, 2007; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

Die Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) ist eine Untereinheit der Telomerase und verhindert die Induktion der Apoptose einer Zelle durch eine erneute Verlängerung der Telomere (Killela *et al.*, 2013). Punktmutationen der TERT-Promotor-Region sorgen für eine vermehrte, unkontrollierte Expression und Verlängerung von Telomeren und verhindern somit dauerhaft den Zelltod. Davon profitieren insbesondere Tumoren, die aus Zellen entstehen, die sich nicht ständig selbst erneuern können wie unter anderem Neuronen und Gliazellen (Killela *et al.*, 2013, 2014).

Während TERT-Promotor-Mutationen bei Lower Grade Gliomen hauptsächlich bei Oligodendrogliomen vorkommen und mit IDH-Mutation und Codeletion 1p/19q assoziiert sind, treten *ATRX-Gen*-Verluste und TP53-Akkumulationen größtenteils bei Astrozytomen auf (Eckel-Passow *et al.*, 2015; Karsy *et al.*, 2017). Zusätzlich weisen auch primäre IDH-Wildtyp-Glioblastome in 80% der Fälle eine TERT-Promotor-Mutation auf (Killela *et al.*, 2013).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass Astrozytome (2016) am häufigsten einen *ATRX-Gen*-Verlust und eine TP53-Mutation aufweisen, während Oligodendrogliome (2016) größtenteils eine TERT-Promotor-Mutation haben.

Bei den Glioblastomen haben die primären IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) ebenfalls häufig eine TERT-Promotor-Mutation, während sekundäre Glioblastome – wie die Lower Grade Gliome, aus denen sie entstehen – eher einen *ATRX-Gen*-Verlust und eine TP53-Mutation zeigen.

1.5 Therapieverfahren für Lower Grade Gliome

Zur Therapie der Lower Grade Gliome stehen gemäß der aktuellen Leitlinie (Wick *et al.*, 2021), die bis zum 31.03.2025 gültig ist, je nach Subtyp, Symptomatik, Progredienz, Lage und WHO-Gradierung verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. In der vorherigen Version der Leitlinie von 2014 (Weller *et al.*, 2014), die bis zum 31.12.2017 und somit im Zeitraum der Datenerfassung dieser Studie gültig war, wurde die Behandlung der Tumoren primär an ihre WHO-Gradierung angepasst und nicht an den molekularen Status, wie es nun der Fall ist.

Die erste Option ist das „watch and wait“ bzw. „watchful waiting“. Hierbei wird der Tumor - nach vorheriger Biopsie oder chirurgischer Resektion - in regelmäßigen Abständen bildmorphologisch untersucht und hinsichtlich seiner Größenprogredienz beobachtet. Gemäß der Leitlinie 2014 wurde dieses Verfahren nur bei nicht progredienten, asymptomatischen Gliomen WHO-Grad 2 (2007), welche kleiner als 4-5 cm waren, durchgeführt. Empfohlen war es nur für Patienten jünger als 40 Jahre; unabhängig vom IDH-Status (Weller *et al.*, 2014). In der Leitlinie 2021 erfolgte hier eine Änderung der Therapieempfehlung, sodass ein „watchful waiting“ nur noch bei Astrozytomen WHO-Grad 2 (2016) mit oben genanntem Risikoprofil erfolgen darf (Wick *et al.*, 2021).

Die zweite Option ist die operative Resektion des Tumors mit anschließender adjuvanter Therapie. Hierbei werden je nach Tumorart und WHO-Grad Chemotherapie, Bestrahlung und die parallele oder sukzessive Kombination von Radio- und Chemotherapie angewandt.

Einen besonders hohen Stellenwert wies in der Leitlinie 2014 die chirurgische Resektion auf, die insbesondere bei Gliomen WHO-Grad 2 (2007) zunächst als alleinige Therapie genutzt wurde.

Lediglich bei hohem operativem Risiko oder im Falle eines Rezidivs wurde eine adjuvante Therapie mittels Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt.

Erst bei Tumoren WHO-Grad 3 (2007) wurde eine direkte postoperative adjuvante Therapie empfohlen. Eine Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema (Procarbazin, CCNU/Lomustin und Vincristin) wurde dabei gemäß der NOA-04 Studie als gleichwertig zur Bestrahlung gewertet (Wick *et al.*, 2009).

Eine kombinierte sequenzielle Radiochemotherapie nach dem PCV-Schema wurde gemäß den Studien RTOG-9402 und EORTC-26951 bei Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen WHO-Grad 3 (2007) eingesetzt (Cairncross *et al.*, 2013; van den Bent *et al.*, 2013).

In Tabelle 2 werden die Therapieschemata gemäß den Leitlinien von 2014 und 2021 dargestellt. Hierbei lässt sich erkennen, dass mittlerweile bei den postoperativen adjuvanten Therapien eine unmittelbare Kombinationstherapie aus Bestrahlung und Chemotherapie gegenüber einem singulären Verfahren bevorzugt eingesetzt wird.

Tabelle 2 Gegenüberstellung der Therapieverfahren für Gliome gemäß der Leitlinien 2014 und 2021 (Weller *et al.*, 2014; Wick *et al.*, 2021).

Während früher insbesondere bei Gliomen WHO-Grad 2 nach WHO-Klassifikation 2007 die Präferenz bei chirurgischer Resektion und singularer adjuvanter Therapie lag, erfolgt seit der neuen Leitlinie bei Gliomen nach WHO-Klassifikation 2016 bevorzugt eine postoperative adjuvante Kombinationstherapie aus Bestrahlung und Chemotherapie.

OP = Operation, CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, RCT = Radiochemotherapie, TMZ = Temozolomid, PCV = Procarbazin, Lomustin/CCNU und Vincristin, IDH = Isocitratdehydrogenase, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Therapieverfahren		Leitlinie 2014		Leitlinie bis 2021						
		Astrozytom WHO-Grad 2 (2007)	Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad 2 (2007)	Astrozytom WHO-Grad 3 (2007)	Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad 3 (2007)	Astrozytom WHO-Grad 2 (2016)	Oligodendrogliom WHO-Grad 2 (2016)	Astrozytom WHO-Grad 3 (2016)	Oligodendrogliom WHO-Grad 3 (2016)	IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016)
Biopsie		X	X			X				
+ watchful waiting										
OP + watchful waiting		X	X							
OP + CT			X	X						
OP + RT		X	X	X						
OP + RT								X		
+ CT (TMZ) 6 – 12										
Zyklen										
OP + RCT (TMZ)										X
+ TMZ 6 Zyklen										
OP + sequenzielle RCT					X	X	X		X	
PCV oder TMZ										

1.5.1 Operation

Stellt sich bildmorphologisch im MRT der Verdacht auf ein Lower Grade Gliom, so ist zunächst eine chirurgische Intervention nötig, um mittels Gewebeprobe eine genaue Diagnose des Tumors gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation stellen zu können. Dies kann entweder eine Biopsie, eine Teilresektion oder die makroskopische Vollresektion des Tumorgewebes sein.

Jakola et al. konnten in einer populationsbasierten norwegischen Langzeitstudie einen Überlebensvorteil für Patienten zeigen, die eine frühzeitige chirurgische Resektion erhielten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 14,4 Jahren. In der Kontrollgruppe, die nach bioptischer Gewebesicherung mittels „watchful waiting“ überwacht wurden, lag das mediane Gesamtüberleben bei 5,6 Jahren (Jakola *et al.*, 2017).

Ebenso zeigten die Patienten nach früher chirurgischer Resektion ein geringeres Risiko für eine maligne Tumortransformation. Zusätzlich gab es kein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative neurologische Defizite (Jakola *et al.*, 2012).

Je nach Subtyp des Glioms variiert die Bedeutung des Resektionsausmaßes bezüglich einer Verbesserung der Überlebenszeit (Tom *et al.*, 2019). So zeigte sich bei Astrozytomen mit IDH-Mutation eine erhebliche Verbesserung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit durch eine größtmögliche Tumorentfernung (Beiko *et al.*, 2014; Kawaguchi *et al.*, 2016). Limitiert wird jedoch der Resektionsumfang durch die Lage und Ausdehnung des Tumors und möglicher neurologischer Defizite, die operationsbedingt auftreten können (Tom *et al.*, 2019).

Insgesamt konnten mehrere Studien nachweisen, dass durch eine zügige Tumorresektion mit kurzem zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose ein positiver Einfluss auf das Überleben der Patienten ausgeübt wird (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Jakola *et al.*, 2017; Schupper *et al.*, 2017).

Hierbei sollte das Resektionsausmaß so groß wie sicher möglich gewählt werden. Gleichzeitig muss versucht werden, möglichst keinen Schaden im Sinne von postoperativen Defiziten zu verursachen (Skardelly and Tatagiba, 2019).

Um eine sichere Operation mit maximal möglichem Resektionsausmaß und zugleich geringstmöglichen postoperativen Defiziten zu gewährleisten, stehen je nach Tumorgröße und -lokalisierung unterschiedliche technische Methoden zur Verfügung (Stummer *et al.*, 2006; Senft *et al.*, 2011; Hervey-Jumper and Berger, 2016; Skardelly and Tatagiba, 2019):

- Wachoperation mit Brainmapping
- Neuronavigation
- intraoperative MRT
- intraoperativer Ultraschall
- fluoreszenzgestützte Resektion
- Elektrophysiologie

Supratentoriale Tumoren mit Bezug zur Sprachregion oder dem sensomotorischen Cortex können in einer Wachoperation in Kombination mit Brainmapping reseziert werden, um das postoperative Defizit zu minimieren (Hervey-Jumper and Berger, 2016).

Mittels Neuronavigation können funktionelle Bereiche des Gehirns intraoperativ sicherer identifiziert werden. Dazu werden präoperativ erstellte radiologische Unterlagen (aus Computertomographie und MRT) auf das Operationsgebiet projiziert und dienen dann als Grundlage, um mit einem dreidimensionalen Navigationssystem den Tumor zu identifizieren (Skardelly and Tatagiba, 2019).

Eine Erweiterung hierzu stellt die intraoperative MRT dar, mit welcher sicher das Resektionsausmaß des Tumors während der Operation beurteilt werden kann. Dies ist sonst insbesondere bei niedriggradigen Hirntumoren erschwert (Senft *et al.*, 2011; Coburger *et al.*, 2016). Zusätzlich werden postoperative neurologische Defizite hierdurch minimiert (Wirtz *et al.*, 2000).

Auch mit Hilfe von intraoperativem Ultraschall kann zu jedem Zeitpunkt während der Operation Tumorgewebe von funktionellem Hirngewebe unterschieden werden, was sich wiederum positiv auf das Resektionsausmaß auswirkt und das Risiko für neurologische Defizite mindert (Le Roux *et al.*, 1992).

Eine weitere Option ist die fluoreszenzgestützte Resektion. Hierzu wird 5-Aminolävulinsäure, eine nicht-fluoreszierende Aminosäure, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, verwendet. Anschließend sorgt sie dafür, dass sich fluoreszierende Porphyrine aufgrund des gesteigerten Metabolismus in malignen Zellen in höhergradigen Gliomen anlagern. Mittels blauem Licht kann das mit Porphyrinen angereicherte Gewebe intraoperativ sichtbar gemacht und dadurch das maximal mögliche und zugleich sichere Resektionsausmaß signifikant gesteigert werden (Stummer *et al.*, 2006; Skardelly and Tatagiba, 2019).

Der Goldstandard zur Minimierung postoperativer neurologischer Defizite bei größtmöglichem Resektionsausmaß ist neben dem Brainmapping die Elektrophysiologie (Coburger *et al.*, 2016; Breitkopf *et al.*, 2017). Durch die elektrophysiologische Ableitung motorisch und sensorisch evozierter Potentiale kann eine korrekte topographische Identifikation der einzelnen Regionen trotz tumorbedingt veränderten anatomischen Verhältnissen ermöglicht werden (De Witt Hamer *et al.*, 2012) . Dadurch wird im Bereich der Pyramidenbahn und des motorischen Cortex das sichere Resektionsausmaß vergrößert (Szelényi *et al.*, 2011).

Mittels dieser Verfahren ist die Operation heutzutage zu einer sicheren Therapieoption mit Vergrößerung des Überlebensvorteils für den Patienten geworden (Skardelly and Tatagiba, 2019).

1.5.2 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie gehört zur Standardtherapie bei Gliomen (van den Bent, 2014). Hierfür stehen unterschiedliche Therapeutika zur Verfügung.

Temozolomid (TMZ) ist ein Alkylans der 2. Generation und kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke passieren. Es hemmt die DNA-Synthese der Tumorzellen vor der mitotischen M-Phase durch Alkylierung der DNA-Basen (Stupp *et al.*, 2009).

Früher wurde Temozolomid vor allem in Kombination mit einer Bestrahlung zur Behandlung von Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007) und Glioblastomen WHO-Grad 4 (2007) genutzt (Mutter and Stupp, 2006). Auch van den Bent *et al.* konnten einen Überlebensvorteil für Astrozytome WHO-Grad 3 (2016) durch eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid nachweisen (van den Bent *et al.*, 2021).

Standardmäßig werden als Monotherapie 150-200 mg/m² an Tag 1-5 über 4 Wochen oral eingenommen (Taal, Bromberg and van den Bent, 2015). Von Vorteil ist hierbei die geringere toxische Wirkung im Vergleich zur Therapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin (van den Bent, 2014).

Procarbazin (P) und der Nitrosoharnstoff Lomustin/CCNU (C) sind ebenfalls Alkylanzien, während Vincristin (V) als Spindelgift und damit Mitosehemmer agiert. In Kombination wurden diese drei Chemotherapeutika (PCV) bevorzugt bei Oligoastrozytomen (2007) und Oligodendrogliomen (2007) eingesetzt (Stupp *et al.*, 2007). Diese Chemotherapeutika weisen ein größeres Nebenwirkungsspektrum als Temozolomid auf: Hepatotoxizität, Appetit- und Gewichtsverlust, Fatigue, Knochenmarksuppression und zusätzlich periphere Polyneuropathie durch Vincristin (Taal, Bromberg and van den Bent, 2015).

Weller *et al.* konnten zeigen, dass Patienten mit Oligodendrogliomen WHO-Grad 2 (2007) mit 9,1 Jahren das längste progressionsfreie Intervall nach PCV-Chemotherapie und die niedrigste maligne Transformationsrate (9% in 10 Jahren) aufweisen (Weller *et al.*, 2021).

In der NOA-04 Studie wurden 318 Patienten mit einem neu diagnostizierten Gliom WHO-Grad 3 (2007) als initiale adjuvante Therapie entweder einer Radiotherapie oder einer Chemotherapie (unterteilt in PCV und Temozolomid) behandelt. Es ergab sich, dass Patienten mit oligodendroglialer Tumorkomponente ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben aufwiesen. Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass es keinen Unterschied für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben machte, ob initial eine adjuvante Bestrahlung oder eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde (Wick *et al.*, 2016).

1.5.3 Adjuvante Radiotherapie

Eine weitere adjuvante Therapieoption für Astrozytome, Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO-Grad 2 (2007) ist gemäß der EORTC-22844 Studie eine frühzeitige postoperative Bestrahlung der Tumorregion (Karim *et al.*, 1996). Hierfür wird eine Gesamtstrahlendosis von 50-54 Gy in 1,8 Gy-Fractionen verwendet, da mit höheren Strahlendosen (64,8 Gy) ein geringeres Gesamtüberleben als bei niedrigeren Dosen ermittelt wurde. Zusätzlich traten mehr Bestrahlungsnekrosen auf (Shaw *et al.*, 2002).

In der europaweiten Langzeitstudie EORTC-22845 wurde bei 314 Probanden mit Gliomen WHO-Grad 2 und 3 der optimale Zeitpunkt einer postoperativen adjuvanten Bestrahlung für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht. Es zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein Vorteil für eine direkte postoperative Bestrahlung (Median 5,3 Jahre) gegenüber einer späteren Durchführung bei Tumorprogress (Median 3,4 Jahre). Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ergab sich jedoch nicht (van den Bent *et al.*, 2005).

1.5.4 Adjuvante kombinierte Radiochemotherapie

In den Studien RTOG-9802 und RTOG-9402 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Gliomen mit IDH-Mutation (unabhängig von einer Codeletion 1p/19q) ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben durch eine sequentielle adjuvante Radiochemotherapie mit PCV im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie erreicht werden konnte (Cairncross *et al.*, 2013; Buckner *et al.*, 2016; Bell *et al.*, 2020; Dono *et al.*, 2021).

Auch in der CATNON Studie (EORTC-26053 und EORTC-22054) wurde in einer interkontinentalen, randomisierten Untersuchung an 751 Patienten mit Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007) der Einfluss von Radiotherapie und Radiochemotherapie auf das Überleben untersucht. Es wurde eine vergleichende Analyse zwischen alleiniger Radiotherapie und verschiedenen Varianten einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid-Gabe durchgeführt. Dabei konnte herausgearbeitet werden, dass ein signifikanter positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben bei adjuvanter Gabe von Temozolomid nach Bestrahlung vorliegt. Von einer konkomitanten Gabe profitierten die Patienten nicht (van den Bent *et al.*, 2021).

Bell *et al.* konnten die Ergebnisse, dass Patienten mit einer IDH-Mutation von einer adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie profitieren bestätigen. Sie konnten 106 der 251 Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2 (2007) der RTOG-9802 Studie mittels neuropathologischer Nachbestimmung den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 zuordnen. Bei 37 Patienten diagnostizierten sie ein Oligodendrogliom (2016), bei 43 ein Astrozytom (2016) und bei 26 ein IDH-Wildtyp-Gliom (2016). Es wurde gezeigt, dass die Prognosegruppe ein signifikanter prädiktiver Faktor für das progressionsfreie Überleben nach adjuvanter Therapie ist (Bell *et al.*, 2020).

Eine Bestrahlung mit anschließender PCV-Chemotherapie brachte ein längeres progressionsfreies Überleben für Patienten mit Astrozytomen (2016) und Oligodendrogliomen (2016). Eine Chemotherapie nach Bestrahlung zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten von Patienten mit IDH-Wildtyp-Gliomen (2016) (Bell *et al.*, 2020).

Ein Nachteil der kombinierten Therapie aus Bestrahlung und Chemotherapie sind die zusätzlichen Nebenwirkungen der Chemotherapie, welche sich hauptsächlich als Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, aber auch in einer Myelosuppression äußern können (Cairncross *et al.*, 2013; Buckner *et al.*, 2016).

Gemäß den aktuellen Behandlungsstandards werden Oligodendrogliome (2016) mit einer Kombination aus sequenzieller Radiatio und PC(V)-Chemotherapie behandelt (Bell *et al.* 2020). Ebenso werden Astrozytome (2016) mit einer sequenziellen Radiotherapie in Verbindung mit einer Temozolomid-Chemotherapie über einen Zeitraum von 12 Zyklen therapiert (van den Bent *et al.*, 2021). Dies erfolgt trotz der bekannten Erhöhung des Risikos für unerwünschte Nebenwirkungen.

1.6 Prognose

In der WHO-Klassifikation 2007 wurde dem Tumorgrad eine wichtige Bedeutung im Hinblick auf die Prognose und das Überleben der betroffenen Patienten beigemessen. Weitere einflussreiche Faktoren auf die Wirksamkeit der Therapie sind (Louis *et al.*, 2007):

- Alter des Patienten
- Karnofsky-Index (Karnofsky-Performance-Status-Scale)
- Lage des Tumors
- Kontrastmittelaufnahme in der MRT
- Ausmaß der chirurgischen Entfernung
- Proliferationsindex und genetischen Mutationen

So zeigte sich, dass Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2 (2007) ein Gesamtüberleben von mehr als fünf Jahren aufwiesen, wohingegen dieses bei Gliomen WHO-Grad 3 (2007) auf zwei bis drei Jahre reduziert wurde (Louis *et al.*, 2007).

Werden Gliome lediglich anhand ihrer Histopathologie eingeordnet und graduiert, so haben sich folgende Faktoren als prognostisch günstig erwiesen (Yousefi Kashi, Rakhsha and Houshyari, 2015):

- junges Alter unter 40 Jahren bei Erstdiagnose
- geringe Tumorgöße unter 5 cm
- maximale Resektion
- histopathologische Diagnose eines Oligodendroglioms

Im Umkehrschluss zeigten sich als negativ prognostische Faktoren (Pignatti *et al.*, 2002):

- Alter über 40 Jahren bei Erstdiagnose
- Tumorgöße über 6 cm
- Vorhandensein von motorischen oder sensorischen Beeinträchtigungen

In den neuen integrierten Diagnosen werden der histologische Phänotyp und die molekulargenetischen Biomarker verknüpft, wodurch bessere prognostische Aussagen getroffen werden können (Louis *et al.*, 2016).

Wahl *et al.* untersuchten in ihrer Studie den Einfluss einer Therapie mit Temozolomid auf das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben. Hierbei wurde die Patientengruppe sowohl nach Histologie als auch nach molekularen Subgruppen eingeteilt. Es zeigte sich, dass nach Histopathologie Oligodendrogliome das längste progressionsfreie Überleben (Median 4,6 Jahre) und Gesamtüberleben (Median 10,8 Jahre) hatten, während nach molekularen Markern eine Codeletion 1p/19q mit einem Median von 4,9 Jahren das längste progressionsfreie Überleben und eine IDH1-Mutation mit 11,2 Jahren (Median) das längste Gesamtüberleben aufwiesen. Bei den molekularen Markern konnten die IDH-Mutation und die Codeletion 1p/19q als prognostisch relevante Einflussgrößen identifiziert werden (Wahl *et al.*, 2016).

Die Details lassen sich Tabelle 3 entnehmen.

Tabelle 3 Vergleich des medianen progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach postoperativer adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid für Lower Grade Gliome, welche nach histopathologischer Untersuchung und nach molekularen Markern eingeteilt wurden, nach Wahl et al., 2016

LGG = Lower Grade Gliome, PFS = progressionfree survival (progressionsfreies Überleben), OS = overall survival (Gesamtüberleben), n = Anzahl, IDH = Isocitratdehydrogenase

LGG, n = 120	Medianes PFS (Jahre)	Medianes OS (Jahre)
Histologie		
Oligodendrogliome (57)	4,6	10,8
Astrozytome (43)	3,3	7,1
Oligoastrozytome (20)	2,0	5,7
Molekulare Marker		
Codeletion 1p/19q (44)	4,9	9,7
IDH-Mutation (31)	3,6	11,2
IDH-Wildtyp (13)	0,6	1,8

Sanson et al. wiesen nach, dass eine vorhandene IDH-Mutation ein wichtiger Faktor mit hoher prognostischer Aussagekraft für Lower Grade Gliome ist. Sie untersuchten insgesamt 404 Patienten mit Gliomen (davon 100 WHO-Grad 2 und 121 WHO-Grad 3) auf ihren IDH-Mutationsstatus. Das mediane Überleben für Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2 (2007) mit IDH-Mutation lag bei 150,9 Monaten, ohne bei 60,1 Monaten. Bei Gliomen WHO-Grad 3 (2007) lag es mit IDH-Mutation bei 81,1 Monaten, ohne bei 19,4 Monaten (Sanson *et al.*, 2009).

Auch eine Codeletion 1p/19q hat sich als prognostisch günstig erwiesen (Louis *et al.*, 2016). Dies konnten unter anderem Chamberlain et al. nachweisen, die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung Oligodendrogliome auf das Vorhandensein einer 1p/19q-Codeletion untersuchten.

Bei einer vorhandenen Codeletion 1p/19q lag das mediane Gesamtüberleben bei über 13 Jahren, bei erhaltenem Chromosomenstatus lediglich bei 6 Jahren für Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007). Bei Oligodendrogliomen WHO-Grad 3 (2007) reduzierte sich das Gesamtüberleben bei vorhandener Codeletion auf 11 Jahre und bei fehlender Codeletion auf 3 Jahre (Chamberlain and Born, 2015).

Am prognostisch günstigsten ist somit die Diagnose eines Oligodendroglioms, da durch die IDH-Mutation und die Codeletion 1p/19q ein besseres Ansprechen auf Radio- und Chemotherapie gegeben ist und somit das Überleben verlängert wird. Auch Astrozytome mit einer IDH-Mutation ohne Codeletion 1p/19q zeigen ein längeres Überleben als Patienten mit IDH-Wildtyp-Gliomen (Rogers *et al.*, 2018).

1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Der Einfluss der molekularen Marker in der Diagnostik der Gliome führte bereits mehrfach zur Veränderung der WHO-Klassifikation und daraus resultierend auch zu einer Anpassung der operativen und adjuvanten Therapieverfahren (Louis *et al.*, 2016, 2021; Yeboa *et al.*, 2018; Wick *et al.*, 2021).

Es haben sich dank der neuen molekulardiagnostischen Marker drei Prognosegruppen gemäß der WHO-Klassifikation 2016 innerhalb der Gliome separieren lassen. Diese basieren auf einer kombinierten phänotypischen und genotypischen Klassifikation mit Erstellung einer "integrierten" Diagnose. Die Prognosegruppen bieten eine bessere Vorhersage des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (Cimino *et al.*, 2017; Rogers *et al.*, 2018):

- Gliome mit IDH-Mutation und 1p/19q Codeletion mit oligodendroglialer Morphologie
- Gliome mit IDH-Mutation und intaktem 1p/19q, *ATRX-Gen*-Verlust und astrozytärer Morphologie
- Gliome mit IDH-Wildtyp und astrozytärer Morphologie

Bis 2016 wurden Gliome nur nach histopathologischen Aspekten ohne Beachtung der molekularen Faktoren diagnostiziert und dementsprechend auch therapiert (Louis *et al.*, 2007; Weller *et al.*, 2014). Hierbei wurde bis dato jedoch nicht beachtet, dass in der gleichen histopathologischen Diagnose unterschiedliche molekulargenetische Marker auftreten können.

Dadurch ergab sich die Annahme, dass Tumoren mit der gleichen histopathologischen Entität und unterschiedlichen molekulargenetischen Mutationen das gleiche Therapieverfahren erhalten hatten. Gleichzeitig ergab sich im Umkehrschluss die Vermutung, dass innerhalb der gleichen molekulopathologischen Prognosegruppe unterschiedliche Therapieprinzipien angewandt wurden.

Daraus resultierend stellte sich für uns die Frage, inwieweit die unterschiedlichen adjuvanten Therapiestrategien Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben in den verschiedenen molekularpathologischen Gruppen haben.

Ziel dieser retrospektiven Studie war somit die Analyse des Einflusses von Radio- und Chemotherapie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2 und 3 unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Faktoren.

Hierzu wurde ein Patientenkollektiv gewählt, welches gemäß der WHO-Klassifikation 2007 diagnostiziert und den Leitlinien, die bis 2017 gültig waren, therapiert wurde. Anschließend wurden die Gliome in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016, die auf einer kombinierten histopathologischen und molekulargenetischen Klassifikation beruhen, eingeordnet.

Es sollte gezeigt werden, wie Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierte Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in den unterschiedlichen Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie sollte den Einfluss von Radiatio und Chemotherapie auf die Überlebenszeit von Patienten mit Lower Grade Gliomen unter Berücksichtigung molekulargenetischer Faktoren untersuchen.

Hierzu wählten wir ein Patientenkollektiv, welches gemäß den Leitlinien, die bis 2017 gültig waren, therapiert und nach der WHO-Klassifikationen 2007 unter histopathologischen Aspekten diagnostiziert wurde. Auf dieses Kollektiv wurden nach Bestimmung der molekulargenetischen Marker die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 angewandt. Die Leitlinie, die bis 2017 gültig war, empfahl die Behandlung der Gliome analog zu ihrer histopathologischen Diagnose und der WHO-Gradierung und nicht angepasst an den molekularen Status, wie es mittlerweile der Fall ist (Weller *et al.*, 2014). Dadurch ergaben sich unterschiedliche Subgruppen der Prognosegruppen, die mit verschiedenen Therapiekonzepten behandelt wurden.

In unserer Studie haben wir neben der deskriptiven Darstellung unserer Ergebnisse auch uni- und multivariate Cox-Regressions-Analysen durchgeführt. Diese statistischen Verfahren wurden angewendet, um das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der untersuchten Patientenpopulation zu bestimmen. Ziel war es nicht nur die Überlebensraten zu ermitteln, sondern auch prädiktive Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnten. Die univariate Cox-Regressions-Analyse untersuchte den Einfluss einzelner Variablen auf das Überleben. Die multivariate Cox-Regressions-Analyse diente dazu, den Effekt mehrerer Variablen gleichzeitig zu bewerten und somit die unabhängigen Prädiktoren für das Überleben zu ermitteln.

Die Studie wurde unter der Projektnummer 429/2017B02 durch die Ethikkommission für medizinische Studien der Universität Tübingen geprüft und zugelassen.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurde eine retrospektive Datenerhebung durchgeführt, um Patienten zu identifizieren, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mit der Diagnose eines Glioms behandelt wurden. Diese Daten wurden aus dem elektronischen Patienteninformationssystem sowie dem neuropathologischen Register entnommen. Die Auswahlkriterien für die Studienpopulation basierten auf Patienten, die an einem primären Hirntumor erkrankt waren, welcher nicht die Kriterien eines Glioblastom WHO-Grad 4 nach der WHO-Klassifikation 2007 erfüllte.

Die Entstehung des Patientenkollektivs wird in Abbildung 3 dargestellt. In die Untersuchung einbezogen wurden ausschließlich Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten. Elf dieser Patienten wurden aufgrund eines Hirntumors WHO-Grad 1 aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Dreiundzwanzig weitere Patienten mit Diagnosen eines Tumors WHO-Grad 2 oder 3, die nicht einem Astrozytom, Oligoastrozytom oder Oligodendrogliom WHO-Grad 2 oder 3 (2007) entsprachen, konnten ebenfalls nicht in die Studie integriert werden. Bei 66 Patienten war nicht ausreichend Tumorgewebe verfügbar, um alle notwendigen molekulargenetischen Bestimmungen durchzuführen, um sie in die entsprechende Prognosegruppe einzuordnen. Somit wurden diese ebenfalls ausgeschlossen.

Es wurden demnach 244 Patienten mit der Erstdiagnose eines diffusen bzw. anaplastischen Astrozytoms, Oligoastrozytoms oder Oligodendroglioms WHO-Grad 2 oder 3 (2007) aus dem ursprünglichen Kollektiv in die Studie inkludiert.

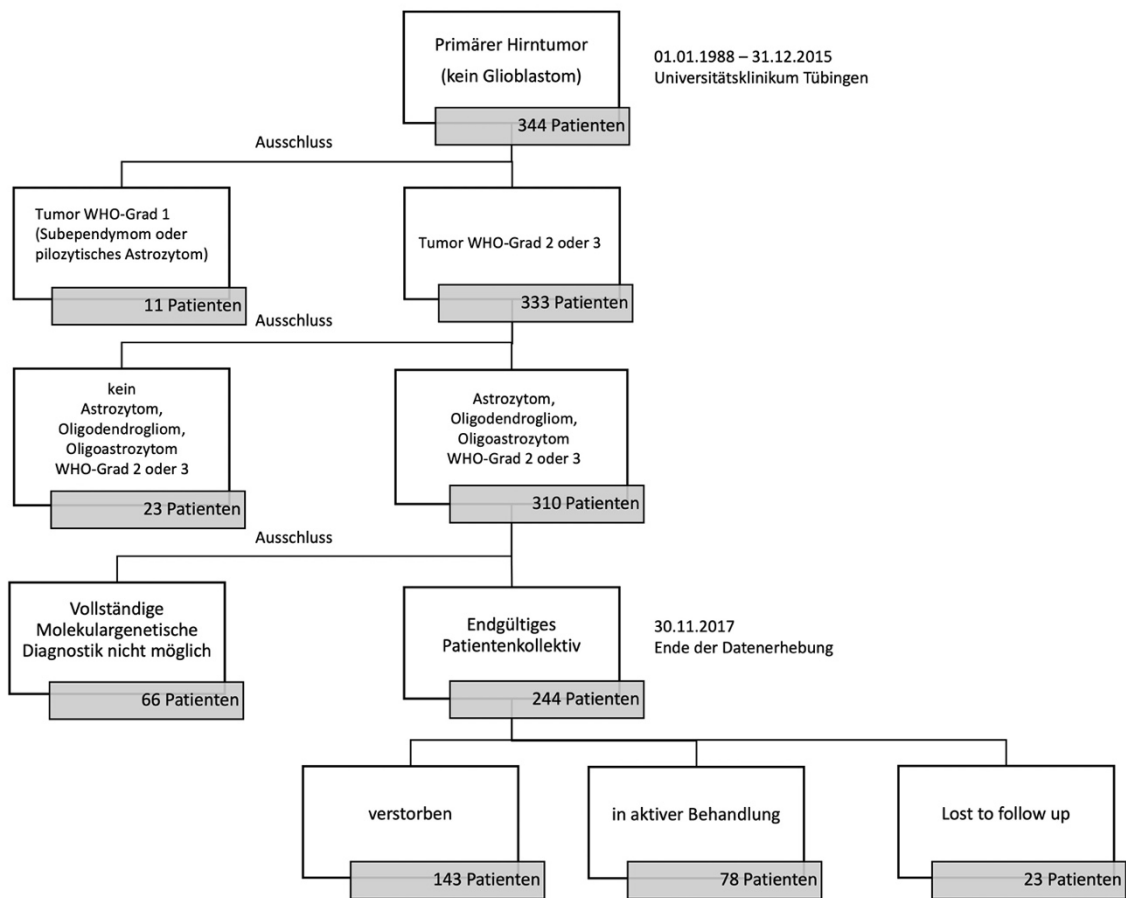


Abbildung 3 Patientenkollektiv zur Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien (Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierte Radiochemotherapie) auf das Überleben von Patienten mit Lower Grade Gliomen

Die Datenerhebung wurde am 30. November 2017 beendet. Bei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht nachweislich in Behandlung oder verstorben waren, wurde der letzte gesicherte Kontakt als maximale Überlebensdauer gewertet.

Die Datensammlung fand zwischen 2015 und 2017 statt, weshalb die Einordnung in die Prognosegruppen gemäß der WHO-Klassifikation 2016 erfolgte. Eine Kategorisierung nach WHO-Klassifikation 2021 konnte zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten nicht vorgenommen werden, da nicht alle notwendigen molekularen Biomarker erfasst waren und zudem kein Gewebe für eine weitere nachträgliche Bestimmung verfügbar war.

2.3 Methodik

2.3.1 Datenerhebung aus den Patientenakten

Die Erfassung der Daten erfolgte in einer Excel-Tabelle als Datenbank. Es wurden alle am Universitätsklinikum Tübingen zur Verfügung stehenden Unterlagen der Patienten vollständig auf die zu erfassenden Daten untersucht. Dazu zählten Arztbriefe, Operationsberichte, Prämedikationsprotokolle, radiologische Befunde, Berichte der Neuropathologie und der Radioonkologie sowie eingescannte Unterlagen von anderen Kliniken und Ärzten.

Bei jedem Patienten wurde die initiale Therapie nach Erstdiagnose sowie der erste und der zweite Progress erfasst. Weitere Therapien wurden aufgrund der zunehmenden Behandlungsindividualität nicht in die Untersuchung einbezogen.

Als Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde die erste dokumentierte Bildgebung einer cerebralen Raumforderung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie gewertet. Auch für den Beginn eines Progresses wurde die erste Bildgebung gezählt, in der ein Fortschreiten der Krankheit dokumentiert wurde. Ebenso wurde eine Schrankenstörung des Tumors über eine Kontrastmittelanreicherung erfasst.

Der Karnofsky-Index wurde dem jeweiligen Arztbrief entnommen. Lag dieser nicht explizit benannt vor, wurde er anhand des dokumentierten Untersuchungsbefundes und der Anamnese eingeschätzt.

Das Resektionsausmaß wurde im Rahmen der Arbeitsgruppe für eine eigenständige Dissertationsschrift durch Herrn Dario Harder ermittelt. Hierzu wurde eine volumetrische Analyse über die Software iPlan® (Brainlab AG, München) durchgeführt. Dabei wurde eingeteilt, ob eine Biopsie, eine Teilresektion (weniger als 95% Tumorresektion), eine subtotale Resektion (95 – 99,9% Tumorresektion) oder eine Vollresektion (100% Tumorresektion) erfolgt war. Lagen keine verwertbaren Bilder vor, wurde das Resektionsausmaß aus dem radiologischen Befund abgeleitet. Zusätzlich wurde erhoben, inwieweit die Ventrikelwände durch den Tumor infiltriert wurden.

Folgende allgemeine Daten wurden zu jedem Patienten erhoben:

- Geschlecht
- Geburts- und Todesdatum
- Datum des letzten gesicherten Kontakts
- Datum und Pathologie bei Erstdiagnose des Lower Grade Glioms
- Immunhistochemischer Status
- Lokalisation des Tumors
 - o Frontal / Frontotemporal
 - o Präzentral / Postzentral / Zentral (prä- & postzentral)
 - o Parietal / Parietotemporal / Parietookzipital
 - o Temporal / Temporofrontoinsulär / Temporookzipital
 - o Okzipital
 - o Diencephal / Diencephal + Hirnstamm
 - o Kleinhirn
 - o > 2 Lobi / multifokal

Bei jedem der maximal drei Behandlungsprozesse wurden folgende Daten erhoben:

- Karnofsky-Index initial und nach Therapieende
- Operation (Verfahren, Resektionsausmaß, präoperative Steroidgabe)
- postoperatives neurologisches Defizit am Entlassungstag
- Chemotherapie (Dauer und Art der Medikation)
- Nebenwirkungen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse, CTCAE)
- Radiotherapie (Dauer und Strahlendosis)

Ein neurologisches Defizit nach der Operation wurde dem postoperativen Entlassungsbrief entnommen. Es wurden nur Defizite als beständig gewertet, die zum Zeitpunkt der Entlassung bestanden. Hierunter fielen Hemiparesen, Aphasien, Anopsien, hirnorganisches Psychosyndrom, Hypästhesien, Hydrocephalus, Neglect und postoperative epileptische Anfälle, die direkten Bezug zur Operation hatten.

Zusätzlich wurde erfasst, ob präoperativ Ausfälle der eloquenten Hirnareale zu verzeichnen waren.

Bezüglich der adjuvanten Chemotherapie wurden die Therapieform, die abschließende Dosis in mg/m² sowie die Anzahl der durchgeführten Zyklen erfasst. Nebenwirkungen wurden als unerwünschte Ereignisse über die Common Terminology Criteria for Adverse Events, siehe Tabelle 4, systematisch erfasst und definiert. Sofern diese nicht als CTCAE im Arztbrief erwähnt waren, wurden sie anhand der Anamnese in den Arztbriefen zugeordnet.

Tabelle 4 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Kodierungssystem für unerwünschte Ereignisse in der Medizin

Schweregrad	Unerwünschtes Ereignis
Grad 1 mild	asymptomatisch oder milde Symptome keine Intervention nötig
Grad 2 moderat	minimale Symptome, lokale oder nichtinvasive Intervention nötig
Grad 3 schwer	medizinisch signifikant, nicht lebensbedrohlich Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad 4 lebensbedrohlich	lebensbedrohliche Auswirkungen dringende Intervention nötig
Grad 5 Tod	Tod im Zusammenhang mit dem unerwünschten Ereignis

Bei der Strahlentherapie wurden die Dauer und die Strahlendosis in Gy festgehalten. Hierbei wurden Dosisreduktionen am Hirnstamm und Chiasma opticum nicht berücksichtigt. Bei einer Strahlentherapie mit konkomitanter Gabe von Temozolomid wurde die Dosis in mg/m² dokumentiert.

Die präoperative Steroidgabe am Vorabend der OP wurde über das Prämedikationsprotokoll erfasst.

Des Weiteren wurde der neuropathologische Befund aus dem vorliegenden Bericht bzw. die Diagnose aus dem Arztbrief erfasst. Beim neuropathologischen Befund wurden die Erstdiagnose und die Enddiagnose, falls der Tumor in ein höheres Stadium transformiert war, erfasst. Falls eine Referenzpathologie eine andere Diagnose erbracht hatte, wurde diese als korrekte Diagnose gewertet.

Es wurde ebenso die bereits erfolgte Molekulardiagnostik erfasst. Hierunter fielen die Methylierung der MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase), IDH-Mutationen (inklusive ihres Subtyps), Codeletion 1p/19q, *ATRX-Gen*-Verlust, TERT-Promotor-Mutation, *BRAF*-Mutation, *H3F3A*-Mutation sowie die in Prozent angegebene Menge des akkumulierten TP53.

Sofern nicht alle für die Neueinteilung nach der WHO-Klassifikation 2016 notwendigen molekularen Parameter der Gliome WHO-Grad 2 und 3 vorlagen, wurden diese unter der Leitung von Herrn Apl. Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm am Institut für Pathologie der Universität Tübingen, Abteilung Neuropathologie, entsprechend nachbestimmt. Hierzu zählten der Status der IDH-Mutation, Codeletion 1p/19q und der *ATRX-Gen*-Status.

2.3.2 Verwendete Software

- Datenbankerstellung: Microsoft Excel 2019® (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim)
- Textverarbeitung: Microsoft Word 2019® (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim)
- Literaturverwaltung: Zotero® Version 6.0.16
- Statistikprogramm: JMP 16.2.0® (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)

2.3.3 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm JMP. Hierzu wurden die erhobenen Daten aus der Exceltabelle in das Statistikprogramm eingepflegt.

Für die deskriptive Statistik wurden der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie das 10% und 90% Quantil berechnet.

Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde genutzt, um die Überlebenszeiten (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) der einzelnen Gruppen zu vergleichen. Hierbei wurde bezüglich der Anzahl der Patienten zwischen ausgefallen und zensierten Daten unterschieden. Die ausgefallenen Werte umfassten dabei die Patienten, bei denen der Progress bzw. der Tod eingetreten war. Die zensierten Daten beinhalteten die Probanden, die zum Ende der Datenerhebung noch am Leben waren.

Hierbei wurde der Wilcoxon-Test genutzt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen darzustellen. Für die Langzeitanalyse wurde der Log-Rank-Test verwendet, um spätere Abweichungen der Überlebenskurven darzustellen und die statistische Signifikanz zu ermitteln.

Das progressionsfreie Überleben wurde hierbei definiert als der Zeitraum ab Diagnosestellung (Erstdiagnose oder Progress) mittels Bildgebung über die Behandlung bis zum Eintreten eines erneuten Progresses in der Bildgebung, Tod des Patienten oder des lost to follow-up.

Für das Gesamtüberleben wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose mittels Bildgebung als Startpunkt definiert. Der Endpunkt ergab sich entweder aus dem Tod des Patienten, dem lost to follow-up oder dem letzten follow-up zum Endpunkt der Datenerhebung am 30.11.2017.

Es wurden uni- und multivariate Cox-Regressions-Analysen durchgeführt, um die Signifikanz der prädiktiven Faktoren zu berechnen und um den Einfluss der adjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Hierbei wurden mittels Effekt-Wald-Test die statistische Signifikanz geprüft. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p \leq 0,05$ lag.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden die Daten von insgesamt 244 Patienten ausgewertet. Mit 62% (n = 159) war der Großteil der Patienten bei Erstdiagnose des Tumors zwischen 30 und 59 Jahre alt, während 39 (15%) Patienten jünger als 30 Jahre und 59 (23%) Patienten, 60 Jahre oder älter waren. Zum Abschluss der Datenerhebung waren 143 der Patienten verstorben, 78 befanden sich in weiterführender Behandlung, bei 23 konnte der weitere Verbleib nicht eruiert werden.

Die Darstellung der exakten Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5 Patientencharakteristika: Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen

n = Anzahl, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), n = Anzahl

Geschlecht, n (%)	Weiblich	114 (46,7%)
	Männlich	130 (53,3%)
Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittel ± SD	46,8 ± 15,1
	Quantile_10	29
	Quantile_90	70
	Median	44
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Mittel ± SD	42,1 ± 48
	Quantile_10	2
	Quantile_90	100,5
	Median	24,5
Gesamtüberleben, (Monate)	Mittel ± SD	79,3 ± 71,6
	Quantile_10	6
	Quantile_90	175,5
	Median	65

3.2 Tumorcharakteristika

Den Großteil der Tumoren machten nach WHO-Klassifikation 2007 Astrozytome WHO-Grad 2 und 3 mit n = 139 (56,9%) aus. Die Anwendung der Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016, welche erstmalig die molekularen Marker berücksichtigt, führte zu einer Verschiebung der Verteilung. Dadurch nahmen Oligodendrogliome (2016) um 16,8% zu. Zusätzlich kam es zum Auftreten von IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016), die mehr als ein Viertel aller Patienten (26,2%) ausmachten.

Für die exakten Tumorcharakteristika siehe Tabelle 6.

Tabelle 6 Tumorcharakteristika: Untersuchung des Einflusses der adjuvanten Therapien auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen

n = Anzahl, IDH = Isocitratdehydrogenase, TERT = Telomerase Reverse Transkriptase, ATRX = Alpha Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-linked WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Diagnose nach WHO 2007, n (%)	Astrozytom WHO-Grad 2	64 (26,2%)
	Oligoastrozytom WHO-Grad 2	35 (14,3%)
	Oligodendrogliom WHO-Grad 2	32 (13,1%)
	Astrozytom WHO-Grad 3	75 (30,7%)
	Oligoastrozytom WHO-Grad 3	16 (6,6%)
	Oligodendrogliom WHO-Grad 3	22 (9,0%)
Prognosegruppe nach WHO 2016, n (%)	Astrozytom	85 (34,8%)
	Oligodendrogliom	95 (38,9%)
	IDH-Wildtyp-Glioblastom	64 (26,2%)
Molekulare Marker, n (%)	IDH-Mutation	180 (73,8%)
	IDH-Wildtyp	64 (26,2%)
	Codeletion 1p/19q	66 (27,0%)
	1p/19q erhalten	25 (10,3%)
	Isolierter 1p-Verlust	1 (0,4%)
	Isolierter 19q-Verlust	11 (4,5%)
	Unbekannt	141 (57,8%)

Fortsetzung Tabelle 6 Tumorcharakteristika auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 6 Tumorcharakteristika

Molekulare Marker, n (%)	<i>ATRX-Gen</i> -Verlust	90 (36,9%)
	<i>ATRX-Gen</i> erhalten	135 (55,3%)
	Unbekannt	19 (7,8%)
	TERT-Promotor-Mutation	70 (28,6%)
	Keine TERT-Promotor-Mutation	27 (11,1%)
	unbekannt	147 (60,2%)
Seite, n (%)	Rechts	122 (47,5%)
	Links	97 (37,7%)
	Beidseits	38 (14,8%)
Lokalisation, n (%)	Frontal	88 (36,1%)
	Frontotemporal	4 (1,6%)
	Präzentral	10 (4,1%)
	Postzentral	1 (0,4%)
	Zentral (prä- & postzentral)	8 (3,3%)
	Parietal	6 (2,5%)
	Parietotemporal	6 (2,5%)
	Parietookzipital	4 (1,6%)
	Temporal	21 (8,6%)
	Temporofrontoinsulär	31 (12,7%)
	Temporookzipital	5 (2,1%)
	Okzipital	1 (0,4%)
	Dienzephal	2 (0,8%)
	Dienzephal + Hirnstamm	2 (0,8%)
	Kleinhirn	2 (0,8%)
	> 2 Lobi	39 (16,0%)
	Multifokal	14 (5,7%)
Eloquente Hirnareale n (%)	Betroffen	86 (35,3%)
	Nicht betroffen	136 (55,7%)
	unbekannt	22 (9,0%)

Fortsetzung Tabelle 6 Tumorcharakteristika auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 6 Tumorcharakteristika

Betroffene eloquente Hirnareale n (%)	Zentralregion	34 (31,2%)
	Primär visueller Kortex	6 (5,5%)
	Stammhirn	38 (34,9%)
	Motorisches Sprachzentrum	7 (6,4%)
	Sensorisches Sprachzentrum	11 (10,1%)
	Areale des Wernicke-Geschwind-Modells	13 (11,9%)
Beteiligung Ventrikelwand, n (%)	Weitreichende Infiltration	67 (27,5%)
	Berührung der Ventrikelwand	52 (21,3%)
	Keine Beteiligung	100 (41,0%)
	Unbekannt	25 (10,3%)
Schrankenstörung, n (%)	Ja	114 (46,7%)
	Nein	87 (35,7%)
	unbekannt	43 (17,6%)

Aufgrund von fehlendem Tumorgewebe konnte bei 141 Patienten keine Bestimmung einer eventuell vorhandenen Codeletion 1p/19q, bei 19 Patienten keine Bestimmung des *ATRX-Gens* und bei 147 Patienten keine Identifikation einer möglichen TERT-Promotor-Mutation erfolgen.

Bei 189 Patienten lag eine initiale Bildgebung mittels MRT vor. Davon erhielten 126 Patienten eine operative Resektion des Tumors mit einer (uns vorliegenden) anschließenden postoperativen Bildgebung. Diese konnten somit zur Analyse des Resektionsausmaßes, der betroffenen eloquenten Hirnareale, einer Infiltration der Ventrikelwände und von Schrankenstörungen genutzt werden. Lagen keine MRT-Bilder zur Auswertung vor, konnte bezüglich dieser Fragestellungen nur auf den Operationsbericht oder den radiologischen Befund zurückgegriffen werden. Fehlten auch diese Unterlagen, so konnten leider keine Aussagen zu oben genannten Variablen getroffen werden.

Nach Neuklassifizierung der Lower Grade Gliome mittels der Molekulardiagnostik in die aktualisierten Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 fällt auf, dass sich nun auch IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) im Patientenkollektiv finden lassen. Diese werden zum Großteil von den Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007) gebildet; einen geringen Anteil machen auch Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) und Oligoastrozytome WHO-Grad 3 (2007) aus.

Der Hauptanteil der Oligoastrozytome WHO-Grad 2 und 3 (2007) findet sich, wie in Abbildung 4 dargestellt, in der Gruppe der Oligodendrogliome (2016) wieder.

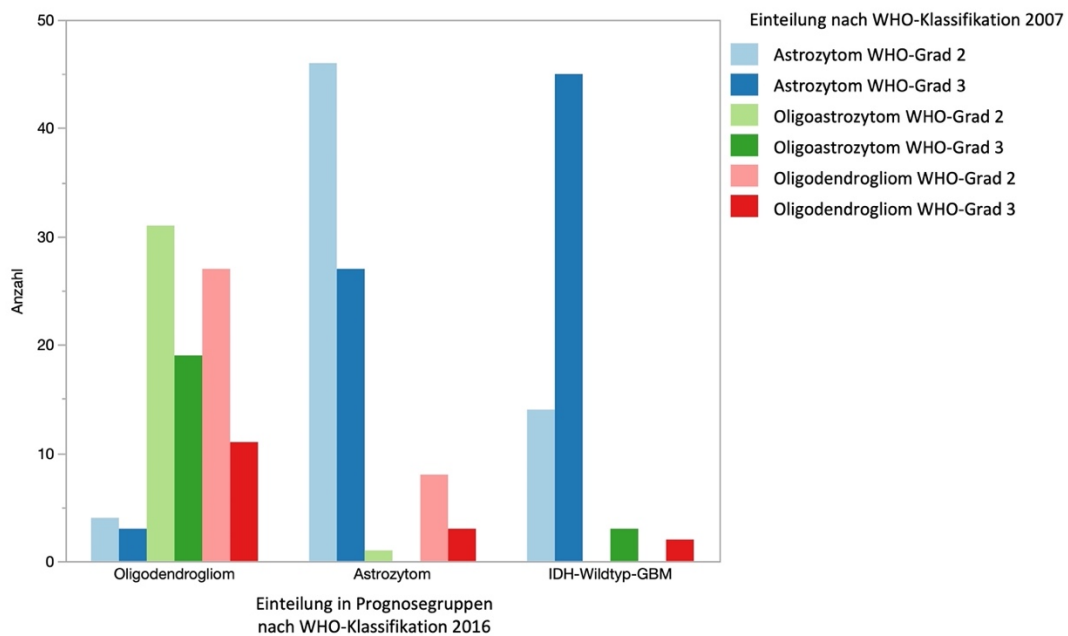


Abbildung 4 Verteilung der Tumorentitäten, welche nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifizierung 2007 eingeteilt wurden, auf die neuen Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

3.3 Therapiecharakteristika

Jeder Patient erhielt eine Resektion oder Biopsie, bei der Tumorgewebe zur histopathologischen Diagnostik gewonnen werden konnte. Auf Grundlage des histologischen Ergebnisses erfolgte nach interdisziplinärer Diskussion die adjuvante Therapie.

Bei 73 Patienten wurde aufgrund eines niedrigen Risikoprofils auf eine unmittelbare adjuvante Therapie verzichtet und vorerst mittels „watchful waiting“ kontrolliert. Erst nach einem Tumorprogress wurde bei 25 Patienten, welche als Kontrollgruppe bezeichnet wurden, eine adjuvante Therapie durchgeführt; gegebenenfalls wurde der Tumor zuvor noch chirurgisch reseziert.

Aus dieser Kontrollgruppe erhielten 29 Patienten über den gesamten Verlauf keine adjuvante Therapie, bei 19 Patienten konnte der weitere Verlauf nicht eruiert werden.

Die Darstellung der exakten Therapiecharakteristika finden sich in Tabelle 7.

Die Zeile „Therapiearme Erstbehandlung“ gibt an, welches Konzept (direkte adjuvante Therapie oder Kontrolle) bei der Erstbehandlung angewendet wurde. Die Zeile „Adjuvante Therapie“ zeigt die Zuordnung der Patienten basierend auf der ersten adjuvanten Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie), die sie erhalten haben. Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten haben, wurden hier ausgeschlossen.

Tabelle 7 Therapiecharakteristika dieser Studie zur Untersuchung des Einflusses von adjuvanter Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierter Radiochemotherapie auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen

n = Anzahl

Operation, n (%)	Resektion	177 (72,5%)
	Biopsie	67 (27,5%)
Resektions- ausmaß, n (%)	Vollresektion (100%)	39 (16%)
	Subtotale Resektion (95-99,9%)	23 (9,4%)
	Teilresektion (<95%)	115 (47,1%)
	unbekannt	7 (2,9%)
Neurologische Defizite postoperativ, n (%)	Ja	45 (18,4%)
	Nein	183 (75,0%)
	Unbekannt	16 (6,6%)
Adjuvante Therapie, n (%)	Radiotherapie	78 (39,8%)
	Chemotherapie	77 (39,3%)
	Radiochemotherapie	41 (20,9%)
Therapiearme Erstbehandlung, n (%)	Radiotherapie	63 (25,8%)
	Chemotherapie	58 (23,8%)
	Radiochemotherapie	31 (12,7%)
	lost to follow-up	19 (7,8%)
	Kontrolle	73 (29,9%)
Steroide präoperativ, n (%)	Ja	48 (19,7%)
	Nein	133 (54,5%)
	Unbekannt	63 (25,8%)
Karnofsky-Index initial, n (%)	≥ 80%	216 (88,5%)
	< 80%	14 (5,7%)
	Unbekannt	14 (5,7%)
Karnofsky-Index nach Therapie, n (%)	≥ 80%	194 (79,5%)
	< 80%	36 (14,8%)
	Unbekannt	14 (5,7%)

3.4 Gesamtüberleben bei Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007) und nach Prognosegruppe (2016)

Das Gesamtüberleben wird definiert als der Zeitraum von Start einer Therapie über die gesamte Behandlungsdauer (inklusive Progression) bis zum Tod des Patienten (Taal, Bromberg and van den Bent, 2015).

Unter Betrachtung der Tumorentitäten nach WHO-Klassifikation 2007 zeigte sich, wie in Abbildung 5 dargestellt, dass Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2 (2007) ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen als jene mit dem entsprechenden Tumor WHO-Grad 3. Die exakten Werte finden sich in Tabelle 8.

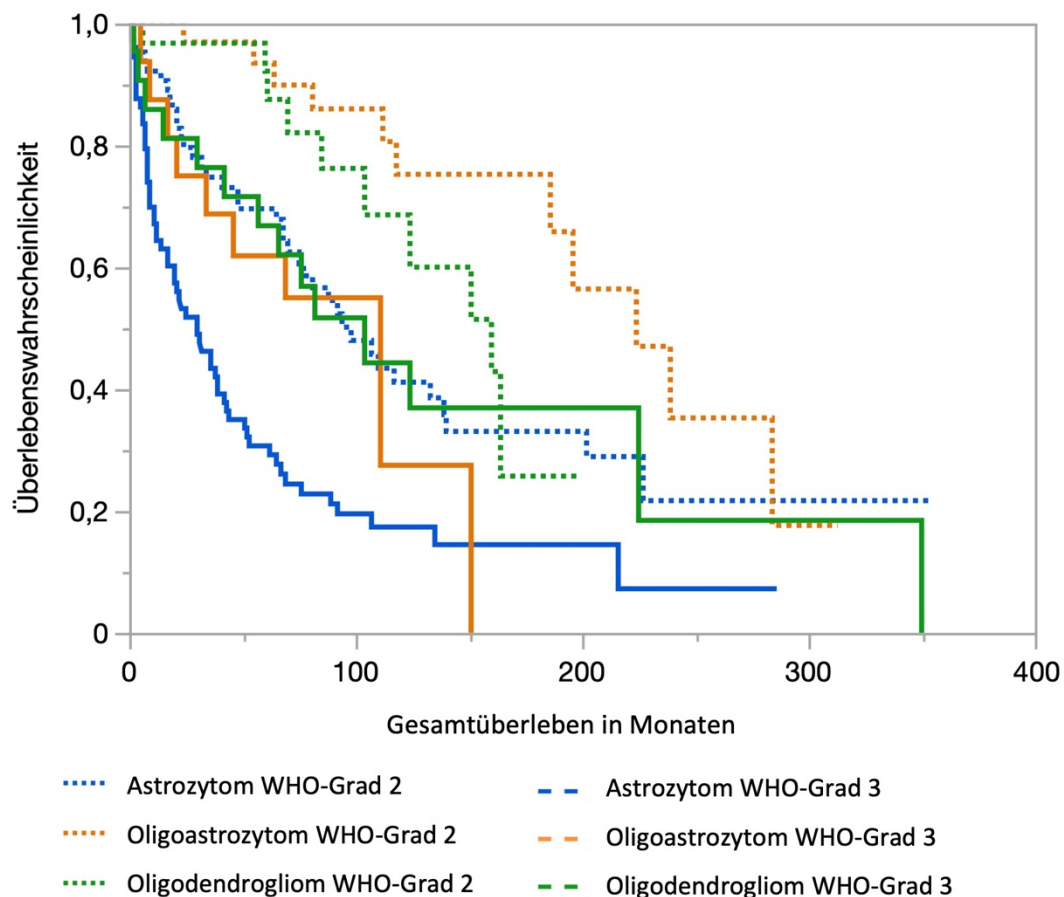


Abbildung 5 Gesamtüberleben der Patienten mit Gliomen: Untersuchung des Patientenkollektivs nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007

WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

In unserem Kollektiv hatten Patienten mit Oligoastrozytomen WHO-Grad 2 (2007) mit einem Median von 224 Monaten das längste Gesamtüberleben.

Es fällt besonders auf, dass Astrozytome WHO-Grad 2 (2007) (Median 98 Monate) sogar ein kürzeres Überleben als Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) (Median 104 Monate) hatten, obwohl der WHO-Grad der Astrozytome höher war.

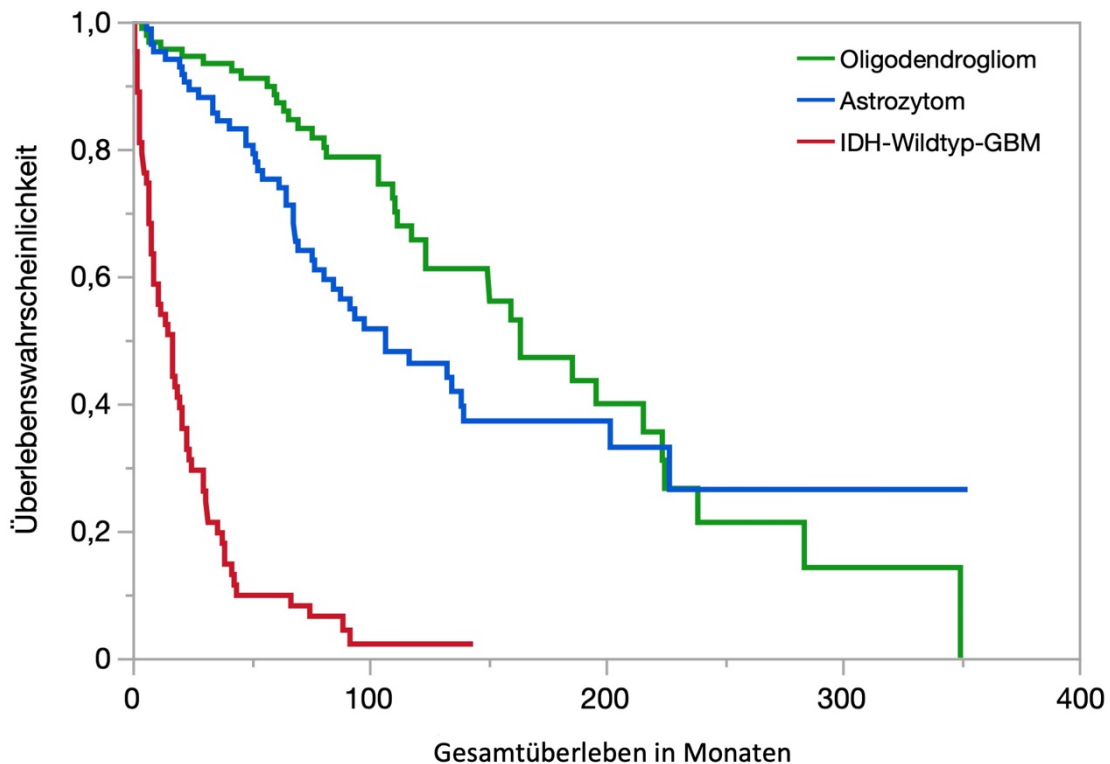


Abbildung 6 Gesamtüberleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens nach Einteilung der Gliome in die Prognosegruppen (2016) zeigte sich, dass – unabhängig vom WHO-Grad – Oligodendrogliome (2016) und Astrozytome (2016) im Gegensatz zur vorherigen Einteilung einen sehr ähnlichen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven haben (siehe Abbildung 6).

Zusätzlich lässt sich bei Analyse der Kaplan-Meier-Kurven (wie in Abbildung 7 dargestellt) erkennen, dass sich die Kurvenverläufe der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) und der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) kaum voneinander abheben. Dies fällt auch bei Betrachtung der medianen Überlebenszeit auf. Astrozytome WHO Grad 3 (2007) hatten ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten, IDH-Wildtyp-Glioblastome von 17 Monaten.

Die Astrozytome (2016) hingegen hatten ein medianes Gesamtüberleben von 107 Monaten und distanzieren sich damit sowohl von den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016), als auch von den Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007).

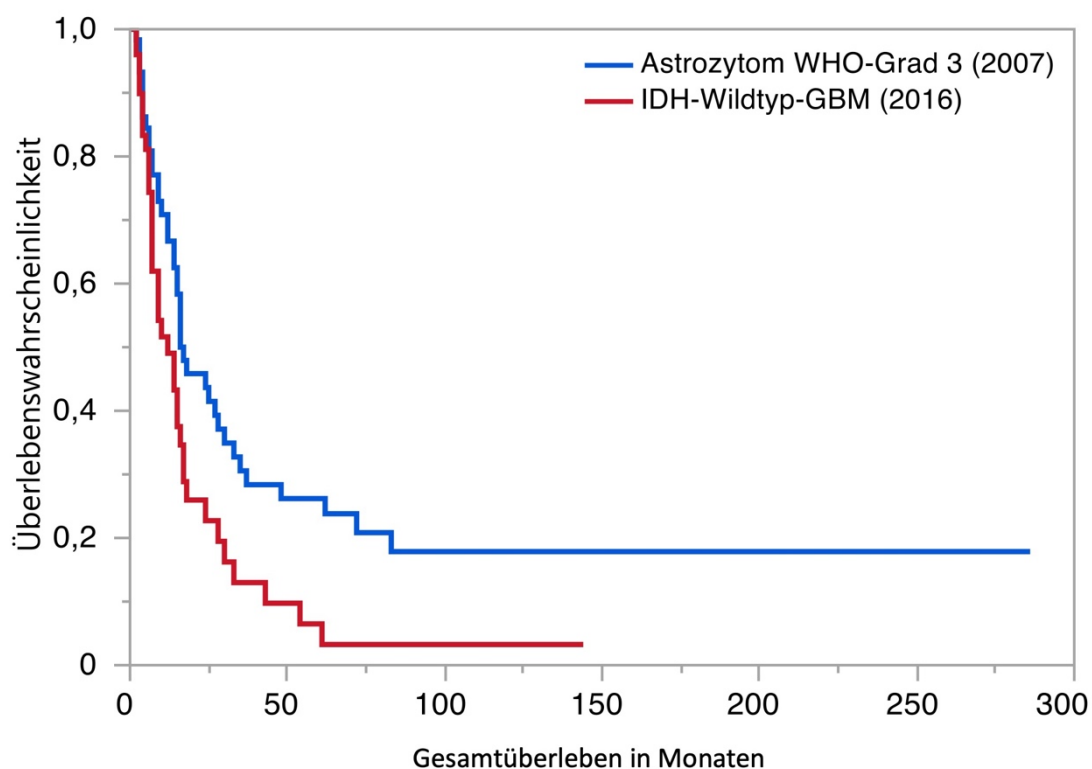


Abbildung 7 Gesamtüberleben der Lower Grade Gliome: Vergleich der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) mit den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016)

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 8 Analyse des Gesamtüberlebens der Lower Grade Gliome: Vergleich der Überlebenszeiten nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 mit der Einteilung in Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF = Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, ED = Erstdiagnose Pathologie gemäß WHO-Klassifikation 2007, PG = Prognosegruppe gemäß WHO-Klassifikation 2016, AZ 2/3= Astrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OAZ 2/3 = Oligoastrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OG 2/3 = Oligodendrogliom WHO-Grad 2/3 (2007), OG = Oligodendrogliom (2016), AZ = Astrozytom (2016), GBM = Isocitratdehydrogenase-Wildtyp-Glioblastom (2016), WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation), LGG = Lower Grade Gliome (Gliome WHO-Grad 2 und 3 2016), n.r. = not reached (nicht erreicht)

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Gesamtüberleben ED 2007						
WHO-Grad 2	60 / 71	155	10,5	151	110 – 196	70 / 239
AZ 2	38 / 26	117	11,5	98	70 – 139	34 / 227
OAZ 2	11 / 24	206	18,9	224	186 – n.r.	186 / 284
OG 2	11 / 21	130	10,5	160	104 – n.r.	104 / n.r.
WHO-Grad 3	83 / 30	88,8	12,6	42	30 - 65	11 / 124
AZ 3	60 / 15	59	8,84	30	17 – 42	8 / 69
OAZ 3	9 / 7	85,3	16,3	111	21 – 151	27,5 / 151
OG 3	14 / 8	142	32,8	104	42 - 350	42 / 225
Gesamtüberleben PG 2016						
OG	38 / 57	178	15,2	164	124 – 224	104 / 239
AZ	45 / 40	128	9,86	107	77 – 140	62 / n.r.
LGG	83 / 97	168	11,6	140	112 – 196	70 / 239
GBM	60 / 4	22,7	3,06	17	9 – 21	6 / 31
Kombiniert	143 / 101	131	9,65	92	70 – 117	30 / 224

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob zwischen den Gliomen WHO-Grad 2 und 3 (2007), welche anhand pathologischer Kriterien eingeteilt wurden, signifikante Unterschiede bestehen. Es zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven der sechs Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(5) = 55,36$, $p < .0001$.

Der gleiche Test wurde ebenfalls für die Prognosegruppen (2016) durchgeführt, die zusätzlich die molekularen Marker berücksichtigen. Auch hier ergab sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven der drei Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 182,36$, $p < .0001$.

3.5 Progressionsfreies Überleben bei Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007) und nach Prognosegruppe (2016)

Das progressionsfreie Überleben definiert den Zeitraum zwischen dem Start einer Therapie und dem Progress bzw. dem Tod des Probanden (Taal, Bromberg and van den Bent, 2015).

Wird das progressionsfreie Überleben der Patienten nach der ursprünglichen Erstdiagnose der Histopathologie und der Einteilung gemäß WHO-Klassifikation 2007 analysiert, so zeigt sich, dass Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007) mit 71 Monaten (Median) das längste progressionsfreie Intervall hatten, während Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) mit 17 Monaten (Median) das kürzeste aufwiesen. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 8 lässt sich außerdem keine klare Differenzierung zwischen den einzelnen Tumorentitäten oder den WHO-Graden erkennen.

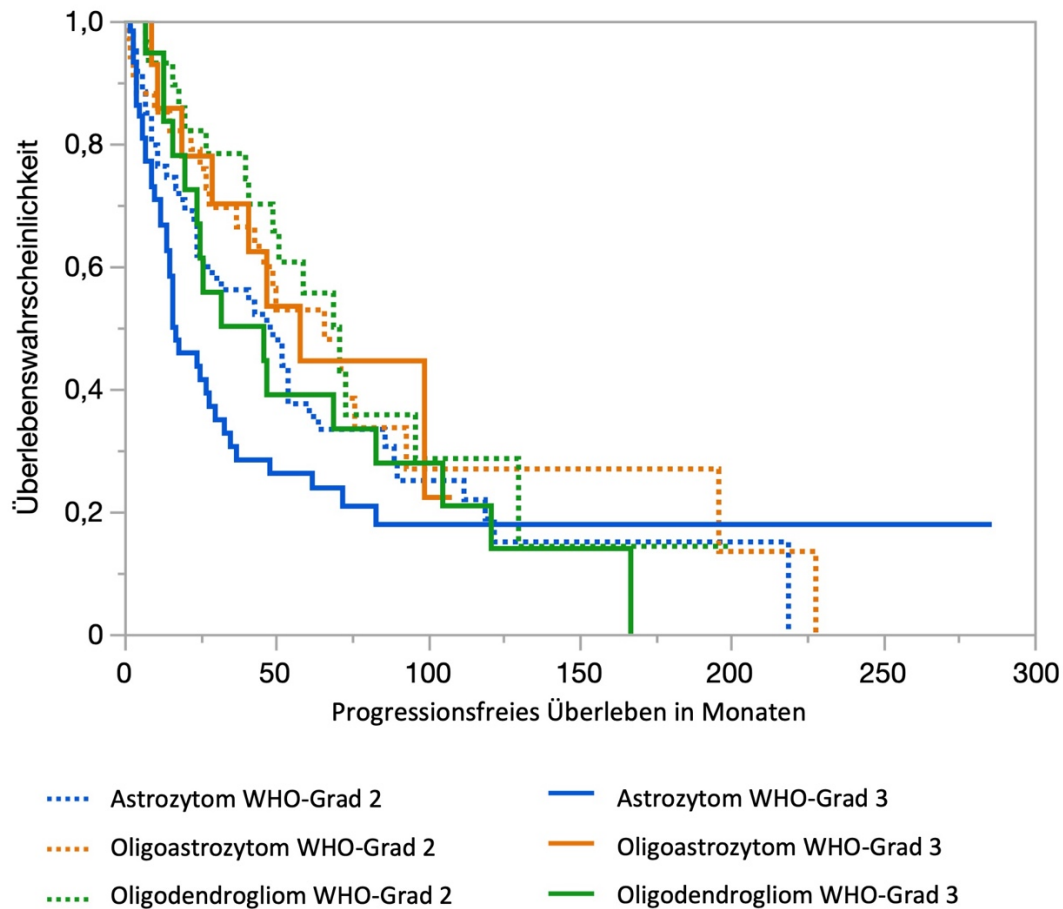


Abbildung 8 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007

WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Zwischen Oligodendrogliomen WHO-Grad 3 (2007) mit einem progressionsfreien Überleben von 46 Monaten und Astrozytomen WHO-Grad 2 (2007) mit 49 Monaten besteht trotz unterschiedlicher WHO-Gradierung in der Dauer kaum ein Unterschied. Die Oligoastrozytome (2007) zeigten in Bezug auf die WHO-Gradierung ebenfalls nur einen geringen Unterschied hinsichtlich ihres progressionsfreien Überlebens. Oligoastrozytome WHO-Grad 2 (2007) wiesen ein medianes progressionsfreies Überleben von 66 Monaten auf, während es bei denen mit WHO-Grad 3 (2007) bei 58 Monaten lag.

Bemerkenswerte Unterschiede zeigten sich im Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen der ursprünglichen Gruppierung nach WHO-Klassifikation 2007 und der Einordnung in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016. Hier fällt bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven auf, dass sich Oligodendrogliome (2016) und Astrozytome (2016) unabhängig von der WHO-Gradierung in der Dauer des progressionsfreien Überlebens nur unwesentlich unterscheiden. Wie in Abbildung 9 dargestellt, heben sich die Kaplan-Meier-Kurven der Astrozytome (2016) und der Oligodendrogliome (2016) von der Gruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) ab.

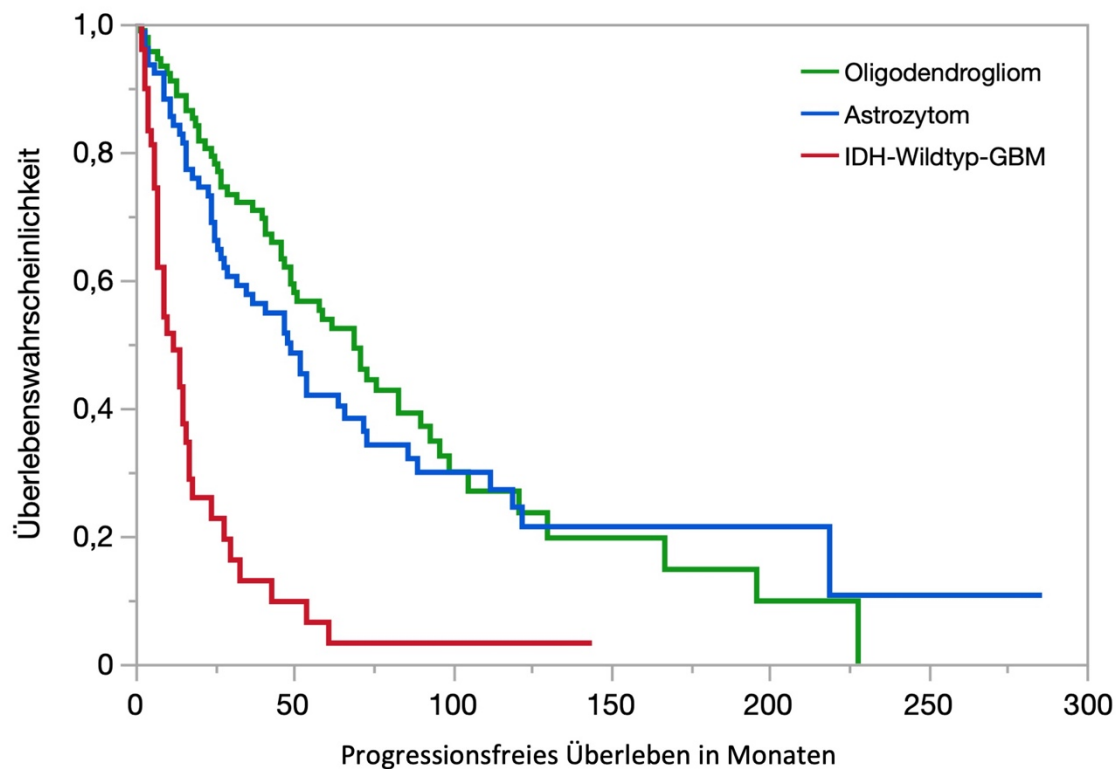


Abbildung 9 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Untersuchung des Patientenkollektivs nach Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Bei Oligodendrogliomen (2016) liegt das progressionsfreie Überleben bei 69 Monaten (Median) und bei Astrozytomen (2016) bei 49 Monaten (Median), unabhängig von der WHO-Gradierung. Einen deutlich größeren Einfluss der WHO-Gradierung lässt sich hingegen noch in der Einteilung nach WHO-Klassifikation 2007 erkennen, siehe hierzu Tabelle 9.

IDH-Wildtyp-Glioblastome wiesen mit 12 Monaten ein deutlich kürzeres progressionsfreies Intervall als die Lower Grade Gliome auf. Auch beim progressionsfreien Überleben fällt – wie in Abbildung 10 dargestellt – der ähnliche Kurvenverlauf und die nahezu gleichlange Zeitspanne zwischen Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007) (Median 17 Monate) und IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) (Median 12 Monate) auf.

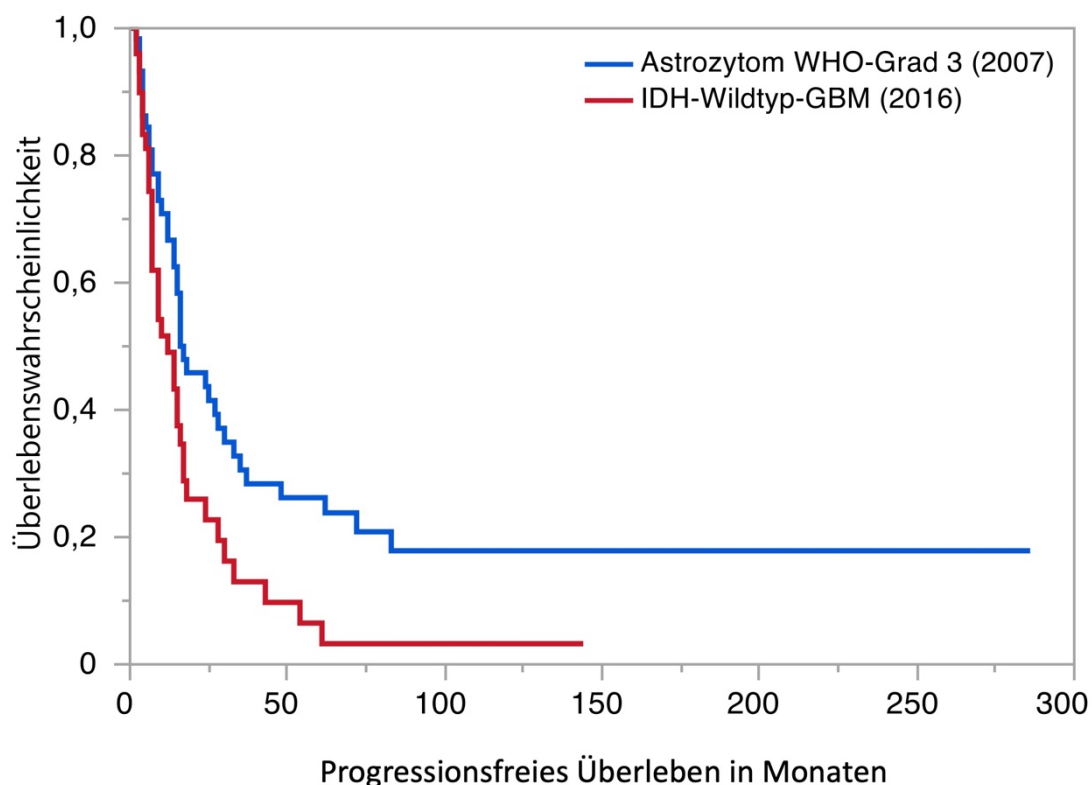


Abbildung 10 Progressionsfreies Überleben der Lower Grade Gliome: Vergleich der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) mit den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016)

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 9 Analyse des progressionsfreien Überlebens der Lower Grade Gliome: Vergleich der Überlebenszeiten nach histopathologischer Erstdiagnose gemäß WHO-Klassifikation 2007 mit der Einteilung in Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF = Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, ED = Erstdiagnose Pathologie gemäß WHO-Klassifikation 2007, PG = Prognosegruppe gemäß WHO-Klassifikation 2016, AZ 2/3= Astrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OAZ 2/3 = Oligoastrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OG 2/3 = Oligodendrogliom WHO-Grad 2/3 (2007), OG = Oligodendrogliom (2016), AZ = Astrozytom (2016), GBM = Isocitratdehydrogenase-Wildtyp-Glioblastom (2016), WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation), LGG = Lower Grade Gliome (Gliome WHO-Grad 2 und 3 2016), n.r. = not reached (nicht erreicht)

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben ED 2007						
WHO-Grad 2	81 / 50	79,6	8,01	54	43 – 71	22 / 112
AZ 2	43 / 21	70,1	10,6	49	24 – 61	14 / 112
OAZ 2	22 / 13	88,8	16,5	66	37 – 93	27 / 196
OG 2	16 / 16	72,7	9,47	71	41 – 130	40 / 130
WHO-Grad 3	64 / 49	54,9	6,76	27	17 – 41	13 / 83
AZ 3	40 / 35	32,6	4,33	17	14 – 30	9 / 62
OAZ 3	8 / 8	61,8	10,7	58	19 – n.r.	29 / 99
OG 3	16 / 6	62,5	13,2	46	20 – 83	20 / 105
Progressionsfreies Überleben PG 2016						
OG	57 / 38	85,4	9,10	69	49 – 90	27 / 121
AZ	51 / 34	80,9	10,3	49	28 – 66	20 / 119
LGG	108 / 72	83,9	6,93	54	47 – 72	24 / 121
GBM	37 / 27	17,7	2,75	12	7 – 16	6 / 24
Kombiniert	145 / 99	72,4	6,02	46	32 – 54	16 / 105

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob zwischen den Eingruppierungen der Tumoren nach Erstdiagnose basierend auf der Pathologie signifikante Unterschiede bestehen. Es zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven der sechs Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(5) = 10,37$, $p = 0,0653$.

Das gleiche Verfahren wurde für die Prognosegruppen angewandt. Hier ergab sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven der drei Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 56,46$, $p < .0001$.

3.6 Analyse des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Therapie, Einteilung der Gliome nach histopathologischer Erstdiagnose (2007)

Im Folgenden werden die Überlebenszeiten für die verschiedenen Therapieformen der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Gliome nach der WHO-Klassifikation 2007 dargestellt (siehe Tabelle 10).

Aufgrund der zahlreichen Subgruppen (n = 18) stand nicht immer eine ausreichend hohe Fallzahl an Patienten für die Medianbestimmung zur Verfügung. Aus diesem Grund werden hier nur jene Subgruppen gezeigt, bei denen ausreichend Patienten analysiert werden konnten. Diese Ergebnisse zeigen die unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten sowie die Streuung innerhalb der Konfidenzintervalle für die jeweiligen Therapieformen und Tumorarten:

- Astrozytom WHO Grad 2 (2007):
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 94 Monate
 - o Radiotherapie: mediane Überlebenszeit 75 Monate
- Oligoastrozytom WHO-Grad 2 (2007):
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 196 Monate
- Oligodendrogliom WHO-Grad 2 (2007):
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 156 Monate
 - o Radiotherapie: mediane Überlebenszeit 117 Monate
- Astrozytom WHO-Grad 3 (2007):
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 22 Monate
 - o Radiotherapie: mediane Überlebenszeit 23 Monate
 - o Radiochemotherapie: mediane Überlebenszeit 39 Monaten.
- Oligoastrozytom WHO-Grad 3 (2007)
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 34 Monaten.
 - o Radiochemotherapie: mediane Überlebenszeit 111 Monate
- Oligodendrogliom WHO-Grad 3 (2007)
 - o Chemotherapie: mediane Überlebenszeit 93 Monate
 - o Radiotherapie: mediane Überlebenszeit 225 Monate

Tabelle 10 Analyse Gesamtüberleben Lower Grade Gliome nach adjuvanter Therapie bei Einteilung nach histopathologischer Erstdiagnose nach WHO-Klassifikation 2007

aus. = ausgefallen, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, aus. = ausgefallen, ED = Erstdiagnose Pathologie, AZ 2/3= Astrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OAZ 2/3 = Oligoastrozytom WHO-Grad 2/3 (2007), OG 2/3 = Oligodendrogliom WHO-Grad 2/3 (2007), CT = Chemotherapie, RT = Radiatio, RCT = Radiochemotherapie, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation), n.r. = not reached (nicht erreicht)

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
WHO-Grad 2				
AZ 2 – CT	15 (11/4)	94	19 – 130	41 / 133
AZ 2 – RT	29 (19/10)	75	32 – 202	24 / 227
AZ 2 – RCT	7	-	-	-
OAZ 2 – CT	18 (8/10)	196	112 – n.r.	112 / n.r.
OAZ 2 – RT	7 (4/3)	117	34 – n.r.	48 / n.r.
OAZ 2 – RCT	4	-	-	-
OG 2 – CT	12 (8/4)	156	60 – 164	104 / 164
OG 2 – RT	3	-	-	-
OG 2 – RCT	4	-	-	-
WHO-Grad 3				
AZ 3 – CT	13 (11/2)	22	12 – 76	17 / 76
AZ 3 – RT	28 (26/2)	23	8 – 42	8 / 67
AZ 3 – RCT	20 (12/8)	39	30 – n.r.	30 / n.r.
OAZ 3 – CT	4 (4/0)	34	9 – 151	15 / 99
OAZ 3 – RT	0	-	-	-
OAZ 3 - RCT	5 (2/3)	111	5 – 111	111 / 111
OG 3 – CT	16 (9/6)	93	30 – n.r.	42 / n.r.
OG 3 - RT	6 (4/2)	225	2 – 350	76 / 350
OG 3 – RCT	1	-	-	-

3.7 Analyse der Überlebenszeiten, Einteilung der Gliome nach Prognosegruppen (2016)

Während bei Oligodendrogliomen (2016) am häufigsten eine Chemotherapie als adjuvante Therapie eingesetzt wurde, erhielten IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) und Astrozytome (2016) überwiegend eine Radiotherapie. In Abbildung 11 ist die Verteilung der einzelnen Therapieverfahren auf die Prognosegruppen (2016) dargestellt.

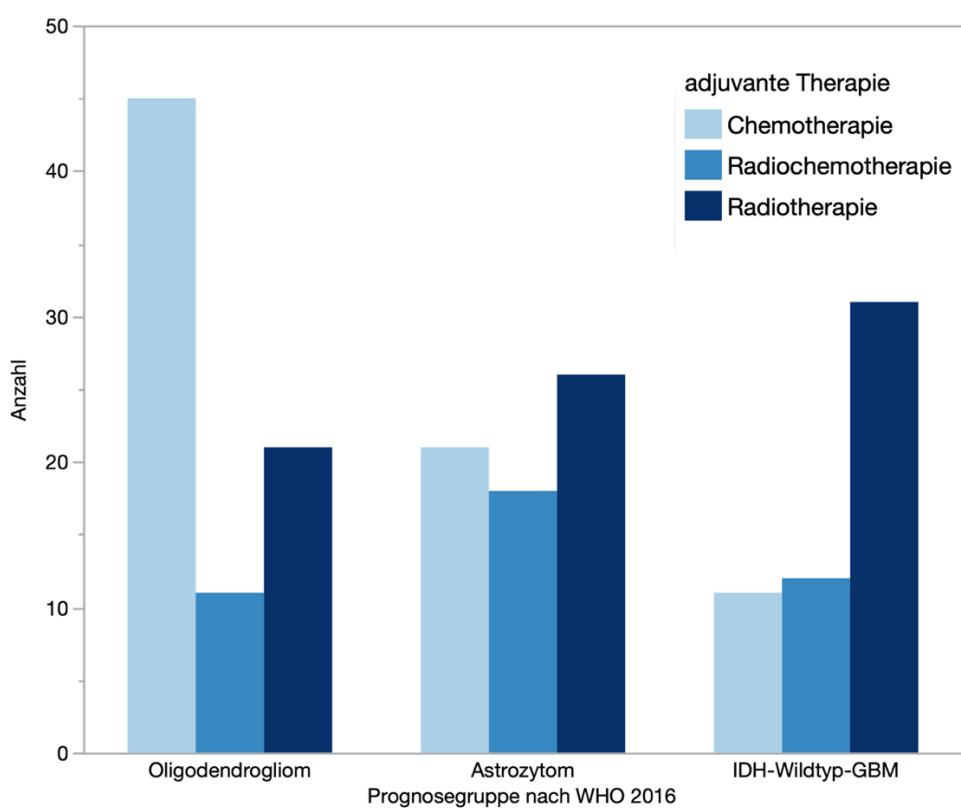


Abbildung 11 Verteilung der adjuvanten Therapieverfahren auf die Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

3.7.1 Oligodendrogliome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Patienten mit Oligodendrogliomen (2016) wiesen gemäß den Daten das längste mediane progressionsfreie Intervall mit 83 Monaten nach adjuvanter Radiatio auf. Nach Chemotherapie lag dieses hingegen nur bei 50 Monaten. Auch beim Gesamtüberleben zeigte sich, dass dieses nach adjuvanter Radiotherapie am größten war (Median 225 Monate). Nach Chemotherapie betrug es hingegen nur 151 Monate (Median).

Eine Aussage bezüglich des medianen progressionsfreien und des medianen Gesamtüberlebens nach Radiochemotherapie kann nur begrenzt getroffen werden, da diese noch nicht erreicht wurden. Siehe Tabelle 11.

Tabelle 11 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Prognosegruppe Oligodendrogliome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, CT = Chemotherapie, RT = Radiatio, RCT = Radiochemotherapie, PG = Prognosegruppe, OG = Oligodendrogliom (2016), n.r. = not reached (nicht erreicht)

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben						
CT	25 / 7	55,4	6,69	50	27 – 69	26 / 83
RT	11 / 6	101	23,5	83	19 – 167	32 / 167
RCT	0 / 8	37	-	-	-	-
Kombiniert	36 / 21	82,9	11,2	69	46 – 90	27 / 105
Gesamtüberleben						
CT	26 / 19	142	11,1	151	110 – 186	82 / 224
RT	9 / 12	210	29,6	225	111 – 284	111 / 284
RCT	2 / 9	56,1	6,62	-	61 – n.r.	-
Kombiniert	37 / 40	174	15,4	164	118 – 216	104 / 239

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob zwischen den einzelnen Therapieoptionen für Oligodendrogliome (2016) signifikante Unterschiede in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bestehen. Es zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven der einzelnen Gruppen für das Gesamtüberleben ($\chi^2(2) = 1,89$, $p = 0,3880$) nicht signifikant voneinander unterscheiden, für das progressionsfreie Überleben $\chi^2(3) = 10,42$ $p = 0,0153$ hingegen schon.

3.7.2 Astrozytome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Nach Analyse der Daten stellte sich für Astrozytome (2016) für das progressionsfreie Überleben heraus, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieoptionen bestand. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 48 Monate. Eine adjuvante Radiatio brachte das längste progressionsfreie Überleben mit 72 Monaten (Median).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen konnte für das Gesamtüberleben festgestellt werden. Patienten mit Astrozytomen (2016), welche mittels Radiotherapie adjuvant behandelt wurden, wiesen mit 92 Monaten ein um 4 Monate längeres Überleben als nach Chemotherapie auf.

Auch bei den Astrozytomen (2016) lässt sich erkennen, dass die kleine Anzahl an Patienten, die mittels Radiochemotherapie behandelt wurde, das mediane Überleben noch nicht erreicht hat.

Die exakten Daten finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 12 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Prognosegruppe der Astrozytome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, CT = Chemotherapie, RT = Radiatio, RCT = Radiochemotherapie, PG = Prognosegruppe, AZ = Astrozytom (2016), n.r. = not reached (nicht erreicht)

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Astrozytom (2016)						
Progressionsfreies Überleben						
CT	8 / 7	40,3	8,60	32	9 – n.r.	16 / 73
RT	8 / 9	69,1	12,3	72	26 – n.r.	26 / 112
RCT	6 / 5	35,1	5,03	47	9 – n.r.	25 / n.r.
Kombiniert	22 / 21	62,3	7,43	54	27 – n.r.	25 / n.r.
Gesamtüberleben						
CT	15 / 6	84,9	10,6	88	52 – 133	52 / 133
RT	15 / 11	96,6	18,1	92	68 – 227	68 / n.r.
RCT	7 / 11	126	8,00	-	69 – n.r.	69 / n.r.
Kombiniert	37 / 28	125	10,9	107	77 – 140	65 / 227

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob zwischen den einzelnen Therapieoptionen für Astrozytome signifikante Unterschiede in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bestehen.

Es zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven für das Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden: Gesamtüberleben $\chi^2(2) = 6,63$, $p = 0,0362$.

Für das progressionsfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden: progressionsfreies Überleben $\chi^2(3) = 3,93$ $p = 0,2696$.

3.7.3 IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Für IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) gab es sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen adjuvanten Therapieverfahren.

Das progressionsfreie Überleben war am kürzesten bei Chemotherapie (Median 7 Monate) und am längsten nach Bestrahlung (Median 15 Monate). Beim Gesamtüberleben zeigte sich der größte Benefit nach Radiochemotherapie (Median 30 Monate), während es keinen Unterschied zwischen Chemotherapie und Bestrahlung gab. Die genauen Werte finden sich in Tabelle 13.

Tabelle 13 Analyse des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens: Prognosegruppe IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) im Hinblick auf die adjuvanten Therapieverfahren

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, CT = Chemotherapie, RT = Radiatio, RCT = Radiochemotherapie, PG = Prognosegruppe, GBM = IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016), IDH = Isocitratdehydrogenase

Gruppe	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben						
CT	9 / 2	11,0	2,66	7	3 – 17	4 / 17
RT	15 / 14	18,9	4,52	15	7 – 28	7 / 28
RCT	9 / 3	11,9	2,66	9	5 – 16	7 / 12
Kombiniert	33 / 19	16,2	2,73	10	7 – 16	6 / 18
Gesamtüberleben						
CT	10 / 1	18,8	3,92	17	8 – 20	9 / 20
RT	30 / 1	26,4	4,99	18	7 – 25	7 / 32
RCT	11 / 1	25,9	3,98	30	9 - 38	11 / 38
Kombiniert	51 / 3	25,6	3,37	18	11 – 24	8 / 32

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob zwischen den einzelnen Therapieoptionen für IDH-Wildtyp-Glioblastome signifikante Unterschiede für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bestehen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensverteilungskurven: Gesamtüberleben $\chi^2(2) = 0,07$, $p = 0,9655$, progressionsfreies Überleben $\chi^2(2) = 1,66$, $p = 0,4357$.

3.8 Analyse der adjuvanten Therapieverfahren

Im Folgenden werden die Auswirkungen auf die Überlebenszeiten der unterschiedlichen postoperativen adjuvanten Therapieschemata unter Berücksichtigung der spezifischen Subgruppen nach Einteilung der Gliome in die Prognosegruppen (2016) analysiert.

3.8.1 Chemotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die Chemotherapie erbrachte das größte progressionsfreie Intervall mit 50 Monaten (Median) für die Prognosegruppe der Oligodendrogliome (2016). Bei den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) trat ein Tumorrezidiv bereits nach 7 Monaten (Median) auf. Die exakten Daten finden sich in Tabelle 14.

Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 12 für das progressionsfreie Überleben zeigt sich ein ähnlicher Kurvenverlauf der Oligodendrogliome (2016) und der Astrozytome (2016) nach adjuvanter Chemotherapie, während sich die Gruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) deutlich davon abgrenzt.

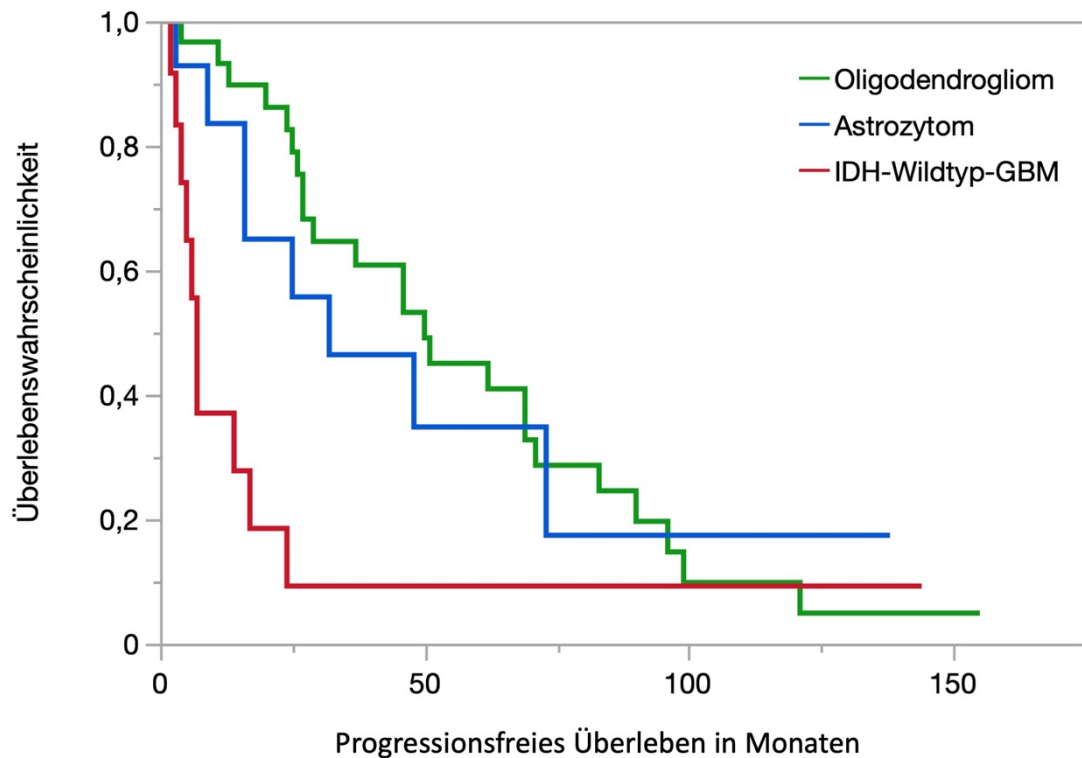


Abbildung 12 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Ähnlich wie beim progressionsfreien Überleben verhielt es sich mit dem Gesamtüberleben. Auch hier zeigten Patienten mit Oligodendrogliomen (2016) mit 151 Monaten (Median) das längste Gesamtüberleben, während das Gesamtüberleben bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) bei lediglich 17 Monaten (Median) lag. Astrozytome (2016) hingegen hatten ein Gesamtüberleben von im Median 88 Monaten, wie die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 zeigen.

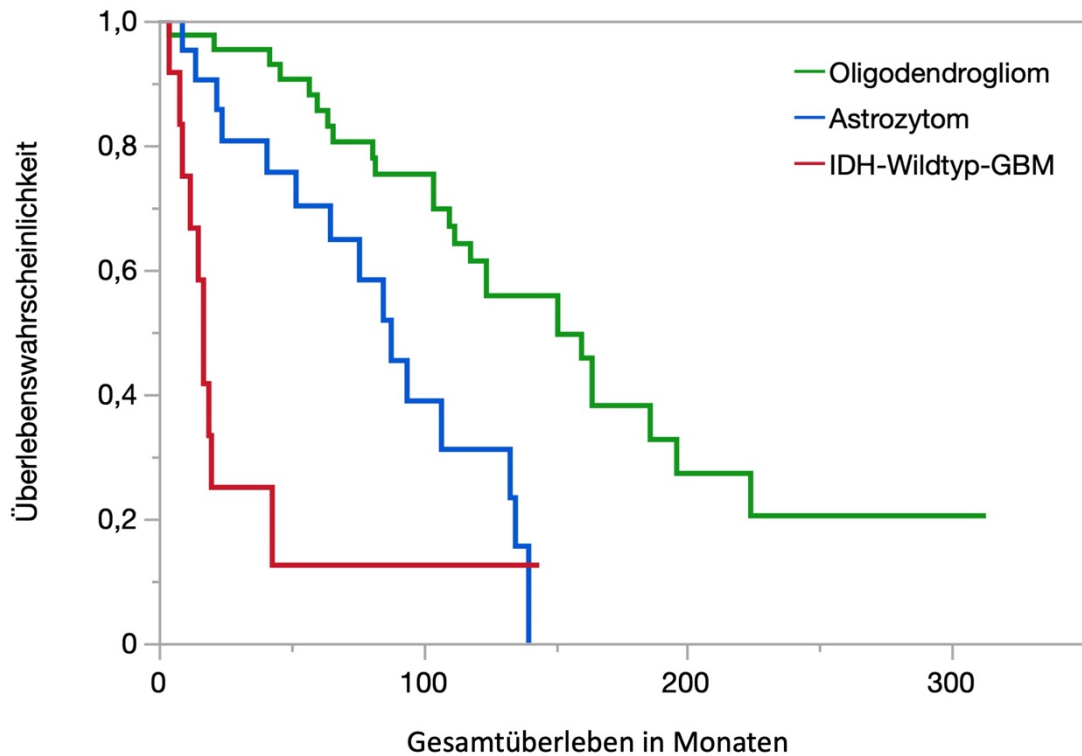


Abbildung 13 Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Beim Vergleich des progressionsfreien Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Oligodendrogliomen (2016) und Astrozytomen (2016). Jedoch zeigt sich in Abbildung 13, dass insbesondere Patienten mit Oligodendrogliomen (2016) einen deutlichen Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie erfahren konnten.

Tabelle 14 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Chemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, AZ = Astrozytom (2016), OG = Oligodendrogliom (2016) GBM = IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016), IDH = Isocitratdehydrogenase, n.r. = not reached (nicht erreicht), WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Gruppe Chemo- therapie	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben						
OG	25 / 7	55,4	6,7	50	27 – 69	27 / 69
AZ	8 / 7	40,3	8,6	32	11 – 52	9 / n.r.
GBM	9 / 2	11,0	2,7	7	3 – 17	3 / 17
Kombiniert	42 / 16	47,5	5,6	32	24 – 49	24 / 51
Gesamtüberleben						
OG	26 / 19	143	11,1	151	110 – 186	82 / 224
AZ	15 / 6	84,9	10,6	88	52 – 133	52 / 133
GBM	10 / 1	18,8	3,9	17	8 – 20	9 / 20
Kombiniert	51 / 26	113	9,2	110	81 – 140	43 / 186

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob sich für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben je nach Prognosegruppe, signifikante Unterschiede ergeben. Es zeigte sich hierbei, dass sich die Überlebensverteilungskurven für das Gesamtüberleben signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 37,01$, $p < .0001$, ebenso wie für das progressionsfreie Überleben $\chi^2(2) = 7,31$, $p = 0,0259$.

3.8.2 Radiotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Bei Analyse der Daten für die Patienten, welche eine adjuvante Radiotherapie erhielten, fällt nach Neueinteilung der Gliome in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 auf, dass sich für das progressionsfreie Überleben die Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 14) der Oligodendrogliome (2016) (Median 83 Monate) und der Astrozytome (2016) (Median 72 Monate) stark ähneln). Bei den IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) verhält es sich hingegen ähnlich wie nach adjuvanter Chemotherapie, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 15 Monaten. Die exakten Daten finden sich in Tabelle 15.

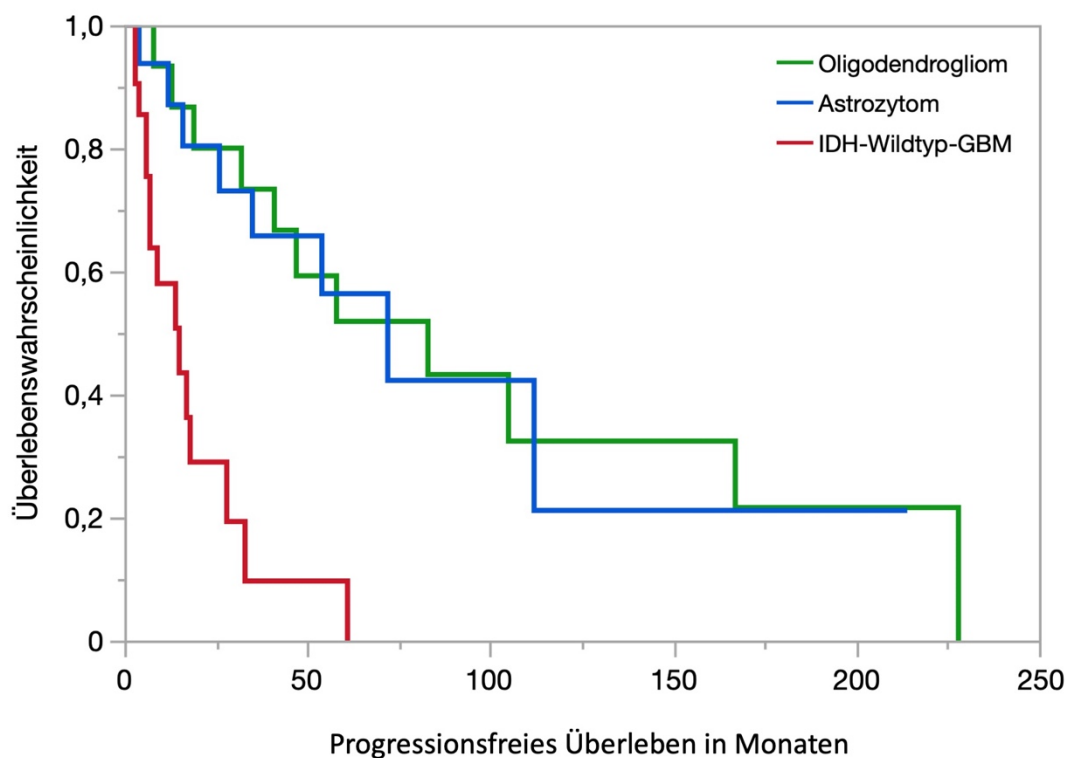


Abbildung 14 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abbildung 15 weisen merkliche Unterschiede im Vergleich zu den Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abbildung 14 auf. Beim Gesamtüberleben nach adjuvanter Bestrahlung differenzieren sich die Kurven der Oligodendrogliome (2016) und der Astrozytome (2016) deutlich voneinander zugunsten der Oligodendrogliome (2016).

Das längste Gesamtüberleben hatten nach adjuvanter Radiotherapie Patienten mit Oligodendrogliomen (2016) mit 225 Monaten (Median), bei Patienten mit Astrozytomen (2016) lag es bei 192 Monaten (Median).

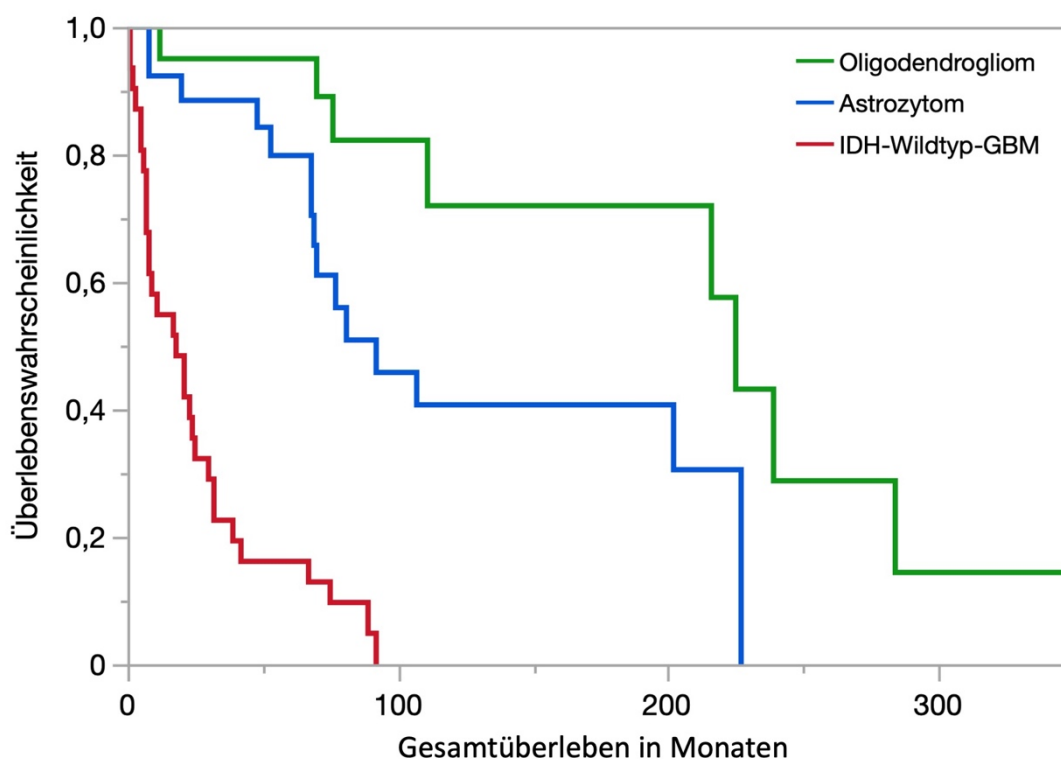


Abbildung 15 Gesamtüberleben nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 15 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter Radiotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, AZ = Astrozytom (2016), OG = Oligodendrogliom (2016) GBM = IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016), IDH = Isocitratdehydrogenase, n.r. = not reached (nicht erreicht), WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Gruppe Radiatio	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben						
OG	11 / 6	101	23,5	83	19 – 167	32 / 167
AZ	8 / 9	69,1	12,3	72	26 -	26 / 112
GBM	15 / 14	18,9	4,5	15	7 – 28	7 / 28
Kombiniert	34 / 29	72,9	13,1	41	18 -72	14 / 105
Gesamtüberleben						
OG	9 / 12	210	29,6	225	111 - 284	111 / 284
AZ	15 / 11	127	18,1	92	68 – 227	68 / 227
GBM	30 / 1	26,4	5,0	7	7 - 25	7 / 32
Kombiniert	52 / 24	110	13,9	42	42 - 92	20 / 216

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob sich für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben je nach Prognosegruppe signifikante Unterschiede ergeben.

Es zeigte sich, dass sich in beiden Überlebensverteilungskurven die Gruppen jeweils signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 56,61$, $p < .0001$ für das Gesamtüberleben, $\chi^2(2) = 20,74$, $p < .0001$ für das progressionsfreie Überleben.

3.8.3 Kombinierte Radiochemotherapie – progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielt nur eine geringe Anzahl an Patienten mit Gliomen WHO-Grad 3 (2007) eine adjuvante Radiochemotherapie (n = 31, 12,6%), weshalb hierzu nur eine reduzierte Datenmenge vorliegt.

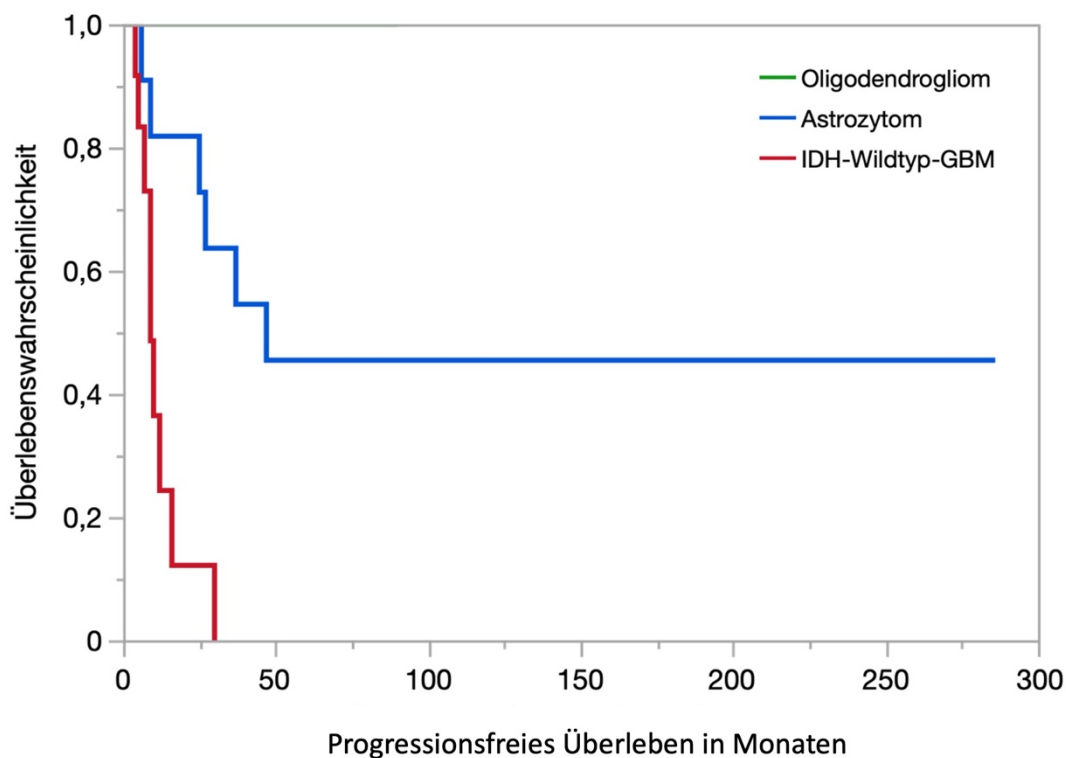


Abbildung 16 Progressionsfreies Überleben nach adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Patienten mit Oligodendrogliomen (2016) zeigten dabei das beste Therapieansprechen auf eine kombinierte Radiochemotherapie. Sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben wurde das mediane Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht erreicht.

Auch bei den Astrozytomen (2016) zeigte sich ein gutes Therapieansprechen, das mediane progressionsfreie Überleben lag hier bei 47 Monaten.

Demgegenüber stehen IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016), die ein medianes progressionsfreies Überleben von 9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten verzeichneten. Auch die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 16 hebt sich deutlich von der Kurve der Astrozytome (2016) ab.

Insbesondere beim Gesamtüberleben fällt bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 17 ein scheinbar gutes Therapieansprechen der Oligodendrogliome (2016) und der Astrozytome (2016) auf eine kombinierte Radiochemotherapie auf. In beiden Gruppen wurde zudem das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht.

Die exakten Daten finden sich dazu in Tabelle 16.

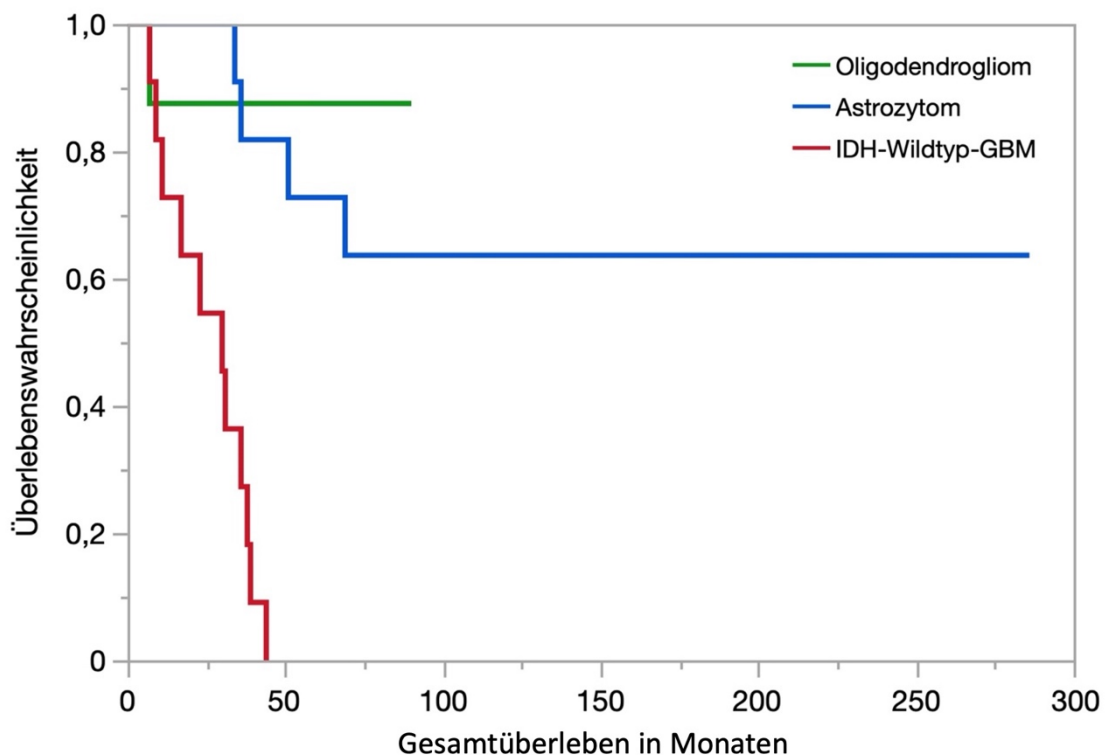


Abbildung 17 Gesamtüberleben nach postoperativer adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

IDH = Isocitratdehydrogenase, GBM = Glioblastom, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 16 Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie für Gliome, klassifiziert nach den Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016

aus. = ausgefallen, MW = Mittelwert, SF= Standardfehler, KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, RCT = Radiochemotherapie, AZ = Astrozytom (2016), OG = Oligodendrogliom (2016) GBM = IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016), IDH = Isocitratdehydrogenase, n.r. = not reached (nicht erreicht), WHO = World Health Organization

Gruppe RCT	Anzahl (aus. / zensiert)	MW	SF	Median	KI 95%	25% / 75% Ausfälle
Progressionsfreies Überleben						
OG	0 / 8	-	-	-	-	-
AZ	6 / 5	35,1	5,03	47	9 – n.r.	25 / n.r.
GBM	9 / 3	11,9	2,66	9	5 – 16	7 / 12
Kombiniert	15 / 16	30,7	3,46	37	12 – n.r.	10 / n.r.
Gesamtüberleben						
OG	2 / 9	56,1	6,62	-	61 – n.r.	-
AZ	7 / 11	96,6	8,00	-	69 – n.r.	69 / n.r.
GBM	11 / 1	25,9	3,98	30	9 – 38	11 / 38
Kombiniert	20 / 21	77,8	7,02	98	44 – n.r.	36 / n.r.

Mittels eines Log-Rank-Tests wurde bestimmt, ob sich für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben je nach Prognosegruppe, signifikante Unterschiede ergeben.

Es zeigte sich, dass sich die Überlebensverteilungskurven beide Male signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 39,09$, $p < .0001$ für das Gesamtüberleben und $\chi^2(2) = 21,88$ (siehe hierzu Abbildung 14) $p < .0001$ für das progressionsfreie Überleben.

3.9 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Durch die univariate Analyse der erhobenen Daten ergaben sich folgende signifikanten prognostischen Faktoren mit Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten: Prognosegruppe (Astrozytom und Oligodendrogliom gegenüber dem IDH-Wildtyp-Glioblastom), Alter, Ventrikelbeteiligung, Schrankenstörung, residuelles Tumolvolumen, Karnofsky-Index größer 80, Beteiligung eloquenter Hirnareale, Resektabilität des Tumors.

Hingegen konnten für das Geschlecht, die Tumorlokalisierung und eine präoperative Behandlung mit Glucocorticoiden keine signifikanten Einflüsse auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Sowohl für die Diagnose eines Oligodendroglioms (206) gegenüber der eines Astrozytoms (2016) als auch für die adjuvanten Therapien untereinander konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

Die exakten Daten finden sich in Tabelle 17, die Prüfung auf Signifikanz wurde mittels Effekt-Wald-Test durchgeführt.

Tabelle 17 Univariate Analyse: Prognostische Faktoren im Bereich der Patienten- Tumor- und Therapiecharakteristika und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen

KI 95% = Konfidenzintervall obere und unter 95%, PG = Prognosegruppe nach WHO-Klassifikation 2016, OG = Oligodendrogliom (2016), AZ = Astrozytom (2016), GBM = Isocitratdehydrogenase-Wildtyp-Glioblastom (2016), CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, RCT = Radiochemotherapie, VB = Ventrikelbeteiligung, RTV = Resttumorvolumen, w = weiblich, m = männlich,

Faktor	Risiko- erhöhung	p-Wert	KI 95%
Alter (Dekaden) bei Diagnose	1,59	< .0001	1,41 – 1,80
PG (GBM – AZ)	7,87	< .0001	5,13 – 12,1
PG (GBM – OG)	11,5	< .0001	7,29 – 18,0
PG (AZ - OG)	1,46	0,088	0,95 – 2,25
Therapie (RT – RCT)	1,57	0,087	0,94 – 2,62
Therapie (RT – CT)	1,28	0,207	0,87 – 1,89
Therapie (CT - RCT)	1,22	0,453	0,72 – 2,06
VB (weitreichend – berührt)	2,88	< .0001	1,77 – 4,67
VB (weitreichend – keine)	2,65	< .0001	1,78 – 3,98
Schrankenstörung	2,50	< .0001	1,67 – 3,73
RTV postoperativ	1,01	0,030	1,00 – 1,02
Biopsie – subtotale Resektion (95-99,9%)	2,93	0,0009	1,56 – 5,53
Biopsie – Vollresektion (100%)	5,15	< .0001	2,87 – 9,24
Biopsie – Teilresektion (<95%)	3,27	< .0001	2,34 – 4,81
Initialer Karnofsky-Index > 80	6,32	< .0001	3,56 – 11,21
Initiales Tumolvolumen	1,00	0,015	1,00 – 1,01
Beteiligung eloquenter Areale	1,68	0,004	1,19 – 2,39
Geschlecht (w – m)	0,78	0,142	0,56 – 1,09

3.10 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Es wurde mittels Cox-Regressions-Modell eine multivariate Analyse für das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen, nach Einteilung in die Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016 durchgeführt. Das besondere Augenmerk lag hierbei auf dem postoperativen adjuvanten Therapieregime (Radiotherapie, Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie).

Es konnte dabei ein signifikant positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben durch das Alter bei Diagnosestellung, den initialen Karnofsky-Index und die Prognosegruppen ermittelt werden. Keinen Unterschied konnten wir unter den einzelnen Therapieverfahren ausmachen. Siehe Tabelle 18.

Tabelle 18 Multivariate Analyse mittels Cox-Regressions-Modell für den Einfluss der Patienten- Tumor- und Therapiecharakteristika auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen unter Einbeziehung der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016

KI 95% = Konfidenzintervall obere und untere 95%, RT = Radiotherapie, CT = Chemotherapie, RCT = Radiochemotherapie, AZ = Astrozytom (2016), OG = Oligodendrogliom (2016), IDH-WT-GBM = Isocitratdehydrogenase-Wildtyp-Glioblastom (2016)

Stufe 1 / Stufe 2	Verhältnis Risiko	p-Wert	KI 95%
Adjuvante Therapie			
RT / CT	0,68	0,089	0,44 – 1,06
RT / RCT	0,90	0,719	0,51 – 1,58
CT / RCT	1,32	0,343	0,74 – 2,35
Prognosegruppe			
AZ / OG	2,43	0,001	1,42 – 4,17
IDH-WT-GBM / AZ	3,89	< .0001	2,29 – 6,58
IDH-WT-GBM / OG	9,46	< .0001	5,46 – 16,4
Alter pro Dekade	1,40	< .0001	1,18 – 1,66
Karnofsky-Index < 80	3,65	0,0002	1,86 – 7,16

Es zeigte sich bei der Prüfung mittels Effekt-Wald-Test auf Signifikanz, dass bei der Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell der jeweils faktorenbereinigten Daten signifikante Unterschiede für das Alter bei Diagnose ($\chi^2(1) = 15,2$, $\rho < .0001$), den Karnofsky-Index ($\chi^2(1) = 14,1$, $\rho = 0,0002$) und die Prognosegruppe ($\chi^2(2) = 65,8$, $\rho < .0001$) in Bezug auf das Gesamtüberleben vorliegen.

Für die einzelnen adjuvanten Therapien – Radiotherapie, Chemotherapie und Radiochemotherapie untereinander – konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($\chi^2(2) = 2,96$, $\rho = 0,2276$).

4 Diskussion

4.1 Übersicht über Studiendesign und Zielsetzung der Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von adjuvanter Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierter Radiochemotherapie auf das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben von Patienten mit Lower Grade Gliomen gemäß der WHO-Klassifikation 2016 zu untersuchen.

Hierzu wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, für die ein Patientenkollektiv von 244 Patienten zur Verfügung stand. Dieses Patientenkollektiv wurde ursprünglich nach der WHO-Klassifikationen 2007 diagnostiziert und den Leitlinien, die bis 2017 gültig waren, entsprechend therapiert. Zur anschließenden Einordnung der Gliome in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 erfolgte die Ergänzung der fehlenden Molekulardiagnostik durch neuropathologische Nachbestimmungen.

Die Parameter wurden mittels Aktenrecherche erfasst und die Ergebnisse in einer Patientendatenbank zusammengefasst.

Mittels uni- und multivariater Cox-Regressions-Analysen wurden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben auf prädiktive Faktoren untersucht.

Durch den retrospektiven Charakter der Studie konnte das Ansprechen von Gliomen innerhalb einer Prognosegruppe auf unterschiedlichen Therapien herausgearbeitet werden. Der lange Analysezeitraum mit einem Intervall von zwei bis zwanzig Jahren ermöglicht dabei Aussagen über das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016, ohne eine prospektive Langzeitstudie durchführen zu müssen.

4.2 Diskussion der Patienten- und Tumorcharakteristika

Das Patientenkollektiv beinhaltete 244 Patienten, von denen 53,3% männlich waren. Die Studie des Cancer Genome Atlas Research Network von 2015 umfasste ein Kollektiv von 278 Patienten, der Anteil an männlichen Patienten lag hier bei 56% (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015). In einer populationsbasierten Studie in Norwegen wurden 153 Patienten untersucht, hiervon waren 58% männlich (Jakola *et al.*, 2017). Baumert *et al.* untersuchten in einer multizentrischen Studie, an der 78 Institute aus 19 Ländern beteiligt waren, insgesamt 477 Patienten mit Gliomen WHO-Grad 2, von denen ebenfalls 58% männlich waren (Baumert *et al.*, 2016). Somit ist unser Kollektiv in Größe und Geschlechterverteilung repräsentativ zur Untersuchung von Lower Grade Gliomen.

Die Patienten waren bei Diagnosestellung im Mittel 46,8 Jahre alt. Damit liegt das Durchschnittsalter in unserem Kollektiv nahe dem Alter der Patienten der Studien des Cancer Genome Atlas Research Network (42,6 Jahre), Jakola *et al.* (45 Jahre) und Baumert *et al.* (45 Jahre). Das leicht erhöhte mediane Alter in unserer Studie kann durch den Anteil an ehemals als Lower Grade Gliom diagnostizierten IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) bedingt sein, welche normalerweise mit durchschnittlich 62 – 64 Jahren erstdiagnostiziert werden (Thakkar *et al.*, 2014).

4.3 Veränderungen des Patientenkollektivs durch Neueinteilung in die Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016

In unserem Patientenkollektiv befanden sich nach der WHO-Klassifikation 2007 139 (56,9%) Astrozytome, 54 (22,9%) Oligodendrogliome, und 51 (20,8%) Oligoastrozytome, welche unter histopathologischen Aspekten diagnostiziert wurden. In der Gruppe der Astrozytome (2007) wurden dabei 75 (30,7%) als WHO-Grad 3 diagnostiziert. Im Vergleich dazu ergibt sich bei der Einteilung in die Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation 2016 eine Umverteilung zugunsten der Oligodendrogliome (n = 95, 38,9%) und der IDH-Wildtyp-Glioblastome (n = 64, 26,2%). Die Anzahl der Astrozytome reduzierte sich auf 85 (34,8%).

Durch Abschaffung der Entität der Oligoastrozytome (2007), welche nun eindeutig den Oligodendrogliomen (2016) oder den Astrozytomen (2016) zugeordnet werden konnten, nahm die Anzahl der Patienten in der Gruppe der Oligodendrogliome (2016) verhältnismäßig zu. Es kam jedoch zu einer Reduktion der Astrozytome (2016). Dies resultiert daraus, dass der hohe Anteil in der neuen Prognosegruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) hauptsächlich durch histopathologisch als Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) fehldiagnostizierte Tumoren bedingt ist. Zu dieser Fehldiagnose kam es, da diese Tumoren histologisch nicht die Malignitätskriterien für das Glioblastom aufwiesen, weswegen die histopathologische Untersuchung zu einer Klassifikation als Astrozytom WHO-Grad 3 (2007) führte. Mittlerweile ist eine eindeutige Identifikation als IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016) aufgrund der Analyse der molekularen Marker möglich.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Studien, die in früheren Patientenkollektiven die molekularen Marker nachbestimmten und eine Einteilung der ursprünglichen Gliome in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 vornahmen.

Dabei konnten in den Studien EORTC-22033 und EORTC-26033 bei Gliomen WHO-Grad 2 (2007) 15% IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) (Baumert *et al.*, 2016) und in der NOA-04 Studie bei Gliomen WHO-Grad 3 (2007) 21% IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) identifiziert werden (Wick *et al.*, 2016).

Somit ergibt sich aus unseren Ergebnissen in Einklang mit der aktuellen Studienlage, dass nahezu ein Viertel aller Lower Grade Gliome früher fehldiagnostiziert und dadurch auch höchstwahrscheinlich untertherapiert wurde, was zu einer verkürzten Überlebensdauer der Patienten geführt haben wird.

4.4 Veränderungen des Gesamtüberlebens der histopathologischen Subkollektive durch Neueinteilung in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016

Durch die Neueinteilung des Patientenkollektivs in die Prognosegruppen 2016 ergeben sich bei Betrachtung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Einteilung nach der WHO-Klassifikation 2007 nun auch veränderte Überlebenszeiten.

Bei den Oligodendrogliomen (2007) lag das Gesamtüberleben für Oligodendrogliome WHO-Grad 2 im Median bei 160 Monaten (KI 95% 104 – not reached), für Oligodendrogliome WHO-Grad 3 im Median bei 104 Monaten (KI 95% 42 – 350). Das Gesamtüberleben aller Oligodendrogliome (2016) war mit im Median 164 Monaten (KI 95% 124 – 224) sogar um 4 Monate länger als das der Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007).

Bei Astrozytomen (2007) lag das Gesamtüberleben für Astrozytome WHO-Grad 2 im Median bei 98 Monaten (KI 95% 70 – 139), für Astrozytome WHO-Grad 3 im Median bei 30 Monaten (KI 95% 17 – 42). Auch bei den Astrozytomen (2016) war das Gesamtüberleben mit im Median 107 Monaten (KI 95% 77 – 140) um 9 Monate länger als das der Astrozytome WHO-Grad 2 (2007). Die Kaplan-Meier-Kurve der Astrozytome (2016) zeigt dabei einen ähnlichen Verlauf wie die der Astrozytome WHO-Grad 2 (2007), während die der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) der Kaplan-Meier-Kurve der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) ähnelt.

Für IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) betrug das Gesamtüberleben im Median 17 Monate (KI 95% 9-21).

Die verlängerten Überlebenszeiten für die Prognosegruppen der Oligodendrogliome (2016) und Astrozytome (2016) lassen sich unter anderem durch den Ausschluss der IDH-Wildtyp-Glioblastome erklären. Diese wurden zuvor häufig Astrozytome WHO-Grad 3 (2007), seltener als Oligodendrogliome (2007) und Oligoastrozytome (2007) fehldiagnostiziert und hatten aufgrund ihrer wesentlich kürzeren Gesamtüberlebenszeit die Überlebenszeiten der tatsächlichen Lower Grade Gliome verkürzt. Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in der Untersuchung von Reuss et al. wider, die 160 IDH-Wildtyp-Astrozytome WHO-Grad 2 und 3 (2007) untersuchten und 87% davon mittels weiterer molekulargenetischer Untersuchungen eindeutig als IDH-Wildtyp-Glioblastome identifizieren konnten (Reuss *et al.*, 2015). Das mediane Gesamtüberleben mit 19,4 Monaten ist dabei nahezu identisch mit dem in unserer Studie für die Gruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016). Unter Berücksichtigung dieses Aspektes hat sich die Feststellung des IDH-Wildtyp-Status als zentraler molekularer Marker etabliert, um ein Gliom mit hoher Sicherheit als Glioblastom zu identifizieren, auch wenn noch nicht alle histopathologischen Malignitätskriterien erfüllt sind, die ein Glioblastom früher definiert und zur histopathologischen Diagnose geführt haben.

Außerdem führt auch die Umverteilung der Oligoastrozytome (2007) mit ihrem insgesamt längeren Gesamtüberleben in unserer Kohorte zu einer Verlängerung der Überlebenszeiten der Prognosegruppen der Oligodendrogliome und insbesondere der Astrozytome. Diese Erkenntnisse werden durch die These von Sahm et al. bestätigt, dass die separate Diagnose des Oligoastrozytoms nicht als eigene Tumorentität zu werten ist.

In ihrer Studie ließen Sahm et al. Gewebe von ursprünglich 43 nach der WHO-Klassifikation 2007 diagnostizierten Oligoastrozytomen immunhistochemisch nachuntersuchen. Hierbei konnten 31 der 43 Tumoren über eine Codeletion 1p/19q als Oligodendrogliome und 11 von 43 Gliomen über einen *ATRX*-Gen-Verlust und eine TP53-Akkummulation ohne 1p/19q-Codeletion als Astrozytome identifiziert werden. Ein Gliom zeigte eine ungewöhnliche Kombination der molekularen Marker und auch histopathologisch sowohl astrozytäre als auch oligodendrogliale Anteile. Dieser Tumor wurde letztendlich ebenfalls als Oligodendrogliom diagnostiziert (Sahm *et al.*, 2014).

Auch in unserem Patientenkollektiv konnten alle Oligoastrozytome (2007) mittels Bestimmung der molekularen Marker eindeutig einer Prognosegruppe der WHO-Klassifikation 2016 zugeordnet werden. Dies bestätigt wie von Sahm et al. beschrieben die Wichtigkeit einer untersucherunabhängigen Tumordiagnostik, die nicht auf histopathologischen Aspekten beruht.

4.5 Veränderungen des progressionsfreien Überlebens der histopathologischen Subkollektive durch Neueinteilung in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016

Zu den gleichen Rückschlüssen wie beim Gesamtüberleben kommt man auch bei Analyse der Daten für das progressionsfreie Überleben. Auch hier zeigt sich, dass die Prognosegruppen der Oligodendrogliome (2016) und der Astrozytome (2016) nach Extraktion der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) ähnliche Überlebenszeiten wie die Gliome WHO-Grad 2 (2007) aufweisen. Zusätzlich zeigt sich auch beim progressionsfreien Überleben der ähnliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Astrozytomen WHO-Grad 3 (2007) und der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016).

Das progressionsfreie Überleben lag für Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007) im Median bei 71 Monaten (KI 95% 41 – 130) und war damit nahezu identisch mit dem der Prognosegruppe der Gesamtkohorte der Oligodendrogliome (2016).

Auch die Astrozytome WHO-Grad 2 (2007) wiesen mit im Median 49 Monaten (KI 95% 24 – 61) ein gleich langes progressionsfreies Überleben auf wie die Prognosegruppe der Gesamtkohorte der Astrozytome (2016) mit 49 Monaten (KI 95% 28 – 66).

Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) zeigten im Vergleich dazu ein deutlich reduzierteres progressionsfreies Überleben mit 17 Monaten (Median, KI 95% 14 – 30). Dieses lag nahe an dem der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) mit 12 Monaten (Median, KI 95% 7 – 16).

Bell et al. klassifizierten 106 Patienten aus dem Patientenkollektiv der RTOG-9802 Studie anhand molekularer Marker gemäß der WHO-Klassifikation 2016 neu und ermittelten vergleichbare Überlebenszeiten mit Ausnahme eines deutlichen längeren progressionsfreien Überlebens für die Oligodendrogliome (Bell *et al.*, 2020). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass nur Gliome WHO-Grad 2 untersucht und gleichzeitig deutlich mehr Patienten als in unserer Studie mittels Radiochemotherapie behandelt wurden (Shaw *et al.*, 2012).

Im Gegensatz dazu wird in unseren Ergebnissen bei den Prognosegruppen nicht zwischen WHO-Grad 2 und 3 unterschieden und der Großteil unserer Patienten mit Oligodendrogliomen wurde mittels adjuvanter Chemotherapie behandelt. Dennoch weisen auch unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich die Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie mit größerem Benefit auf das progressionsfreie Überleben auswirken.

4.6 Auswirkungen der Neuklassifizierung der Prognosegruppen hinsichtlich der therapeutischen Subgruppen

4.6.1 Oligodendrogliome (2016)

Wir konnten für die Prognosegruppe der Oligodendrogliome (2016) ein deutlich längeres Gesamtüberleben nach adjuvanter Radiotherapie mit im Median 225 Monaten (KI 95% 111 – 284) als nach adjuvanter Chemotherapie mit im Median 151 Monaten (KI 95% 110 – 186) aufzeigen.

Es fällt beim Vergleich der Überlebenszeiten mit den Daten der histopathologischen Einteilung nach der WHO-Klassifikation 2007 auf, dass das mediane Gesamtüberleben der Oligodendrogliome (2016) nach Radiotherapie dem der Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) ähnelt, während das mediane Gesamtüberleben der Oligodendrogliome (2016) nach Chemotherapie eher dem der Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007) gleicht.

Obwohl die Radiotherapie primär beim höhergradigen Oligodendrogliom WHO-Grad 3 (2007) häufiger genutzt wurde, während die Chemotherapie ihre Anwendung häufiger beim Oligodendrogliom WHO-Grad 2 (2007) Anwendung fand, hatte die Radiotherapie trotz des maligneren (höheren WHO-Grades) Tumors den größeren Benefit auf das Gesamtüberleben der Patienten.

Auch die NOA-04 Studie konnte für Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) ein längeres progressionsfreies Intervall nach Radiotherapie und damit ein besseres Therapieansprechen im Vergleich zur Chemotherapie aufzeigen, jedoch spiegelte sich dieses nicht in einem signifikanten Benefit für das Gesamtüberleben wider (Wick *et al.*, 2009, 2016).

Während Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (2007) nicht mittels Radiochemotherapie behandelt wurden, so wurde bei Oligodendrogliomen WHO-Grad 3 (2007) nach postoperativer kombinierter Radiochemotherapie das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zur primären Radiotherapie oder Chemotherapie nicht erreicht.

Daher ist anzunehmen, dass für die Prognosegruppe der Oligodendrogliome (2016) ein intensivierter Therapieansatz mittels primärer kombinierter postoperativer Radiochemotherapie zu einem längeren Gesamtüberleben der Patienten führt. Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur, welche ebenfalls die Interpretation zulassen, dass eine kombinierte Radiochemotherapie die effektivste adjuvante Therapieoption bei Patienten mit Oligodendrogliom (2016) darstellt.

Auch in der RTOG-9802 Studie konnte ein signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben durch eine adjuvante Radiochemotherapie für Oligodendrogliome WHO-Grad 2 (Shaw *et al.*, 2012) nachgewiesen werden, welcher in der Folgeauswertung auch für das Gesamtüberleben bestätigt werden konnte (Buckner *et al.*, 2014, 2016).

Ebenso konnte in der RTOG-9402 Studie ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nach kombinierter Radiochemotherapie für Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) gezeigt werden (Buckner *et al.*, 2016). Dies bestätigte sich zuletzt auch in der EORTC-26951 Studie, die sowohl ein verlängertes progressionsfreies Überleben als auch ein verlängertes Gesamtüberleben für Oligodendrogliome WHO-Grad 3 (2007) nach Radiochemotherapie nachwies (van den Bent *et al.*, 2021).

4.6.2 Astrozytome (2016) und IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016)

Bei den Astrozytomen zeigt sich hingegen in der Prognosegruppe nach WHO-Klassifikation 2016 ein nahezu gleich langes Überleben nach Radiotherapie (Median 92 Monate, KI 95% 68 – 227) und Chemotherapie (Median 88 Monate, KI 95% 52 – 133). Auch Baumert *et al.* konnten in der Analyse der Patientenkollektive der EORTC-22033 und EORTC-26033 Studien beim Vergleich zwischen Radio- und Chemotherapie keine Überlegenheit für eine der beiden Varianten darstellen (Baumert *et al.*, 2016).

Allerdings wurde in unserem Patientenkollektiv bei der Radiochemotherapie das mediane Überleben nicht erreicht, so dass wir bei dieser Therapieform eine bessere Wirksamkeit als bei einer Monotherapie mittels Radio- und Chemotherapie vermuten können. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von van den Bent *et al.*, welche im Vergleich von Radiotherapie und Radiochemotherapie eine Überlegenheit der Radiochemotherapie für das Gesamtüberleben von Astrozytomen (2016) mit im Median 117 Monaten aufweisen konnte, während es für eine alleinige Radiotherapie wie in unserem Kollektiv bei 78 bis 92 Monaten lag (van den Bent *et al.*, 2021).

Somit ergibt sich auch hier der Rückschluss, dass sowohl die Astrozytome (2016) als auch die Oligodendrogliome (2016) am ehesten von einer kombinierten Radiochemotherapie zu profitieren scheinen, während die Monotherapien als gleichwertig zu betrachten sind.

Vergleicht man unsere Daten nach der WHO-Klassifikation 2007, so zeigt sich bei Astrozytomen WHO-Grad 2 (2007) ein längeres Überleben nach Chemotherapie (Median 94 Monate, KI 95% 19 – 130) als nach Radiotherapie (Median 75 Monate, KI 95% 32 – 202). Das Gesamtüberleben der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) unseres Patientenkollektivs zeigt keinen Unterschied zwischen Radiotherapie (Median 23 Monate, KI 95% 8 - 42) und Chemotherapie (Median 22 Monate, KI 95% 12 - 76).

Ebenso gibt es bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) keinen Unterschied im Gesamtüberleben beim Vergleich zwischen Radio- (Median 18 Monate, KI 95% 7 – 25) und Chemotherapie (Median 17 Monate, KI 95% 8 - 20). Es fällt jedoch in beiden Gruppen eine verlängerte Überlebenszeit nach kombinierter Radiochemotherapie auf. Diese liegt für Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) bei im 39 Monaten (Median, KI 95% 30 – not reached) und bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) bei 30 Monaten (Median, KI 95% 9 – 38).

In unserem Patientenkollektiv wurde die Radiochemotherapie in der Prognosegruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) bei 11 von 12 Patienten nach dem Stupp-Schema angewendet.

Hierbei wurde eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid und anschließender adjuvanter Temozolomidtherapie über 6 Zyklen durchgeführt (Stupp *et al.*, 2005). Elf von 12 Tumoren wurden histopathologisch als Astrozytome WHO-Grad 3 (2007), einer als Oligoastrozytom WHO-Grad 3 (2007) diagnostiziert - in der molekulargenetischen Bestimmung ergab sich bei allen Tumoren ein IDH-Wildtyp. Auch bei Steidl *et al.* zeigte sich ein längeres Überleben für IDH-Wildtyp-Glioblastome nach Radiochemotherapie von 36 Monaten (Steidl *et al.*, 2021).

Van den Bent *et al.* hingegen konnten in der CATNON Studie keinen Unterschied für das Gesamtüberleben der anaplastischen IDH-Wildtyp-Astrozytome (welche somit molekularen Glioblastomen entsprechen) beim Vergleich von Radiotherapie mit kombinierter Radiochemotherapie aufzeigen und ermittelten ein medianes Überleben von 19 – 21 Monaten (van den Bent *et al.*, 2021).

Auch wenn sich weder bei uns noch in den anderen erwähnten Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen gezeigt hat, so ergeben sich aus den erhobenen Daten doch Hinweise darauf, dass Patienten mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016), welche zuvor als Lower Grade Gliom WHO-Grad 2 oder 3 (2007) diagnostiziert worden waren, von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren könnten. Ebenso zeigten auch IDH-Wildtyp-Glioblastome WHO-Grad 4 (2007), die bereits nach klassischen pathologischen Kriterien definiert wurden, einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben durch eine kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur Monoradio- oder Chemotherapie, was im Speziellen für die MGMT-methylierte Untergruppe gilt. (Stupp *et al.*, 2005).

Die Ursache für das längere Überleben der nach pathologischen Kriterien als WHO-Grad 2 und 3 klassifizierten IDH-Wildtyp-Glioblastome könnte in einer früheren Erstdiagnose des Tumors liegen. Dadurch fehlen möglicherweise noch einige Malignitätskriterien, was insgesamt zu einem besseren Therapieansprechen führen könnte.

Hierzu sind jedoch weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig, um definitive Aussagen treffen zu können.

4.7 Prognostische Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen – uni- und multivariate Analysen

Zur Ermittlung der prognostischen Faktoren führten wir univariate Analysen durch. Zusätzlich nutzen wir Cox-Regressions-Modelle zur Identifikation relevanter Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Auf Patientenseite erwies sich dabei ein höheres Alter bei Diagnosestellung als nachteilig; das Sterberisiko stieg pro Lebensdekade um den Faktor 1,31. Jüngere Patienten haben vermutlich eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor frühzeitig und in einem weniger malignen Stadium diagnostiziert wird. Ebenso zeigte sich, dass ein guter neurologischer Zustand einen positiven prädiktiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat. Ein initialer Karnofsky-Index von über 80 vor der chirurgischen Resektion war von deutlichem Vorteil für das Gesamtüberleben. Zusätzlich weisen junge und gesunde Patienten weniger Komorbiditäten auf, die das Risiko für ein früheres Versterben erhöhen können. Damit bestätigen wir die Ergebnisse diverser Studien welche die gleichen prognostischen Faktoren wie wir ermittelten (Kreth *et al.*, 1997; Pignatti *et al.*, 2002; Nomiya *et al.*, 2007).

Tumorrelevante Faktoren waren eine weitreichende Ventrikelbeteiligung, die Beteiligung eloquenter Areale, eine Schrankenstörung und das initiale Tumolvolumen, welche einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten.

Davon ausgehend, dass eine Schrankenstörung und die damit verbundene Kontrastmittelaufnahme für eine höhere Malignität des Tumors spricht (Butler *et al.*, 1978), konnten auch Gutman *et al.* und Zinn *et al.* in ihren Untersuchungen zu Glioblastomen eine Schrankenstörung mit Kontrastmittelanreicherung als negativ prognostischen Faktor für das Überleben identifizieren. Sie stellten fest, dass Patienten, bei denen die kontrastmittelanreichernden Areale durch eine maximal mögliche Tumoresektion entfernt wurden, einen Überlebensvorteil hatten (Gutman *et al.*, 2013; Zinn *et al.*, 2013).

Operativ waren – im Einklang mit der Literatur - sowohl das Resektionsausmaß als auch das postoperative Tumolvolumen von Relevanz (Nomiya *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2019).

Im Gegensatz zu Patel *et al.* konnten wir jedoch wie auch Pignatti *et al.* keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Vollresektion gegenüber einer subtotalen Resektion ausmachen (Pignatti *et al.*, 2002, Patel *et al.*, 2019).

Ein generelles Tumordebulking zeigte im Vergleich zur Biopsie einen relevanten Einfluss. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Biopsien hauptsächlich zum einen bei lokalisationsbedingt nicht resektablen Tumoren durchgeführt werden und zum anderen bei multimorbiden Patienten, die eine ausgedehnte Tumorresektion nicht überleben würden. Zusätzlich bietet ein größeres Resektionsausmaß gleichzeitig ein größeres Risiko für postoperative neurologische Defizite.

Passend zur aktuellen Studienlage ergab unsere Analyse, dass sich die Diagnose eines IDH-Wildtyp-Glioblastoms (2016) signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkte, während sich eine IDH-Mutation als prognostisch günstig erwies (Yan *et al.*, 2009; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Buckner *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2023).

Wir konnten weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen prognostischen Einfluss der unterschiedlichen adjuvanten Therapien Chemotherapie, Bestrahlung oder Radiochemotherapie für das Gesamtkollektiv feststellen. Ursächlich hierfür ist sicherlich die sehr kleine Gruppe an Patienten, die mittels Radiochemotherapie behandelt wurden, da dies zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht im Fokus der Therapie für Patienten mit Lower Grade Gliomen stand.

Dennoch lassen sich, wie bereits zuvor erwähnt, auch aus den Einzeldaten medizinisch relevante Vermutungen ableiten.

4.8 Lebensqualität nach postoperativer adjuvanter Therapie

Gemäß der aktuellen Therapieempfehlungen sollen Lower Grade Gliome mittels chirurgischer Resektion und anschließender kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden (Wick *et al.*, 2021). Die Ergebnisse unserer Studie weisen ebenfalls darauf hin, dass das längste Gesamtüberleben sowohl bei Lower Grade Gliomen als auch bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen (2016) durch eine Behandlung nach diesem Therapieschema zu erreichen ist und bestätigen damit die Ergebnisse bekannter Studien (Cairncross *et al.*, 2014; Jaeckle *et al.*, 2021). Demnach ist dieses Vorgehen aktuell am ehesten zu empfehlen. Eine möglichst zeitnahe chirurgische Resektion kann dabei zu einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen (Jakola *et al.*, 2017); zum optimalen Zeitpunkt für die Durchführung der adjuvanten Therapie gibt es jedoch noch keine konkreten Empfehlungen.

In der vorliegenden Studie hatten 14 Patienten des Kollektivs präoperativ einen Karnofsky-Index < 80%; postinterventionell erhöhte sich diese Zahl auf 36. Zusätzlich zeigten sich beständige postoperative neurologische Defizite bei 45 Patienten. Daraus ergibt sich, dass eine Minderung der Lebensqualität nach erfolgter Therapie möglich ist. Welchen Einfluss dabei spezifisch die adjuvanten Therapieverfahren auf die Lebensqualität nehmen, ist aufgrund des vorwiegend angewandten Therapieregimes mit chirurgischer Resektion und direkt daran anschließender adjuvanter Therapie nur schwer zu erfassen. Ebenso ist unklar, welche Entwicklung die Lebensqualität ohne Therapie nehmen würde,

Von einer reduzierten Lebensqualität zweieinhalb Jahre nach Radiotherapie oder Radiochemotherapie bei Patienten mit Oligodendrogliomen WHO-Grad 3 (2007) berichten Taphoorn *et al.* Hierbei zeigte sich in der Langzeitanalyse kein Unterschied zwischen den adjuvanten Therapieverfahren, obwohl die Patienten Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen als initiale Nebenwirkungen der Chemotherapie als besonders einschränkend empfanden (Taphoorn *et al.*, 2007)

Ein Vergleich zwischen Patienten mit Lower Grade Gliomen, Meningeomen und einer gesunden Kontrollgruppe zeigte, dass es in der Gruppe der Lower Grade Gliome nach erfolgter adjuvanter Therapie zur stärksten Reduktion der psychischen Gesundheit und physischer Funktionen kam. Jedoch konnte innerhalb der Gruppe der Lower Grade Gliome dargestellt werden, dass die Durchführung einer postoperativen adjuvanten Therapie im Vergleich zu ihrer Unterlassung einen signifikanten positiven Einfluss auf die mentale Gesundheit, soziale Funktionen und Emotionen der Patienten ausübte (Heffernan *et al.*, 2023). Ursächlich muss hierbei sicherlich berücksichtigt werden, dass Patienten mit einem Lower Grade Gliom bewusst ist, dass sie an einem malignen, derzeit nicht kurativ behandelbaren und lebenszeitlimitierenden Tumor erkrankt sind. Mit einer postoperativen adjuvanten Therapie werden somit alle derzeit möglichen Therapieverfahren optimal genutzt. Allein dieses Wissen wirkt sich dabei höchstwahrscheinlich positiv auf die mentale Gesundheit aus.

Der isolierte Einfluss adjuvanter Therapien auf die mentale Gesundheit und Lebensqualität sowie ihr Beitrag zu deren Erhalt ist bislang jedoch nicht ausreichend systematisch untersucht, um weitere klare und valide Aussagen treffen zu können.

4.9 Limitationen der vorliegenden Studie

Die zentrale Limitation dieser Studie ist, dass sich aus einem initial großen Patientenkollektiv viele kleinere Subgruppen ergeben. Diese entstehen aus der Einteilung in die drei Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 bzw. aus der Einteilung in die sechs histopathologischen Gruppen nach WHO-Klassifikation 2007 mit WHO-Grad 2 und 3 mit je drei Therapieoptionen.

Dies hat zwangsläufig zur Folge, dass unser an sich repräsentatives und großes Patientenkollektiv in den Einzelanalysen verhältnismäßig klein wird. Die fehlende statistische Signifikanz in den Cox-Regressions-Analysen findet in diesem Sachverhalt ihre Erklärung und reduziert die Aussagekraft unserer Ergebnisse.

Dennoch lassen sich aus den einzelnen Ergebnissen medizinisch relevante Informationen und Hypothesen ableiten.

Der retrospektive Ansatz, der zwar für Aussagen über Langzeitverläufe sinnvoll ist, um zeitnah relevante Erkenntnisse zu liefern, ist gleichzeitig von Nachteil für die Studie. Im Analysezeitraum haben sich mehrfach die Klassifikationen und die Therapieempfehlungen geändert, wodurch die Vergleichbarkeit der Daten erschwert wird.

Zusätzlich wurden untersucherunabhängige Bewertungsverfahren wie Scoring-Systeme und beispielsweise computerbasierte Analysen von MRT-Bildern erst vor einigen Jahren weiterentwickelt. So sind insbesondere ältere Daten in unserem Kollektiv stark von der Bewertung des jeweiligen Untersuchers abhängig und nicht exakt vergleichbar.

Letztendlich führte der lange Erhebungszeitraum zu einem lost to follow-up von 23 Patienten, wodurch die Überlebenszeiten in ihrer Aussagekraft abnehmen, da der letzte Kontakt zum Patienten als letzter Überlebenszeitpunkt gewertet werden musste. Auch das fehlende Tumorgewebe für neuropathologische Nachbestimmungen machte den Ausschluss von 66 Patienten notwendig, deren restliche Daten zur Auswertung verfügbar gewesen wären.

4.10 Schlussfolgerungen

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkung der adjuvanten Therapieoptionen (Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierte Radiochemotherapie) auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Lower Grade Gliomen. Hierzu wurden in einer retrospektiven monozentrischen Studie die Daten eines Patientenkollektivs über einen Zeitraum von 20 Jahren analysiert (1995 – 2015), nachdem eine Neueinteilung mittels molekularer Marker in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016 erfolgt war.

Die Oligoastrozytome (2007) konnten dabei vollständig und eindeutig den Oligodendrogliomen (2016) oder den Astrozytomen (2016) zugeordnet werden. Hierdurch bestätigten wir die mangelnde Relevanz dieser Tumorentität.

Die WHO-Grad-unabhängigen Prognosegruppen der Astrozytome und Oligodendrogliom zeigten bei progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben ein ähnliches Verhalten wie die Gliome des WHO-Grades 2 (2007). Dies liegt daran, dass die Gruppe der IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) aus den Prognosegruppen der Astrozytome (2016) und Oligodendrogliome (2016) entfernt wurde. Die IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) hatten zuvor insbesondere die Überlebenszeiten der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) deutlich verkürzt, was nun nicht mehr der Fall ist.

Es zeigte sich keine Änderung der Überlebenszeiten für die Prognosegruppe der Oligodendrogliome (2016) im Vergleich zur Gruppe der Oligodendrogliome (2007). Die Radiotherapie scheint der Chemotherapie bei den Oligodendrogliomen (2016) hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen zu sein. Bei der Radiochemotherapie wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht, was auf eine noch größere Wirksamkeit hindeutet.

Bei den Astrozytomen zeigten die Prognosegruppe 2016 und die Astrozytome WHO-Grad 2 (2007) ähnliche Überlebenszeiten nach Radio- und Chemotherapie. Es scheint somit keinen Vorteil zwischen den Monotherapien zu bestehen. Es kann jedoch ein Vorteil durch eine kombinierte Radiochemotherapie angenommen werden, da in dieser Gruppe das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht wurde.

Ein Großteil der Astrozytome WHO-Grad 3 (2007) ließ sich dabei als IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016) identifizieren. Auch die IDH-Wildtyp-Glioblastome zeigten ähnliche Überlebenszeiten nach Radio- und Chemotherapie, wodurch sich kein Vorteil zwischen den Monotherapien ergab. Ein längeres Überleben zeigten Patienten mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen nach kombinierter Radiochemotherapie, die auch hier erneut einen größeren Überlebensvorteil als eine singuläre adjuvante Therapie zu bringen scheint.

Insbesondere sind weitere Studien zur Radiochemotherapie nötig, da diese in unserem Kollektiv bei allen Prognosegruppen zu einem längeren Gesamtüberleben als eine adjuvante Monotherapie mit Bestrahlung oder Chemotherapie geführt hat.

Hierfür sind aufgrund der Subgruppen eventuell größere Patientenkollektive notwendig, um aussagekräftige und signifikante Ergebnisse zu erbringen.

Auch die Erweiterung der untersucherunabhängigen Tumordiagnostik ist wichtig, um frühestmöglich die optimale Therapie für den individuellen Patienten etablieren zu können. Zudem könnten mittels zielgerichteter Therapien, die auf spezielle molekulare Marker ausgelegt sind, alternative bzw. additive Therapieformen für Radio- und Chemotherapie entwickelt werden. Dadurch könnte die Überlebenszeit der Patienten weiter verlängert werden.

5 Zusammenfassung

Lower Grade Gliome betreffen als Tumoren des zentralen Nervensystems vor allem junge Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren und reduzieren aufgrund ihres invasiven Wachstums und eines derzeit fehlenden kurativen Therapieansatzes das Gesamtüberleben der Patienten.

Das therapeutische Vorgehen beruht nach Erstdiagnose aktuell auf einer maximal sicheren chirurgischen Resektion mit postoperativer adjuvanter Therapie mittels Bestrahlung, Chemotherapie oder kombinierter Radiochemotherapie; in ausgewählten Fällen wird nach Komplettresektion ein „watchful waiting“ durchgeführt.

Aufgrund neuer Diagnosekriterien mittels molekulargenetischer Marker wurde in den letzten Jahren mehrfach die WHO-Klassifikation und die entsprechenden Therapieempfehlungen aktualisiert. So orientierte sich im Zeitraum unserer Datenerhebung das adjuvante Therapieverfahren primär an der histopathologischen WHO-Gradierung der Gliome ohne Berücksichtigung des molekularen Status, wie es nun der Fall ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer retrospektiven monozentrischen Studie den Einfluss der unterschiedlichen adjuvanten Therapieverfahren, Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierte Radiochemotherapie, auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Lower Grade Gliomen unter Berücksichtigung molekulargenetischer Faktoren zu untersuchen.

Dafür wurde ein Patientenkollektiv mit 244 Probanden mit der Diagnose eines Glioms WHO-Grad 2 oder 3 gemäß der WHO-Klassifikationen 2007 und Therapie gemäß den Leitlinien, die bis 2017 gültig waren, erstellt. Diese wurden zwischen 1995 und 2015 am Universitätsklinikum Tübingen therapiert.

Anschließend erfolgte die rückwirkende Eingliederung in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation 2016, um so den Einfluss der adjuvanten Therapieverfahren auf die jeweilige Tumorentität zu untersuchen.

Neben der deskriptiven Darstellung unserer Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden auch uni- und multivariate Cox-Regressions-Analysen durchgeführt. Hiermit konnten wir das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der untersuchten Patientenpopulation bestimmen.

Unser Ziel war es, Überlebensraten zu ermitteln und prädiktive Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnten. Die univariate Cox-Regression analysierte dabei den Einfluss einzelner Variablen auf das Überleben, während die multivariate Cox-Regression dazu diente, den Effekt mehrerer Variablen gleichzeitig zu bewerten und somit die unabhängigen Prädiktoren für das Überleben zu ermitteln.

Wir konnten feststellen, dass die Oligoastrozytome (2007) mittels Molekular Diagnostik eindeutig den Astrozytomen (2016) oder den Oligodendrogliomen (2016) zugeordnet werden konnten. Zusätzlich konnten 26% der Gliome als IDH-Wildtyp-Glioblastom (2016) identifiziert werden, welche insbesondere die Überlebenszeiten der Astrozytome WHO-Grad 3 verkürzt hatten.

Alle Tumorgruppen schienen von einer adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mittels Chemotherapie oder Strahlentherapie zu profitieren, da in diesen Gruppen das mediane Überleben entweder verlängert war (IDH-Wildtyp-Glioblastome (2016)) oder in unseren Gruppen noch nicht erreicht wurde (Astrozytome (2016) und Oligodendrogliome (2016)).

6 Literaturverzeichnis

- Aldape, K. *et al.* (2016) 'Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community', *Neuro-Oncology*, p. now181.
Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now181>.
- Balss, J. *et al.* (2008) 'Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors', *Acta Neuropathologica*, 116(6), pp. 597–602.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0455-2>.
- Baumert, B.G. *et al.* (2016) 'Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study', *The Lancet Oncology*, 17(11), pp. 1521–1532. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30313-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30313-8).
- Beiko, J. *et al.* (2014) 'IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection', *Neuro-Oncology*, 16(1), pp. 81–91.
Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/not159>.
- Bell, E.H. *et al.* (2020) 'Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma', *Journal of Clinical Oncology*, 38(29), pp. 3407–3417.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02983>.
- van den Bent, M.J. *et al.* (2005) 'Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial', *The Lancet*, 366(9490), pp. 985–990.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67070-5).
- van den Bent, M.J. *et al.* (2013) 'Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951', *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), pp. 344–350.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>.
- van den Bent, M.J. (2014) 'Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma', *Neuro-Oncology*, 16(12), pp. 1570–1574. Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou297>.
- van den Bent, M.J., *et al.* (2016) 'Low-grade and anaplastic oligodendroglioma', in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 361–380.
Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00022-0>.
- van den Bent, M.J. *et al.* (2017) 'Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma', *Journal of Clinical Oncology*, 35(21), pp. 2394–2401.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6737>.

- van den Bent, M.J. *et al.* (2021) 'Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study', *The Lancet Oncology*, 22(6), pp. 813–823.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00090-5).
- Breitkopf, M. *et al.* (2017) 'Safety, Utility, and Clinical Results of Continuous Intraoperative Electrophysiologic Monitoring in 1.5T iMRI-Guided Surgery', *World Neurosurgery*, 106, pp. 198–205.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.054>.
- Buckner, J.C. *et al.* (2014) 'Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG.', *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), pp. 2000–2000.
Available at: https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2000.
- Buckner, J.C. *et al.* (2016) 'Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma', *The New England journal of medicine*, 374(14), pp. 1344–1355. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>.
- Butler, A.R. *et al.* (1978) 'Computed Tomography in Astrocytomas: A Statistical Analysis of the Parameters of Malignancy and the Positive Contrast-Enhanced CT Scan', *Radiology*, 129(2), pp. 433–439.
Available at: <https://doi.org/10.1148/129.2.433>.
- Cairncross, J.G. *et al.* (1998) 'Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients With Anaplastic Oligodendrogliomas', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(19), pp. 1473–1479.
Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/90.19.1473>.
- Cairncross, J.G. *et al.* (2013) 'Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402', *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), pp. 337–343.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2674>.
- Chamberlain, M.C. and Born, D. (2015) 'Prognostic significance of relative 1p/19q codeletion in oligodendroglial tumors', *Journal of Neuro-Oncology*, 125(2), pp. 249–251. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1906-y>.
- Cimino, P.J. *et al.* (2017) 'Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery', *Acta Neuropathologica Communications*, 5.
Available at: <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0443-7>.
- Coburger, J. *et al.* (2016) 'Low-grade Glioma Surgery in Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging', *Neurosurgery*, 78(6), pp. 775–786.
Available at: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001081>.

- De Witt Hamer, P.C. *et al.* (2012) 'Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis', *Journal of Clinical Oncology*, 30(20), pp. 2559–2565.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>.
- Dikow, N. *et al.* (2010) 'Alpha-Thalassämie-Retardierungs-Syndrom: ATRX-Syndrom bei 2 Jungen mit mentaler Retardierung und Muskelhypotonie', *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 158(12), pp. 1248–1251.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00112-010-2244-y>.
- Dono, A. *et al.* (2021) 'IDH-Mutant Low-grade Glioma: Advances in Molecular Diagnosis, Management, and Future Directions', *Current Oncology Reports*, 23(2), p. 20.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01006-6>.
- Ebrahimi, A. *et al.* (2016) 'ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas', *Acta Neuropathologica Communications*, 4.
Available at: <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0331-6>.
- Eckel-Passow, J.E. *et al.* (2015) 'Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors', *New England Journal of Medicine*, 372(26), pp. 2499–2508.
Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407279>.
- Figarella-Branger, D. *et al.* (2012) 'Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system', *Journal of Neuro-Oncology*, 110(2), pp. 205–213.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0953-x>.
- Forst, D.A. *et al.* (2014) 'Low-Grade Gliomas', *The Oncologist*, 19(4), pp. 403–413. Available at: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0345>.
- Gil-Benso, R. *et al.* (2007) 'Concurrent EGFR amplification and TP53 mutation in glioblastomas', *Clinical Neuropathology*, 26(09), pp. 224–231.
Available at: <https://doi.org/10.5414/NPP26224>.
- Gutman, D.A. *et al.* (2013) 'MR Imaging Predictors of Molecular Profile and Survival: Multi-institutional Study of the TCGA Glioblastoma Data Set', *Radiology*, 267(2), pp. 560–569.
Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.13120118>.
- Haase, S. *et al.* (2018) 'Mutant ATRX: uncovering a new therapeutic target for glioma', *Expert opinion on therapeutic targets*, 22(7), pp. 599–613.
Available at: <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1487953>.
- Hartmann, C. *et al.* (2009) 'Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas', *Acta Neuropathologica*, 118(4), pp. 469–474.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>.
- Heaphy, C.M. *et al.* (2011) 'Altered Telomeres in Tumors with ATRX and DAXX Mutations', *Science (New York, N.Y.)*, 333(6041), p. 425.
Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1207313>.

- Heffernan, A.E. *et al.* (2023) 'Quality of life after surgery for lower grade gliomas', *Cancer*, 129(23), pp. 3761–3771.
Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.34980>.
- Hervey-Jumper, S.L. and Berger, M.S. (2016) 'Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma', *Journal of Neuro-Oncology*, 130(2), pp. 269–282.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2110-4>.
- Ichimura, K. *et al.* (2009) 'IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas', *Neuro-Oncology*, 11(4), pp. 341–347. Available at: <https://doi.org/10.1215/15228517-2009-025>.
- Jakola, A.S. *et al.* (2012) 'Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas', *JAMA*, 308(18), p. 1881.
Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12807>.
- Jakola, A.S. *et al.* (2017) 'Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas', *Annals of Oncology*, 28(8), pp. 1942–1948.
Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx230>.
- Jenkins, R.B. *et al.* (2006) 'A t(1;19)(q10;p10) Mediates the Combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with Oligodendroglioma', *Cancer Research*, 66(20), pp. 9852–9861.
Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1796>.
- Jiao, Y. *et al.* (2012) 'Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas', *Oncotarget*, 3(7), pp. 709–722.
Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.588>
- Karim, A.B.M.F. *et al.* (1996) 'A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 36(3), pp. 549–556.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00352-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00352-5).
- Karsy, M. *et al.* (2017) 'New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(2). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0722-5>.
- Kawaguchi, T. *et al.* (2016) 'Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion', *Journal of Neuro-Oncology*, 129(3), pp. 505–514.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2201-2>.
- Killela, P.J. *et al.* (2013) 'TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(15), pp. 6021–6026. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1303607110>.
- Killela, P.J. *et al.* (2014) 'Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas', *Oncotarget*, 5(6), pp. 1515–1525.
Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1765>.

- Koschmann, C. *et al.* (2016) 'ATRX Loss Promotes Tumor Growth and Impairs Non-Homologous End Joining DNA Repair in Glioma', *Science translational medicine*, 8(328), p. 328ra28.
Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac8228>.
- Kreth, F.W. *et al.* (1997) 'Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas: A new pattern of prognostic factors', *Cancer*, 79(2), pp. 370–379.
Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970115\)79:2<370::AID-CNCR21>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970115)79:2<370::AID-CNCR21>3.0.CO;2-X).
- Larsen, J., Hoggard, N. and McKeivitt, F.M. (2018) 'Imaging in low-grade glioma: a guide for neurologists', *Practical Neurology*, 18(1), pp. 27–34.
Available at: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001686>.
- Le Roux, P.D. *et al.* (1992) 'Low grade gliomas: comparison of intraoperative ultrasound characteristics with preoperative imaging studies', *Journal of Neuro-Oncology*, 13(2), pp. 189–198.
Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00172770>.
- Liu, X.-Y. *et al.* (2012) 'Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations', *Acta Neuropathologica*, 124(5), pp. 615–625.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1031-3>.
- Louis, D.N. *et al.* (2007) 'The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System', *Acta Neuropathologica*, 114(2), pp. 97–109. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.
- Louis, D.N. *et al.* (2016) 'The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', *Acta Neuropathologica*, 131(6), pp. 803–820.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Louis, D.N. *et al.* (2021) 'The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', *Neuro-Oncology*, 23(8), pp. 1231–1251.
Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Miller, J.J. and Wen, P.Y. (2016) 'Emerging targeted therapies for glioma', *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 21(4), pp. 441–452.
Available at: <https://doi.org/10.1080/14728214.2016.1257609>.
- Mutter, N. and Stupp, R. (2006) 'Temozolomide: a milestone in neuro-oncology and beyond?', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 6(8), pp. 1187–1204.
Available at: <https://doi.org/10.1586/14737140.6.8.1187>.
- Nomiya, T. *et al.* (2007) 'Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases', *Journal of Neurosurgery*, 106(4), pp. 575–581.
Available at: <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.4.575>.
- Ohgaki, H. and Kleihues, P. (2013) 'The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma', *Clinical Cancer Research*, 19(4), pp. 764–772.
Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>.

- Ostrom, Q.T. *et al.* (2023) 'CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020', *Neuro-Oncology*, 25(Supplement_4), pp. iv1–iv99.
Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>.
- Patel, S.H. *et al.* (2019) 'Extent of Surgical Resection in Lower-Grade Gliomas: Differential Impact Based on Molecular Subtype', *American Journal of Neuroradiology*, 40(7), pp. 1149–1155.
Available at: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6102>.
- Pignatti, F. *et al.* (2002) 'Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma', *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), pp. 2076–2084. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.121>.
- Pouratian, N. *et al.* (2007) 'Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas', *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(11), pp. 628–639. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0634>.
- Reuss, D.E. *et al.* (2015) 'Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities', *Acta Neuropathologica*, 130(3), pp. 407–417. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1454-8>.
- Rogers, T.W. *et al.* (2018) 'The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas', *Journal of Neuro-Oncology*, 137(1), pp. 181–189.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2710-7>.
- Sahm, F. *et al.* (2014) 'Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma', *Acta Neuropathologica*, 128(4), pp. 551–559.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1326-7>.
- Sanson, M. *et al.* (2009) 'Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas', *Journal of Clinical Oncology*, 27(25), pp. 4150–4154.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9832>.
- Schulz-Schaeffer, W.J. (2017) 'Neuerungen der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016', *Der Radiologe*, 57(9), pp. 701–706.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00117-017-0290-3>.
- Schupper, A.J. *et al.* (2017) 'Effect of Gross Total Resection in World Health Organization Grade II Astrocytomas: SEER-Based Survival Analysis', *World Neurosurgery*, 103, pp. 741–747.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.140>.
- Senft, C. *et al.* (2011) 'Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial', *The Lancet Oncology*, 12(11), pp. 997–1003.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70196-6).

- Shaw, E.G. *et al.* (2002) 'Prospective Randomized Trial of Low- Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma: Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study', *Journal of Clinical Oncology*, 20(9), pp. 2267–2276.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.126>.
- Shaw, E.G. *et al.* (2012) 'Randomized Trial of Radiation Therapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma: Initial Results of RTOG 9802', *Journal of Clinical Oncology*, 30(25), pp. 3065–3070.
Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.8598>.
- Skardelly, M. and Tatagiba, M. (2019) 'Die Rolle der Chirurgie bei Gliomen', *Der Onkologe*, 25(1), pp. 37–44. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0502-0>.
- Slaghour, R.M. *et al.* (2022) 'T2-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Mismatch as a Novel Specific MRI Marker for Adult Low-Grade Glioma (LGG): A Case Report', *Cureus* [Preprint].
Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.29457>.
- Smith, J.S. *et al.* (2008) 'Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas', *Journal of Clinical Oncology*, 26(8), pp. 1338–1345. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9337>.
- Steidl, E. *et al.* (2021) 'A 25-year retrospective, single center analysis of 343 WHO grade II/III glioma patients: implications for grading and temozolomide therapy', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147(8), pp. 2373–2383.
Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03511-y>.
- Stummer, W. *et al.* (2006) 'Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial', *The Lancet Oncology*, 7(5), pp. 392–401.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9).
- Stupp, R. *et al.* (2005) 'Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma', *New England Journal of Medicine*, 352(10), pp. 987–996.
Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- Stupp, R. *et al.* (2007) 'Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions', *Journal of Clinical Oncology*, 25(26), pp. 4127–4136. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8554>.
- Stupp, R. *et al.* (2009) 'Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial', *The Lancet Oncology*, 10(5), pp. 459–466.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).

- Szelényi, A. *et al.* (2011) 'Intra-operative subcortical electrical stimulation: A comparison of two methods', *Clinical Neurophysiology*, 122(7), pp. 1470–1475. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.055>.
- Taal, W., Bromberg, J.E. and van den Bent, M.J. (2015) 'Chemotherapy in glioma', *CNS Oncology*, 4(3), pp. 179–192. Available at: <https://doi.org/10.2217/cns.15.2>.
- Taphoorn, M.J.B. *et al.* (2007) 'Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Anaplastic Oligodendroglioma With Adjuvant Chemotherapy: Results of a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Clinical Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 25(36), pp. 5723–5730. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7514>.
- Thakkar, J.P. *et al.* (2014) 'Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(10), pp. 1985–1996. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0275>.
- The Cancer Genome Atlas Research Network (2015) 'Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas', *New England Journal of Medicine*, 372(26), pp. 2481–2498. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>.
- Thon, N. *et al.* (2012) 'IDH1 mutations in grade II astrocytomas are associated with unfavorable progression-free survival and prolonged postrecurrence survival: Janus Headlike Impact of *IDH1* Mutations', *Cancer*, 118(2), pp. 452–460. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.26298>.
- Tom, M.C. *et al.* (2019) 'Management for Different Glioma Subtypes: Are All Low-Grade Gliomas Created Equal?', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (39), pp. 133–145. Available at: https://doi.org/10.1200/EDBK_238353.
- Wahl, M. *et al.* (2016) 'Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide', *Neuro-Oncology*, p. now176. Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now176>.
- Wang, Q. *et al.* (2023) 'New molecular prognostic factors of adult diffuse lower-grade gliomas in post-2016 molecular era: a retrospective analysis from single center', *British Journal of Neurosurgery*, 37(6), pp. 1580–1587. Available at: <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1847249>.
- Watanabe, T. *et al.* (2009) 'IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas', *The American Journal of Pathology*, 174(4), pp. 1149–1153. Available at: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>.
- Weller, J. *et al.* (2021) 'PCV chemotherapy alone for WHO grade 2 oligodendroglioma: prolonged disease control with low risk of malignant progression', *Journal of Neuro-Oncology*, 153(2), pp. 283–291. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03765-z>.

- Weller, M. *et al.* (2014) 'Gliome, S2k-Leitlinie, 2014, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Hirntumoren (gültig bis 31.12.2017)'.
- Wick, W. *et al.* (2009) 'NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide', *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), pp. 5874–5880. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6497>.
- Wick, W. *et al.* (2016) 'Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide', *Neuro-Oncology*, p. now133. Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now133>.
- Wick, W. *et al.* (2021) 'Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.01.2023)'. Available at: www.dgn.org/leitlinien (Accessed: 1 January 2023).
- Wirtz, C.R. *et al.* (2000) 'Clinical Evaluation and Follow-up Results for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging in Neurosurgery', *Neurosurgery*, 46(5), pp. 1112–1122. Available at: <https://doi.org/10.1097/00006123-200005000-00017>.
- Yan, H. *et al.* (2009) 'IDH1 and IDH2 mutations in gliomas', *The New England Journal of Medicine*, 360(8), pp. 765–773. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>.
- Yeboa, D.N. *et al.* (2018) 'Differences in patterns of care and outcomes between grade II and grade III molecularly defined 1p19q co-deleted gliomas', *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 15, pp. 46–52. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.12.003>.
- Yousefi Kashi, A.S., Rakhsha, A. and Houshyari, M. (2015) 'Overall survival in adult patients with low-grade, supratentorial glioma: Ten years' follow up at a single institution', *Electronic physician*, (3), pp. 1114–1120. Available at: <https://doi.org/10.14661/2015.1114-1120>.
- Zinn, P.O. *et al.* (2013) 'Extent of resection and radiotherapy in GBM: A 1973 to 2007 surveillance, epidemiology and end results analysis of 21,783 patients', *International Journal of Oncology*, 42(3), pp. 929–934. Available at: <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1770>.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde am Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte im Rahmen einer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly, Apl. Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm und Herrn Dario Harder.

Die Datenerhebung der benötigten Patientendaten erfolgte eigenständig durch mich.

Die für die Studie benötigte Volumetrie der Tumorumfänge und Resektionsausmaße in der prä- und postoperativen Bildgebung erfolgte nach vorangegangener Anleitung durch Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly durch Herrn Dario Harder im Rahmen seiner eigenen Dissertationsschrift.

Die neuropathologische Nachbestimmung erfolgte durch Herrn Apl. Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm des Instituts für Pathologie und Neuropathologie, Abteilung Neuropathologie, Universität Tübingen.

Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgte gemeinsam mit Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly und Herrn Dario Harder. Die Interpretation und Diskussion der Ergebnisse erfolgte durch mich in Rücksprache mit Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly. Die Zusammenschau und der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autoren erfolgten durch mich.

Ich versichere, die vorliegende Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurde als solche gekennzeichnet.

Hannover, den 19.08.2024

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei den Menschen bedanken, die mich bei dieser Arbeit und durch mein Studium begleitet haben.

Zunächst gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly, der mir diese Arbeit ermöglicht hat. Über all die Jahre hinweg, die dieses Projekt in Anspruch genommen hat, war er stets mit seinen Ratschlägen, seiner Zeit und seiner Unterstützung verfügbar. Nicht nur als Doktorvater und Betreuer, sondern auch als Wissenschaftler, Arzt und Mensch habe ich ihn und seine hilfsbereite, geduldige Art immer sehr geschätzt. Vielen Dank dafür!

Ich bedanke mich bei Herrn Apl. Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm, ohne den diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen wäre. Durch seinen Beitrag der neuropathologischen Nachbestimmungen war es überhaupt erst möglich, dieses Patientenkollektiv so groß zu gestalten.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, die mir stets mit offenem Ohr zur Seite stand und mich nicht nur durch das Studium, sondern auch auf meinem restlichen Lebensweg begleitet hat. Am allermeisten danke ich dabei meiner Mama, die immer an mich geglaubt und mich in meinen Vorhaben bestärkt hat. Durch sie war mir immer bewusst, dass ich alles schaffen kann, was ich mir vornehme. Danke für deine immerwährende Unterstützung!

Ich möchte mich auch bei meinen Großeltern und meinen Schwiegereltern für ihren stetigen Rückhalt bedanken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden, die sich meine Sorgen angehört und mich stets beraten haben – Anika, Andreas, Geraldine und Sabrina. Ich bin froh, dass es euch in meinem Leben gibt!

Außerdem möchte ich mich bei den wunderbaren Menschen bedanken, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben und sie mit ihren guten Ratschlägen und Verbesserungen zu diesem Abschluss gebracht haben.

Insbesondere Dr. rer. nat. Eva Belka und Dr. med. Martin Schott gebührt dabei mein ausdrücklicher Dank für die Zeit, die sie in die Korrektur investiert haben, für ihre Bestärkung und ihre Expertise. Ich danke euch sehr!

Doch der allergrößte Dank gilt den drei Menschen, die mir das Liebste auf der ganzen Welt sind und die für mich alles bedeuten.

Mein wunderbarer Felix – ich danke dir von ganzem Herzen dafür, dass du mir mit deinen fast 3 Jahren regelmäßig die Welt erklärst. Deine grenzenlose Liebe zeigt mir jeden Tag die relevanten Dinge im Leben auf und durch dich ist mir klar geworden, wie wichtig es ist, im Hier und Jetzt zu leben.

Meine Alva – ich danke dir dafür, dass du es geschafft hast, mit deiner Geburt zu warten, bis ich diese Arbeit fertig gestellt habe und die ich nun, eine Woche vor dem geplanten Entbindungstermin, endlich einreichen kann. Wir freuen uns schon so darauf, dich bald kennen zu lernen.

Mein Dario – du bist immer für mich da und ohne deine bedingungslose Liebe und Unterstützung wäre weder diese Arbeit noch sonst irgendetwas von dem möglich gewesen, was wir geschafft haben, seit es UNS gibt. Ich danke dir, dass du dir auch nachts meine Gedanken angehört hast, dass du mir die Zeit ermöglicht hast, um diese Arbeit zu erstellen und dass du mich stets ermutigt hast, nicht aufzugeben.