

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben bei
Patienten mit WHO-Grad 2 und 3 diffusen Gliomen des
Erwachsenenalters in den nach der WHO-Klassifikation
von 2016 definierten molekularen Subgruppen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Harder, Dario

2026

Dekanin:	Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Skardelly
2. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. A. Ebrahimi

Tag der Disputation:	02.09.2026
----------------------	------------

für Felix und Alva

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
1. Einleitung	- 1 -
1.1. Grundlagen und Epidemiologie	- 1 -
1.2. WHO-Klassifikationen	- 2 -
1.2.1. Histologie.....	- 3 -
1.2.2. Molekulare Marker	- 5 -
1.2.3. Prognosegruppen	- 9 -
1.3. Bildgebung der WHO-Grad 2 und 3 Gliome	- 13 -
1.4. Therapie	- 15 -
1.4.1. Allgemeine Therapiekonzepte für WHO-Grad 2 und 3 Gliome	- 15 -
1.4.2. Gliomchirurgie	- 17 -
1.4.2.1. Standards in der Gliomchirurgie	- 17 -
1.4.2.2. Intraoperative Hilfsmittel.....	- 18 -
1.5. Zielsetzung der Arbeit.....	- 21 -
2. Material und Methoden	- 22 -
2.1. Patientendatenbank	- 22 -
2.1.1. Beschreibung der Datenbank	- 22 -
2.1.2. Volumetrie	- 26 -
2.2. Statistische Tests.....	- 28 -
2.3. Verwendete Programme	- 29 -
2.4. Ethikvotum.....	- 29 -

3. Ergebnisse	- 30 -
3.1. Studienpopulation.....	- 30 -
3.2. Gesamtüberleben in den Prognosegruppen.....	- 34 -
3.3. Tumervolumetrie	- 39 -
3.3.1. Tumervolumen vor der ersten Behandlung.....	- 39 -
3.3.2. Tumervolumen nach der Resektion	- 41 -
3.3.2.1. Resektionsausmaß	- 42 -
3.3.2.2. Residuelles Tumervolumen.....	- 47 -
3.4. Weitere Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.....	- 51 -
3.4.1. Patientenbezogene Faktoren	- 51 -
3.4.2. Ventrikelbeteiligung.....	- 52 -
3.4.3. Eloquente Areale.....	- 54 -
3.4.4. Schrankenstörung	- 56 -
3.5. Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	- 58 -
3.6. Progressionsfreies Überleben	- 63 -
3.6.2. Resektionsausmaß	- 66 -
3.6.3. Weitere Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben	- 68 -
3.6.4. Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens	- 70 -
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	- 71 -
4.2. Limitationen der Methodik und Ergebnisse	- 73 -
4.3. Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in die aktuelle Literatur.....	- 75 -
4.3.1. Patientendaten	- 75 -
4.3.2. Prognosegruppen	- 77 -

4.3.3.	Tumorzvolumen präoperativ.....	- 80 -
4.3.4.	Resektion vs. Biopsie	- 83 -
4.3.5.	Resektionsausmaß / residues Tumorvolumen	- 84 -
4.3.6.	Ventrikelbeteiligung / Eloquenz / Schrankenstörung	- 88 -
4.3.7.	Progressionsfreies Überleben	- 91 -
4.4.	Synopsis / Schlussfolgerungen	- 93 -
5.	Zusammenfassung.....	- 95 -
6.	Literaturverzeichnis	- 97 -
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	- 108 -
8.	Danksagung.....	- 109 -

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf Personen jeglicher Geschlechteridentität. Auf eine Mehrfachnennung wird ausschließlich zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ATRX	X-chromosomales Alpha-Thalassämie geistiges Retardierungssyndrom
CT	Computertomographie
DTI	diffusion tensor imaging
DWI	diffusion weighted imaging
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
HR	Hazard ratio
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH-mut	IDH-mutiert
IDH-wt	IDH-Wildtyp
iMRT	intraoperative Magnetresonanztomographie
IONM	intraoperatives Neuromonitoring
KI	Konfidenzintervall
LOH 1p/19q	loss of heterozygosity 1p/19q (Verlust der Heterozygotie der Chromosomenarme 1p und 19q)
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	next generation sequencing
NOS	not otherwise specified
PET	Positronenemissionstomographie
SNP	single nucleotide polymorphism
TERT	Telomerase Reverse Transkriptase
WHO	world health organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Kurzübersicht über die aktuellen Behandlungsempfehlungen der WHO-Grad 2 und 3 Gliome.....	- 16 -
Tabelle 2 – Erfasste Parameter aus dem Patientenkollektiv der Studie .-	23 -
Tabelle 3 – Verteilung des Karnofsky-Index vor und nach Ersttherapie über die gesamte Studienpopulation.....	- 31 -
Tabelle 4 – Häufigkeit des Einsatzes besonderer Operationsverfahren beim primären operativen Eingriff aller Patienten der Studienpopulation	- 33 -
Tabelle 5 – Prognosegruppen der Studienpopulation	- 34 -
Tabelle 6 – Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 bei einer Cox-Regressionsanalyse	- 38 -
Tabelle 7 – Präoperatives Tumervolumen der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016	- 40 -
Tabelle 8 – Gruppiertes Resektionsausmaß der gesamten Studienpopulation	- 42 -
Tabelle 9 – Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse des Resektionsausmaßes bei Cox-Regressionsanalyse	- 45 -
Tabelle 10 – Residuelles Tumervolumen bei Patienten nach resezierender Operation gruppiert.....	- 47 -
Tabelle 11 – Häufigkeit der Ventrikelbeteiligung in der Studienpopulation vor Intervention	- 52 -
Tabelle 12 – Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse der Ventrikelbeteiligung bei Cox-Regressionsanalyse	- 54 -
Tabelle 13 – Häufigkeit der betroffenen eloquenten Areale in der Studienpopulation	- 55 -
Tabelle 14 – Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse des Resektionsausmaßes bei multivariater Cox-Regressionsanalyse unter	

Bereinigung des Einflusses von Prognosegruppe, Alter und Karnofsky-Index	- 59 -
Tabelle 15 – Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse der Prognosegruppen bei multivariater Cox-Regressionsanalyse unter Bereinigung des Einflusses von Resektionsausmaß, Alter und Karnofsky-Index.....	- 60 -
Tabelle 16 - Gesamtüberlebensrisikoverhältnisse bei multivariater Cox-Regressionsanalyse für die Faktoren Ventrikelbeteiligung, eloquente Areale und Schrankenstörung unter Bereinigung des Einflusses von präoperativem Tumolvolumen, Resektionsausmaß, Alter und Karnofsky-Index.....	- 62 -
Tabelle 17 – Progressionsfreies Überleben: Risikoverhältnisse des Resektionsausmaßes bei Cox-Regressionsanalyse	- 67 -
Tabelle 18 – Progressionsfreies Überleben: Risikoverhältnisse der Ventrikelbeteiligung bei Cox-Regressionsanalyse	- 69 -
Tabelle 19 – Risikoverhältnisse des progressionsfreien Überlebens der Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation 2016 bei einer Cox-Regressionsanalyse	- 70 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Genotypische Einteilung diffuser Gliome astrozytären und oligodendroglialen Ursprungs nach WHO-Klassifikation 2016	- 11 -
Abbildung 2 – Histogramm: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Studienpopulation	- 30 -
Abbildung 3 – Histogramm: Gesamtüberlebensdauer der Studienpopulation ab Zeitpunkt der Erstdiagnose	- 30 -
Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Monaten nach Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) aufgeteilt.....	- 37 -
Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Monaten nach Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2007) aufgeteilt.....	- 38 -
Abbildung 6 – Histogramm: Präoperative Tumorumfänge der gesamten Studienpopulation.....	- 39 -
Abbildung 7 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben gruppiert nach den Resektionsgruppen	- 43 -
Abbildung 8 – Kaplan-Meier-Kurven: Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) nach Resektionsausmaß gruppiert.....	- 44 -
Abbildung 9 – Histogramm: Residuelle Tumorumfänge bei Patienten nach resezierender Operation.....	- 47 -
Abbildung 10 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben und Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) gruppiert nach dem gruppierten residuellen Tumorumfang	- 48 -
Abbildung 11 – Kaplan-Meier-Kurven: Residuelles Tumorumfang bei Patienten nach resezierender Operation gruppiert nach den Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016)	- 49 -
Abbildung 12 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben gruppiert nach Tumordinfiltrationsgrad in einen Hirnventrikel	- 53 -

Abbildung 13 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben gruppiert nach Tumordinfiltration eloquenten Areale	- 56 -
Abbildung 14 – Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben gruppiert nach Schrankenstörung	- 57 -
Abbildung 15 – Histogramm: progressionsfreie Überlebensdauer der Studienpopulation ab Zeitpunkt der Erstdiagnose	- 63 -
Abbildung 16 – Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Monaten nach Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) aufgeteilt.....	- 64 -
Abbildung 17 – Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Monaten nach Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2007) aufgeteilt.....	- 65 -
Abbildung 18 – Kaplan-Meier-Kurven: Progressionsfreies Überleben der Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) nach Resektionsausmaß gruppiert	- 66 -
Abbildung 19 – Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben gruppiert nach Schrankenstörung	- 68 -

1. Einleitung

1.1. Grundlagen und Epidemiologie

Gliome sind primäre maligne Hirntumoren, die von den Gliazellen abstammen. Insgesamt sind 28% aller Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) maligne, wobei die Gruppe der Gliome mit 81% den Großteil ausmacht (Ostrom *u. a.*, 2022).

Es treten bei Erwachsenen am häufigsten Gliome astrozytären und oligodendroglialen Ursprungs auf. Diese wurden nach der WHO-Klassifikation von 2016 (world health organization) als Oligodendrogliome, Astrozytome und Glioblastome bezeichnet und ihrem Malignitätsgrad entsprechend in die WHO-Grade 2 (niedriggradig maligne) bis 4 (hochgradig maligne) eingeteilt (Louis *u. a.*, 2016).

Die Hälfte aller Gliome sind Glioblastome. Astrozytome hingegen machen 7% (WHO-Grad 2) und 10% (WHO-Grad 3) der Gliome aus. Oligodendrogliale Tumoren sind mit weniger als 2% eine seltenere Entität (Kraywinkel und Spix, 2019).

Gliome treten weltweit mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 5/100.000 Menschen auf (Ostrom *u. a.*, 2022). Die Inzidenz für Glioblastome steigt mit fortschreitendem Lebensalter und gipfelt im Bereich des 66. Lebensjahres. Astrozytome (45 – 52 Jahre) und Oligodendrogliome (44 – 49 Jahre) betreffen im Median dagegen jüngere Patienten (Ostrom, Price, *u. a.*, 2023). Anders als bei den WHO-Grad 4 Gliomen, ist das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 52 – 57% bei den WHO-Grad 2 und 3 Gliomen häufiger betroffen (Ostrom, Shoaf, *u. a.*, 2023).

Das Glioblastom hat von allen Gliomen die schlechteste Prognose mit einem medianen Überleben ab Diagnosestellung von 12 – 17 Monaten (Ostrom, Shoaf, *u. a.*, 2023). Die Astrozytome haben eine bessere Prognose mit einem medianen Überleben von 63 (WHO-Grad 2) bzw. 21 Monaten (WHO-Grad 3).

Bei den Oligodendrogliomen liegt das mediane Gesamtüberleben bei 205 (WHO-Grad 2) bzw. 108 Monaten (WHO-Grad 3) (Ostrom *u. a.*, 2022).

Die klinische Präsentation von Hirntumoren ist sehr variabel und stark abhängig vom betroffenen Areal. Typische Symptome umfassen Kopfschmerzen, Krampfanfälle und fokale-neurologische Ausfälle (Schaff und Mellinghoff, 2023).

1.2. WHO-Klassifikationen

Die Einteilung der Gliome erfolgt gemäß der WHO-Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems. Dabei wurde nach der 4. Edition von 2007 die Diagnose der Tumoren hauptsächlich histopathologisch in Kombination mit der Klinik bestimmt (Louis *u. a.*, 2007).

Die 4. revidierte WHO-Klassifikation von 2016 war eine Weiterentwicklung ihrer Vorgängerin. Die wesentlichste Neuerung beruhte auf der Einbeziehung von molekularen Markern. Für die Diagnostik der WHO-Grad 2 und 3 Gliome spielen seitdem die Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenasen 1 und 2 (IDH) und die Kodeletion der Chromosomenarme 1p/19q eine wichtige Rolle (Louis *u. a.*, 2016). Dadurch konnten Prognosegruppen mit ähnlicherem Therapieansprechen, klinischem Verlauf und Gesamtüberleben erstellt werden (Reuss, Mamatjan, *u. a.*, 2015; Louis *u. a.*, 2016).

Im Jahr 2021 wurde die 5. Edition der WHO-Klassifikation veröffentlicht. Die Bedeutung der Molekulargenetik wurde noch mehr in den Vordergrund gestellt (Louis *u. a.*, 2021). So ergänzten beispielsweise zusätzliche Marker, unter anderem eine homozygote Deletion von CDKN2A/B, die Prognosestellung und Einteilung der Astrozytome mit IDH-Mutation (Wen und Packer, 2021).

1.2.1. Histologie

Im Rahmen der Gliomdiagnostik wird zunächst die histopathologische Diagnose aus operativ gewonnenem Tumorgewebe gestellt (Louis *u. a.*, 2016). Hierfür wird das Wachstumsmuster analysiert, die dem Tumor zugrunde liegende Zellart identifiziert und die Einteilung in den WHO-Grad anhand von Malignitätskriterien vorgenommen (Malzkorn und Reifenberger, 2019).

Wachstumsmuster von Gliomen

Gliome können entweder ein zirkumskriptes oder ein diffuses Wachstum ausweisen. Während das zirkumskripte Wachstum bei WHO-Grad 1 Gliomen auftritt, zeigt sich das diffuse Wachstum ab WHO-Grad 2 (Malzkorn und Reifenberger, 2019).

Diffus-infiltrativ wachsende Gliome haben mikroskopisch keine eindeutige Tumorgrenze. Es finden sich einzelne Ausläufer im Randzonenbereich des Tumors neben gesundem ZNS-Gewebe. Weitere hochspezifische Hinweise für ein diffuses Wachstum (sog. sekundäre Strukturen) gegenüber einem zirkumskripten Wachstum sind:

- Tumorzelldichtegradient
- perineurale Satelliten
- perivaskuläre Tumorzellansammlungen

(Malzkorn und Reifenberger, 2019; Wood, Halfpenny und Moore, 2019)

Da keine klare Tumorgrenze besteht, ist bei diesen Tumoren auch keine mikroskopische Vollresektion möglich. Es muss daher stets mit einem Rezidiv und/oder Progress gerechnet werden (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015). Aufgrund dessen empfiehlt die aktuelle Leitlinie zusätzlich zur chirurgischen Resektion eine adjuvante Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie) (Weller *u. a.*, 2021).

Identifikation des Tumorzelltyps

Wird bei der histopathologischen Untersuchung des Gewebes ein diffuses Wachstum festgestellt, werden anschließend die Tumorzelltypen (astrozytäre, oligodendrogliale, seltener auch gemistozytische Differenzierung) identifiziert (Malzkorn und Reifenberger, 2019).

Es gibt Tumoren, die histologisch sowohl astrozytäre als auch oligodendrogliale Komponenten aufweisen (Malzkorn und Reifenberger, 2019). In der WHO-Klassifikation von 2007 wurden diese als Oligoastrozytome kategorisiert (Louis *u. a.*, 2007). Über die molekulargenetische Untersuchung können inzwischen alle Oligoastrozytome eindeutig den Astrozytomen oder den Oligodendrogliomen zugeordnet werden, sodass die Entität des Oligoastrozytoms seit Einführung der WHO-Klassifikation von 2016 keine Anwendung mehr findet (Sahm *u. a.*, 2014; Louis *u. a.*, 2016; Wood, Halfpenny und Moore, 2019).

WHO-Graduierung

Gemäß der WHO-Klassifikation werden die diffus-infiltrativ wachsenden Gliome anhand von histopathologischen Faktoren in die WHO-Grade 2 – 4 eingeteilt (Louis *u. a.*, 2016).

Die WHO-Grad 2 Astrozytome zeigen eine niedrige Mitoserate und keine Anzeichen für Anaplasie (Komori, 2020). Die WHO-Grad 3 Astrozytome kennzeichnet dagegen eine Zell- und Kernpolymorphie (Anaplasie) und eine erhöhte Mitoserate (Malzkorn und Reifenberger, 2019; Wood, Halfpenny und Moore, 2019). Es gibt keine klar definierten Grenzwerte für eine erhöhte Mitoserate, sodass es zwischen verschiedenen Untersuchern unterschiedliche Diagnosen geben kann (Komori, 2020). Der WHO-Grad 4 ergibt sich aus einer zusätzlich auftretenden mikrovaskulären Proliferation und/oder Nekrosen (Malzkorn und Reifenberger, 2019; Komori, 2020). Seit Einführung der WHO-Klassifikation von 2021 werden auch molekulare Marker (z.B. eine homozygote Deletion von CDKN2A/B) zur Festlegung des WHO-Grades genutzt, wenn diese die Prognose des Tumors beeinflussen (Louis *u. a.*, 2021; Wick et al., 2021).

Bei den Oligoastrozytomen (gemäß der WHO-Klassifikation von 2007) und den Oligodendrogliomen gelten für die WHO-Grade 2 und 3 dieselben Kriterien wie bei den Astrozytomen. Da es hier definitionsgemäß keinen WHO-Grad 4 gibt, werden die Tumoren, die eine mikrovaskuläre Proliferation oder Nekrosen zeigen, alle dem WHO-Grad 3 zugeordnet (Wood, Halfpenny und Moore, 2019).

Bei der klassischen histopathologischen Einteilung nach der WHO-Klassifikation von 2007 zeigte sich innerhalb der Tumorentitäten und der jeweiligen WHO-Grade eine große Varianz des Gesamtüberlebens. Zusätzlich gab es Fälle, bei denen Patienten mit höherem WHO-Grad eine bessere Überlebensrate zeigten als Patienten mit niedrigerer Graduierung (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015; Louis *u. a.*, 2016; Komori, 2020).

Seit der WHO-Klassifikation von 2016 werden unter Einbeziehung molekularer Marker Prognosegruppen gebildet. Diese zeigten nun ein einheitlicheres Therapieansprechen und einen ähnlicheren prognostischen Verlauf.

1.2.2. Molekulare Marker

Die größte Änderung in der 4. revidierten WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 war, dass neben der histologischen Tumorklassifikation auch Ergebnisse immunhistochemischer und molekularpathologischer Untersuchungen mit in die Diagnosekriterien integriert wurden. Die beiden wichtigsten molekulargenetischen Marker zur Einteilung der Gliome sind die Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase-Gene (IDH) und der Status der Chromosomenarme 1p und 19q. Weitere diagnostische molekularpathologische Faktoren umfassen unter anderem den Status des *ATRX*-Gens, eine *TERT*-Promotor-Gen-Mutation und eine Mutation des *TP53*-Gens (Louis *u. a.*, 2016).

Isocitrat-Dehydrogenase-Gen

Die relevanteste molekulare Untersuchung der diffusen Gliome ist die Analyse des Isocitrat-Dehydrogenase Gens (Louis *u. a.*, 2016; Malzkorn und Reifenberger, 2019).

Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) sind Oxidoreduktasen (Enzyme) und spielen unter anderem eine Rolle im Citratzyklus. Dort katalysieren sie die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat. Somit kommt ihnen eine wichtige Rolle bei der aeroben Energiegewinnung zu. Des Weiteren tragen sie durch Bereitstellung von NADPH (reduzierte Form des Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphats) zur Reduktion von oxidativem Stress der Zelle bei (Xu *u. a.*, 2004).

Es gibt 3 Isoformen von IDH, die auf 5 Genen kodiert sind. Relevant für die Gliome sind *IDH-1* und *IDH-2*. Bei dem *IDH-1* Gen kommt es zu einem Austausch einer Base am Codon 132, sodass aus der Aminosäure Arginin eine andere, meist Histidin (R132H), wird. Bei *IDH-2* kommt es am Codon 172 zum Austausch von Arginin gegen verschiedene andere Aminosäuren (*IDH-2* R172) (Yan *u. a.*, 2009).

Bei 80 – 90% aller WHO-Grad 2 und 3 Gliome liegt eine IDH-Mutation vor (Yan *u. a.*, 2009). Von diesen IDH-mutierten Gliomen (IDH-mut) ist die *IDH-1* R132H Mutation mit etwa 90% die häufigste (Von Deimling *u. a.*, 2018). Daher wird diese in der Regel bei der Diagnose eines diffusen Glioms immunhistochemisch mittels eines spezifischen Antikörpers untersucht (Capper *u. a.*, 2010; Wood, Halfpenny und Moore, 2019). Sofern diese Mutation nicht gefunden wird, soll bei WHO-Grad 2 und 3 Gliomen (und bei WHO-Grad 4 Glioblastomen, die vor dem 55. Lebensjahr auftreten) eine Sequenzierung von den *IDH-1* und *IDH-2* Genen erfolgen (Malzkorn und Reifenberger, 2019). Erst wenn diese auch keine Mutation zeigen, wird das Gliom als IDH-Wildtyp (IDH-wt) bezeichnet (Louis *u. a.*, 2016). Patienten mit IDH-mutierten Gliomen zeigen gegenüber IDH-Wildtyp-Gliomen ein längeres Gesamtüberleben (Weller *u. a.*, 2021).

Kodeletion der Chromosomenteile 1p und 19q (=LOH (engl. Loss of heterozygosity) 1p/19q)

Neben einer IDH-Mutation werden Oligodendrogliome dadurch definiert, dass eine Kodeletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p) und des langen Arms von Chromosom 19 (19q) vorliegen (Wood, Halfpenny und Moore, 2019). Durch eine reziproke Translokation entsteht ein Chromosom bestehend aus 1p/19q, welches im Verlauf verloren geht. Dadurch kommt es zu einer vollständigen Kodeletion, die bisher meist mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen wurde (Griffin *u. a.*, 2006).

In manchen Gliomen, hauptsächlich Glioblastomen, kommt es gelegentlich zu einem Verlust nur von Teilen der Abschnitte 1p/19q (was mit einer besseren Prognose verbunden scheint) (Vogazianou *u. a.*, 2010). Dadurch können sich falsch-positive Ergebnisse (etwa 5%) bei der FISH ergeben, da dabei nur kleine Bereiche der untersuchten Chromosomen angefärbt werden (McDonald *u. a.*, 2005; Ballester *u. a.*, 2017).

Die WHO-Klassifikation von 2016 empfiehlt daher Methoden zur Untersuchung der vollständigen Arme 1p/19q, wie single nucleotide polymorphism chromosomal microarrays (SNP) oder next generation sequencing (NGS). Eine Analyse auf eine Kodeletion 1p/19q soll bei allen IDH-mutierten Gliomen durchgeführt werden, um die Diagnose ‚Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert‘ zu stellen (Louis *u. a.*, 2016; Velázquez Vega und Brat, 2018).

ATRX

Das *ATRX*-Gen wurde zuerst im Zusammenhang mit dem X-chromosomalen Alpha-Thalassämie geistige Retardierungssyndrom (ATRX-Syndrom) beschrieben (Gibbons *u. a.*, 1995). Dieses Gen kodiert das ATRX-Protein, welches zusammen mit dem death-domain associated protein (DAXX) eine wesentliche Rolle bei der Erhaltung und Stabilität der Chromatinstruktur der Telomere spielt (Nandakumar, Mansouri und Das, 2017).

Telomere sind sich wiederholende Abschnitte am Rande der DNA, die sich bei jeder Teilung verkürzen und, wenn aufgebraucht, nach einer gewissen Zeit zum Zelltod (Apoptose) führen. Dieser Vorgang wird Zellalterung oder Seneszenz genannt. Über das Enzym Telomerase können Telomerenden z.B. bei Stamm- oder Tumorzellen wieder verlängert werden (Abedalthagafi u. a., 2013).

Der Verlust des *ATRX*-Gens (im Folgenden *ATRX*-Verlust genannt) führt zu einem telomeraseunabhängigen Telomer-Instandhaltungsmechanismus der ‚alternative lengthening of telomeres‘ (alternative Verlängerung der Telomere) genannt wird (Abedalthagafi u. a., 2013). Dadurch werden die Telomerenden aktiv verlängert und die Zellteilungen nicht mehr über die Telomere reguliert. Somit können die Tumorzellen dem programmierten Zelltod entgehen (Wood, Halfpenny und Moore, 2019).

Bei der immunhistochemischen Untersuchung von Tumorgewebe kann nukleäres *ATRX*-Protein in fixiertem Gewebe angefärbt werden. Es zeigt sich, dass ein *ATRX*-Verlust signifikant oft mit einer *TP53* Mutation, aber nie mit einer 1p/19q-Kodeletion auftritt. Der *ATRX*-Verlust wurde in 54,5% aller WHO-Grad 2 und 3 Astrozytome, in 30,8% aller Oligoastrozytome und 0% aller Oligodendrogliome nachgewiesen (Ikemura u. a., 2016). Ein *ATRX*-Verlust ist daher ein Hinweis für ein Astrozytom und ein Ausschlusskriterium für ein Oligodendrogliom (Louis u. a., 2016; Von Deimling u. a., 2018).

Andere molekulare Marker

Telomere werden in Stamm- und Vorläuferzellen, sowie in vielen Tumoren durch Telomerasen wieder verlängert. Diese Enzyme haben eine wichtige Untereinheit, die Telomerase Reverse Transkriptase (TERT), die auf Chromosom 5 im *TERT*-Gen kodiert ist. Mit Ausdifferenzierung einer Zelle wird dieses Gen normalerweise inaktiviert, sodass eine normale Zellseneszenz stattfinden kann (Xu, Li und Stohr, 2013). Bei Neoplasien kommt es durch eine Punktmutation im *TERT*-Promotor-Gen zu einer Aktivierung und damit hoher Telomeraseaktivität. Dies kann ausschließlich über Sequenzierung nachgewiesen werden.

Eine *TERT*-Promotor-Gen-Mutation wird in etwa 75% aller Glioblastome (IDH-Wildtyp) und in nahezu allen Oligodendrogliomen gefunden. Astrozytome mit *ATRX*-Verlust haben dagegen keine *TERT*-Promotor-Gen-Mutation (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

TP53 ist ein Tumorsuppressor, welcher neben vielen anderen Funktionen im Zellzyklus für die Zellseneszenz und Apoptose verantwortlich ist (Ham *u. a.*, 2019). Bei einer Mutation des *TP53*-Gens werden die Funktionen außer Kraft gesetzt und es ergeben sich sogar neue, das Tumorwachstum fördernde Funktionen (Tumorzellproliferation, Neoangiogenese, invasives Wachstum) (Muller und Vousden, 2014). Eine *TP53*-Mutation tritt bei 94% aller IDH-mutierten und nicht 1p/19q-kodeletierten Gliome auf (wie auch der *ATRX*-Verlust mit 86%) und bei unter 15% der Gliome mit 1p/19q-Kodeletion oder IDH-Wildtyp (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

Die Relevanz der Molekulargenetik zeigt sich beim Vergleich der zirkumskript wachsenden pilozytischen WHO-Grad 1 Astrozytome mit den diffus wachsenden WHO-Grad 2 und 3 Astrozytomen. Obwohl all diese Tumoren astrozytären Ursprungs sind, unterscheiden sie sich deutlich in ihren genetischen Mutationen. Bei den WHO-Grad 1 Astrozytomen kommt es in der Regel nicht zu IDH-Mutationen, sondern zu Alterationen in anderen Genen (die wiederum bei WHO-Grad 2 und 3 Tumoren nicht mutiert sind), was einen relevanten Einfluss auf Wachstumsmuster, Prognose und Therapie hat (Louis *u. a.*, 2016).

1.2.3. Prognosegruppen

In der WHO-Klassifikation von 2007 wurden Gliome rein nach histologischem Phänotyp eingeteilt (Louis *u. a.*, 2007). Es zeigte sich allerdings, dass es in den jeweiligen Diagnosegruppen eine große Varianz bezüglich des Krankheitsverlaufs, des Therapieansprechens und der Prognose gab. Parallel wurden in diversen Untersuchungen molekulare Marker entdeckt, die sich als

prognostisch genauer herausstellten als zuvor (Yan *u. a.*, 2009; Ostrom *u. a.*, 2014; Reuss, Mamatjan, *u. a.*, 2015). In der revidierten WHO-Klassifikation von 2016 wurde dann konkret formuliert, dass bei diffusen Gliomen eine ‚integrierte Diagnose‘ aus der Histologie, WHO-Klassifikation und molekularen Markern gestellt werden soll (Louis *u. a.*, 2014, 2016).

In der WHO-Klassifikation von 2016 werden folgende Tumorentitäten unter dem Überbegriff ‚diffuse astrozytäre und oligodendrogiale Tumoren‘ zusammengefasst:

- Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 2
- Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 3

- Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad 2
- Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad 3

- Glioblastom, IDH-mutiert, WHO-Grad 4
- Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4

Obwohl für jede Tumorklassifikation zwingend eine histologische Einteilung nach Tumorart und WHO-Grad notwendig ist, erfolgt die endgültige Diagnose im Fall einer Diskrepanz nach Genotyp. Beispielsweise wird ein histologisch astrozytäres Gliom mit IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion als ‚Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert‘ klassifiziert (Louis *u. a.*, 2016).

Abbildung 1 zeigt einen auf die Tumoren dieser Arbeit fokussierten Diagnostikbaum diffuser Gliome nach der WHO-Klassifikation von 2016. Der Status der IDH und der Chromosomenarme 1p/19q sind für die Bildung der Prognosegruppe entscheidend. Die *TERT*-Mutation, die typisch für ein Oligodendrogliom ist und der *ATRX*-Verlust beziehungsweise die *TP53*-Mutation, die charakteristisch für ein Astrozytom sind, sind zur Diagnosefindung hilfreich, aber nicht zwingend zu bestimmen. (Louis *u. a.*, 2016).

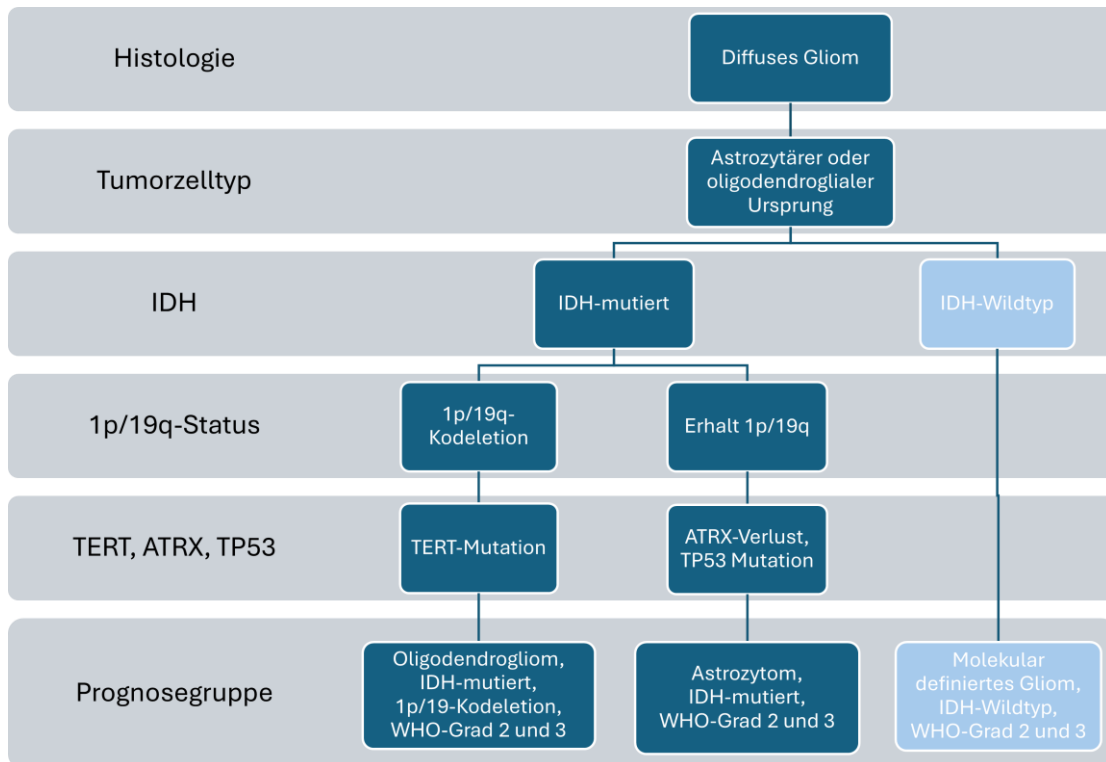


ABBILDUNG 1 – GENOTYPISCHE EINTEILUNG DIFFUSER GLIOME ASTROZYTÄREN UND OLIGODENDROGLIALEN URSPRUNGS NACH WHO-KLASSIFIKATION 2016

IDH = Isocitrat-Dehydrogenase, *TERT* = Telomerase Reverse Transkriptase, *ATRX* = abgeleitet vom X-chromosomalen Alpha-Thalassämie geistige Retardierungssyndrom, *TP53* = Tumorprotein 53, WHO = world health organization

Grafik in Anlehnung an (Louis *u. a.*, 2016)

In einer weiterführenden molekulargenetischen Untersuchung von WHO-Grad 2 und 3 Gliomen mit IDH-Wildtyp konnten 78% dem WHO-Grad 4 IDH-Wildtyp-Glioblastom zugeordnet werden. Weitere 17% entsprachen genetisch einem hochmalignen Mittellinien-Gliom. Die restlichen 5% konnten anderen Tumorsubgruppen zugeordnet werden (Reuss, Kratz, *u. a.*, 2015). Auf dieser Basis wurde für die vorliegende Arbeit definiert, dass Tumoren mit IDH-Wildtyp der Prognosegruppe ‚molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom‘ zugeordnet werden, da die für die Definition als Glioblastom typischen Marker nicht bestimmt worden sind. Zusätzlich wurden Tumoren ausgeschlossen, die molekulare Marker eines Mittellinienglioms aufwiesen.

WHO-Klassifikation von 2021

In der WHO-Klassifikation von 2021 waren für die diffusen oligodendrogiale oder astrozytären Gliome der IDH-Status, die Chromosomenarme 1p/19q und der *ATRX*-Status für die Bildung der Prognosegruppe entscheidend. Ein Oligodendrogliom definiert sich, wie bisher, durch eine IDH-Mutation mit erhaltenem *ATRX* und 1p/19q-Kodeletion. Häufig liegt auch eine *TERT*-Mutation vor (Louis *u. a.*, 2021).

Astrozytome sind IDH-mutiert und haben typischerweise ein nukleär verlorenes *ATRX*-Gen. Neu ist das ‚Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 4‘, welches sowohl über eine homozygote *CDKN2A/B*-Deletion, als auch über histopathologisch gesehene Nekrosen oder mikrovaskuläre Prolifereate definiert wird. Liegt keines dieser Kriterien vor, wird ein ‚Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 2 oder 3‘ diagnostiziert (Louis *u. a.*, 2021).

In der WHO-Klassifikation von 2021 spielt die histologische Graduierung bei IDH-Wildtyp-Status eine untergeordnete Rolle, da alle diese Gliome (die keine molekularen Marker für ein diffuses Mittelliniengliom zeigen) als ‚Glioblastom WHO-Grad 4‘ eingeordnet werden (Louis *u. a.*, 2021).

NOS / NEC

Bei retrospektiven Datenanalysen oder Mangel an Biopsiegewebe besteht die Möglichkeit, dass eine molekulare Analyse der Tumorpräparate nicht oder nur unvollständig möglich ist. Da diese Tumoren dann nicht eindeutig klassifiziert werden können, erhalten sie das Suffix NOS (not otherwise classified) (Louis *u. a.*, 2016).

Tumoren, die zwar vollständig histologisch und genetisch aufgearbeitet wurden, aber keiner Prognosegruppe eindeutig zugeordnet werden können (z.B. ein histologisches Oligodendrogliom mit IDH-Wildtyp), wurden in der WHO-Klassifikation von 2016 mit NOS betitelt (Louis *u. a.*, 2016). In der WHO-Klassifikation von 2021 wurde das Suffix NEC (not elsewhere classified)

eingeführt, wodurch sich diese Tumoren von den NOS Tumoren abgrenzen (Louis *u. a.*, 2018, 2021).

1.3. Bildgebung der WHO-Grad 2 und 3 Gliome

Der Goldstandard in der Bildgebung von Gliomen ist die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Folgende Sequenzen sind die leitliniengerechten Mindestanforderungen an die Untersuchung (Weller *u. a.*, 2021):

- T1-gewichtet nativ (Tumor hypo- bis isointens)
- T1-gewichtet mit Kontrastmittel
- T2-gewichtet (Tumor hyperintens)
- T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-gewichtet (Tumor hyperintens; Liquor im Vergleich zu T2-gewichteten Sequenzen dunkel, dadurch lässt sich Tumor/perifokales Ödem von Liquorräumen besser abgrenzen)

Weitere Untersuchungsmethoden mit der MRT, die dem Behandler über die reine Anatomie hinaus zusätzliche Informationen geben können, sind beispielsweise die diffusionsgewichtete Sequenz diffusion weighted imaging (DWI) (Linn, Wiesmann und Brückmann, 2011) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Albert *u. a.*, 2016). Die Bildgebung wird vielfältig eingesetzt und dient der Diagnosestellung, der Verlaufskontrolle, der Kontrolle des Therapieansprechens, der OP-Planung und der postoperativen Kontrolle. Auch intraoperativ kann die Bildgebung mittels MRT zur Kontrolle der Resektionsränder genutzt werden (Weller *u. a.*, 2021).

Schrankenstörung

Bei einer Schrankenstörung ist die natürliche Barriere der Blut-Hirn-Schranke vermindert. Stoffe, die bei intakter Schranke endovaskulär bleiben, können aus

dem Blut ins Hirngewebe übertreten. Eine Schrankenstörung bei Tumoren kann über die Aufnahme von Kontrastmittel im MRT festgestellt werden. Je höher der WHO-Grad, desto wahrscheinlicher liegt eine solche Schrankenstörung vor (Zhou *u. a.*, 2017).

Die Kontrastmittelaufnahme im MRT ist jedoch ein unsicheres Kriterium: Etwa ein Drittel der nach WHO-Klassifikation 2016 eingestuften WHO-Grad 2 Gliome zeigen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Bei WHO-Grad 3 Gliomen sind es ungefähr zwei Drittel der Tumoren und bei Glioblastomen tritt sie nahezu regelhaft auf (Linn, Wiesmann und Brückmann, 2011; Hempel *u. a.*, 2018).

Oligodendrogliome zeigen im Vergleich zu Astrozytomen bei gleichem WHO-Grad eine höhere Rate an Schrankenstörung und imponieren bildmorphologisch insgesamt heterogener. Des Weiteren zeigen sich häufiger Verkalkungen im Tumor und zystische Anteile (Linn, Wiesmann und Brückmann, 2011).

Lokalisation

Gliome treten als Tumoren des zentralen Nervensystems zu 4% im Rückenmark und zu 96% im Gehirn auf. Die Hauptlokalisierung ist supratentoriell und in zwei Dritteln der Fälle in den Hemisphären. Dabei finden sich die meisten Tumoren im Frontallappen (27,4%) und im Temporallappen (20,4%). Nur 2,8% treten im Kleinhirn auf. Die jeweilige Lage hängt dabei stark vom entsprechendem Subtyp ab (Ostrom *u. a.*, 2022). Gliome liegen etwas häufiger in der rechten als in der linken Hemisphäre. Tumoren, die in beiden Hemisphären lokalisiert sind (etwa 5%) sind überwiegend Glioblastome (Larjavaara *u. a.*, 2007).

Eloquente Areale

Sowohl für die klinische Ausprägung der Tumorerkrankung, als auch für die Therapieplanung und -durchführung ist hochrelevant, welche eloquenten Areale betroffen sind (Kim *u. a.*, 2009). 50% aller Gliome haben eine anatomische Beziehung zu ihnen (Rammeloo *u. a.*, 2023).

Die Definition der eloquenten Areale ist nicht klar festgelegt. Sie umfasst jedoch in der Regel kortikale Strukturen und Leitungsbahnen, die motorische, sensorische, visuelle und sprachliche Aufgaben haben (Sagberg *u. a.*, 2019; Rammeloo *u. a.*, 2023). Diese können anatomisch z.B. über die Sawaya-Klassifikation (Sawaya *u. a.*, 1998) oder (wie in unserer Arbeit) über die Brodmann-Areale (Brodmann, 1909) definiert werden.

Durch Tumordinfiltration, Vortherapien oder die interindividuelle anatomische Varianz können die Grenzen der eloquenten Areale nicht eindeutig identifizierbar sein. Bei einer Tumoresektion ist das Ziel, eine maximale Reduktion der Tumormasse durchzuführen und dabei zugleich möglichst viel Hirnfunktionen zu erhalten. Hierbei kann eine funktionelle Bildgebung bei der Operationsplanung helfen (Castellano *u. a.*, 2017; Müller *u. a.*, 2021; Weller *u. a.*, 2021; Wick et al., 2021; Rammeloo *u. a.*, 2023):

- Funktionelles MRT (fMRT) zur Identifikation eines eloquenten Areals
- Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) zur Darstellung von Leitungsbahnen in der Substantia alba
- navigierte transkranielle Magnetstimulation
- Magnetenzephalographie

1.4. Therapie

1.4.1. Allgemeine Therapiekonzepte für WHO-Grad 2 und 3 Gliome

Die Therapie der WHO-Grad 2 und 3 Gliome richtet sich nach der jeweiligen Subtypisierung und im Einzelnen nach patientenindividuellen Faktoren (Weller *u. a.*, 2021; Wick et al., 2021). Im Folgenden werden die grundsätzlichen Therapiekonzepte nach geltenden Leitlinien und aktuellem wissenschaftlichen Forschungsstand dargestellt, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann.

TABELLE 1 – KURZÜBERSICHT ÜBER DIE AKTUELLEN BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN DER WHO-GRAD 2 UND 3 GLIOME

IDH= Isocitrat-Dehydrogenase, WHO = world health organization, PCV = Procarbazin + CCNU (Lomustin) + Vincristin (Chemotherapeutika), LOH 1p/19q = Verlust der Heterozygotie der Chromosomenteile 1p und 19q, MGMT = O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

(Cairncross *u. a.*, 2013; Van Den Bent *u. a.*, 2013, 2021; Baumert *u. a.*, 2016; Buckner *u. a.*, 2016; Jakola *u. a.*, 2017; Bell *u. a.*, 2020; Weller *u. a.*, 2021; Wick et al., 2021; Wick *u. a.*, 2022)

**Astrozytom
IDH-mutiert
WHO-Grad 2** Primär operative Resektion mit adjuvanter Radio-Chemotherapie (PCV)

**Astrozytom
IDH-mutiert
WHO-Grad 3** Primär operative Resektion (oder Biopsie bei sehr großen Befunden) mit adjuvanter Radio-Chemotherapie (Temozolomid)

**Oligodendrogliom
IDH-mutiert
LOH 1p/19q
WHO-Grad 2** Primär operative Resektion mit adjuvanter Radio-Chemotherapie (PCV)

**Oligodendrogliom
IDH-mutiert
LOH 1p/19q
WHO-Grad 3** Primär operative Resektion mit adjuvanter Radio-Chemotherapie (PCV), wobei eine Überlegenheit von CCNU + Temozolomid gefolgt von einer Radio-Chemotherapie (PCV) aktuell untersucht wird

**Diffuses Gliom
IDH-Wildtyp
WHO-Grad 2 und 3** Primär operative Resektion mit adjuvanter Radio-Chemotherapie (Temozolomid, je nach MGMT-Promotormethylierung, ggf. auch PCV), Therapie entsprechend Glioblastom

Addendum: 1. Radiotherapie: Standardmäßig 50-54 Gy in 1,8-2 Gy Einzelgaben (Weller *u. a.*, 2021)

2. Bei kleineren WHO-Grad 2 Tumoren bei jungen Patienten (<40 Jahre), hohem Resektionsausmaß und keinen neurologischen Ausfällen (außer Epilepsie), kann eine watch-and-wait Strategie erwogen werden (Pignatti *u. a.*, 2002)

3. Bei WHO-Grad 2 ist Temozolomid wahrscheinlich gleichwertig, was in aktuellen Studien noch nicht mit Signifikanz bewiesen werden konnte (Touat *u. a.*, 2020)

1.4.2. Gliomchirurgie

1.4.2.1. Standards in der Gliomchirurgie

Liegt bei einem Patienten bildmorphologisch der Verdacht auf ein Gliom vor, besteht die Indikation zur operativen Gewebegewinnung, um die Diagnose zu sichern (Wick et al., 2021). Neben dem Ziel einer möglichst großen Reduktion von Tumormasse, gilt es gleichzeitig Lebensqualität und Funktionalität zu erhalten (Klein, Duffau und De Witt Hamer, 2012; Skardelly und Tatagiba, 2019). Dabei stehen sich das Resektionsausmaß und die Resektion in eloquenten Arealen teilweise gegenüber. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten psychisch davon profitieren in diese Entscheidungsfindung miteinbezogen zu werden (Brennum *u. a.*, 2015). Der Einsatz präoperativer und operativer Hilfsmittel zur Identifikation und Schonung funktionell relevanter Strukturen wird empfohlen (Wick et al., 2021).

Es konnte in Analysen zum progressionsfreien und Gesamtüberleben gezeigt werden, dass Patienten von einer Resektion möglichst früh nach Diagnosestellung im Vergleich zu einer Biopsie mit anschließend beobachtender Strategie (watchful waiting) und ggf. späterer Resektionsoperation profitieren (Jakola *u. a.*, 2022). Aus diesem Grund sollte eine alleinige Biopsie mit anschließendem watchful waiting nur in Sonderfällen durchgeführt werden (Roelz *u. a.*, 2016; Jakola *u. a.*, 2017; Skardelly und Tatagiba, 2019).

Die Reduktion der Tumormasse durch eine Operation verringert den durch den Tumor verursachten Hirndruck, was zur Symptumlinderung beitragen kann. Gleichzeitig hat die chirurgische Resektion auch einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Nur durch eine Probengewinnung kann der Tumorsubtyp ermittelt werden, was unersetzlich für die Therapieplanung ist (Louis *u. a.*, 2016). Aus diesem Grund soll auch bei ausgedehnten, nicht resektablen Befunden oder patientenbezogenen Kontraindikationen eine stereotaktische Biopsie durchgeführt werden (Weller *u. a.*, 2021). Diese ist hochpräzise und zeigt eine geringe Komplikationsrate (Eigenbrod *u. a.*, 2014). Von einer Operation soll nur

in Ausnahmefällen, z.B. wenn das Operationsrisiko den Nutzen übersteigt, abgewichen werden (Weller *u. a.*, 2021). Ein Aminosäure-PET-Scan kann unterstützend dazu beitragen, einen anaplastischen und damit diagnostisch interessanten Fokus für die Biopsie zu identifizieren, um eine möglichst exakte Diagnose stellen zu können (Kunz *u. a.*, 2011).

Sofern keine eloquenten Areale affektiert sind, kann das Konzept der supratotalen Resektion in Betracht gezogen werden. Auf Grundlage von Biopsien und Wach-Operationen konnte gezeigt werden, dass die MRT-Bildgebung den Tumorrand eher unterschätzt und dass Patienten von einem Sicherheitsabstand von 2 cm profitieren können (Yordanova, Moritz-Gasser und Duffau, 2011; Rossi *u. a.*, 2020).

1.4.2.2. Intraoperative Hilfsmittel

5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

Exogen zugeführtes 5-ALA sammelt sich in Gliomzellen an und wird zu Protoporphyrin IX umgewandelt, welches fluoresziert (Almekkawi *u. a.*, 2020). Dieses kann intraoperativ helfen den Tumor von umliegendem Gewebe abzugrenzen. Allerdings nehmen nur etwa 20% der WHO-Grad 2 Gliome 5-ALA auf. Bei den Glioblastomen sind es über 90%. Daher ist gerade für die niedrigergradigen Tumoren (bzw. niedrigergradigen Tumoranteile) eine Kombination mit anderen Verfahren sinnvoll (Tsugu *u. a.*, 2011; Almekkawi *u. a.*, 2020).

Neuronavigation

Neuronavigation ist ein Verfahren, bei dem die Lage im Raum eines Messinstruments mit präoperativ gewonnenen MRT-Bildern verknüpft wird. Die dreidimensionale Darstellung erleichtert das Auffinden von Zielstrukturen.

Werden nicht nur anatomische Daten, sondern auch funktionelle Daten erhoben (z.B. DTI, Magnetenzephalographie, fMRT), wird dies ‚funktionelle Neuronavigation‘ genannt (Hervey-Jumper und Berger, 2016).

Eine Limitation der Neuronavigation ist, dass die Veränderung des Gewebes während der Operation, z.B. durch Resektion von Tumorgewebe und damit Druckentlastung, nicht dargestellt wird. Dieses ‚brain-shift‘ genannte Phänomen kann eine Abweichung bis zu wenigen Zentimetern verursachen. Daher kann eine Kompensation durch intraoperative Bildgebung und Anpassung der Neuronavigationsdaten die Genauigkeit erhöhen (Nimsky *u. a.*, 2000).

Intraoperatives MRT (iMRT)

Die Operationsplanung erfolgt in der Regel anhand präoperativ erstellter MRT-Bilder. Während der Operation verändert sich die Anatomie jedoch durch Druckentlastung, Schwellung, Liquorverlust oder Geweberesektion. Nach der ersten Resektionsphase kann ein iMRT helfen, den anatomischen Überblick wieder herzustellen. Außerdem kann schon während der Operation eine Aussage über Resttumorvolumen getroffen und ggf. eine Nachresektion vorgenommen werden (Hervey-Jumper und Berger, 2016; Matsumae, Nishiyama und Kuroda, 2022).

Sonographie

Auch die intraoperative Sonographie kann wertvolle Hinweise liefern. Das klassische B-Bild hilft (in Kombination mit anderer Bildgebung) bei der zeitgleichen Orientierung im Gewebe. Zusätzlich können mittels Doppler- und Kontrastmittelsonographie vaskuläre Strukturen besser dargestellt und Aussagen zur Perfusion und Vaskularisierung getroffen werden (Del Bene *u. a.*, 2018).

Wach-Operation

Eine Operation am wachen Patienten ist bei kritischem Kontakt des Tumors mit eloquenten Arealen (vor allem bei den Arealen für Sprachproduktion und Sprachverständnis) indiziert, um das Ausmaß der Resektion unter Schonung der kritischen Strukturen zu maximieren. Dieses Prozedere erfordert jedoch spezialisierte OP-Teams und eine sorgfältige Patientenauswahl und -vorbereitung. Bei dem wachen, lokal betäubten Patienten können während elektrischer Stimulation im Bereich des zu resezierenden Gewebes die sprachlichen oder senso-motorischen Funktionen überprüft werden. Dadurch kann die exakte Grenze zu den zu schonenden Strukturen bestimmt werden. Für die weitere Resektion in anderen Bereichen oder die Durchführung einer iMRT Untersuchung wird wieder eine Allgemeinanästhesie etabliert (Bu *u. a.*, 2021). Die Methode ist zwar verhältnismäßig aufwändig, aber unabhängig von interindividuellen Patientenunterschieden in der Plastizität des Gehirns und brain-shift durch Druckentlastung, Schwellung oder Resektion (Hervey-Jumper und Berger, 2016). Außerdem konnte gezeigt werden, dass mit diesem Verfahren weniger neurologische und sprachliche Defizite erzeugt und gleichzeitig das Resektionsausmaß erhöht werden kann (Bu *u. a.*, 2021).

Intraoperatives Neuromonitoring (IONM)

Eine andere Methode der kontinuierlichen Überwachung ist die Ableitung motorisch und sensorisch evozierter Potenziale. Diese können genutzt werden, um den primär motorischen und sensorischen Kortex zu identifizieren. Verringert sich das abgeleitete Potential während der Operation, kann auf eine Schädigung des motorischen bzw. sensorischen Kortex oder der kortikospinalen und spinokortikalen Leitungsbahnen geschlossen werden (Krivosheya *u. a.*, 2021; Matsumae, Nishiyama und Kuroda, 2022). Über die Höhe der Stromstärke, die benötigt wird, um ein motorisch evoziertes Potential auszulösen, kann außerdem auf den Abstand zum Kortex bzw. der Leitungsbahn geschlossen werden. Dies ist bei Tumorresektionen in der Nähe dieser Strukturen hilfreich (Kamada *u. a.*,

2009). Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Unabhängigkeit zu der im Verlauf der Operation veränderten Anatomie (Skardelly und Tatagiba, 2019).

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Durch die Einführung der molekularen Marker bei der 4. revidierten WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 sind bei den diffusen, adulten WHO-Grad 2 und 3 Gliomen aus den bisher behandelten Patientengruppen neue, im Hinblick auf die alte Einteilung nach der WHO-Klassifikation von 2007, heterogene Gruppen entstanden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben bei den molekularpathologisch neu definierten Gliomen zu untersuchen. Dabei werden die in der WHO-Klassifikation von 2016 eingeführten neuen Prognosegruppen berücksichtigt.

Für die Analyse wurden mithilfe der Volumetrie die exakten Tumolvolumina vor und nach der Operation bestimmt.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse sollen neben dem Resektionsausmaß auch weitere Einflussfaktoren betrachtet werden, die in früheren Studien als relevant für das Überleben identifiziert wurden. Hierzu kommen multivariate Cox-Regressionsanalysen zum Einsatz.

2. Material und Methoden

2.1. Patientendatenbank

Es wurde eine Datenbank aus Patienten mit WHO-Grad 2 und 3 Gliomen, die an der Universitätsklinik Tübingen von Januar 1995 bis Dezember 2015 behandelt worden sind, erstellt. Es handelt sich um ein monozentrisches und retrospektives Studiendesign.

Dafür wurde eine selektive Suche in der Datenbank des Instituts für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Gesucht wurde mit dem Kriterium eines vorliegenden WHO-Grad 2 und 3 Glioms. Bei der weiteren Verarbeitung wurden folgende obligate Einschlusskriterien definiert:

- Das histopathologische Vorliegen eines diffusen astrozytären oder oligodendroglialen WHO-Grad 2 und 3 Glioms bei der Erstdiagnose. Zirkumskripte Gliome, neuronale oder spinale Tumoren, (Sub-)Ependymome und seltenere astrozytäre Tumorentitäten (pleomorphes Xanthoastrozytom) wurden ausgeschlossen
- Das Vorhandensein von Daten bezüglich der Art der Therapie (Operation und ggf. adjuvante Therapie)
- Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnosestellung, da nur diffuse Gliome vom adulten Typ untersucht werden sollen
- Entweder bestätigtes Todesdatum oder das Datum des letzten bestätigten Kontakts. Für Letzteres wurden Daten bis zum 30.11.2017 gesammelt.

2.1.1. Beschreibung der Datenbank

Von der nun entstandenen Liste von eingeschlossenen Patienten wurden mit Hilfe der digitalen Patientenakte Daten erfasst. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

TABELLE 2 – ERFASSTE PARAMETER AUS DEM PATIENTENKOLLEKTIV DER STUDIE

IDH = Isocitrat-Dehydrogenase, *ATRX* = X-chromosomales alpha-Thalassämie geistiges Retardierungssyndrom, *TERT* = Telomerase Reverse Transkriptase

Persönliche Daten	Name, Vorname (für die Auswertung anonymisiert) Geburtsdatum Geschlecht
Krankheitsdaten	Datum der Erstdiagnose Todesdatum (oder Datum des letzten Kontakts)
Molekulare Marker	IDH-Mutation (IDH 1 oder 2) <i>ATRX</i> -Mutation Kodeletion 1p/19q <i>TERT</i> -Promotormutation P53-Mutation (in Prozent) Histon H3F3A-Mutation
Histologische Diagnose	Diagnose bei Erstdiagnose Diagnose bei Rezidiven Ggf. Referenzdiagnose
WHO 2016 Klassifikation der Gliome	Prognosegruppe
Tumorlokalisation	Betroffene Hirnhälfte/Kleinhirn Betroffener Hirnanteil Betroffenes eloquentes Hirnareal Ventrikelbeteiligung Schrannenstörung
Volumetrie	Tumorzvolumen vor und nach erster Intervention Resektionsausmaß

Besondere genutzte Operationsverfahren	5-Aminolävulinsäure intraoperatives Neuromonitoring intraoperatives MRT Neuronavigation Sonographie Wach-Operation
Therapie	Therapieregime (Biopsie/Resektion/adjuvante Therapie/Kontrolle)
Weiteres	Karnofsky-Index vor und nach Therapie Neurologisches Defizit bei postoperativer Entlassung

Es wurden zusätzlich zur Ersttherapie bis zu zwei weitere Behandlungen bei zeitlich auseinanderliegenden Rezidiven/Progressen erfasst.

Molekulare Marker

Zunächst wurden die vorhandenen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik Tübingen gewonnen. Vor allem bei Patienten, die vor 2016 behandelt worden waren, wurden zu dieser Zeit keine oder nicht ausreichend molekulare Marker bestimmt, um eine Diagnose nach der WHO-Klassifikation von 2016 zu stellen. Daher wurden die fehlenden Daten von dem neuropathologischen Institut der Universität Tübingen nachbestimmt, sofern ausreichend Material vorhanden war. Da die Datenerhebung vor Erscheinen der WHO-Klassifikation von 2021 abgeschlossen war, wurden die für diese Klassifikation notwendigen molekularen Marker nicht vollständig bestimmt. Eine Nachbestimmung ist bei vielen Patienten aufgrund von nicht mehr zur Verfügung stehenden histologischen Materials nur eingeschränkt möglich und würde zu einem Ausschluss eines Großteils der

Auswertungskohorte führen. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie die Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2016 verwendet.

Beim Vorliegen von einer Histon H3F3A-Mutation, die definierend für Mittelliniengliome ist, wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da diese Tumoren eine eigene WHO-Grad 4 Gruppe darstellen und die Ergebnisse sonst entsprechend verzerren könnten.

Histopathologische Diagnose

Wir erfassten die histopathologische Erstdiagnose, die vom neuropathologischen Institut der Universitätsklinik Tübingen gestellt wurde. Sofern eine Referenzuntersuchung eines anderen Instituts vorlag und die Diagnose abwich, wurde die Referenzpathologie für die weitere Auswertung genutzt.

Prognosegruppe nach der WHO-Klassifikation von 2016

Die Patienten mit diffusen astrozytären und oligodendroglialen Tumoren vom adulten Typ konnten entsprechend der WHO-Klassifikation von 2016 einer der folgenden Prognosegruppen zugeordnet werden:

- ‚Astrozytom‘ (= IDH-mutiert + kein LOH 1p/19q + *ATRX*-Verlust)
- ‚Oligodendrogliom‘ (= IDH-mutiert + LOH 1p/19q)
- ‚molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom‘ (= IDH-Wildtyp)

Wenn bei einem IDH-mutierten Tumor 1p/19q nicht bestimmt wurde oder nachbestimmt werden konnte, wurden Tumoren mit *ATRX*-Verlust als Astrozytom und Tumoren mit erhaltenem *ATRX* oder *TERT*-Mutation als Oligodendrogliom gewertet.

Tumorlokalisation

Für die Fragestellung der Tumorlokalisation wurden die präinterventionellen (Biopsie/Resektion) MRT-Bilder genutzt. Es wurde die vom Tumor betroffene Hemisphäre (bzw. Kleinhirn) und der Hirnlappen identifiziert. Außerdem wurde erhoben, ob ein eloquentes Areal vom Tumor betroffen war. Dies wurde bestätigt, wenn die Zentralregion (Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis), das Broca-Areal (motorisches Sprachzentrum, Brodmann-Areale 44, 45), das Wernicke-Areal (sensorisches Sprachzentrum, Brodmann-Areale 22, 39, 40), weitere Bereiche des Wernicke-Geschwind-Modells (Brodmann-Areal 41, 42), der primär visuelle Kortex (Brodmann-Areal 17) oder das Stammhirn vom Tumor betroffen waren. Zuletzt wurde noch eine mögliche Ventrikelinfiltration (keine/ Berührung der Ventrikelwand/ weitreichende Infiltration der Ventrikelwand) und das Vorliegen einer Schrankenstörung, also bildmorphologische Kontrastmittelaufnahme des Tumors, herausgearbeitet.

2.1.2. Volumetrie

Das Kernstück der Datenerhebung war die Bestimmung der Tumorumfänge anhand von MRT-Bildern. Bei Patienten mit primärer Operation mit Resektion wurde das Tumorumfang vor und nach der Operation erfasst (Resektionsgruppe). Eine (stereotaktische) Biopsie ohne darüberhinausgehendes Entfernen von Tumormasse wurde nicht als Resektion gewertet. Bei diesen Patienten wurde ausschließlich das Tumorumfang vor der ersten Behandlung bestimmt (Biopsiegruppe).

Für das Ausgangstumorumfang wurden nach Möglichkeit jene MRT-Bilder für die Volumetrie genutzt, die möglichst kurz vor der ersten Intervention erstellt wurden. In der Resektionsgruppe wurden zur postoperativen Volumetrie in absteigender Priorisierung die Aufnahmen etwa 3 Monate nach der Operation, jene die direkt in den ersten Tagen nach der Operation angefertigt wurden oder in Einzelfällen auch eine Kontrastmittel-CT verwendet. Grund für die Bevorzugung der Bilder 3 Monate postoperativ ist ein möglicher Pseudoprogress.

Das bedeutet, dass auf Bildern in den ersten Wochen nach Intervention eine Erhöhung der Abnormalitäten (z.B. postoperatives Ödem) sichtbar ist und das ‚echte‘ Ergebnis ggf. verzerren kann (Wick et al., 2021).

Die Bilddatensätze wurden in der Software manuell analysiert. Die Kontur des Tumors wurde in allen Bildern umfahren und dadurch definiert. Anschließend generierte das Programm ein virtuelles 3D-Bild des Tumors und berechnete das Volumen.

Aus den prä- und postoperativen Bildern wurden folgend die Tumervolumina subtrahiert und das Resektionsausmaß absolut und in Prozent errechnet. Eine Vollresektion wurde nur bei 100% radiologischer Tumorresektion angegeben. Eine 95-99,9% Resektion definierten wir als subtotale Resektion, alles unter 95% als Teilresektion. Das residuelle Tumervolumen wurde ebenfalls erfasst.

Wenn nur präoperative Bilder vorlagen, aber keine postoperativen, wurde der radiologische Befund aus der Patientenakte, falls vorliegend, als Voll- oder Teilresektion eingetragen. Zum volumetrischen Vergleich (Resektionsausmaß in Prozent) konnten diese Patienten dann allerdings nicht genutzt werden.

Für die Volumetrie wurde primär die fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR)-Sequenz genutzt. In dieser Sequenz wird das Signal von Liquor unterdrückt, was die Identifizierung von paraventriculären Läsionen erleichtert. Falls diese Sequenz nicht zur Verfügung stand, wurden in absteigender Rangfolge T2-gewichtete Bilder, T1-gewichtete Bilder mit Kontrastmittel oder T1-gewichtete native Bilder herangezogen.

2.2. Statistische Tests

Die statistischen Tests wurden mithilfe des Programms JMP durchgeführt.

Die deskriptive Statistik der Patientenkohorte wurde je nach Datentyp als einfache Tabelle oder mit Median, Mittelwert und Standardabweichung (graphisch als Boxplot) dargestellt. Dafür wurden teilweise Subgruppen gebildet, die sich zur besseren Vergleichbarkeit möglichst an der gängigen Einteilung aus anderen Studien zum Thema orientieren.

Zur Untersuchung der Hauptfragestellung wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Für die deskriptive Darstellung der untersuchten Faktoren auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Zur Überprüfung, ob eine Variable (prädiktiver Faktor/Prädiktor) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat, wurde eine univariate Cox Proportional Hazards Survival Regression, kurz und im Folgenden Cox-Regressionsanalyse, durchgeführt.

Die so identifizierten Prädiktoren wurden schließlich mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse getestet. So wird die Hauptfragestellung, also der Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, unter Herausrechnung anderer einflusshabender Faktoren betrachtet. Dadurch können auch unter derselben Voraussetzung die anderen, univariat als Prädiktoren identifizierten Faktoren, erneut unter statistisch aussagekräftigeren Bedingungen getestet werden.

Das Signifikanzniveau wurde stets auf 5% gesetzt.

2.3. Verwendete Programme

Für die Erhebung aller Daten konnten Programme genutzt werden, die schon zuvor von der Universitätsklinik Tübingen erworben wurden und implementiert waren. Die Patientendaten, Arztbriefe, Verlaufsberichte, OP-Berichte und weitere Daten zu den Behandlungen wurden alle aus der klinikeigenen Datenbank der Universitätsklinik Tübingen genutzt. Dabei wurde das SAP® Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® der Klinik genutzt.

Zur Bildbetrachtung der radiologischen Aufnahmen wurde Centricity™ RIS-i von der GE Healthcare GmbH verwendet.

Für die volumetrische Auswertung wurde das Software-Produkt iPlan® der Firma Brainlab AG, München verwendet. Das Programm wurde im Rahmen der für die Universitätsklinik Tübingen erworbenen Lizenz genutzt.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels JMP® Version 16.0.0, SAS Institute Inc., durchgeführt.

2.4. Ethikvotum

Das Ethikvotum zum Projekt liegt unter der Nummer 429/2017B02 vor. Es wurden keine Bedenken zur Nutzung der Daten für diese Arbeit geäußert.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

In der erstellten Patientendatenbank wurden Daten von 244 Patienten ausgewertet. Davon waren 47% (114) weiblich und 53% (130) männlich.

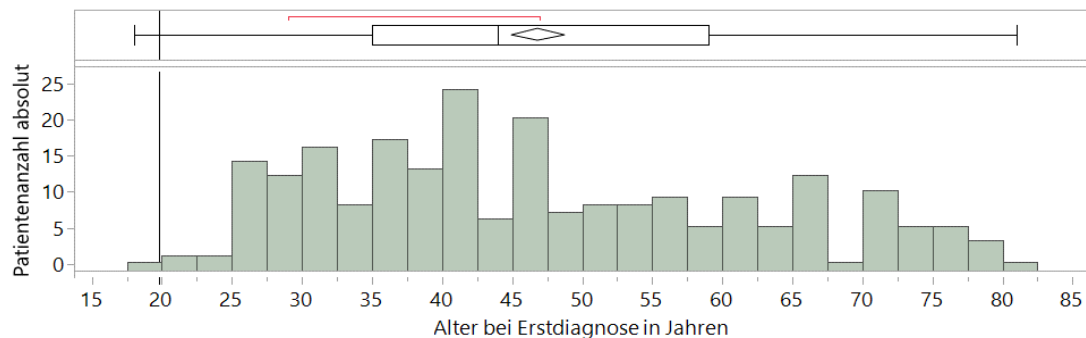


ABBILDUNG 2 – HISTOGRAMM: ALTERSVERTEILUNG BEI ERSTDIAGNOSE DER STUDIENPOPULATION

Die Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt erstreckte sich vom 18. bis zum 81. Lebensjahr (Abbildung 2). Der Mittelwert lag bei 46,8 Jahren (Standardabweichung 15,1 Jahre), der Median bei 44 Jahren.

Als das Ende des Nachverfolungszeitraums wurde der 31.10.2020 definiert. Zu diesem Zeitpunkt waren 58,6% (143) der Patienten verstorben.

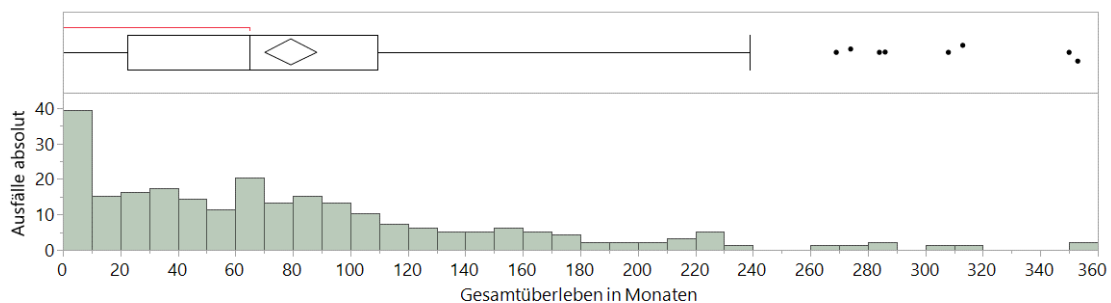


ABBILDUNG 3 – HISTOGRAMM: GESAMTÜBERLEBENSDAUER DER STUDIENPOPULATION AB ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE

Bei 59,4% (145) der Patienten wurde nach Erstdiagnose ein Progress der Erkrankung mit resultierender Änderung des Therapieregimes diagnostiziert.

Die Gesamtüberlebensdauer (Abbildung 3) betrug im Mittelwert 79,3 Monate mit einer Standardabweichung von 71,6 Monaten und einem Median bei 65 Monaten (25% Quartil 22,3 Monate, 75% Quartil 110 Monate und eine Spannweite von 0 - 353 Monaten).

TABELLE 3 – VERTEILUNG DES KARNOFSKY-INDEX VOR UND NACH ERSTTHERAPIE ÜBER DIE GESAMTE STUDIENPOPULATION

Karnofsky-Index	Vor Ersttherapie	Nach Ersttherapie
100%	77 (31,6%)	108 (44,3%)
90%	98 (40,2%)	64 (26,2%)
80%	41 (16,8%)	22 (4,9%)
70%	4 (1,6%)	11 (4,6%)
60%	4 (1,6%)	7 (2,9%)
50%	4 (1,6%)	7 (2,9%)
40%	1 (0,4%)	4 (1,6%)
30%	0	3 (1,2%)
20%	1 (0,4%)	4 (1,6%)
unbekannt	14 (5,7%)	14 (5,7%)

Der Karnofsky-Index, ein gängiger Wert für den Allgemeinzustand bei onkologischen Patienten, ist in Tabelle 3 für die gesamte Studienkohorte aufgetragen. Nach einer Dichotomisierung, die an die Einteilung einiger aktueller Studien angepasst wurde, lagen 216 Patienten initial bei einem Karnofsky-Index $\geq 80\%$. Das entspricht 93,9% aller Patienten mit definiertem Karnofsky-Index.

Tumorlokalisation

Der Tumorbefund lag in 45,9% (112) der Fälle in der rechten Hemisphäre, in 39,3% (96) in der linken Hemisphäre und in 14,8% (36) waren beide Seiten betroffen. Der am häufigsten betroffene Anteil des Gehirns war ein isolierter Befall des Frontallappens mit 36,1% (88). Die zweithäufigste Lokalisation war mit 16% (39) ein Befall von mehr als 2 Hirnlappen. Es waren nur 0,8% (2) der Tumoren im Kleinhirn gelegen.

Therapie

Von den 244 eingeschlossenen Patienten wurden 72,6% (177) als Ersttherapie resezierend operiert. Bei den restlichen 27,4% (67) wurde eine Tumorbiopsie entnommen, ohne die Tumormasse relevant zu reduzieren.

Im Anschluss an die Operation erhielten 23,8% (58) Patienten eine Chemotherapie, 25,8% (63) eine Radiotherapie, 12,7% (31) eine Radiochemotherapie, 2,3% (1) eine locoregionale Tiefenhyperthermie und 30% (73) bekamen unmittelbar keine adjuvante Therapie, sondern wurden engmaschig kontrolliert. Bei 7,4% (18) der Patienten war eine weitere Nachverfolgung nach dem operativen Eingriff nicht möglich (lost to follow-up). Je nach Tumorlokalisation und Operationszeitpunkt wurden unterschiedliche Operationsverfahren zusätzlich zum Standardprozedere eingesetzt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

TABELLE 4 – HÄUFIGKEIT DES EINSATZES BESONDERER OPERATIONSVERFAHREN BEIM PRIMÄREN OPERATIVEN EINGRIFF ALLER PATIENTEN DER STUDIENPOPULATION

Operationsverfahren	Verwendungshäufigkeit
5-Aminolävulinsäure	7 (2,9%)
Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring	59 (24,2%)
Intraoperative Magnetresonanztomographie	36 (14,8%)
Neuronavigation	102 (41,8%)
Intraoperative Sonographie	64 (26,2%)
Wach-Operation	14 (5,8%)

Direkt nach der Erstbehandlung wurden bei 75% (183) der Patienten keine neurologischen Defizite beschrieben. Bei 6,6% (16) konnten keine Daten zum neurologischen Status erhoben werden. Die restlichen 18,4% (45) litten an diversen Defiziten (Hemiparese, Aphasie, X-Anopsie, epileptische Anfälle, Hirnorganisches Psychosyndrom, Neglect, SMA (supplementary motor area) - Syndrom).

3.2. Gesamtüberleben in den Prognosegruppen

Bei der untersuchten Population lag bisher meist eine Einteilung in die Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2007 vor. Anhand der Histologie und der molekularen Marker wurden die Patienten mit adulten, diffusen astrozytären oder oligodendroglialen Gliomen nach der WHO-Klassifikation von 2016 in die folgenden 3 Prognosegruppen neu stratifiziert:

- ‚Astrozytom‘ (= IDH-mutiert + kein LOH 1p/19q + *ATRX*-Verlust)
- ‚Oligodendrogliom‘ (= IDH-mutiert + LOH 1p/19q)
- ‚molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom‘ (= IDH-Wildtyp)

Die Verteilung der Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2007 und 2016, sowie alle bestimmten molekularen Marker sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

TABELLE 5 – PROGNOSEGRUPPEN DER STUDIENPOPULATION

IDH = Isocitrat-Dehydrogenase, IDH-wt-Gliom = molekular definiertes Isocitrat-Dehydrogenase-Wildtyp-Gliom, *ATRX* = X-chromosomales alpha-Thalassämie geistiges Retardierungssyndrom, LOH = loss of heterozygosity, *TERT* = Telomerase Reverse Transkriptase, WHO = world health organization

Prognosegruppe nach WHO-Klassifikation 2016 Anzahl Patienten

Astrozytom	85 (34,8%)
Oligodendrogliom	95 (38,9%)
IDH-wt-Gliom	64 (26,2%)

Erstdiagnose Histologie**(WHO-Klassifikation 2007)**

Diffuses Astrozytom (WHO-Grad 2)	64 (26,2%)
----------------------------------	------------

Diffuses Oligodendrogliom (WHO-Grad 2)	32 (13,1%)
--	------------

Diffuses Oligoastrozytom (WHO-Grad 2)	35 (14,3%)
---------------------------------------	------------

Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad 3)	75 (30,7%)
--	------------

Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO-Grad 3)	22 (9%)
--	---------

Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO-Grad 3)	16 (6,6%)
---	-----------

ATRX

<i>ATRX</i> erhalten	135 (55,3%)
----------------------	-------------

<i>ATRX</i> -Verlust	90 (36,9%)
----------------------	------------

unbekannt	19 (7,8%)
-----------	-----------

IDH-Mutation

IDH-1 Mutation	172 (70,5%)
----------------	-------------

IDH-2 Mutation	8 (3,28%)
----------------	-----------

IDH-Wildtyp	63 (25,8%)
-------------	------------

unbekannt	1 (0,4%)
-----------	----------

LOH 1p/19q

Kein LOH	25 (10,2%)
LOH vorhanden	66 (27,1%)
Isolierte 1p Deletion	1 (0,4%)
Isolierte 19q Deletion	11 (4,5%)
unbekannt	141 (57,8%)

TERT

keine Mutation	27 (11,1%)
<i>TERT</i> -Mutation	70 (28,7%)
unbekannt	147 (60,2%)

Überlebenszeitanalyse

Die in Abbildung 4 dargestellte Kurve für das Gesamtüberleben der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome fällt im Vergleich zu den anderen beiden Kurven schon zu Beginn schnell ab. Dies spiegelt sich auch im sehr kurzen medianen Gesamtüberleben von 17 Monaten wider. Die Kurven der Oligodendrogliome und der Astrozytome zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Oligodendrogliome über die ersten 225 Monate hinweg ein längeres Gesamtüberleben zeigen. Daher liegt das mediane Gesamtüberleben der Oligodendrogliome von 164 Monaten deutlich über dem der Astrozytome mit 107 Monaten. Da sich die Kurven nach etwa 225 Monaten kreuzen, gilt der Unterschied der Kaplan-Meier Kurven als nicht signifikant.

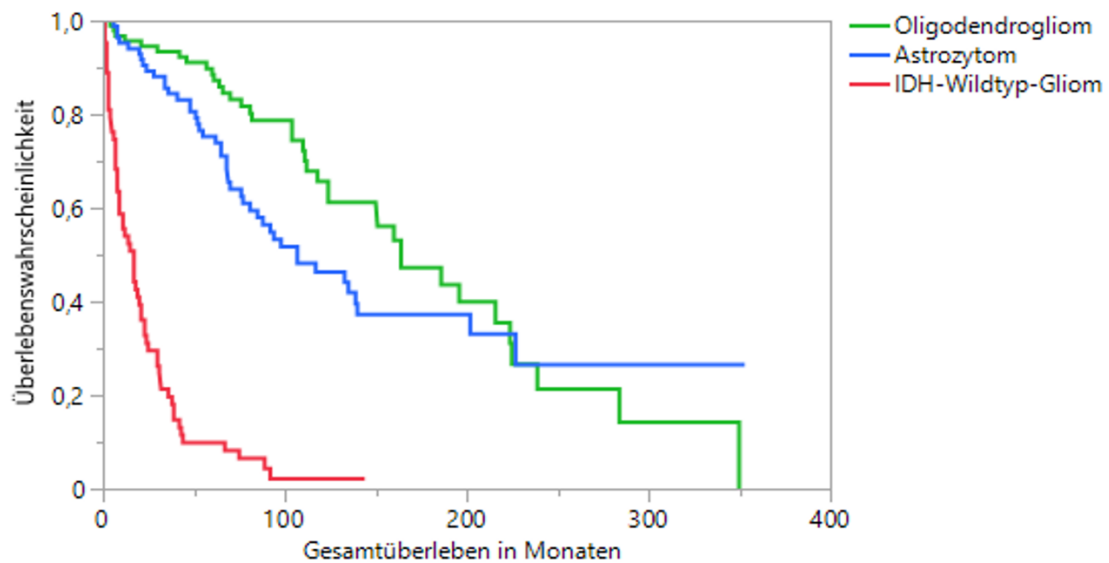


ABBILDUNG 4 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN IN MONATEN NACH PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2016) AUFGETEILT

Oligodendrogliom: Median-Zeit 164 Monate (95% KI 124 – 224)

Astrozytom: Median-Zeit 107 Monate (95% KI 77 – 140)

Molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom: Median-Zeit 17 Monate (95% KI 9 – 21)

Anschließend wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, bei der der Einfluss der Prognosegruppen auf das Gesamtüberleben untersucht wurde. Hier zeigt sich in der Prognosegruppe ‚molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom‘ ein signifikant höheres Risiko pro Zeiteinheit zu versterben als in den anderen beiden Gruppen. Es konnte eine deutlich höhere Hazard Ratio (im folgenden HR) für Astrozytome im Vergleich zu Oligodendrogliomen festgestellt werden, allerdings konnte der Test hier keinen signifikanten Unterschied feststellen (siehe Tabelle 6).

TABELLE 6 – GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE DER PROGNOSEGRUPPEN NACH WHO-KLASSIFIKATION 2016 BEI EINER COX-REGRESSIONSANALYSE

IDH-wt-Gliom = molekular definiertes Isocitrat-Dehydrogenase-Wildtyp-Gliom

Untersuchter Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Astrozytom	Oligodendrogliom	1,45 (0,95-2,25)	0,0880
IDH-wt-Gliom	Astrozytom	7,87 (5,13-12,1)	<0,0001
IDH-wt-Gliom	Oligodendrogliom	11,5 (7,30-18,0)	<0,0001

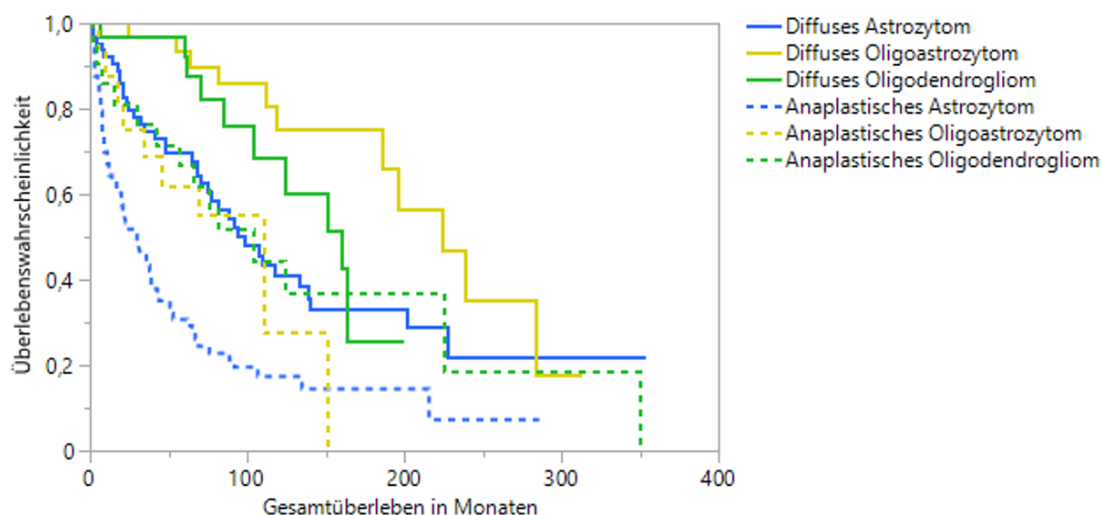


ABBILDUNG 5 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN IN MONATEN NACH PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2007) AUFGETEILT

Diffuses Astrozytom: Median-Zeit 98 Monate (95% KI 70 – 139)

Diffuses Oligoastrozytom: Median-Zeit 224 Monate (95% KI 186 – offen)

Diffuses Oligodendrogliom: Median-Zeit 160 Monate (95% KI 104 – offen)

Anaplastisches Astrozytom: Median-Zeit 30 Monate (95% KI 17 – 42)

Anaplastisches Oligoastrozytom: Median-Zeit 111 Monate (95% KI 21 – 151)

Anaplastisches Oligodendrogliom: Median-Zeit 92 Monate (95% KI 42 – 350)

Das Gesamtüberleben der Tumorgruppen von 2007 ist in Abbildung 5 dargestellt. Der Kurvenverlauf der anaplastischen Astrozytome erinnert durch den schnellen Abfall zu Beginn an den Verlauf der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome aus Abbildung 4. Diese zeigen das kürzeste mediane Gesamtüberleben mit 30 Monaten. Die diffusen Oligoastrozytome und diffusen Oligodendrogliome haben das längste mediane Gesamtüberleben mit 224 bzw. 160 Monaten und scheinen im mittleren Abbildungsbereich ein besseres Gesamtüberleben zu zeigen als die anderen Kurven. Doch auch diese Kurven kreuzen, wie alle anderen auch, sowohl zu Beginn als auch im späteren Verlauf andere. Daher ist kein Kurvenverlauf als statistisch signifikant unterschiedlich zu den anderen zu werten. Die anaplastischen Tumoren haben jedoch, passend zum maligneren WHO-Grad, jeweils kürzere mediane Gesamtüberlebenszeiten als die diffusen Tumoren der gleichen Art.

3.3. Tumorvolumetrie

3.3.1. Tumorvolumen vor der ersten Behandlung

Es konnten 189 Tumoren vor der ersten Behandlung volumetriert werden.

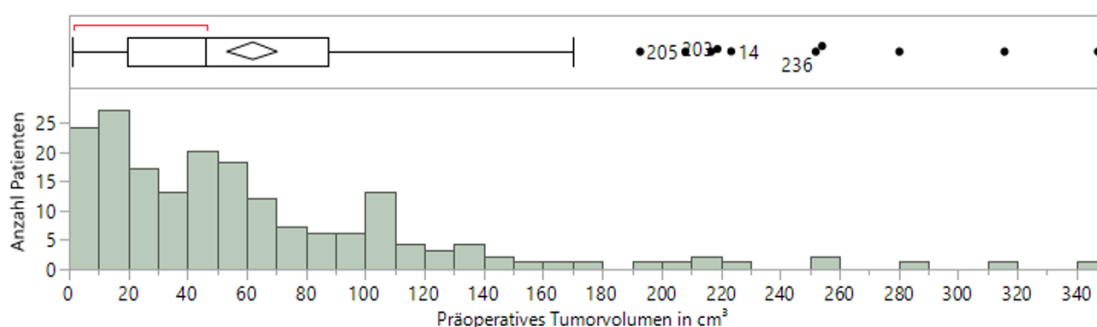


ABBILDUNG 6 – HISTOGRAMM: PRÄOPERATIVE TUMORVOLUMINA DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION

Das Tumervolumen betrug im Mittelwert $61,8 \text{ cm}^3$ mit einer Standardabweichung von $60,1 \text{ cm}^3$ und einem Median bei $46,1 \text{ cm}^3$ (25% Quartil $19,4 \text{ cm}^3$, 75% Quartil $60,1 \text{ cm}^3$).

87,5 cm³ und eine Spannweite von 0 - 347 cm³). Die präoperativen Tumervolumina sind in Abbildung 6 dargestellt.

Die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome sind im Median präoperativ am kleinsten. Die Größenwerte der Tumoren sind nach Prognosegruppen aufgeteilt in Tabelle 7 zusammengefasst.

TABELLE 7 – PRÄOPERATIVES TUMORVOLUMEN DER PROGNOSEGRUPPEN NACH WHO-KLASSIFIKATION 2016

IDH-wt-Gliom = molekular definiertes Isocitrat-Dehydrogenase-Wildtyp-Gliom

Prognosegruppe	Mittelwert (Standardabweichung)	Median (Quartil 25% / 75%)
Oligodendrogliom	69,5 cm ³ (65,7 cm ³)	46,2 cm ³ (22,4 / 102 cm ³)
Astrozytom	58,6 cm ³ (44,1 cm ³)	51,5 cm ³ (24,9 / 86 cm ³)
IDH-wt-Gliom	55,6 cm ³ (67,7 cm ³)	33,8 cm ³ (12,4 / 68,9 cm ³)

Für die Volumetrie konnten 162 Tumoren in der FLAIR-Sequenz ausgewertet werden. Bei 14 Patienten musste auf die T2-Sequenz, bei 12 auf die T1-Sequenz mit Kontrastmittel und bei einem auf die native T1-Sequenz zurückgegriffen werden.

Da es sich bei dem Volumen um eine stetige Variable handelt, wurde zur Untersuchung des Einflusses auf das Gesamtüberleben eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Pro Änderung um 1 cm³ stieg die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um den Faktor 1,0040 (95% KI 1,0008 – 1,0068). Wegen der kleinen Unterschiede im Bereich nach dem Komma, wurden hier ausnahmsweise 4 Nachkommastellen angegeben. Über die gesamte Spannweite der Volumina stieg das Sterberisiko um den Faktor 4,01 (95% KI 1,33 – 10,6). Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0085 signifikant.

Um dieses Resultat genauer zu untersuchen, wurde dieselbe Analyse für jede Prognosegruppe einzeln durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass das präoperative Tumolvolumen bei Oligodendrogliomen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Das Risiko zu versterben stieg pro Anstieg um 1 cm³ um 1,0107 (95% KI 1,0053 – 1,0157) und über den gesamten Bereich (kleinster bis größter Tumor) um 40,7 (95% KI 6,26 – 223). Der p-Wert lag bei <0,0001 und ist damit signifikant. Für die Gruppe der Astrozytome lag die Risikoerhöhung pro 1 cm³ bei 1,0086 (95% KI 0,9994 – 1,0174) und über den gesamten Tumogrößenbereich bei 8,70 (95% KI 0,86 – 78,1). Der p-Wert betrug 0,0594 und ist damit knapp nicht signifikant. Die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome konnten ebenfalls das Signifikanzniveau nicht erreichen. Die Risikoänderung pro 1 cm³ lag bei 1,0025 (95% KI 0,9985 – 1,0058) und über den gesamten Tumolvolumenbereich 2,20 (95% KI 0,67 – 6,18). Der p-Wert dieser Untersuchung lag bei 0,17.

3.3.2. Tumolvolumen nach der Resektion

Von den 189 präoperativ volumetrierten Tumoren wurden 126 Patienten resezierend operiert.

Um postoperative Artefakte zu vermeiden, wurde nach Möglichkeit eine MRT-Untersuchung gewählt, die etwa 3 Monate nach der Operation aufgenommen worden war. Das war bei 64 Patienten möglich; davon konnte in 56 Fällen die FLAIR-Sequenz ausgewertet werden. In 5 Fällen wurde die T2-Sequenz und in 2 Fällen die T1-Sequenz mit Kontrastmittel genutzt. Bei 62 Patienten lag nur eine MRT-Untersuchung aus den Tagen direkt nach der Operation vor. Es konnte in 51 Fällen die FLAIR-Sequenz, in 5 Fällen die T2-Sequenz, in 4 Fällen die T1-Sequenz mit Kontrastmittel, einmal die native T1-Sequenz und ebenfalls einmal eine CT-Untersuchung zur Volumetrie genutzt werden.

3.3.2.1. Resektionsausmaß

Von den 126 Patienten, von denen sowohl eine prä- als auch eine postoperative MRT-Untersuchung vorlag, konnte mittels Subtraktion der ermittelten Tumervolumina das Resektionsausmaß bestimmt werden. Dieses lag prozentual vom Ausgangsvolumen im Mittel bei 81,6% (mit einer Standardabweichung von 20,6%). Der Median der Verteilung lag bei 89,4% (25% Quartil 68,7%, 75% Quartil 98,3%, Spannweite 10,8-100%). Eine Resektion von 100% konnte bei 19,1% (24) der Patienten erreicht werden.

Resektionsausmaß aller Patienten der Studienpopulation

Von den verbliebenen 118 Patienten der Studienpopulation wurden 60 biopsiert. Bei 58 Patienten, bei denen das Resektionsausmaß nicht volumetrisch bestimmt werden konnte, wurden bei 51 Patienten vorliegende radiologische Befunde bezüglich des Resektionsausmaßes zu Hilfe genommen. So konnten alle Patienten in 5 Gruppen eingeteilt werden. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.

TABELLE 8 – GRUPPIERTES RESEKTIONS-AUSMAß DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION

Resektionsausmaß gruppiert	Anzahl Patienten (% der Studienpopulation)
Vollresektion (100%)	39 (16%)
Subtotale Resektion (95-99,9%)	23 (9,43%)
Teilresektion (<95%)	115 (47,1%)
Biopsie	60 (24,6%)
Nicht bestimmbar	7 (2,87%)

Überlebenszeitanalyse

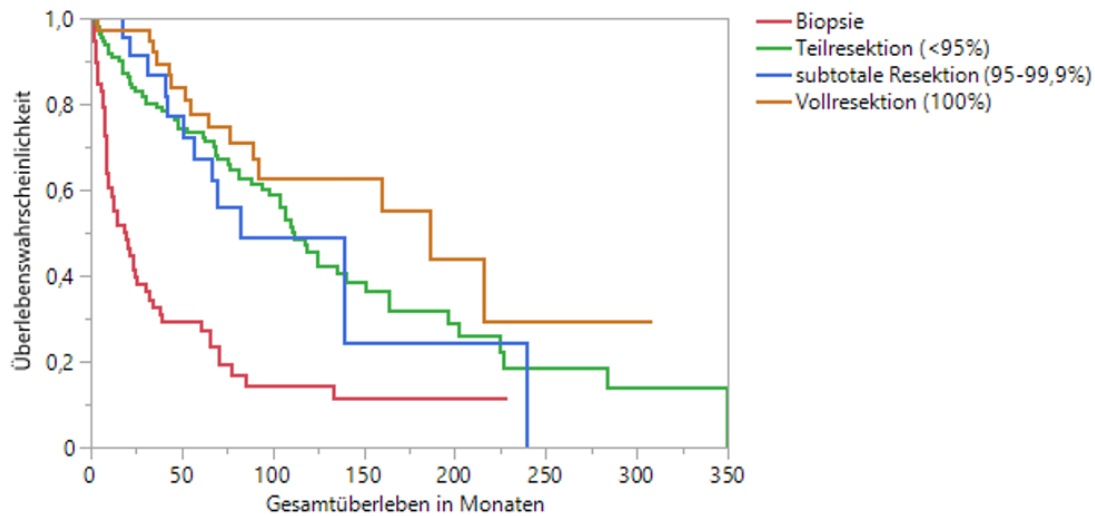


ABBILDUNG 7 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH DEN RESEKTIONSGRUPPEN

Biopsie: Median-Zeit 19 Monate (95% KI 9 – 30)

Teilresektion: Median-Zeit 112 Monate (95% KI 94 – 140)

Subtotale Resektion: Median-Zeit 82 Monate (95% KI 51 – 239)

Vollresektion: Median-Zeit 186 Monate (95% KI 89 – offen)

In Abbildung 7 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben gruppiert nach den Resektionsgruppen dargestellt. Die Kurve der biopsierten Patienten hebt sich durch einen starken Abfall zu Beginn von den Verläufen der anderen Kurven ab. Die Gruppen Teilresektion und subtotale Resektion laufen ähnlich und kreuzen sich im Verlauf mehrfach. Dennoch ist das mediane Überleben der Teilresektionsgruppe mit 112 Monaten länger als das der subtotal resezierten Gruppe mit 82 Monaten. Letztere Gruppe hat mit 12 Patienten allerdings eine kleine Kohorte, die gerade beim Median eine lange Stufe aufweist und zudem ein sehr breites Konfidenzintervall hat (s. Abbildung 7). Die Gruppe der makroskopisch vollständig resezierten Patienten hat das längste Gesamtüberleben.

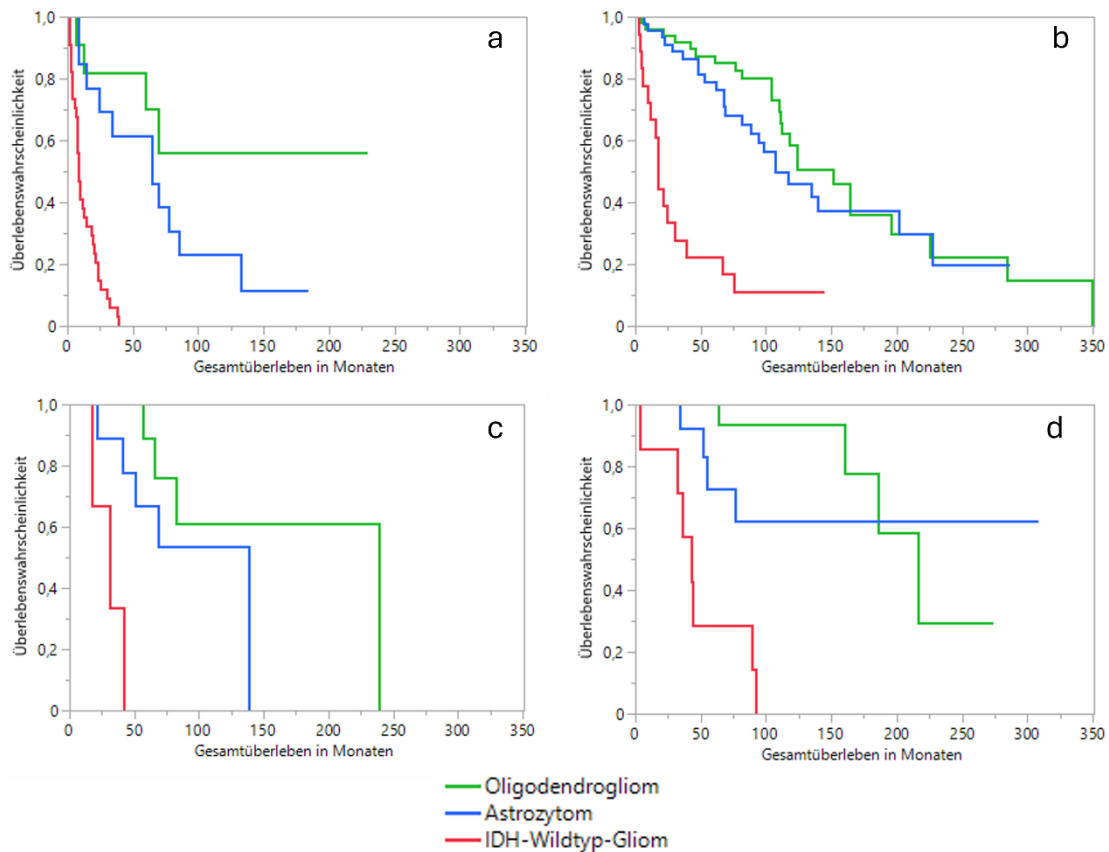


Abbildung 8 – Kaplan-Meier-Kurven: Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2016) nach Resektionsausmaß gruppiert

- a) Biopsie
- b) Teilresektion <95%
- c) subtotale Resektion 95-99,9%
- d) Vollresektion 100%

Über alle vier Gruppen des Resektionsausmaßes hinweg zeigt sich, dass die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome das mit Abstand kürzeste Gesamtüberleben aufweisen. Dies wird in Abbildung 8 dargestellt. In der Gruppe der biopsierten und subtotal resezierten Patienten haben die Oligodendrogliome ein längeres Gesamtüberleben gegenüber den Astrozytomen. Gerade aber bei der Gruppe der subtotalen Resektion ist die Anzahl der verstorbenen Patienten mit 12 sehr klein, was auch an den groben Sprüngen im Kurvenverlauf zu sehen ist. Bei den Teil- und Vollresezierten kreuzen sich die Kurven von Astrozytomen und Oligodendrogliomen und sind somit nicht signifikant unterschiedlich.

Mit der Fragestellung nach dem Einfluss des Resektionsausmaßes wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tabelle 9 dargestellt.

TABELLE 9 – GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE DES RESEKTIONS-AUSMAßES BEI COX-REGRESSIONSANALYSE

Teilresektion = <95% Resektionsausmaß, Subtotale Resektion = 95-99,9% Resektionsausmaß, Vollresektion = 100% Resektionsausmaß

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Biopsie	Teilresektion	3,28 (2,24 – 4,81)	<0,0001
Biopsie	Subtotale Resektion	2,93 (1,56 – 5,53)	0,0009
Biopsie	Vollresektion	5,15 (2,87 – 9,24)	<0,0001
Teilresektion	Vollresektion	1,57 (0,89 – 2,76)	0,12
Subtotale Resektion	Teilresektion	1,12 (0,60 – 2,08)	0,73
Subtotale Resektion	Vollresektion	1,76 (0,82 – 3,76)	0,15

In der Cox-Regressionsanalyse zeigt sich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko für die Gruppe der biopsierten Patienten im Vergleich mit jeweils einer resezierend operierten Subgruppe. Wenn die Gruppen Teil-, subtotale und Vollresektion untereinander verglichen werden, konnte kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. Dennoch ergeben sich bei p-Werten von 0,12 und 0,15 Hinweise für einen Überlebensvorteil der Vollresektionsgruppe gegenüber der subtotalen und Teilresektionsgruppe.

Werden alle Patienten mit einer Vollresektion (100%) gegenüber der restlichen Studienpopulation verglichen, besteht in einer weiteren Cox-Regressionsanalyse eine Risikoreduktion zu versterben um den Faktor 0,46 (95% KI 0,26 – 0,76) mit einem p-Wert von 0,0045. Die reziproke HR liegt bei 2,18.

Es wurden außerdem alle Patienten mit einer Resektion von $\geq 95\%$ gegenüber der restlichen Studienpopulation verglichen. Auch hier zeigt sich, mit einem p-Wert von 0,0051, eine Risikoreduktion um den Faktor 0,55 (95% KI 0,35 – 0,82). Hier liegt die reziproke HR bei 1,83.

Des Weiteren wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit dem Resektionsausmaß als stetigem Parameter durchgeführt. Dies war nur bei den 126 Patienten mit volumetrierten Tumoren möglich. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem stetigen Resektionsausmaß und dem Gesamtüberleben festgestellt werden (pro 1 %: HR 0,99, 95 % KI 0,98 – 1,00, p-Wert 0,14). Allerdings deutete die über den gesamten Bereich (11% - 100% Resektionsausmaß) ermittelte HR von 0,47 (95 % KI: 0,18 – 1,32; p-Wert 0,14) auf einen klinisch relevanten Effekt hin.

Es wurden auch Cox-Regressionsanalysen für jede der Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2016 in Bezug auf das Resektionsausmaß durchgeführt. In der Subkohorte der Oligodendrogliome ergab sich bei dem Vergleich der Biopsiegruppe mit der Vollresektionsgruppe eine HR von 2,50 (95% KI 0,62 – 10,0, p-Wert 0,20). Wird die Teilresektion der Vollresektion gegenübergestellt erhöht sich das Sterberisiko um den Faktor 2,41 (95% KI 0,83 – 7,01, p-Wert 0,11). Beide Daten zeigen eine deutliche Tendenz, ohne aber statistisch signifikant zu sein. Bei den Astrozytomen konnte eine statistisch signifikante Risikoerhöhung einer Biopsie gegenüber einer Teilresektion (HR 2,37, 95% KI 1,15 – 4,90, p-Wert 0,0199) und einer Biopsie gegenüber einer Vollresektion (HR 4,22, 95% KI 1,33 – 13,4, p-Wert 0,0145) gezeigt werden. Auch bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen bestand eine Risikoerhöhung zu versterben bei einer Biopsie gegenüber einer Teilresektion (HR 2,69, 95% KI 1,39 – 5,20, p-Wert 0,0033) und einer Biopsie gegenüber einer Vollresektion (HR 4,42, 95% KI 1,80 – 10,9, p-Wert 0,0012).

3.3.2.2. Residuelles Tumervolumen

Die residuellen Tumervolumina bei den Patienten nach resezierender Operation lagen im Mittelwert bei 11,0 cm³ (Standardabweichung 20,4 cm³) und im Median bei 3,37 cm³ (25% Quartil 0,73 cm³, 75% Quartil 11,6 cm³). Die Spannweite reichte von 0 bis 137 cm³ (Abbildung 9).

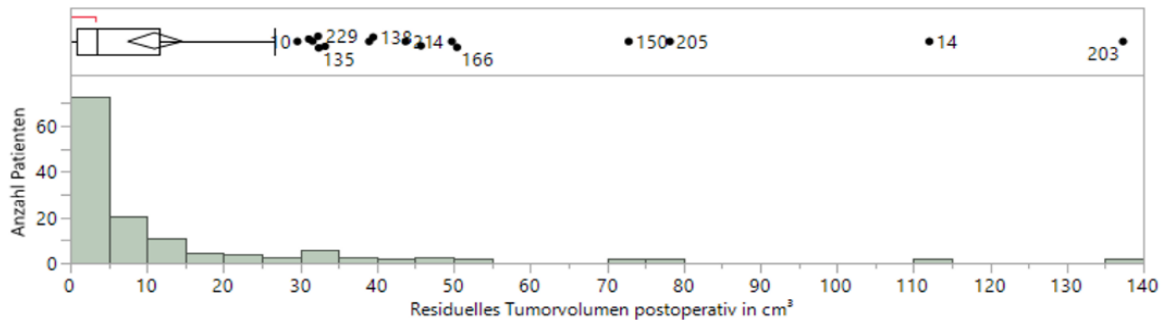


ABBILDUNG 9 – HISTOGRAMM: RESIDUELLE TUMORVOLUMINA BEI PATIENTEN NACH RESEZIERENDER OPERATION

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das residuelle Volumen in Gruppen eingeteilt. Eine Übersicht über diese Gruppen zeigt Tabelle 10.

TABELLE 10 – RESIDUELLES TUMORVOLUMEN BEI PATIENTEN NACH RESEZIERENDER OPERATION GRUPPIERT

Residuelles Tumervolumen gruppiert	Anzahl Patienten (Anteil aller resezierend operierten)
0 cm ³	24 (19,1%)
> 0 - ≤ 5 cm ³	48 (38,1%)
> 5 cm ³ - ≤ 15 cm ³	30 (23,8%)
> 15 cm ³	24 (19,1%)

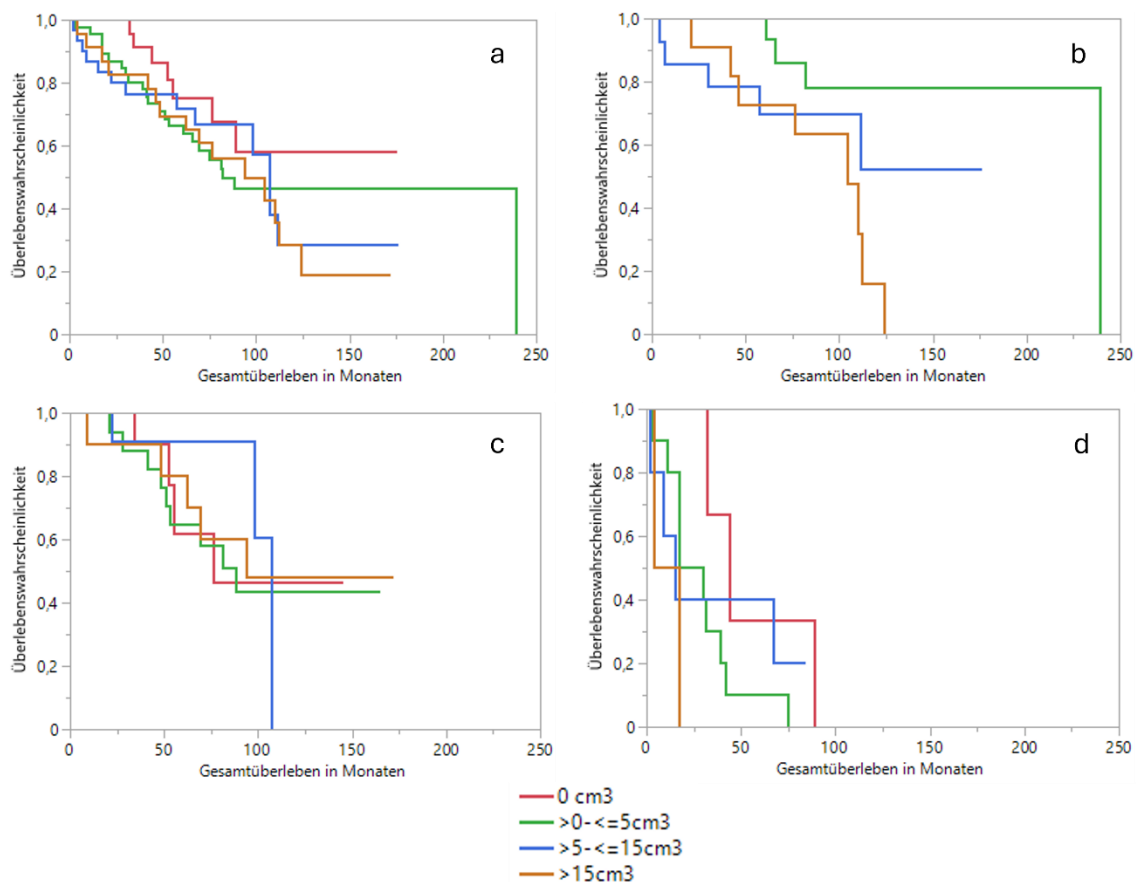


ABBILDUNG 10 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN UND PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2016) GRUPPIERT NACH DEM GRUPPIERTEN RESIDUELLEN TUMORVOLUMEN

- a) Gesamte Studienpopulation
- b) Oligodendrogliome
- c) Astrozytome
- d) molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome

In Abbildung 10 wird das gruppierte residuelle Tumorstadium bei allen Patienten und nach Prognosegruppen unterteilt als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Beim Vergleich der Überlebenskurven der gemischten Gruppe zeigt die Kompletresektion einen deutlichen Überlebensvorteil, mit lediglich passagerer Überschneidung der Kurve zwischen 5 und 10 Jahren, während sich die Kurven der anderen Gruppen mehrfach zuvor überschneiden (Abbildung 10). Die deutlichste Unterscheidung der Kurven zeigt sich bei den Oligodendrogliomen. Von den 11 vollresezierten Patienten gibt es keinen dokumentierten Todesfall,

daher erscheint die Kurve in der Grafik nicht. Die Gruppe der $>0 - \leq 5 \text{ cm}^3$ verbleibendem Tumor hat bei den Oligodendrogliomen eine signifikant bessere Überlebensprognose als die Gruppen mit höheren Restvolumina.

Bei den Astrozytomen gibt es unter den Überlebenskurven sehr viele Kreuzungen und keinen erkennbaren Trend einer einzelnen Kurve.

Dagegen ist bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen trotz mehrerer Kurvenkreuzungen und kleiner Fallzahl erkennbar, dass die Gruppe der Vollresezierten das beste und die Gruppe der Patienten mit Restvolumen $>15 \text{ cm}^3$ das schlechteste Gesamtüberleben haben.

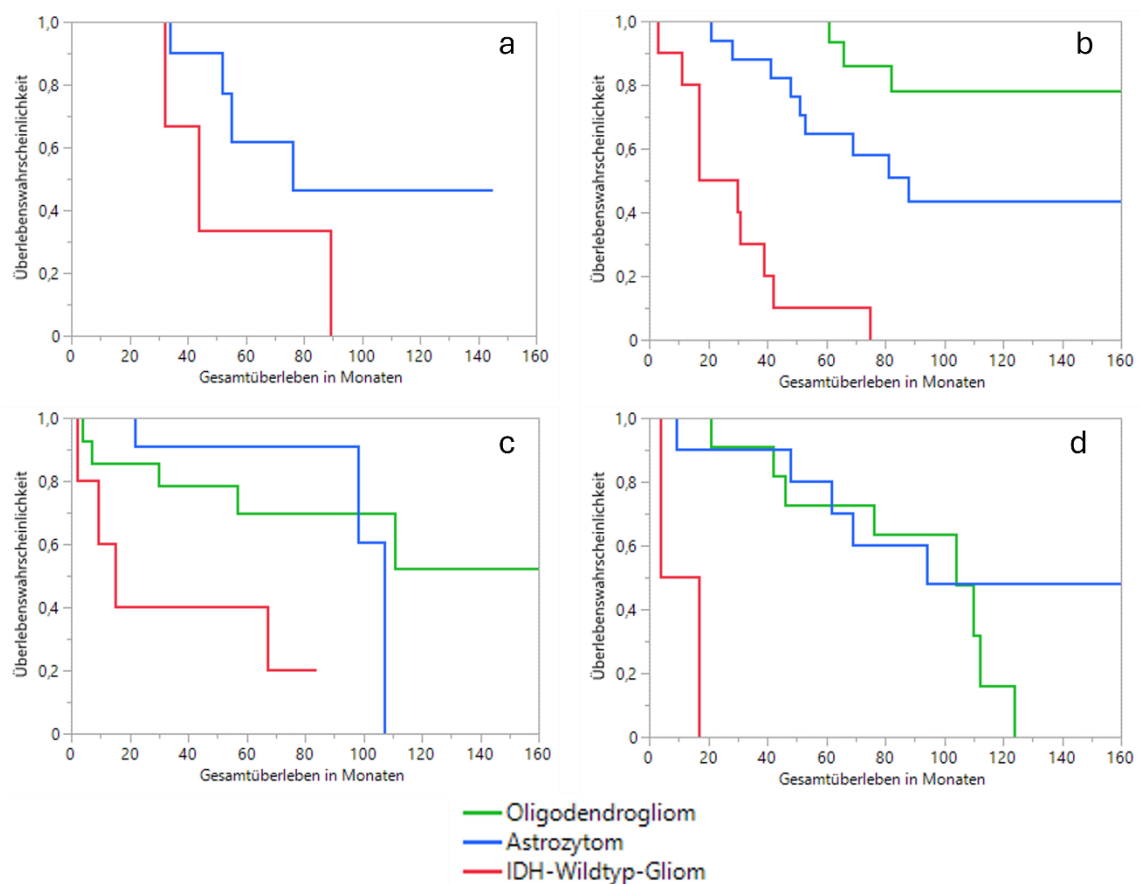


ABBILDUNG 11 – KAPLAN-MEIER-KURVEN: RESIDUELLES TUMORVOLUMEN BEI PATIENTEN NACH RESEZIERENDER OPERATION GRUPPIERT NACH DEN PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2016)

- a) 0 cm^3 residuelles Tumorstadium
- b) $>0 - \leq 5 \text{ cm}^3$ residuelles Tumorstadium
- c) $> 5 \text{ cm}^3 - \leq 15 \text{ cm}^3$ residuelles Tumorstadium
- d) $> 15 \text{ cm}^3$ residuelles Tumorstadium

In Abbildung 11 werden die Gruppen der residuellen Tumervolumina, aufgeteilt in die WHO 2016 Prognosegruppen, untersucht. Bei der Gruppe mit 0 cm³ residuellem Tumervolumen fehlt die Darstellung der Oligodendrogliome, wie schon in Abbildung 10, da alle 11 Patienten zum Studienende noch lebten und damit in der Kaplan-Meier-Kurve zensiert sind. Auch bei dieser Untersuchung haben die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome in allen Gruppen eine deutlich kürzere Gesamtüberlebensdauer als die Astrozytome und Oligodendrogliome. Bei den beiden Gruppen mit niedrigerem Restvolumen zeigt sich ein Überlebensvorteil für die Oligodendrogliome gegenüber den Astrozytomen. Diese beiden Kurven kreuzen sich jedoch bei den höheren Restvolumina, sodass hier ein statistisch signifikanter Unterschied nicht erreicht wird.

Im Rahmen der Untersuchung des Gesamtüberlebens wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Für eine bessere Testgüte wurden die stetigen und nicht die gruppierten Datensätze verwendet. Diese ergaben eine Erhöhung des Sterberisikos um den Faktor 1,0135 (95% KI 1,0014 – 1,0229) pro 1 cm³ residuellem Tumervolumen. Es wurden wegen der relevanten Unterschiede im Nachkommabereich 4 Nachkommastellen angegeben. Über die gesamte Spanne der Restvolumina (0 bis 137 cm³) war der Einflussfaktor 6,28 (95% KI 1,23 – 22,3). Der p-Wert lag bei 0,0118. Somit stellt das residuelle Tumervolumen einen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar.

3.4. Weitere Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

3.4.1. Patientenbezogene Faktoren

Die unter 3.1 deskriptiv dargestellten potentiellen Einflussfaktoren ‚Patientenalter bei Diagnose‘, ‚Karnofsky-Index bei Diagnosestellung‘ und ‚Geschlechterverteilung‘ wurden mittels Cox-Regressionsanalysen untersucht, ob sie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Patientenalter bei Diagnose

Die Auswertung des Patientenalters zeigt, dass ein höheres Alter bei der Diagnose mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit verbunden ist. Pro Dekade höheres Lebensalter bei Diagnose steigt das Sterberisiko um den Faktor 1,58 (95% KI 1,41 – 1,80). Über die gesamte Altersspannweite der untersuchten Patienten von 18 – 81 Jahren erhöht sich das Risiko um den Faktor 18,5 (95% KI 8,58 – 40,0). Der p-Wert liegt bei $<0,0001$.

Karnofsky-Index bei Diagnosestellung

Bei der Analyse des Einflusses des Allgemeinzustands auf das Gesamtüberleben zeigte sich, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Karnofsky-Index von $\geq 80\%$ aufwiesen – und somit als klinisch relativ leistungsfähig galten –, im Vergleich zu Patienten mit eingeschränkterem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von $< 80\%$) ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben hatten. In der Cox-Regressionsanalyse lag die HR bei 6,32 (95% KI 3,56 – 11,2) mit einem p-Wert von $<0,0001$.

Geschlecht

Um zu untersuchen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wurde ebenfalls eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Diese ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen. Für die männlichen Patienten errechnete sich eine HR von 1,28 (95% KI 0,92 – 1,79, p -Wert 0,1418) gegenüber den weiblichen.

3.4.2. Ventrikelbeteiligung

Die Affektion des Tumors in Relation zu den Ventrikeln wurde in drei Gruppen eingeteilt und untersucht: ‚Keine Ventrikelbeteiligung‘, ‚Berührung eines Ventrikels‘ und ‚weitreichende Infiltration der Ventrikelwand‘. Die Daten wurden anhand der präoperativen MRT-Bilder bei den 189 volumetrierten Patienten erfasst. Anhand der radiologischen Befunde aus der Patientenakte konnten bei 30 weiteren Patienten Daten gesammelt werden. Die daraus resultierende Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 11 dargestellt:

TABELLE 11 – HÄUFIGKEIT DER VENTRIKELBETEILIGUNG IN DER STUDIENPOPULATION VOR INTERVENTION

Ventrikelbeteiligung	Anzahl Patienten (% aller Patienten der Studienpopulation)
keine Ventrikelbeteiligung	100 (41,0%)
berührt den Ventrikel	52 (21,3%)
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	67 (27,5%)
unbekannt	25 (10,3%)

Überlebenszeitanalyse

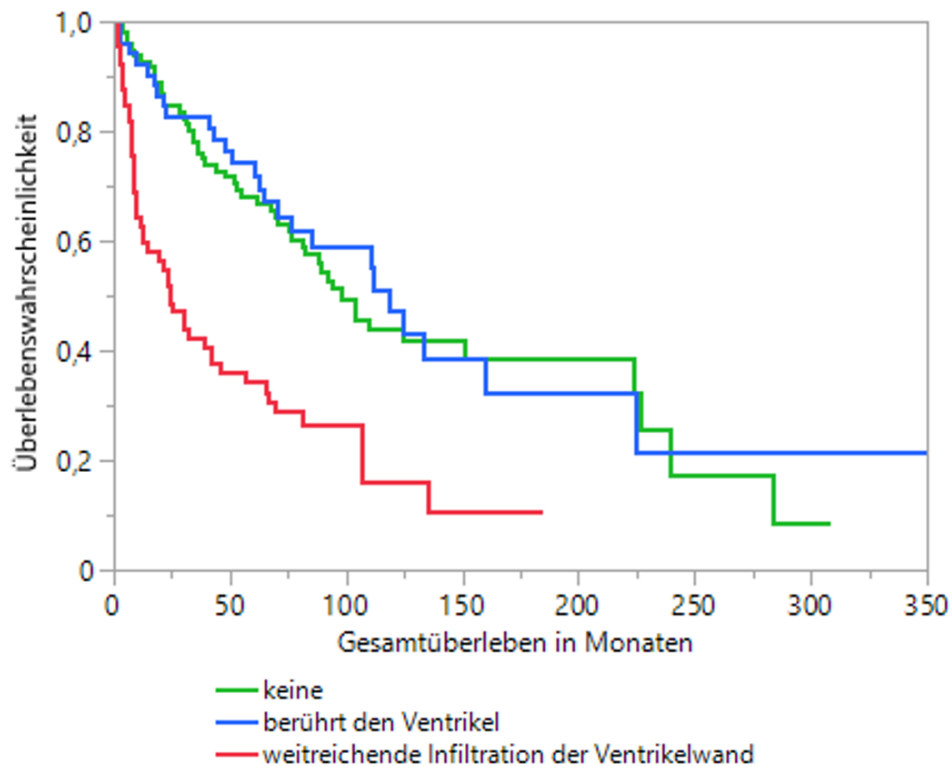


ABBILDUNG 12 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH TUMORINFILTRATIONSGRAD IN EINEN HIRNVENTRIKEL

Die weitreichende Infiltration der Ventrikelwand geht im Vergleich mit einer deutlich erniedrigten Überlebenszeit einher. Dies ist in Abbildung 12 in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Gruppen ohne Ventrikelaffektion und leichter Ventrikelinfiltration haben einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf und kreuzen sich häufiger. Somit scheint hier kein relevanter Unterschied vorzuliegen.

TABELLE 12 – GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE DER VENTRIKELBETEILIGUNG BEI COX-REGRESSIONSANALYSE

Untersuchter Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Keine Ventrikelbeteiligung	berührt den Ventrikel	1,09 (0,68 – 1,74)	0,73
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	Keine Ventrikelbeteiligung	2,65 (1,78 – 3,95)	<0,0001
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	berührt den Ventrikel	2,88 (1,77 – 4,67)	<0,0001

Die Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 12) bestätigt, dass eine ausgedehnte tumoröse Infiltration der Ventrikelwand im Vergleich zu keiner Infiltration bzw. lediglich ventrikelnaher Tumorberührung mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist und dass zwischen der leichten und keiner Ventrikelaaffektion kein Gruppenunterschied in Bezug auf das Sterberisiko vorliegt.

3.4.3. Eloquente Areale

Es konnte von 222 Patienten (91% der Studienpopulation) eine Information bezüglich der Infiltration eloquenter Areale erhoben werden. Bei 136 Patienten (55,7%) war kein eloquentes Areal betroffen.

Bei 86 Patienten (35,3%) hingegen waren eloquente Areale infiltriert. Da größere Tumoren gleichzeitig mehrere eloquente Areale affektieren können, ist die Summe der betroffenen Areale in der folgenden Tabelle 13 höher als die der betroffenen Patienten.

TABELLE 13 – HÄUFIGKEIT DER BETROFFENEN ELOQUENTEN AREALE IN DER STUDIENPOPULATION

Eloquentes Areal	Anzahl Patienten (% aller Patienten der Studienpopulation)
Zentralregion	34 (13,9%)
Broca-Areal	7 (2,9%)
Wernicke-Areal	11 (4,5%)
Areale des Wernicke-Geschwind-Modells	13 (5,3%)
primär visueller Kortex	6 (2,5%)
Stammhirn	38 (15,6%)

Vergleicht man, wie in Abbildung 13 dargestellt, die Überlebenskurven der Patienten mit und ohne tumoraffektierten eloquenten Arealen, so zeigt sich zunächst eine kürzere Gesamtüberlebensdauer für die Patienten mit betroffenen eloquenten Arealen. Ab etwa 165 Monaten kommt es zu keinem weiteren Ausfall bei diesen, daher kreuzt die Kurve der nicht betroffenen Patienten im Verlauf etwa bei 240 Monaten. Der deutlich divergente Kurvenverlauf weist dennoch auf einen relevanten Unterschied hin.

Überlebenszeitanalyse

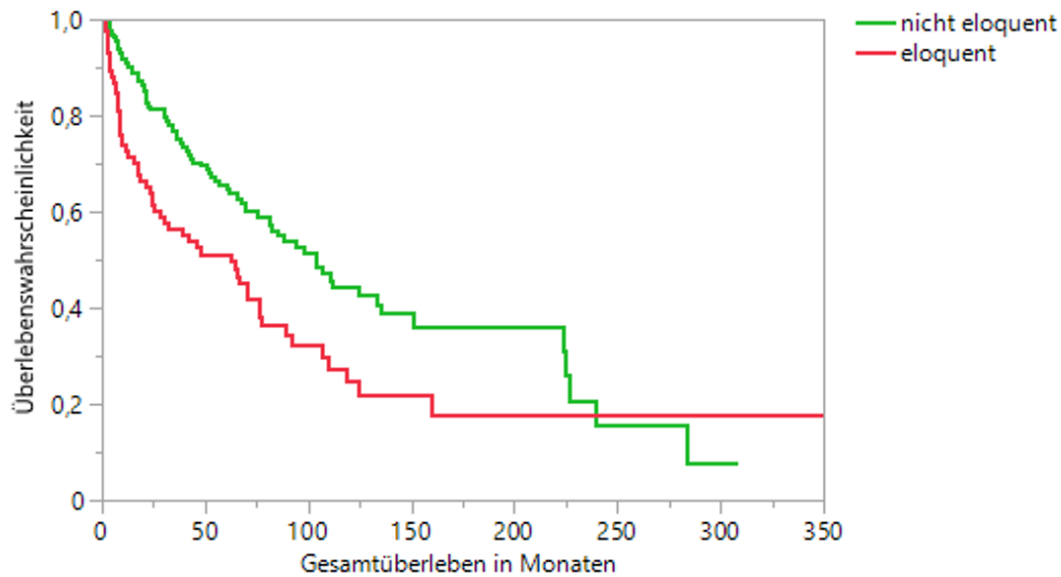


ABBILDUNG 13 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH TUMORINFILTRATION ELOQUENTER AREALE

In der Cox-Regressionsanalyse zeigt sich für Patienten mit betroffenem eloquenten Hirnareal mit einem p-Wert von 0,0035 ein signifikantes Ergebnis für ein erhöhtes Sterberisiko (HR von 1,68, 95% KI 1,19 – 2,39).

3.4.4. Schrankenstörung

In der MRT-Bildgebung reicherten 114 Tumoren Kontrastmittel an, hatten also eine Schrankenstörung. 87 Tumoren zeigten keine Schrankenstörung. Bei 43 Patienten konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden.

Überlebenszeitanalyse

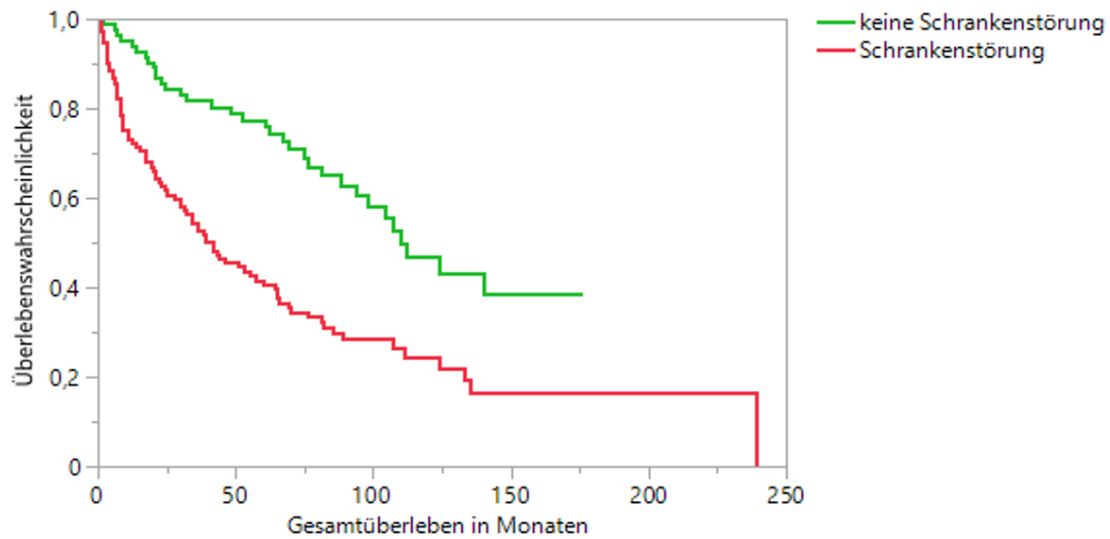


ABBILDUNG 14 – KAPLAN-MEIER-KURVE: GESAMTÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH SCHRANKENSTÖRUNG

Patienten mit Schrankenstörung zeigen in der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 14) von Beginn an einen steileren Verlauf und liegen mit den Überlebenszeiten stets deutlich unter der Kurve der Patienten ohne Schrankenstörung. Bestätigt wird dies auch in der Cox-Regressionsanalyse mit einer HR von 2,50 (95% KI 1,67 – 3,73). Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert $<0,0001$ signifikant und somit sind schrankengestörte Tumoren ein deutlicher Risikofaktor für ein niedrigeres Gesamtüberleben.

3.5. Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Es haben sich mittels univariater Analysen mehrere prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben bei der Studienpopulation herausgestellt. Um die Hauptfragestellung, den Einfluss der Resektion, genauer beantworten zu können, wurde eine mehrstufige multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurden neben dem Resektionsausmaß auch andere univariat ermittelte signifikante Einflussfaktoren eingeschlossen. Diese waren die Prognosegruppe nach der WHO-Klassifikation von 2016, das Alter der Patienten bei Diagnose und der Karnofsky-Index bei Diagnosestellung. Dadurch wird bei der Analyse der Einfluss dieser anderen Faktoren berücksichtigt und der Prädiktor kann von deren Einfluss bereinigt untersucht werden.

Von eindeutiger statistischer Signifikanz ist die Risikoerhöhung der Biopsiegruppe sowohl gegenüber der Teilresektionsgruppe als auch gegenüber der Vollresektionsgruppe. Mit einem p-Wert von 0,07 und damit knapp verfehlter Signifikanz, aber dennoch von klinischer Relevanz, ist der wahrscheinliche Überlebensvorteil der Vollresektionsgruppe gegenüber der Teilresektionsgruppe. Trotz der kleinen Subgruppe der subtotalen Resektion ergibt sich ein (statistisch nicht signifikanter) Überlebensvorteil gegenüber der Biopsiegruppe (p-Wert 0,07) und ein Überlebensnachteil gegenüber der Vollresektionsgruppe (p-Wert 0,11). Damit zeigen die Gruppen mit mehr Resektionsausmaß jeweils niedrigere Sterberisiken als die jeweiligen Gruppen mit weniger Resektionsausmaß.

Die genauen Ergebnisse der multivariaten Analyse mit den Risikoverhältnissen für das Resektionsausmaß zeigt Tabelle 14.

TABELLE 14 – GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE DES RESEKTIONSMAßES BEI MULTIVARIATER COX-REGRESSIONSANALYSE UNTER BEREINIGUNG DES EINFLUSSES VON PROGNOSEGRUPPE, ALTER UND KARNOFSKY-INDEX

Teilresektion = <95% Resektionsausmaß, Subtotale Resektion = 95-99,9% Resektionsausmaß, Vollresektion = 100% Resektionsausmaß

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Biopsie	Teilresektion	2,01 (1,30 – 3,10)	0,0017
Biopsie	Subtotale Resektion	1,83 (0,94 – 3,55)	0,07
Biopsie	Vollresektion	3,52 (1,83 – 6,75)	0,0002
Teilresektion	Vollresektion	1,75 (0,96 – 3,20)	0,07
Subtotale Resektion	Teilresektion	1,10 (0,58 – 2,07)	0,78
Subtotale Resektion	Vollresektion	1,92 (0,87 – 4,25)	0,11

Nebenbefundlich stärkt sich die Signifikanz der Risikoverhältnisse in den Prognosegruppen im Vergleich zur univariaten Analyse durch die Bereinigung der anderen Faktoren deutlich. Nun besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚Oligodendrogliom‘ und ‚Astrozytom‘. Die genauen Daten zeigt Tabelle 15.

TABELLE 15 – GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE DER PROGNOSEGRUPPEN BEI MULTIVARIATER COX-REGRESSIONSANALYSE UNTER BEREINIGUNG DES EINFLUSSES VON RESEKTIONSAUSMAß, ALTER UND KARNOFSKY-INDEX

IDH-wt-Gliom = molekular definiertes Isocitrat-Dehydrogenase-Wildtyp-Gliom

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Astrozytom	Oligodendrogliom	2,04 (1,27 – 3,28)	0,0031
IDH-wt-Gliom	Astrozytom	4,37 (2,66 – 7,19)	<0,0001
IDH-wt-Gliom	Oligodendrogliom	8,94 (5,33 – 15,0)	<0,0001

In der multivariaten Analyse blieben die univariat ermittelten prädiktiven Faktoren Alter bei Erstdiagnose und Karnofsky-Index weiterhin signifikant. Das Alter bei Erstdiagnose hatte pro Dekade eine HR von 1,27 (95% KI 1,01 – 1,45, p-Wert 0,002) bzw. pro Jahr eine HR von 1,02 (95% KI 1,01 – 1,04). Der Karnofsky-Index lag bei einer HR (bei Karnofsky-Index <80% gegenüber ≥80%) von 2,38 (95% KI 1,27 – 4,48, p-Wert 0,007).

Wenn in der Analyse statt des gruppierten Resektionsausmaßes nur 2 Gruppen ‚bei Erstdiagnose biopsierte Patienten‘ und ‚bei Erstdiagnose resezierend operierte Patienten‘ eingesetzt werden, ergibt sich in der multivariaten Analyse eine HR von 2,19 (95% KI 1,45 – 3,31) für die biopsierten Patienten. Der p-Wert für diese Untersuchung liegt bei 0,0002.

In einer weiteren multivariaten Analyse wurde das Resektionsausmaß beleuchtet, in dem die Patienten mit Vollresektion der gesamten Restkohorte gegenüber untersucht worden sind. Neben der weiterhin bestehenden Signifikanz der Prognosegruppen, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die ‚nicht Vollresektion‘-Gruppe (HR 2,09, 95% KI 1,17 – 3,74, p-Wert 0,0125).

Auch wenn die Patienten mit einem Resektionsausmaß von 95% oder mehr der gesamten Restkohorte gegenübergestellt werden, hat die Gruppe der unter 95% resezierten einen statistisch signifikanten Überlebensnachteil (HR 1,67, 95% KI 1,07 – 2,61, p-Wert 0,0236).

Nach Aufteilung der Kohorte in die WHO-Grad 2 und die WHO-Grad 3 Tumoren, wurde diese multivariate Analyse wiederholt. Bei den WHO-Grad 2 Tumoren blieben Prognosegruppe und Karnofsky signifikant einflusshabende Parameter für das Gesamtüberleben. Beim Resektionsausmaß zeigte sich neben der schlechteren Prognose der Biopsie gegenüber der Voll- bzw. Teilresektion (HR 7,46, 95% KI 2,43 – 23, p-Wert 0,0005 und HR 2,33, 95% KI 1,13 – 4,42, p-Wert 0,01) auch eine signifikante Erhöhung des Sterberisikos der Teilresektionsgruppe gegenüber der Vollresektionsgruppe (HR 3,20, 95% KI 1,10 – 9,29, p-Wert 0,03). Das Alter hat in dieser Subkohorte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert von 0,64).

Die Ergebnisse der WHO-Grad 3 Gliomen heben sich davon ab. Bei der Prognosegruppe zeigt sich nur ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben für die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome gegenüber den Astrozytomen und Oligodendrogliomen. Zwischen den Astrozytomen und Oligodendrogliomen zeigt sich eine HR von 1,84 (95% 0,91 – 3,72, p-Wert 0,09) und verfehlt damit die statistische Signifikanz. Der Karnofsky-Index ist in dieser Analyse kein Prädiktor mehr (p-Wert 0,40). Das Alter zeigt im Gegensatz zu den WHO-Grad 2 Gliomen allerdings einen deutlichen Einfluss auf das Sterberisiko (HR 1,04, 95% KI 1,02 – 1,06, p-Wert 0,0002).

Multivariate Analyse für präoperative Risikofaktoren

In einer Nebenuntersuchung wurden die präoperativen Risikofaktoren für das Gesamtüberleben analysiert. Da sich die Ventrikelbeteiligung, die Schrankenstörung und die Affektion eloquenter Hirnareale univariat als signifikant einflusshabende Prädiktoren herausgestellt haben, wurden diese nun

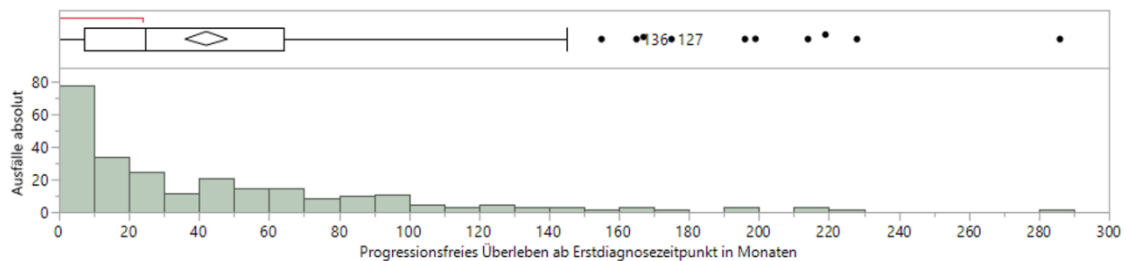
in die multivariate Untersuchung miteinbezogen. Diese wurden dabei um weitere präoperativ bestehende Faktoren, die univariat einen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt hatten, bereinigt (Alter bei Diagnosestellung, Karnofsky-Index und präoperatives Tumervolumen). Es zeigte sich, dass die Faktoren Prognosegruppe, Alter, Karnofsky-Index, betroffenes eloquentes Areal und Schrankenstörung auch weiterhin signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen, die Ventrikelbeteiligung (s. Tabelle 16) und das präoperative Tumervolumen nicht.

TABELLE 16 - GESAMTÜBERLEBENSRIKOVERHÄLTNISSE BEI MULTIVARIATER COX-REGRESSIONSANALYSE FÜR DIE FAKTOREN VENTRIKELBETEILIGUNG, ELOQUENTE AREALE UND SCHRANKENSTÖRUNG UNTER BEREINIGUNG DES EINFLUSSES VON PRÄOPERATIVEM TUMORVOLUMEN, RESEKTIONSAUSMAß, ALTER UND KARNOFSKY-INDEX

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Keine Ventrikelbeteiligung	berührt den Ventrikel	0,91 (0,49 – 1,69)	0,76
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	Keine Ventrikelbeteiligung	1,34 (0,75 – 2,42)	0,32
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	berührt den Ventrikel	1,22 (0,67 – 2,22)	0,52
Eloquentes Areal betroffen	Kein eloquentes Areal betroffen	1,67 (1,06 – 2,63)	0,0281
Schrankenstörung	Keine Schrankenstörung	1,90 (1,16 – 3,10)	0,0109

3.6. Progressionsfreies Überleben

Als erster Progress wurde ein erneutes Wachstum des Tumors nach oder während der ersten Behandlung mit Änderung der Therapie definiert. Von den 244 Patienten der Studienpopulation trat ein solcher Progress bei 59,4% (145) der Patienten im dokumentierten Beobachtungszeitraum auf.



Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Diagnose eines Progresses lag im Mittelwert bei 42,1 Monaten (Standardabweichung 48,1 Monate). Der Median lag bei 24,5 Monaten (25% Quartil 7 Monate, 75% Quartil 64 Monate und eine Spannweite von 0 - 286 Monaten).

3.6.1. Progressionsfreies Überleben in den Prognosegruppen (WHO-Klassifikation 2007 vs. 2016)

Überlebenszeitanalyse

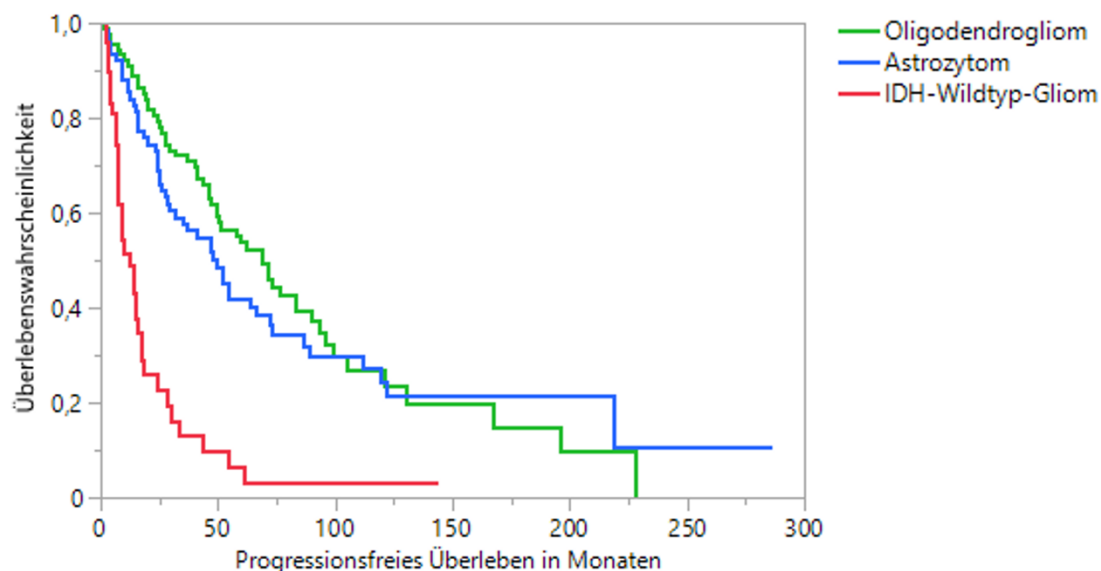


ABBILDUNG 16 – KAPLAN-MEIER-KURVE: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN IN MONATEN NACH PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2016) AUFGETEILT

Oligodendrogliom: Median-Zeit 69 Monate (95% KI 49 – 90)

Astrozytom: Median-Zeit 49 Monate (95% KI 28 - 66)

Molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom: Median-Zeit 12 Monate (95% KI 7 – 16)

Analog zum Gesamtüberleben zeigen die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome ein kürzeres progressionsfreies Überleben als die Astrozytome und Oligodendrogliome, die beide einen ähnlichen Kurvenverlauf aufweisen. In den ersten 100 Monaten nach Therapie gibt es bei den Oligodendrogliomen jedoch eine längere mittlere Zeitspanne bis zum Progress, was zu einem längeren medianen progressionsfreien Überleben der Oligodendrogliome im Vergleich zu den Astrozytomen führt. Nach 100 Monaten beginnen die Kaplan-Meier-Kurven der Oligodendrogliome und Astrozytome allerdings sich zu kreuzen (siehe Abbildung 16), sodass kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Insgesamt liegt die Kurve der Oligodendrogliome jedoch mit nur wenigen Ausnahmen über der Kurve der Astrozytome, sodass dennoch von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden kann.

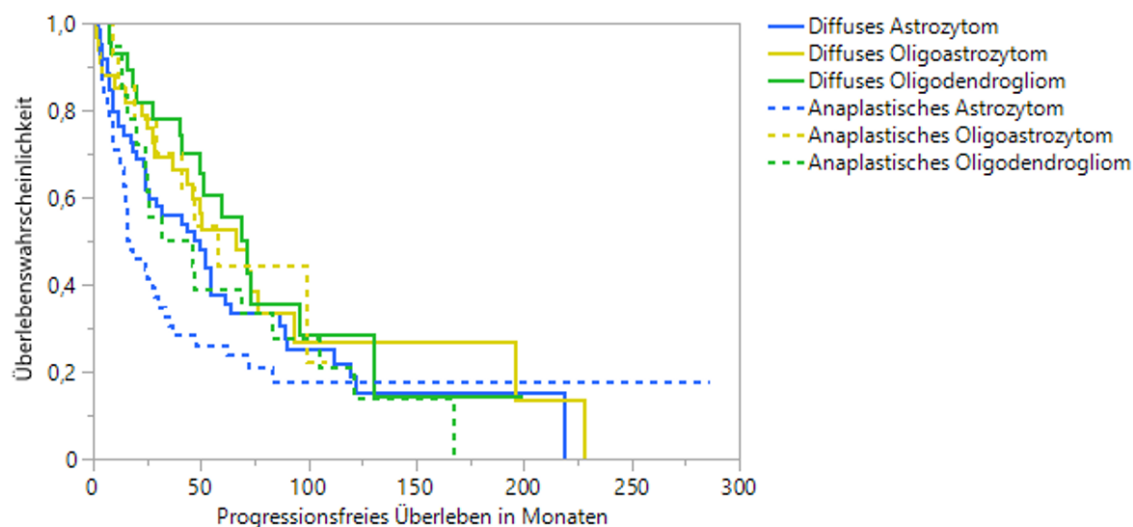


ABBILDUNG 17 – KAPLAN-MEIER-KURVE: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN IN MONATEN NACH PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2007) AUFGETEILT

Diffuses Astrozytom: Median-Zeit 49 Monate (95% KI 24 – 61)
 Diffuses Oligoastrozytom: Median-Zeit 66 Monate (95% KI 37 – 93)
 Diffuses Oligodendrogliom: Median-Zeit 71 Monate (95% KI 41 – 130)
 Anaplastisches Astrozytom: Median-Zeit 17 Monate (95% KI 14 – 30)
 Anaplastisches Oligoastrozytom: Median-Zeit 58 Monate (95% KI 19 – offen)
 Anaplastisches Oligodendrogliom: Median-Zeit 46 Monate (95% KI 20 – 83)

Abbildung 17 stellt das progressionsfreie Überleben nach der WHO-Klassifikation von 2007 dar. Es gibt keine Kurve, die sich, ohne andere zu kreuzen, deutlich abhebt. Allerdings zeigen die diffusen Gliome im Vergleich mit den anaplastischen Gliomen ein längeres progressionsfreies Überleben. Innerhalb der histologischen Gruppen ist für die Oligodendrogliome ein längeres progressionsfreies Überleben als für die Oligoastrozytome zu erkennen und für die Oligoastrozytome wiederum ein längeres progressionsfreies Überleben als für die Astrozytome. Dies spiegelt sich entsprechend in den Medianen wider.

3.6.2. Resektionsausmaß

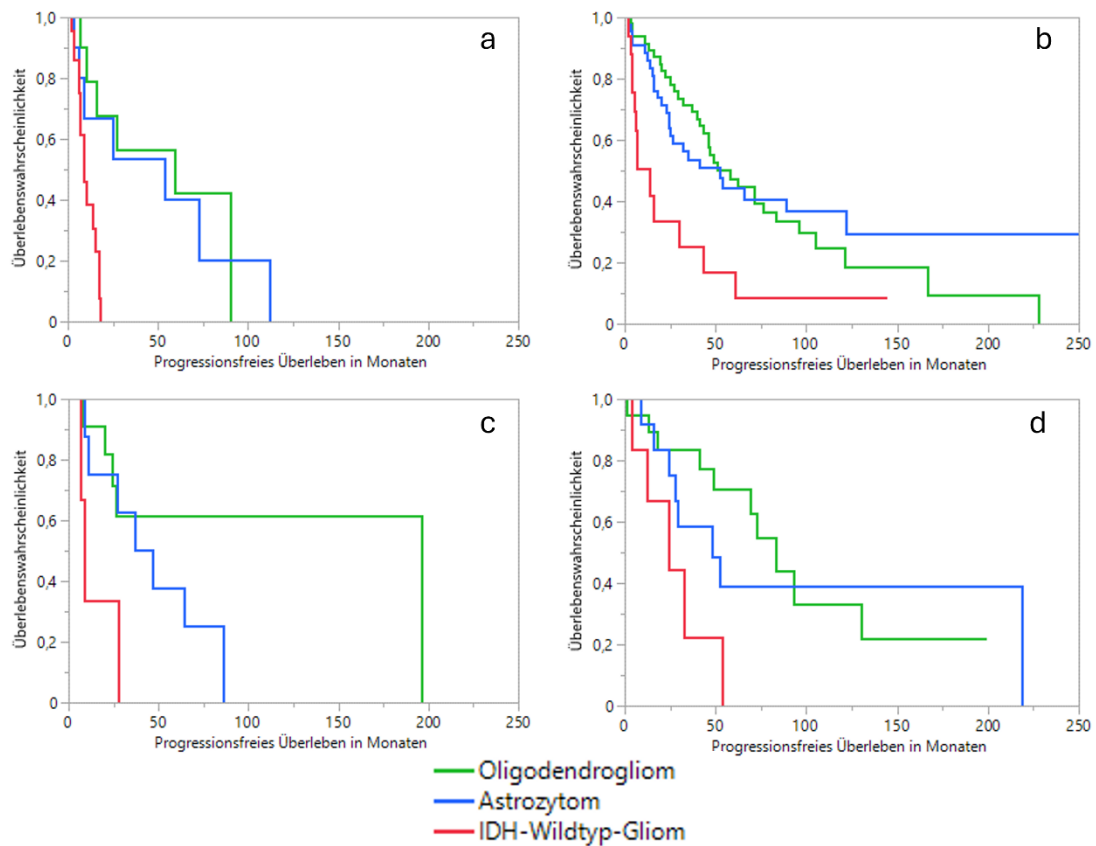


ABBILDUNG 18 – KAPLAN-MEIER-KURVEN: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN DER PROGNOSEGRUPPEN (WHO-KLASSIFIKATION 2016) NACH RESEKTIONSAUSMAß GRUPPIERT

- a) Biopsie
- b) Teilresektion
- c) subtotale Resektion
- d) Vollresektion

Auch nach Unterteilung in die Resektionsgruppen (s. Abbildung 18) heben sich die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome stets mit einem deutlich kürzeren progressionsfreien Überleben ab. Vor allem bei der Gruppe der subtotal resezierten Patienten ist durch die größeren Sprünge im Kurvenverlauf erkennbar, dass die Subgruppen teilweise nur wenige Patienten beinhalten. In allen Resektionsgruppen kreuzen sich die Kurven der Astrozytome und Oligodendrogliome bei ähnlichem Verlauf, auch wenn die Oligodendrogliome vor

allein in den ersten Monaten zunächst mit einem längeren progressionsfreien Überleben imponieren. Trotz der Tatsache, dass die progressionsfreie Überlebenszeit der Biopsiegruppe insgesamt kürzer ist, zeigen die Prognosegruppen über alle Resektionsgruppen hinweg ähnliche Verläufe.

TABELLE 17 – PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN: RISIKOVERHÄLTNISSE DES RESEKTIONSAUSMAßES BEI COX-REGRESSIONSANALYSE

Teilresektion = <95% Resektionsausmaß, Subtotale Resektion = 95-99,9% Resektionsausmaß, Vollresektion = 100% Resektionsausmaß

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Biopsie	Teilresektion	2,05 (1,32 – 3,21)	0,0015
Biopsie	Subtotale Resektion	1,94 (1,03 – 3,64)	0,04
Biopsie	Vollresektion	2,52 (1,44 – 4,42)	0,0012
Teilresektion	Vollresektion	1,23 (0,77 – 1,97)	0,40
Subtotale Resektion	Teilresektion	1,06 (0,61 – 1,85)	0,84
Subtotale Resektion	Vollresektion	1,30 (0,68 – 2,50)	0,43

Die Cox-Regressionsanalyse in Tabelle 17 zeigt, dass die Biopsie gegenüber jeder Form der Resektion ein kürzeres progressionsfreies Überleben aufweist.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens in Bezug auf das residuelle Tumolvolumen (gruppiert wie unter 3.3.2.2) blieb ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der p-Wert dieses gesamten Berechnungsmodells lag bei 0,39.

3.6.3. Weitere Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben

Ein Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden (HR pro Lebensjahr 1,01 (95% KI 1,0 – 1,02), p-Wert 0,10). Bei der Berechnung über die gesamte Altersspanne (HR 1,95 (95% KI 0,88 – 4,26), p-Wert 0,10) ist jedoch eine Tendenz zu kürzeren progressionsfreien Überlebenszeiten bei steigendem Alter erkennbar. Bei der Untersuchung des Karnofsky-Index an Anlehnung an die Auswertung von 3.4.1 war die Gruppengröße der Patienten mit einem Karnofsky-Index <80% mit n=4 zu klein für eine Analyse.

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Gruppendifferenz in Bezug auf die Schrankenstörung. Durch die Schrankenstörung erhöht sich das Risiko für eine Progression um den Faktor 1,93 (95% KI 1,31 – 2,84) mit einem p-Wert von 0,0008. Dieser Unterschied wird auch in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich (s. Abbildung 19).

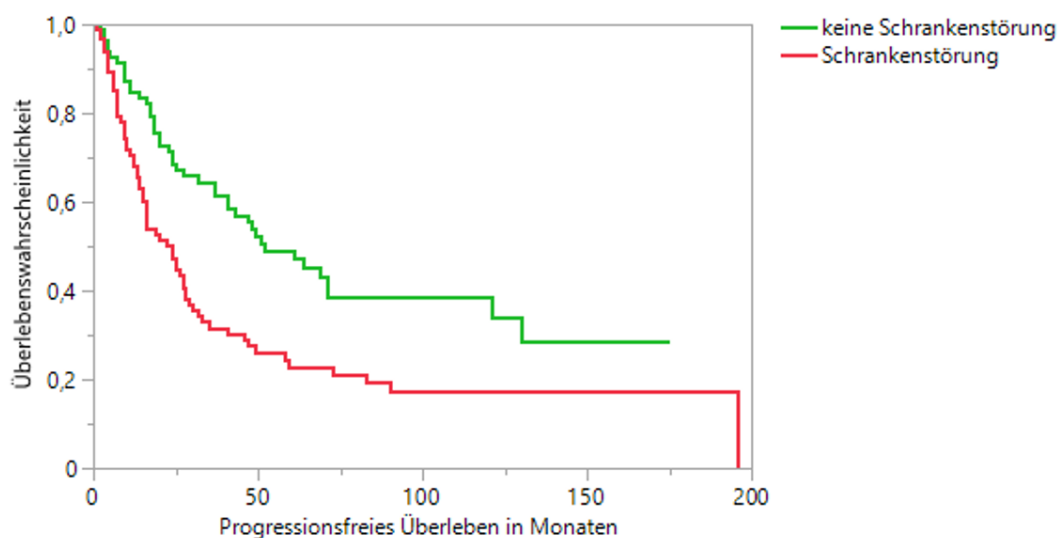


ABBILDUNG 19 – KAPLAN-MEIER-KURVE: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN GRUPPIERT NACH SCHRANKENSTÖRUNG

Für den Befall der eloquenten Areale konnte in der Überlebenszeitanalyse kein Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden. Die errechneten Daten ergaben eine Risikoerhöhung beim Befall eloquenter Areale um den Faktor 1,04 (95% KI 0,70 – 1,53) mit einem p-Wert von 0,86.

Die Daten für die Ventrikelbeteiligung sind in Tabelle 18 dargestellt und zeigen eine statistisch signifikante Risikoerhöhung bei weitreichender Ventrikelwandinfiltration gegenüber keiner Ventrikelberührung. Der p-Wert ist zwar allerdings mit 0,0466 grenzwertig, der Unterschied könnte aber klinisch durchaus von Relevanz sein. Die Gruppe der Tumoren, die einen Ventrikel berühren, ohne weitreichend zu infiltrieren, zeigen im Vergleich mit den anderen Gruppen keine ausreichende Signifikanz.

TABELLE 18 – PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN: RISIKOVERHÄLTNISSE DER VENTRIKELBETEILIGUNG BEI COX-REGRESSIONSANALYSE

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
berührt den Ventrikel	Keine Ventrikelbeteiligung	1,26 (0,82 – 1,93)	0,30
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	Keine Ventrikelbeteiligung	1,57 (1,01 – 2,46)	0,0466
weitreichende Infiltration der Ventrikelwand	berührt den Ventrikel	1,25 (0,76 – 2,06)	0,37

3.6.4. Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens

Die univariat einflusshabenden Faktoren Prognosegruppe, Resektionsausmaß, Schrankenstörung und Ventrikelbeteiligung wurden in einer multivariaten Analyse untersucht. Dabei zeigte die Ventrikelbeteiligung nach Bereinigung der anderen Faktoren keinen eigenständigen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben mehr.

Bei der Analyse des Resektionsausmaßes bestand ein kürzeres progressionsfreies Überleben in der Gruppe der biopsierten Patienten gegenüber den Patienten, die eine Teilresektion des Tumors erhalten haben (HR 1,74 (95% KI 1,02 – 2,96), p-Wert 0,0408). Die Biopsiegruppe zeigt, auch wenn das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht wird, ebenfalls ein kürzeres progressionsfreies Überleben gegenüber der Vollresektionsgruppe (HR 2,03 (95% KI 0,99 – 4,15), p-Wert 0,0535).

Die Schrankenstörung (HR bei vorhandener Schrankenstörung 1,64 (95% KI 1,07 – 2,50), p-Wert 0,0233) und Prognosegruppe (Tabelle 19) blieben allerdings deutliche Prädiktoren für das progressionsfreie Überlebensintervall.

TABELLE 19 – RISIKOVERHÄLTNISSE DES PROGRESSIONSFREIEN ÜBERLEBENS DER PROGNOSEGRUPPEN NACH WHO-KLASSIFIKATION 2016 BEI EINER COX-REGRESSIONSANALYSE

IDH-wt-Gliom = molekular definiertes Isocitrat-Dehydrogenase-Wildtyp-Gliom

Untersucher Faktor	Referenzgruppe	Hazard Ratio (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
Astrozytom	Oligodendrogliom	1,51 (0,94 – 2,43)	0,0859
IDH-wt-Gliom	Astrozytom	2,57 (1,49 – 4,43)	0,0007
IDH-wt-Gliom	Oligodendrogliom	3,89 (2,31 – 6,55)	<0,0001

4. Diskussion

Mit der Einführung von molekularen Markern zur Klassifikation von Gliomen in der 4. revidierten WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 wurde der diagnostische Prozess verändert und die Prognosegruppen neu definiert.

In dieser Studie wurden 244 adulte Patienten mit diffusen astrozytären oder oligodendroglialen WHO-Grad 2 und 3 Gliomen nach der WHO-Klassifikation von 2007 retrospektiv untersucht. Diese wurden durch Nachbestimmung der molekularen Marker in die neuen Prognosegruppen ‚Astrozytom, IDH-mutiert‘, ‚Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert‘ und ‚molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom‘ eingeteilt.

Zur Bestimmung des Einflusses des Resektionsausmaßes auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben wurden anhand von MRT-Bildern die prä- und postoperativen Tumervolumina ermittelt.

Anschließend wurden mittels statistischer Überlebenszeitanalyse prädiktive Faktoren, also Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Überleben, bestimmt. Der Hauptfokus wurde dabei auf das Resektionsausmaß bzw. das residuelle Tumervolumen gelegt. Weiterhin wurden neben einigen patienteneigenen (Alter, Karnofsky-Index) auch anatomisch-pathologische Faktoren (Schrankenstörung, Infiltration eloquenter Areale, Ventrikelinfiltration) bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben untersucht.

4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der multivariaten Analyse konnte für die Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2016 eine signifikant längere Überlebenszeit der Astrozytome gegenüber den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen und der Oligodendrogliome gegenüber den Astrozytomen gezeigt werden.

Bezogen auf die präoperativen Tumervolumina erhöht jeder 1cm³ Tumervolumen die Wahrscheinlichkeit früher zu versterben signifikant. Aufgeteilt in die Prognosegruppen nach WHO-Klassifikation von 2016 steigt bei den Oligodendrogliomen das Risiko früher zu versterben pro 1cm³ um 1,0107 (95% KI 1,0053 – 1,0157), bei den Astrozytomen um 1,0086 (95% KI 0,9994 – 1,0174), wobei bei den Astrozytomen das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde. Dennoch zeigen die Daten eine klinische Relevanz. Bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen konnte kein Einfluss des präoperativen Tumervolumens auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.

Von den untersuchten 244 Patienten wurden 72,6% resezierend operiert und 27,4% biopsiert. Es stellte sich in der multivariaten Analyse eine signifikant schlechtere Prognose der Biopsiegruppe gegenüber der Resektionsgruppe heraus. Außerdem konnte ein klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter, Überlebensvorteil der Vollresektionsgruppe gegenüber der Teilresektionsgruppe dargestellt werden. Patienten mit einer Vollresektion oder einer Tumorresektion von über 95 % wiesen in der multivariaten Analyse jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber denen auf, die lediglich eine Biopsie oder Teilresektion erhalten hatten.

Pro 1cm³ residuellem Tumervolumen erhöht sich das Risiko früher zu versterben signifikant.

Das Patientenalter bei Erstdiagnose, der Karnofsky-Index bei Diagnosestellung, die Affektion eloquenter Hirnareale und eine Schrankenstörung bei Kontrastmittelgabe stellten sich als weitere multivariat ermittelte prädiktive Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben dar.

Äquivalent zum Gesamtüberleben zeigte sich bei der Untersuchung des progressionsfreien Überlebens in der multivariaten Analyse eine signifikant schlechtere Prognose der Biopsiegruppe gegenüber der Resektionsgruppe. An weiteren prädiktiven Faktoren für das Risiko eines Progresses konnten die Prognosegruppe und eine Schrankenstörung identifiziert werden.

4.2. Limitationen der Methodik und Ergebnisse

In unserem Studienkonzept wurde die Möglichkeit genutzt, dass durch die Neustratifizierung der Patienten in die Prognosegruppen gemäß WHO-Klassifikation 2016 verschiedene Therapiekonzepte aus den bisherigen Gruppen innerhalb der neuen Prognosegruppen retrospektiv analysiert werden konnten. Prospektive Studien zum Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben können hingegen aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden, da Tumorkranken nicht randomisiert reseziert oder biopsiert werden dürfen, wenn biopsierte Patienten nachweislich einen Überlebensnachteil haben.

Aus dem Patientenkollektiv mussten einige Patienten wegen unvollständiger oder fehlender Daten ausgeschlossen werden. Es wurden 244 Patienten in unser Kollektiv eingeschlossen. Insbesondere bei den Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen-Überlebenszeitanalysen gab es zum Teil größere Sprünge im Kurvenverlauf. Ursächlich hierfür war meist nicht die zu kleine Analysenkohorte, sondern die Zensurierung vieler Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung (noch nicht verstorbene bzw. lost to follow-up machten zusammen 41% der Gesamtkohorte aus). Eine weitere Unschärfe entstand auch dadurch, dass trotz der zum Teil langen Überlebenszeiten nicht zwischen einem Versterben mit oder an dem Tumor differenziert werden konnte.

Von den 244 untersuchten Patienten konnten 189 manuell volumetriert werden. Bei den übrigen Patienten mussten zur Auswertung des Resektionsausmaßes die Daten aus den Patientenakten genutzt werden. Hier wurde in den radiologischen Berichten nur zwischen Voll- oder Teilresektion unterschieden, wodurch in der Teilresektionsgruppe keine genauere Unterteilung vorgenommen werden konnte.

Die manuelle volumetrische Auswertung wurde nur von einem Untersucher durchgeführt. Durch die Vermeidung einer untersucherbezogenen Differenz in der Auswertungsmethodik entstand so eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Daten. Der Prozess wurde supervidiert, um die Nachteile einer alleinigen Auswertung durch einen Untersucher zu reduzieren.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die ursprüngliche Entstehung der Gruppe der biopsierten und resezierten Patienten beachtet werden. Diese bildeten sich durch die individuellen klinischen und leitliniengerechten Entscheidungen. Die Gruppe der biopsierten Patienten beinhaltete Patienten mit initial großen Tumoren, Tumoren mit Infiltration von eloquenten Hirnarealen und Multimorbidität. Aus diesen Gründen muss ein Überlebenszeitnachteil für die biopsierten Patienten erwartet werden. Deshalb wurden zusätzlich multivariate Regressionsanalysen eingesetzt, um diesen Selektionsfehler zu minimieren.

Das wird auch bei der Analyse der Residualvolumina sichtbar. Die Gruppe der biopsierten Patienten hatte präinterventionell ein Tumolvolumen mit einem Mittelwert von 74,6 cm³ und einem Median von 50,2 cm³. Bei den resezierend operierten Patienten war das präinterventionelle Tumolvolumen kleiner. Der Mittelwert lag bei 57,4 cm³ und der Median bei 45,1 cm³. Bei einem größeren Ausgangsvolumen kommt es im Mittel auch häufig zu einem höheren Residualvolumen.

Zusätzlich zur operativen Tumormassenverkleinerung ist die adjuvante Therapie eine weitere wichtige Säule der Gliombehandlung. Die Patienten in unserem Kollektiv wurden adjuvant mittels Radio-, Chemo und konkomitanter Radiochemotherapie behandelt, die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Es ergab sich der Verdacht, dass Patienten mehr von einer Radiochemotherapie als von einer Monotherapie profitieren könnten. Allerdings wurde zwischen den adjuvanten Therapieverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt. Daher wurden sie aus der multivariaten Analyse für unsere Fragestellung ausgeschlossen.

Eine weitere Limitation ist die nicht einheitliche Definition und Untersuchung eloquenter Areale. Eine große Metaanalyse zeigte, wie viele verschiedene Arten der Benennung und Darstellung es gibt (Rammeloo *u. a.*, 2023). Dies sorgt für eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen publizierten Studien.

Durch die Veröffentlichung der fünften WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems im Jahr 2021 veränderte sich die Einteilung der WHO-Grad 2 und 3 Tumoren. Der molekulare Marker CDKN2A/B wurde in den Diagnoseablauf implementiert und die Prognosegruppe des IDH-mutierten Astrozytoms WHO-Grad 4 eingeführt (Louis *u. a.*, 2021). Astrozytome mit histopathologischen WHO-Grad 4 Kriterien oder einer homozygoten Deletion von CDKN2A/B werden nun als ‚Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 4‘ definiert. Darüber könnte es zu einer Veränderung der Studienkohorte und damit der Ergebnisse dieser Arbeit kommen, da in unserem Kollektiv der CDKN2A/B-Status nicht bestimmt worden war. Es würden die eher höher maligneren Astrozytome (WHO-Grad 4) aus dem Studienkollektiv ausfallen, was zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens der Gruppe führen würde. Dies bedeutet, dass die Überlebenszeit der Astrozytome in unserer Studie vermutlich unterschätzt wird und sich noch mehr von den IDH-Wildtyp-Gliomen abheben wird.

Die Gruppe der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome würde mit den hochgradigen Glioblastomen in der WHO-Klassifikation von 2021 zusammengefasst werden und auch als WHO-Grad 4 gelten, auch wenn die IDH-Wildtyp-Gliome in unserer Studie tendenziell eine längere Überlebenszeit aufzeigen als Glioblastome in anderen Studien nach WHO-Klassifikation von 2016.

4.3. Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in die aktuelle Literatur

4.3.1. Patientendaten

Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose eines WHO-Grad 2 oder 3 Glioms lag in unserer Studie bei 42 Jahren für Oligodendrogliome, 36 Jahren für Astrozytome und 62 Jahren für molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome. Diese Ergebnisse sind im Vergleich sehr nah an denen des zentralen

Hirntumorregisters der Vereinigten Staaten von Amerika (CBTRUS). Dort liegt das Alter bei Erstdiagnose für Oligodendrogliome bei 43 (WHO-Grad 2) bzw. 49 (WHO-Grad 3) Jahren, für IDH-mutierte Astrozytome bei 35 (WHO-Grad 2) bzw. 37 (WHO-Grad 3) Jahren und für molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome bei 52 (WHO-Grad 2) bzw. 60 (WHO-Grad 3) Jahren (Ostrom, Price, *u. a.*, 2023; Ostrom, Shoaf, *u. a.*, 2023). Dies zeigt, dass unser Patientenkollektiv für WHO-Grad 2 und 3 Gliome in Bezug auf das Erkrankungsalter repräsentativ ist.

Bei der multivariaten Analyse konnten wir eine Risikoerhöhung für ein kürzeres Gesamtüberleben pro Jahr höheren Lebensalters bei Erstdiagnose ermitteln. Die Hazard Ratio (HR) dafür lag bei 1,02 (95% KI 1,01 – 1,04, p-Wert 0,002). Äquivalente Ergebnisse zeigten sich auch bei Delev et al. Hier lag die HR pro Jahr bei 1,03 (95% KI 1,01 – 1,05, p-Wert 0,01) in einer ähnlich großen Kohorte mit WHO-Grad 2 und 3 Gliomen, welche retrospektiv nach den Kriterien der WHO-Klassifikation von 2016 untersucht wurden (Delev *u. a.*, 2019).

Auch Hong et al., die retrospektiv WHO-Grad 3 Gliompatienten nach Kriterien der WHO-Klassifikation von 2016 analysierten, bestätigten das Alter bei Erstdiagnose in der multivariaten Analyse als prädiktiven Faktor (HR pro Jahr 1,07 (95% KI 1,02 – 1,12, p-Wert 0,003)) (Hong *u. a.*, 2020). Die HR bei Hong et al. liegt deutlich über unserem Wert. Unsere Daten zeigen ebenfalls einen stärkeren Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben, wenn nur die WHO-Grad 3 Tumoren multivariat analysiert werden. Das Risiko liegt in dieser Gruppenanalyse unserer Daten bei 1,04 (95% KI 1,02 – 1,06, p-Wert 0,0002).

Der Vergleich unserer Daten mit denen dieser Studien weist darauf hin, dass das Alter bei Erstdiagnose eine prädiktive Rolle spielt. Der Einfluss des Alters auf das Überleben scheint bei WHO-Grad 3 Gliomen größer zu sein als bei WHO-Grad 2 Gliomen.

In unserem Studienkollektiv waren 47% der Patienten weiblich und 53% männlich. Das Geschlecht stellte sich in der univariaten Analyse nicht als Einflussfaktor für das Gesamtüberleben heraus. Ursächlich dafür könnte sein, dass die Geschlechter nahezu gleich verteilt sind.

Nach Neueinteilung in die Prognosegruppen der WHO-Klassifikation von 2016 waren die Oligodendrogliome und die Astrozytome nahezu gleich auf die Geschlechter verteilt. Im Gegensatz dazu konnten molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome vermehrt bei männlichen Patienten diagnostiziert werden.

Während bei Patel et al. etwas mehr weibliche Patientinnen bei den Oligodendrogliomen vorkommen, zeigte sich ebenfalls für die Astrozytome und molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (Patel *u. a.*, 2019). Auch die Auswertung des amerikanischen Hirntumorregisters erbrachte ähnliche Ergebnisse zu unseren (Ostrom, Shoaf, *u. a.*, 2023).

In diesen Studien, wie auch in unserer Kohorte, waren bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen die männlichen Patienten häufiger betroffen. Dies trifft auch für Glioblastompatienten zu, wodurch es zusätzlich nahe liegt, dass viele der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome als Glioblastome einzustufen sind.

4.3.2. Prognosegruppen

Unser Patientenkollektiv wurde entsprechend der Molekulargenetik in die Prognosegruppen gemäß der WHO-Klassifikation von 2016 eingeteilt. Das längste mediane Gesamtüberleben lag mit 164 Monaten bei den Oligodendrogliomen vor. Die Patienten mit Astrozytomen lebten im Median 107 Monate und das kürzeste Gesamtüberleben zeigte sich bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen mit 17 Monaten.

Im Vergleich mit den Überlebenszeiten eingeteilt nach der WHO-Klassifikation von 2007 liegen die Mediane der Prognosegruppen Oligodendrogliome und Astrozytome (WHO-Grad 2 und 3 kombiniert) nach WHO 2016 relativ nah an denen der reinen WHO-Grad 2 Oligodendrogliome und WHO-Grad 2 Astrozytome nach WHO 2007. Außerdem zeigt sich, dass sich die Gruppe der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome nach WHO 2016 überwiegend aus den

WHO-Grad 3 Gliomen (hauptsächlich Astrozytomen) nach WHO 2007 zusammensetzt und somit die Tumoren mit den kürzeren Überlebenszeiten in sich vereint. Durch die Neueinteilung wird besonders der Unterschied zwischen den IDH-mutierten Gliomen mit längerem Überleben und den IDH-Wildtyp-Gliomen mit kürzerem Überleben deutlich. Daraus kann geschlossen werden, dass die IDH-Mutation in unserer Kohorte der prognostische Marker für ein längeres Gesamtüberleben ist. Außerdem führt innerhalb der Gruppe der Gliome mit IDH-Mutation eine 1p/19q-Kodeletion zu einem zusätzlich längeren Gesamtüberleben als bei Patienten ohne eine solche Veränderung.

In einer Analyse vom Cancer Genome Atlas Research Network, die Gliome retrospektiv molekular ausführlich untersucht haben, zeigte sich ebenfalls der größte Überlebensvorteil bei den Gliomen mit IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion (medianes Gesamtüberleben 96 Monate), gefolgt von den IDH-mutierten Gliomen ohne 1p/19q-Kodeletion (medianes Gesamtüberleben 76 Monate). Das kürzeste Gesamtüberleben wurde, wie in unserer Studie, bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen (medianes Gesamtüberleben 20 Monate) festgestellt (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

In der multivariaten Analyse unserer Studie stellte sich die Prognosegruppe als der größte Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben heraus.

Eine Untersuchung von Delev et al. mit retrospektiv neu klassifizierten Gliomen (nach der WHO-Klassifikation von 2016) bestätigt unser Ergebnis, dass Oligodendrogliompatienten eine deutlich bessere Prognose haben als Astrozytompatienten, welche wiederum ein längeres Gesamtüberleben zeigen als Patienten mit molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen. Bei den Oligodendrogliomen war das mediane Gesamtüberleben mit 281 Monaten allerdings deutlich länger als in unseren Ergebnissen mit 164 Monaten (Delev u. a., 2019).

Dieser Unterschied kann mit dem sehr langen Nachverfolgungszeitraum bei Delev et al. (26 Jahre) begründet werden. In unserem Kollektiv lebten viele Oligodendrogliompatienten zum Ende unseres Datenerhebungszeitpunktes noch, so dass bei einem längeren Nachverfolgungszeitraum sehr wahrscheinlich

auch bei uns ein längeres Gesamtüberleben in dieser Gruppe zu erwarten wäre. Des Weiteren gibt es eine Differenz in der Definition der Prognosegruppen, da Delev et al. alle IDH-mutierten Tumoren ohne 1p/19q-Koletion als Astrozytome gewertet haben. In unserer Studie definierten wir Patienten ohne vorliegende Informationen zum 1p/19q-Status als Oligodendrogliom, wenn *ATRX*-nuklear erhalten war und parallel eine *TERT*-Mutation vorlag. Dies könnte dazu führen, dass Tumoren mit einem tendenziell kürzeren Gesamtüberleben, die bei Delev et al. der Prognosegruppe Astrozytom zugeordnet sind, bei uns als Oligodendrogliome gewertet wurden.

Auch bei den Astrozytomen mit 126 Monaten und den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen mit 26 Monaten sind die medianen Gesamtüberlebenszeiten bei Delev et al. länger als bei unserer Kohorte (Delev u. a., 2019).

Wijnenga et al. untersuchten eine Kohorte von WHO-Grad 2 Tumoren ebenfalls nach den Kriterien der WHO-Klassifikation von 2016. Auch sie fanden in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss der Prognosegruppen auf das Gesamtüberleben (Wijnenga u. a., 2018). Beim Vergleich der Prognosegruppen untereinander war der Einfluss auf das Gesamtüberleben deutlich ausgeprägter als bei unseren Ergebnissen. Während das Sterberisiko der Astrozytome in unserer Analyse (der WHO-Grad 2 Tumoren) 2,26-fach (95% KI 1,15 – 4,32) höher als bei den Oligodendrogliomen war, errechneten Wijnenga et al. für ihre Kohorte ein 5,31-faches (95% KI 2,4 – 11,75) Risiko. Die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome zeigten gegenüber den Oligodendrogliomen bei uns ein 7,43-fach (95% KI 2,98 – 18,5) erhöhtes Risiko zu versterben. Bei Wijnenga et al. war dieses Risiko 219-fach (95% KI 69 – 696) höher.

Der größere Unterschied in den Vergleichen der HR zwischen den Prognosegruppen bei Wijnenga et al. und unseren eigenen Ergebnissen ergibt sich unter anderem dadurch, dass die molekularen Subgruppen der Prognosegruppen in beiden Arbeiten differieren. Wijnenga et al. definierten die Oligodendrogliome nur über den 1p/19q-Status, während wir bei fehlendem 1p/19q-Status auch *ATRX* und *TERT* miteinbezogen haben. Dies bedeutet, dass

einige Tumoren, die in unserer Arbeit als Oligodendrogliom klassifiziert worden sind, bei Wijnenga et al. als Astrozytom gelten. Hierdurch wurden mögliche Astrozytome aus der Gruppe der Oligodendrogliome ausgeschlossen, was die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe erhöht und damit im Vergleich zwischen den Gruppen zu einem Anstieg der Hazard Ratio führt. Des Weiteren wurden deren IDH-Wildtyp-Gliome molekular eindeutig als Glioblastome identifiziert (und sonst nicht eingeschlossen), während wir alle IDH-Wildtyp-Gliome in einer Gruppe subsummiert haben. In unserer Kohorte der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome befinden sich neben Glioblastomen dadurch auch andere, weniger aggressive Tumoren, was die mediane Überlebenszeit in unsere Gruppe erhöht haben könnte. Diese beiden Faktoren, längere Überlebenszeit bei den molekularen IDH-Wildtyp-Gliomen und gleichzeitig kürzere Lebenszeit bei den Oligodendrogliomen führt in den Vergleichen bei unseren Prognosegruppen zu geringer ausgeprägten Gruppenunterschieden beim Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Durch unsere Analyse können wir zeigen, dass die Prognosegruppe bei WHO-Grad 2 und 3 Tumoren einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Mit den Daten von Wijnenga et al. als Grundlage liegt der Schluss nahe, dass die Prognosegruppe bei den WHO-Grad 2 Gliomen einen ausgeprägteren Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit hat als bei den WHO-Grad 3 Gliomen.

4.3.3. Tumorvolumen präoperativ

Wir konnten bei 189 Patienten unseres Kollektivs die Tumorgroße vor der ersten Behandlung volumetrieren. Die Tumoren waren im Median 46,1 cm³ groß. Es ergab sich für die Oligodendrogliome ein medianes Tumorvolumen von 46,2 cm³, für die Astrozytome von 51,5 cm³ und für die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome von 33,8 cm³.

Patel et al. identifizierten im Vergleich zu unseren Werten ein präoperativ größeres Tumervolumen in ihrem Patientenkollektiv (bis zu 14 cm³ größer). Bei Betrachtung der Prognosegruppen fällt jedoch auf, dass im Verhältnis auch dort die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome im Median kleiner als die Astrozytome und Oligodendrogliome sind (Patel *u. a.*, 2019). Untersuchungen von WHO-Grad 2 Tumoren erbrachten zu unseren Daten äquivalente Größenverhältnisse (Wijnenga *u. a.*, 2018).

Die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome, welche das kürzeste Gesamtüberleben haben, weisen dabei in allen Studien zugleich das kleinste mediane präoperative Volumen auf. Ursächlich könnte hierbei sein, dass sich klinisch schon bei geringeren Volumina erste neurologische Beschwerden zeigen. Dadurch wird ein molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom früher diagnostiziert und ist numerisch im Vergleich kleiner.

Bei Betrachtung der univariaten Überlebenszeitanalyse des präoperativen Tumervolumens in unserer Studie wurde pro 1cm³ mehr Tumormasse ein signifikant erhöhtes Sterberisiko ermittelt. Dies konnte in der Subgruppenanalyse auch für die Oligodendrogliome gezeigt werden. Ebenfalls zeigte sich für Patienten mit Astrozytomen ein Einfluss des präoperativen Tumervolumens auf das Gesamtüberleben, jedoch war dieser statistisch nicht signifikant.

Bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen hingegen hatte das präoperative Tumervolumen keinen messbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserem Patientenkollektiv. Obwohl diese Gliome das kleinste mediane präoperative Tumervolumen aufwiesen, erbrachte dieses keinen Überlebensvorteil. Dementsprechend ist insbesondere für molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome nicht die Tumormasse, sondern eher das destruktive infiltrative Wachstum für das frühzeitige Versterben verantwortlich. Bei den IDH-mutierten Gliomen hingegen scheint ein möglichst kleines präoperatives Tumervolumen vorteilhaft zu sein, da hier der Tumor früh in seiner Entwicklung diagnostiziert und therapiert wird. Dadurch sind die Schäden, die

durch die Tumormasse selbst verursacht werden, deutlich geringer. Dies wiederum wirkt sich positiv auf das Langzeitüberleben aus.

In der multivariaten Analyse erwies sich das präoperative Tumolvolumen nicht mehr als statistisch signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben. Demnach lässt sich schlussfolgern, dass das präoperative Tumolvolumen mit anderen prädiktiven Faktoren korreliert und deswegen unter Berücksichtigung dieser Faktoren keinen eigenständigen Prädiktor mehr darstellt. Patel et al. zeigten ebenfalls in ihrer multivariaten Analyse, dass das präoperative Tumolvolumen keinen eigenständigen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübt (Patel *u. a.*, 2019).

Hingegen konnten Wijnenga et al. bei alleiniger multivariater Analyse von WHO-Grad 2 Tumoren einen signifikanten Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Gesamtüberleben nachweisen (Wijnenga *u. a.*, 2018). In Zusammenschau mit unseren Daten lässt dies den Schluss zu, dass in unserem gemischten Kollektiv bei den WHO-Grad 2 Gliomen ebenfalls ein signifikanter Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Gesamtüberleben vorliegen könnte, welcher sich bei den WHO-Grad 3 Tumoren jedoch nicht mehr zeigt. Dementsprechend wäre nur für Patienten mit WHO-Grad 2 Tumoren ein möglichst kleines präoperatives Tumolvolumen von nennenswertem Benefit für das Gesamtüberleben.

Diese Annahme unterstützten Hong et al., die eine Kohorte von WHO-Grad 3 Tumoren untersuchten und in der univariaten Analyse ebenfalls keinen signifikanten Effekt des präoperativen Tumolvolumens auf das Gesamtüberleben feststellen konnten (Hong *u. a.*, 2020).

Daher liegt in der Zusammenschau die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit maligneren Tumoren (WHO-Grad 3) ein größeres präoperatives Tumolvolumen nicht zwangsläufig mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht als bei Patienten mit kleineren Tumoren. Bei den benigneren WHO-Grad 2 Tumoren scheint ein kleines präoperatives Tumolvolumen prognostisch jedoch von Vorteil zu sein.

4.3.4. Resektion vs. Biopsie

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit untersucht den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben. Um sich dieser Problematik zu nähern, wurde die Patientenkohorte zunächst in 2 Gruppen geteilt: Patienten mit chirurgischer Tumorresektion und Patienten mit Tumorbiopsie ohne relevante Tumormassenreduktion.

In der multivariaten Analyse konnten wir einen deutlichen Überlebensnachteil der Biopsiegruppe gegenüber der Resektionsgruppe (HR 0,46 (95% KI 0,3 – 0,69), p-Wert 0,0002) zeigen. Entsprechende Werte finden sich auch in der Untersuchung von Delev et al. Hier lag die HR bei 0,4 (95% KI 0,3 – 0,7, p-Wert 0,001) (Delev *u. a.*, 2019).

Die Entscheidung einen Patienten nicht resezierend zu operieren, wird dabei in der Regel anhand eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten oder der Inoperabilität des Tumors (beispielsweise aufgrund der Lokalisation oder der Beteiligung eloquenter Hirnareale) getroffen. Dadurch finden sich in der Gruppe der biopsierten Patienten tendenziell kränkere mit größeren oder ungünstig infiltrierenden Tumoren, was neben dem höheren residuellen Tumolvolumen eine weitere Erklärung für das kürzere Gesamtüberleben sein könnte.

Die univariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte für die Prognosegruppen der Astrozytome und der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben der Biopsiegruppe im Vergleich zur Resektionsgruppe. Wijnenga et al. konnten dies für Astrozytome und, wenn auch schwächer ausgeprägt, für Oligodendrogliome nachweisen (Wijnenga *u. a.*, 2018). Für Patienten mit Oligodendrogliomen konnte in unserer Arbeit kein Prognoseunterschied zwischen der Resektions- und Biopsiegruppe nachgewiesen werden. Dies könnte am insgesamt längeren Überleben und der damit verbundenen geringeren Zahl an Patienten, die im Untersuchungszeitraum verstorben sind, liegen. Zusätzlich muss diskutiert werden, ob der Einfluss der Tumorresektion bei aggressiven Tumoren mit schneller Wachstumstendenz (d.h.

malignerem Verlauf) stärker ausgeprägt ist als bei benigneren Tumoren wie Oligodendrogliomen, da diese besser auf Radio- und Chemotherapie ansprechen.

4.3.5. Resektionsausmaß / residuelles Tumolvolumen

Nach der Begutachtung der Gesamtresektionsgruppe gegenüber der Biopsiegruppe, sollen im Folgenden das Ausmaß der Resektion und das residuelle Tumolvolumen in den Fokus genommen werden.

Das Resektionsausmaß der Patienten mit operativer Tumorentfernung betrug in dieser Studie im Median 89,4% (25% Quartil 68,7%, 75% Quartil 98,3%). In der univariaten Analyse zeigte sich eine Reduktion des Sterberisikos pro 1% Resektionsausmaß um den Faktor (HR) 0,99 (95% KI 0,98 – 1,00). Über die Spannweite des Resektionsausmaßes der gesamten Kohorte von 11 – 100% liegt die HR bei 0,47 (95 % KI 0,18 – 1,32). Trotz des nicht erreichten Signifikanzniveaus (p-Wert 0,14) zeigt das Ergebnis die klare Tendenz, dass ein höheres Resektionsausmaß zu einem längeren Gesamtüberleben führt.

Sowohl Patel et al. als auch Wijnenga et al. konnten in univariaten Analysen von WHO-Grad 2 und 3 bzw. nur WHO-Grad 2 Tumoren eine Reduktion des Sterberisikos bei höherem Resektionsausmaß nachweisen (Wijnenga *u. a.*, 2018; Patel *u. a.*, 2019). Auch bei Hong et al. wurde für WHO-Grad 3 Tumoren in einer multivariaten Analyse das Resektionsausmaß als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ermittelt (HR pro 1% steigendem Resektionsausmaß 0.95 (95% KI 0.92 - 0.99, p-Wert 0.01)) (Hong *u. a.*, 2020). Damit bestätigt die Literatur unser Ergebnis, dass ein höheres Resektionsausmaß zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass z.B. bei Patienten mit betroffenen eloquenten Hirnarealen eine Maximierung des Resektionsausmaßes kritisch gegenüber zu erwartenden neurologischen Schäden durch eine Resektion abgewogen werden muss.

Um zu analysieren welches Resektionsausmaß mindestens erreicht werden muss, um einen nennenswerten Vorteil für den Patienten zu bieten, erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit Biopsie, Vollresektion, subtotaler Resektion (95-99,9% Resektionsausmaß) oder Teilresektion (<95% Resektionsausmaß).

Dabei zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Sterberisiko der Biopsiegruppe jeweils gegenüber den anderen Resektionsgruppen. Die Vollresektionsgruppe weist dabei einen stärkeren Überlebensvorteil gegenüber der Biopsiegruppe als die Teilresektionsgruppe auf (Teilresektion: HR 2,01 (95% KI 1,30 – 3,10), p-Wert 0,0017; Vollresektion: HR 3,52 (95% KI 1,83 – 6,75), p-Wert 0,0002).

Beim Vergleich der Resektionsgruppen untereinander zeigt sich eine schlechtere Prognose der Teilresektionsgruppe im direkten Vergleich mit der Vollresektionsgruppe (HR 1,75 (95% KI 0,96 – 3,20)). Mit einem p-Wert von 0,07 verpasst diese Auswertung knapp das Signifikanzniveau. Die subtotale Resektion scheint eine schlechtere Prognose als die Vollresektion zu haben (HR 1,92 (95% KI 0,87 – 4,25), p-Wert 0,11).

Bei näherer Betrachtung des chirurgischen Resektionsausmaßes zeigte sich, dass Patienten mit unvollständiger Resektion (<100%) gegenüber denen mit Vollresektion ein 1,67-fach erhöhtes Sterberisiko (95% KI 1,07 – 2,61, p-Wert 0,024) aufwiesen. Äquivalente Werte konnten Delev et al. in einem ähnlichen Patientenkollektiv wie unserem ermitteln (HR 1,82 (95% KI 1,03 – 3,22), p-Wert 0,04) (Delev *u. a.*, 2019).

Bei einem Resektionsausmaß, das geringer als 95% war, lag gegenüber der Restkohorte ein 2,09-fach höheres Sterberisiko vor (95% KI 1,17 – 3,74, p-Wert 0,013). Daraus ergibt sich ein deutlicher Überlebensvorteil bei möglichst maximaler Resektion, im Idealfall von mindestens 95% oder höher. Das verbleibende Tumolvolumen bzw. die Anzahl residueller Tumorzellen scheint mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben zu korrelieren. Sowohl Radio- als auch Chemotherapie bewirken jeweils nur eine relative

Tumorreduktion, sodass einzelne Tumorzellen überleben können, von denen der spätere Progress ausgeht.

Bei der Analyse des Resektionsausmaßes der einzelnen Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2016 bildeten sich teilweise sehr kleine Subgruppen, insbesondere bei den subtotal resezierten Patienten, was eine valide Auswertung deutlich erschwert.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für die Gruppe der Oligodendrogliome ein 2,5-fach erhöhtes Sterberisiko der Biopsiegruppe gegenüber der Vollresektionsgruppe (95% KI 0,62 – 10, p-Wert 0,2). Die Teilresektion ist in der Tendenz ebenfalls mit einem erhöhten Risiko gegenüber der Vollresektion verbunden (HR 2,41 (95% KI 0,83 – 7,01), p-Wert 0,11)), wobei beide Ergebnisse das Signifikanzniveau verfehlten. Garton et al. und Harary et al. (nur WHO-Grad 2) konnten dagegen einen Überlebensvorteil der Vollresektionsgruppe gegenüber der Biopsiegruppe, aber nicht der Teilresektionsgruppe gegenüber der Biopsiegruppe nachweisen (Harary *u. a.*, 2019; Garton *u. a.*, 2021). Ebenso zeigten Patel et al. einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei höherem Ausmaß der Tumorreduktion (Patel *u. a.*, 2019). Bei Delev et al. hingegen konnte bei den Oligodendrogliomen, wie bei unserer Studie, kein Überlebensvorteil für eine Vollresektion herausgearbeitet werden. Allerdings gab es bei einem deutlich kürzeren Untersuchungszeitraum von 13 Jahren in den Resektionssubgruppen der Oligodendrogliome kaum Todesfälle, sodass es wahrscheinlich ist, dass ein längerer Untersuchungszeitraum Unterschiede deutlich machen würde (Delev *u. a.*, 2019). Auch in unserer Arbeit ist das lange Gesamtüberleben der Oligodendrogliompatienten eine Ursache, weshalb weniger Sterbedaten für eine Auswertung vorliegen, sodass längere Beobachtungszeiträume notwendig wären. Trotz der fehlenden Signifikanz unserer Daten scheint es somit bei den Oligodendrogliomen klinisch sinnvoll zu sein nach Möglichkeit eine Vollresektion anzustreben, da diese das Gesamtüberleben wahrscheinlich günstig beeinflusst.

Den größten Benefit einer Vollresektion ergab sich für die Prognosegruppe der Astrozytome. Hier konnten wir einen signifikanten Überlebensnachteil für die Biopsiegruppe mit 2,37-fach erhöhtem Sterberisiko gegenüber der Teilresektionsgruppe (95% KI 1,15 – 4,90, p-Wert 0,0199) und mit 4,22-fach erhöhtem Sterberisiko gegenüber der Vollresektionsgruppe (95% KI 1,33 – 13,4, p-Wert 0,0145) feststellen. Diese Werte konnten in anderen Studien bestätigt werden (Delev *u. a.*, 2019; Patel *u. a.*, 2019).

Auch bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen konnten wir – ebenso wie in anderen Studien (Delev *u. a.*, 2019; Patel *u. a.*, 2019) – einen signifikanten Überlebensnachteil für die Biopsiegruppe sowohl gegenüber der Teilresektionsgruppe um den Faktor 2,69 (95% KI 1,39 – 5,20, p-Wert 0,0033), als auch gegenüber der Vollresektionsgruppe um den Faktor 4,42 (95% KI 1,80 – 10,9, p-Wert 0,0012) ermitteln.

Neben dem Resektionsausmaß wurde auch der Einfluss des residuellen Tumorstadiums nach Operation untersucht. Die univariate Analyse des Resttumorstadiums nach resezierender Operation ergab ein 1,01-fach erhöhtes Risiko pro 1 cm³ Restvolumen zu versterben (95% KI 1,00 – 1,02, p-Wert 0,0118). Statistisch betrachtet ist es somit von Vorteil, wenn so wenig Tumor wie möglich im Patienten verbleibt. Klinisch muss jedoch immer auch der Kontext mit der Lokalisation des Tumors und dem individuellen Operationsrisiko für den einzelnen Patienten betrachtet werden. Auch in anderen Studien zeigt sich ein signifikanter Einfluss des residuellen Tumorstadiums auf das Gesamtüberleben von Patienten mit WHO-Grad 2 und 3 Gliomen. Patel et al. beobachteten diesen Zusammenhang ebenfalls in ihrer Studienkohorte, während Wijnenga et al. ihn speziell für WHO-Grad 2 Gliome in einer multivariaten Analyse bestätigten (Wijnenga *u. a.*, 2018; Patel *u. a.*, 2019). Die Hazard Ratio von 1,01 (95% KI 1,002 – 1,02, p-Wert 0,016) bei Wijnenga et al. liegt dabei sehr nah an unseren Ergebnissen. Ebenso fand die Studie von Hong et al., durchgeführt an einer reinen Kohorte aus WHO-Grad 3 Gliomen nach den Kriterien der WHO-Klassifikation von 2016, in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Sterberisiko

mit steigendem Restvolumen (HR pro 1 cm³ 1.05 (95% KI 1.01 - 1.1), p-Wert 0.019) (Hong *u. a.*, 2020). Somit stützen alle genannten Publikationen unsere Resultate und unterstreichen die klinische Relevanz des Residualvolumens.

Trotz unseres großen Patientenkollektivs konnte bei Aufteilung in die Prognosegruppen und zusätzlicher Gruppierung nach residuellen Tumorstadiumen (0 cm³ / >0 - ≤ 5 cm³ / > 5 cm³ - ≤ 15 cm³ / > 15 cm³) zum Teil keine aussagekräftige Auswertung der Subgruppen durchgeführt werden. Für die Prognosegruppe der Oligodendrogliome zeigte sich dennoch ein deutlicher Überlebensvorteil der Gruppen mit 0 cm³ und >0 - ≤ 5 cm³ residuellem Tumorstadium gegenüber der Gruppe mit höherem Restvolumen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Untersuchungszeitraum kein Patient mit einem Restvolumen von 0 cm³ verstorben ist. Rossi *et al.* konnten für Oligodendrogliome und Astrozytome ein längeres Gesamtüberleben der Vollresektionsgruppe im Vergleich mit der Teilresektionsgruppe zeigen (Rossi *u. a.*, 2020). Im Gegensatz dazu konnte bei Patel *et al.* ein Einfluss des Resttumorstadiums auf das Gesamtüberleben nur für die Astrozytompatienten gezeigt werden (Patel *u. a.*, 2019).

Unsere Ergebnisse zum Residualvolumen stützen die Empfehlung, dass ein möglichst geringer makroskopischer Tumorstadium nach der Operation verbleiben sollte. Weiterführende Studien mit größeren Subgruppen werden benötigt, um diese Vermutungen zu stärken.

4.3.6. Ventrikelbeteiligung / Eloquenz / Schrankenstörung

Die Infiltration der Ventrikelwand korreliert mit einer möglichen subependymalen Ausbreitung. In unserer Studie konnten wir in der univariaten Analyse ein erhöhtes Sterberisiko für Patienten mit weitreichender Tumordinfiltration der Ventrikelwand gegenüber Patienten mit leichter oder keiner Ventrikelbeteiligung feststellen. Für die Glioblastome konnten Chaichana *et al.* ebenfalls eine

Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei Ventrikelkontakt des Tumors feststellen (Chaichana *u. a.*, 2008). Es lässt sich vermuten, dass eine subependymale Tumorausbreitung ursächlich dafür sein könnte. Diese kommt gerade bei den aggressiv wachsenden Tumoren klinisch eher vor und sorgt für schnelleres und multifokales Wachstum (Nestler *u. a.*, 2015).

Der Effekt des erhöhten Sterberisikos bei Ventrikelaaffektion tritt jedoch bei der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der anderen Risikofaktoren in unserem Kollektiv nicht auf. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der multivariaten Analyse die präoperative Tumorgroße berücksichtigt wurde. Es ist bei großen Tumoren aufgrund der Ausdehnung im Hirn wahrscheinlicher, dass ein Ventrikel weitreichend affiziert wird. Eine ausgedehnte Ventrikelbeteiligung korreliert daher mit dem Sterberisiko, ist aber nicht kausal. Zudem könnte hier vermutet werden, dass eine subependymale Tumorausbreitung ausschließlich bei höhergradig malignen Tumoren auftritt und in diesem Zusammenhang eine eigenständige pathophysiologische Rolle spielt.

Die Affektion eloquenter Hirnareale durch ein Gliom führte in unserer multivariaten Analyse zu einem erhöhten Sterberisiko gegenüber keiner Infiltration eloquenter Areale. Zhou et al., die WHO-Grad 2 und 3 Tumoren untersuchten und Wijnenga et al., die nur WHO-Grad 2 Tumoren untersuchten, kamen dagegen in ihren jeweiligen Studien zu dem Ergebnis, dass die Tumordinfiltration eloquenter Areale keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wenn in der multivariaten Analyse die anderen Risikofaktoren berücksichtigt werden, univariat allerdings schon (Zhou *u. a.*, 2017; Wijnenga *u. a.*, 2018). Bei dem Vergleich der Daten ist stets die interindividuelle Definition der eloquenten Areale zu berücksichtigen, die sich zwischen den Studien in wenigen Punkten unterscheiden.

Die Subgruppenanalyse der Prognosegruppen ergab aber, dass die Affektion eloquenter Hirnareale nur bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen einen stark signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte, was Darvishi et al. ebenfalls zeigen konnten (Darvishi *u. a.*, 2020). Da die meisten dieser

Tumoren vermutlich molekulargenetische Glioblastome sind, stützt sich dieses Ergebnis dadurch, dass eine Erhöhung des Sterberisikos bei Beteiligung eloquenter Areale auch beim Glioblastom der Fall ist (D'Amico *u. a.*, 2017). Dazu passend sind in unserer Arbeit bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen im Vergleich häufiger eloquente Areale betroffen als in den anderen Prognosegruppen. Entsprechend ist die Tumorresektion (wenn überhaupt sinnvoll möglich) durch die Infiltration eloquenter Areale erschwert und der Patient hat ein höheres Risiko für prä- und postoperativ auftretende neurologische Symptome, was sich dann in einem reduzierten Gesamtüberleben widerspiegelt.

Die Kontrastmittelaufnahme in der MRT-Untersuchung definiert eine ‚Schränkenstörung‘ des Glioms. In der multivariaten Analyse errechneten wir für schrankengestörte Gliome ein 1,9-fach (95% KI 1,16 – 3,10, p-Wert 0,012) erhöhtes Sterberisiko gegenüber nicht schrankengestörten Tumoren. In der Subgruppenanalyse konnte dies, mit knapp verpasstem Signifikanzniveau, nur für die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome gezeigt werden. Bei Hempel *et al.* konnte ein Einfluss der Schrankenstörung ebenfalls nur bei den molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen gezeigt werden (Hempel *u. a.*, 2018).

Eine Schrankenstörung ist ein typisches Merkmal von höhergradigen Gliomen, insbesondere Glioblastomen. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Gruppe der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome ein großer Anteil Glioblastome vorhanden ist. Daher ist es erklärbar, dass gerade in dieser Prognosegruppe die Schrankenstörung einen messbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. In unserer Studie zeigten 80% aller WHO-Grad 3 Tumoren eine Schrankenstörung, während das bei den WHO-Grad 2 Tumoren 35% waren. Diese Zahlen ähneln denen von der Studie von Hempel *et al.* (WHO-Grad 2: 34%; WHO-Grad 3: 68%) (Hempel *u. a.*, 2018).

4.3.7. Progressionsfreies Überleben

In unserer Studienkohorte trat ein Progress bei 59,4% der Patienten im Beobachtungszeitraum auf. Die progressionsfreie Zeit war im Median 24,5 Monate. Zwischen den Prognosegruppen gibt es jedoch starke Unterschiede (Oligodendrogliome: 47 Monate, Astrozytome: 32 Monate, molekular definierte IDH-Wildtyp-Gliome 6 Monate). Gerade die molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome tragen mit ihrer vergleichsweise sehr kurzen progressionsfreien Überlebenszeit zu einem niedrigeren Median bei. Dieser kurze Zeitraum passt zu dem aggressiven Verhalten, der auch schon beim Gesamtüberleben für diese Prognosegruppe beobachtet werden konnte.

In der Studie von Hervey-Jumper et al. von IDH-mutierten WHO-Grad 2 Gliomen waren die Progressionsrate mit 72% und die progressionsfreie Zeit mit im Median 104 Monaten (Oligodendrogliome: 140 Monate, Astrozytome: 68 Monate) deutlich länger als in unserer Studie (Hervey-Jumper *u. a.*, 2023). Bei unserer Subgruppe der IDH-mutierten WHO-Grad 2 Tumoren lag die Progressionsrate bei 61% und die progressionsfreie Zeit im Median bei 46 Monaten (Oligodendrogliome: 50 Monate, Astrozytome: 38 Monate). Der Beobachtungszeitraum bei Hervey-Jumper et al. mit 20 Jahren bedingt diese deutlich längeren Zeiten des progressionsfreien Überlebens am ehesten, da gerade Patienten mit Oligodendrogliomen teilweise sehr viele Jahre bis zu einem Progress überleben, die bei einem kürzeren Verfolgungszeitraum nicht gewertet werden, da ein Progress noch nicht aufgetreten ist. Das Verhältnis der Prognosegruppen zueinander ähnelt sich trotz der unterschiedlichen Zahlen.

Es wurden mittels uni- und multivariater Überlebenszeitanalysen Prädiktoren für einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ermittelt.

Bei der Untersuchung des Resektionsausmaßes zeigte die Gruppe der biopsierten Patienten gegenüber der Teil- und der Vollresektionsgruppe ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben. Wie auch in einer Arbeit von Rossi et al. bestätigt wird (Rossi *u. a.*, 2020), lässt sich aus unseren Daten

schlussfolgern, dass sich eine Verlängerung der Zeit bis zu einem Progress durch eine Reduktion der Tumormasse erreichen lässt.

Äquivalent zum Gesamtüberleben stellte sich die Prognosegruppe als starker prädiktiver Faktor heraus. Die Patienten mit molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliomen zeigten ein kürzeres progressionsfreies Überleben als jene mit Astrozytomen. Die wiederum hatten statistisch früher einen Progress als die Gruppe der Oligodendrogliompatienten. Baumert et al. kommen in ihrer Studie zum gleichen Ergebnis (Baumert *u. a.*, 2016). Gliome mit prognostisch kürzerem Gesamtüberleben haben bei erwarteter höherer Malignität entsprechend auch ein kürzeres progressionsfreies Überleben.

Die Schrankenstörung war in der multivariaten Analyse ebenfalls als einflusshabender Faktor auf das progressionsfreie Überleben identifiziert worden. Unsere Arbeit zeigte ein 1,64-fach (95% KI 1,07 – 2,50, p-Wert 0,0233) erhöhtes Risiko für einen Progress bei einer Schrankenstörung des Tumors, vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Zhou et al. (HR 1,49, 95% KI 1,05 – 2,1, p-Wert 0,025) (Zhou *u. a.*, 2017).

4.4. Synopsis / Schlussfolgerungen

In dieser Studie wurden 244 Patienten mit diffusen astrozytären oder oligodendroglialen WHO-Grad 2 und 3 Gliomen retrospektiv auf den Einfluss des Resektionsausmaßes und anderer Prädiktoren mittels Überlebenszeitanalysen untersucht. Dafür wurden die Tumoren vor und, falls erfolgt, nach einem resezierenden Eingriff volumetriert und das Resektionsausmaß sowie das residuelle Tumolvolumen ermittelt. Außerdem wurden die Tumoren mittels Nachbestimmung fehlender molekularer Marker in die Prognosegruppen nach der 4. revidierten WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 eingeteilt und als Subgruppen mit untersucht (Oligodendrogliom IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, Astrozytom IDH mutiert, molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom).

Es konnte in einer multivariaten Analyse eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für Oligodendrogliome gegenüber Astrozytomen und weiterführend Astrozytomen gegenüber IDH-Wildtyp-Gliomen ermittelt werden. Das bedeutet, dass eine IDH-Mutation über alle Therapiegruppen hinweg ein positiver Prognosefaktor für Gliompatienten ist.

In zukünftigen Untersuchungen wird durch die WHO-Klassifikation von 2021 die Gruppe der Astrozytome durch Umverteilung etwas kleiner, da die CDKN2A/B homozygot deletierten Astrozytome trotz fehlender hochmaligner histologischer Kriterien dem WHO-Grad 4 zugeordnet werden und aus dieser Studie fallen würden. Die IDH-Wildtyp-Gliome würden in der WHO-Klassifikation von 2021 als Glioblastom WHO-Grad 4 gelten, könnten aber nach Bestimmung des TERT-Promotor-Gens und Untersuchung von Chromosom 7 und 10 noch in unterschiedliche Prognosegruppe unterteilt werden.

Patienten, die eine Tumorresektion erhalten haben, zeigten eine bessere Prognose als die Gruppe der biopsierten Patienten. Dies konnte für alle 3 Prognosegruppen gezeigt werden. Die Tatsache, dass es meist die inoperablen Tumoren oder schwer kranke Patienten sind, die nicht resezierend operiert wurden, könnte das Ergebnis beeinflussen. Eine ethisch äußerst schwierige

prospektive Analyse könnte diesen Einflussfaktor genauer ermitteln. Die signifikante Risikoerhöhung hielt auch in der multivariaten Analyse stand, sodass nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren eine Resektion einer Biopsie für das Gesamtüberleben überlegen ist und somit angestrebt werden sollte. Bei der Tumorfunktion eloquenter Areale sollte jedoch zur Wahrung der Lebensqualität das Ausmaß der Resektion angepasst werden, um eine neurologische Verschlechterung zu vermeiden.

Die chirurgische Vollresektion zeigt eine bessere Prognose gegenüber der subtotalen Resektion und gegenüber der Teilresektion. Eine Vollresektion und eine Resektion über 95% gegenüber der jeweiligen Restkohorte sind mit einem Überlebensvorteil verbunden. Daher scheint es einen Überlebensvorteil zu bringen ein hohes Resektionsausmaß anzustreben. Diese These wird von der aktuellen Literatur unterstützt. Dort finden sich Studien von Subgruppen in denen das Resektionsausmaß ebenfalls als Prädiktor für das Gesamtüberleben herausgearbeitet wird.

Nebenbefundlich konnten in der multivariaten Analyse ein steigendes Patientenalter bei Erstdiagnose, der Karnofsky-Index bei Diagnosestellung unter 80%, die Affektion eloquenter Hirnareale und eine Schrankenstörung bei Kontrastmittelgabe als negativ prädiktive Faktoren auf das Gesamtüberleben identifiziert werden.

Unsere Daten können dem Behandler und dem Patienten bei der Erstellung einer individuellen Prognose zusätzlich zur Prognosegruppe (nach molekularen Markern) und ggf. Resektionsausmaß helfen die Vorhersagepräzision zu steigern und besser klinische Entscheidungen treffen zu können.

Beim progressionsfreien Überleben zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose der Biopsiegruppe gegenüber der Resektionsgruppe. An weiteren prädiktiven Faktoren für die progressionsfreie Zeit konnten die Prognosegruppe und die Schrankenstörung in der multivariaten Analyse ermittelt werden. Die Ergebnisse sprechen sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben für einen Vorteil einer initialen Resektion gegenüber einer Biopsie.

5. Zusammenfassung

Von allen malignen primären Hirntumoren bei Erwachsenen sind die meisten diffus wachsende Gliome astrozytären oder oligodendroglialen Ursprungs. Diese werden nach der 4. revidierten WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 nach histologischen Kriterien und, als Neuerung gegenüber dem Vorgänger von 2007, auch nach Veränderungen spezifischer molekularer Marker eingeteilt. Für die adulten astrozytären oder oligodendroglialen WHO-Grad 2 und 3 Gliome, die zwar diffus wachsen, aber als niedrigergradig eingestuft werden können, werden folgende drei Prognosegruppen definiert:

- Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert
- Astrozytom, IDH-mutiert, *ATRX*-Verlust
- Molekular definiertes IDH-Wildtyp-Gliom

Mit dem Ziel den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben bei diesen Patienten zu untersuchen, wurde retrospektiv eine Studienkohorte mit 244 erwachsenen Patienten erstellt, die zwischen 1995 und 2015 am Universitätsklinikum Tübingen behandelt worden sind. Die Patienten wurden überwiegend rein histologisch klassifiziert und leitliniengerecht therapiert. Für unsere Analysen erfolgte anschließend eine Neueinteilung in die Prognosegruppen nach der WHO-Klassifikation von 2016. Waren die molekularen Marker nicht bestimmt, wurden sie durch das Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen soweit möglich nachbestimmt.

Die Tumoren wurden prä- und postoperativ anhand von MRT-Bildern manuell volumetriert und das Resektionsausmaß sowie das residuelle Tumolvolumen bestimmt. Die Patienten, die zwar biopsiert, aber nicht resezierend operiert worden sind, wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen.

Bei der Überlebenszeitanalyse zeigte sich, dass die Prognosegruppe der Oligodendrogliome die beste Prognose hat, gefolgt von den Astrozytomen. Die

Überlebenskurven der molekular definierten IDH-Wildtyp-Gliome unterschieden sich deutlich von den anderen beiden Gruppen und zeigten die schlechteste Prognose. Über univariate Cox-Regressionsanalysen wurden mögliche prädiktive Faktoren auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht.

Neben der Prognosegruppe war auch das präoperative Tumorzvolumen ein Prädiktor. In der Subgruppenanalyse konnte dieses Ergebnis nur für die Oligodendrogliome bestätigt werden.

Die gesamte Gruppe der resezierten Patienten hat eine signifikant bessere Prognose als die Gruppe der Patienten, die nur eine Tumorbioptie erhalten haben. Innerhalb der Resektionsgruppe zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz eines längeren Gesamtüberlebens der Patienten bei Vollresektion gegenüber einer subtotalen oder Teilresektion. Es zeigte sich außerdem ein deutlicher Überlebensvorteil sowohl für die vollständig resezierte Patientengruppe als auch für jene Patienten, bei denen mehr als 95 % der Tumormasse entfernt wurden, im Vergleich zur jeweils übrigen Kohorte.

Das residuelle Tumorzvolumen konnte ebenfalls in der univariaten Analyse als Prädiktor herausgearbeitet werden.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte den Einfluss auf das Gesamtüberleben der Resektionsart (Voll- und Teilresektion im Vergleich zur Biopsie), des Patientenalters bei Erstdiagnose, des Karnofsky-Index bei Diagnosestellung, der Affektion eloquenter Hirnareale sowie des Vorliegens einer Schrankenstörung.

Die günstigere Prognose der Resektionsgruppe gegenüber der Biopsiegruppe konnte auch für das progressionsfreie Überleben gezeigt werden.

6. Literaturverzeichnis

Abedalthagafi, M. u. a. (2013) „The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas“, *Modern Pathology*, 26(11), S. 1425–1432. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.90>.

Albert, N.L. u. a. (2016) „Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas“, *Neuro-Oncology*, 18(9), S. 1199–1208. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now058>.

Almekkawi, A.K. u. a. (2020) „The Use of 5-Aminolevulinic Acid in Low-Grade Glioma Resection: A Systematic Review“, *Operative Neurosurgery*, 19(1), S. 1–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ons/opz336>.

Ballester, L.Y. u. a. (2017) „Molecular classification of adult diffuse gliomas: conflicting IDH1/IDH2, ATRX, and 1p/19q results“, *Human Pathology*, 69, S. 15–22. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.005>.

Baumert, B.G. u. a. (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), S. 1521–1532. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30313-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30313-8).

Bell, E.H. u. a. (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), S. 3407–3417. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02983>.

Brennum, J. u. a. (2015) „Primo non nocere or maximum survival in grade 2 gliomas? A medical ethical question“, *Acta Neurochirurgica*, 157(2), S. 155–164. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2304-5>.

Brodmann, K. (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

- Bu, L.-H. u. a. (2021) „Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review“, *Neurosurgical Review*, 44(4), S. 1997–2011. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01418-9>.
- Buckner, J.C. u. a. (2016) „Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma“, *New England Journal of Medicine*, 374(14), S. 1344–1355. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>.
- Cairncross, G. u. a. (2013) „Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402“, *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), S. 337–343. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2674>.
- Capper, D. u. a. (2010) „Application of Mutant IDH1 Antibody to Differentiate Diffuse Glioma From Nonneoplastic Central Nervous System Lesions and Therapy-induced Changes“, *American Journal of Surgical Pathology*, 34(8), S. 1199–1204. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e7740d>.
- Castellano, A. u. a. (2017) „Functional MRI for Surgery of Gliomas“, *Current Treatment Options in Neurology*, 19(10), S. 34. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0469-y>.
- Chaichana, K.L. u. a. (2008) „Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection“, *Journal of Neuro-Oncology*, 89(2), S. 219–224. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9609-2>.
- D’Amico, R.S. u. a. (2017) „Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge“, *World Neurosurgery*, 103, S. 538–549. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.041>.
- Darvishi, P. u. a. (2020) „Prognostic Value of Preoperative MRI Metrics for Diffuse Lower-Grade Glioma Molecular Subtypes“, *American Journal of Neuroradiology*, 41(5), S. 815–821. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6511>.

Del Bene, M. u. a. (2018) „Advanced Ultrasound Imaging in Glioma Surgery: Beyond Gray-Scale B-mode“, *Frontiers in Oncology*, 8, S. 576. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00576>.

Delev, D. u. a. (2019) „Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system“, *Journal of Neuro-Oncology*, 141(1), S. 223–233. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03030-w>.

Eigenbrod, S. u. a. (2014) „Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients“, *Acta Neurochirurgica*, 156(8), S. 1427–1440. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2073-1>.

Garton, A.L.A. u. a. (2021) „Extent of resection, molecular signature, and survival in 1p19q-codeleted gliomas“, *Journal of Neurosurgery*, 134(5), S. 1357–1367. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2020.2.JNS192767>.

Gibbons, R.J. u. a. (1995) „Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome)“, *Cell*, 80(6), S. 837–845. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90287-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90287-2).

Griffin, C.A. u. a. (2006) „Identification of der(1;19)(q10;p10) in Five Oligodendrogliomas Suggests Mechanism of Concurrent 1p and 19q Loss“, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 65(10), S. 988–994. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000235122.98052.8f>.

Ham, S.W. u. a. (2019) „TP53 gain-of-function mutation promotes inflammation in glioblastoma“, *Cell Death & Differentiation*, 26(3), S. 409–425. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0126-3>.

Harary, M. u. a. (2019) „Predictors and early survival outcomes of maximal resection in WHO grade II 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas“, *Neuro-Oncology*, S. noz168. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz168>.

Hempel, J.-M. u. a. (2018) „Contrast enhancement predicting survival in integrated molecular subtypes of diffuse glioma: an observational cohort study“,

Journal of Neuro-Oncology, 139(2), S. 373–381. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-2872-y>.

Hervey-Jumper, S.L. u. a. (2023) „Interactive Effects of Molecular, Therapeutic, and Patient Factors on Outcome of Diffuse Low-Grade Glioma“, *Journal of Clinical Oncology*, 41(11), S. 2029–2042. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1200/JCO.21.02929>.

Hervey-Jumper, S.L. und Berger, M.S. (2016) „Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma“, *Journal of Neuro-Oncology*, 130(2), S. 269–282. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2110-4>.

Hong, J.B. u. a. (2020) „Survival, Prognostic Factors, and Volumetric Analysis of Extent of Resection for Anaplastic Gliomas“, *Cancer Research and Treatment* [Preprint]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4143/crt.2020.057>.

Ikemura, M. u. a. (2016) „Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas“, *Histopathology*, 69(2), S. 260–267. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/his.12927>.

Jakola, A.S. u. a. (2017) „Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas“, *Annals of Oncology*, 28(8), S. 1942–1948. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx230>.

Jakola, A.S. u. a. (2022) „The impact of resection in IDH-mutant WHO grade 2 gliomas: a retrospective population-based parallel cohort study“, *Journal of Neurosurgery*, 137(5), S. 1321–1328. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2022.1.JNS212514>.

Kamada, K. u. a. (2009) „The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation: Clinical article“, *Journal of Neurosurgery*, 111(4), S. 785–795. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2008.9.JNS08414>.

Kim, S.S. u. a. (2009) „AWAKE CRANIOTOMY FOR BRAIN TUMORS NEAR ELOQUENT CORTEX: CORRELATION OF INTRAOPERATIVE CORTICAL MAPPING WITH NEUROLOGICAL OUTCOMES IN 309 CONSECUTIVE PATIENTS“, *Neurosurgery*, 64(5), S. 836–846. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000342405.80881.81>.

Klein, M., Duffau, H. und De Witt Hamer, P.C. (2012) „Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview“, *Journal of Neuro-Oncology*, 108(2), S. 309–318. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0811-x>.

Komori, T. (2020) „Updating the grading criteria for adult diffuse gliomas: beyond the WHO2016CNS classification“, *Brain Tumor Pathology*, 37(1), S. 1–4. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10014-020-00358-y>.

Kraywinkel, K. und Spix, C. (2019) „Epidemiologie primärer Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland“, *Der Onkologe*, 25(1), S. 5–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0501-1>.

Krivosheya, D. u. a. (2021) „Impact of Multi-modality Monitoring Using Direct Electrical Stimulation to Determine Corticospinal Tract Shift and Integrity in Tumors using the Intraoperative MRI“, *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 82(04), S. 375–380. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698383>.

Kunz, M. u. a. (2011) „Hot spots in dynamic¹⁸FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas“, *Neuro-Oncology*, 13(3), S. 307–316. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq196>.

Larjavaara, S. u. a. (2007) „Incidence of gliomas by anatomic location“, *Neuro-Oncology*, 9(3), S. 319–325. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-016>.

Linn, J., Wiesmann, M. und Brückmann, H. (2011) *Atlas klinische Neuroradiologie des Gehirns*. 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer.

Louis, D.N. u. a. (2007) „The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System“, *Acta Neuropathol*, S. 13.

Louis, D.N. u. a. (2014) „International Society of Neuropathology- Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading“, *Brain Pathology*, 24(5), S. 429–435. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/bpa.12171>.

Louis, D.N. u. a. (2016) „The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary“, *Acta Neuropathologica*, 131(6), S. 803–820. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.

Louis, D.N. u. a. (2018) „cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)“, *Acta Neuropathologica*, 135(3), S. 481–484. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1808-0>.

Louis, D.N. u. a. (2021) „The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary“, *Neuro-Oncology*, 23(8), S. 1231–1251. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.

Malzkorn, B. und Reifenberger, G. (2019) „Integrated diagnostics of diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors“, *Der Pathologe*, 40(S1), S. 9–17. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0581-8>.

Matsumae, M., Nishiyama, J. und Kuroda, K. (2022) „Intraoperative MR Imaging during Glioma Resection“, *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 21(1), S. 148–167. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0116>.

McDonald, J.M. u. a. (2005) „The prognostic impact of histology and 1p/19q status in anaplastic oligodendroglial tumors“, *Cancer*, 104(7), S. 1468–1477. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/cncr.21338>.

Müller, D.M.J. u. a. (2021) „Quantifying eloquent locations for glioblastoma surgery using resection probability maps“, *Journal of Neurosurgery*, 134(4), S. 1091–1101. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS193049>.

Muller, P.A.J. und Vousden, K.H. (2014) „Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities“, *Cancer Cell*, 25(3), S. 304–317. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.021>.

Nandakumar, P., Mansouri, A. und Das, S. (2017) „The Role of ATRX in Glioma Biology“, *Frontiers in Oncology*, 7, S. 236. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00236>.

Nestler, U. u. a. (2015) „Anatomic features of glioblastoma and their potential impact on survival“, *Acta Neurochirurgica*, 157(2), S. 179–186. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2271-x>.

Nimsky, C. u. a. (2000) „Quantification of, Visualization of, and Compensation for Brain Shift Using Intraoperative Magnetic Resonance Imaging“, *Neurosurgery*, 47(5), S. 1070–1080. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/00006123-200011000-00008>.

Ostrom, Q.T. u. a. (2014) „The epidemiology of glioma in adults: a ‚state of the science‘ review“, *Neuro-Oncology*, 16(7), S. 896–913. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>.

Ostrom, Q.T. u. a. (2022) „CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019“, *Neuro-Oncology*, 24(Supplement_5), S. v1–v95. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>.

Ostrom, Q.T., Price, M., u. a. (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), S. iv1–iv99. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>.

Ostrom, Q.T., Shoaf, M.L., u. a. (2023) „National-level overall survival patterns for molecularly-defined diffuse glioma types in the United States“, *Neuro-Oncology*, 25(4), S. 799–807. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac198>.

Patel, S.H. u. a. (2019) „Extent of Surgical Resection in Lower-Grade Gliomas: Differential Impact Based on Molecular Subtype“, *American Journal of Neuroradiology*, 40(7), S. 1149–1155. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6102>.

Pignatti, F. u. a. (2002) „Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma“, *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), S. 2076–2084. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.121>.

- Rammeloo, E. u. a. (2023) „Preoperative assessment of eloquence in neurosurgery: a systematic review“, *Journal of Neuro-Oncology*, 165(3), S. 413–430. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04509-x>.
- Reuss, D.E., Kratz, A., u. a. (2015) „Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities“, *Acta Neuropathologica*, 130(3), S. 407–417. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1454-8>.
- Reuss, D.E., Mamatjan, Y., u. a. (2015) „IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO“, *Acta Neuropathologica*, 129(6), S. 867–873. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1438-8>.
- Roelz, R. u. a. (2016) „Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma – A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy“, *Scientific Reports*, 6(1), S. 32286. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/srep32286>.
- Rossi, M. u. a. (2020) „Is supratotal resection achievable in low-grade gliomas? Feasibility, putative factors, safety, and functional outcome“, *Journal of Neurosurgery*, 132(6), S. 1692–1705. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2019.2.JNS183408>.
- Sagberg, L.M. u. a. (2019) „Brain atlas for assessing the impact of tumor location on perioperative quality of life in patients with high-grade glioma: A prospective population-based cohort study“, *NeuroImage: Clinical*, 21, S. 101658. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101658>.
- Sahm, F. u. a. (2014) „Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma“, *Acta Neuropathologica*, 128(4), S. 551–559. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1326-7>.
- Sawaya, R. u. a. (1998) „Neurosurgical Outcomes in a Modern Series of 400 Craniotomies for Treatment of Parenchymal Tumors“, *Neurosurgery*, 42(5), S.

1044–1055. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/00006123-199805000-00054>.

Schaff, L.R. und Mellinghoff, I.K. (2023) „Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review“, *JAMA*, 329(7), S. 574. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0023>.

Skardelly, M. und Tatagiba, M. (2019) „Die Rolle der Chirurgie bei Gliomen“, *Der Onkologe*, 25(1), S. 37–44. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0502-0>.

The Cancer Genome Atlas Research Network (2015) „Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas“, *New England Journal of Medicine*, 372(26), S. 2481–2498. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>.

Touat, M. u. a. (2020) „Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas“, *Nature*, 580(7804), S. 517–523. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2209-9>.

Tsugu, A. u. a. (2011) „Impact of the Combination of 5-Aminolevulinic Acid–Induced Fluorescence with Intraoperative Magnetic Resonance Imaging–Guided Surgery for Glioma“, *World Neurosurgery*, 76(1–2), S. 120–127. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.005>.

Van Den Bent, M.J. u. a. (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), S. 344–350. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>.

Van Den Bent, M.J. u. a. (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), S. 813–823. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00090-5).

Velázquez Vega, J.E. und Brat, D.J. (2018) „Incorporating Advances in Molecular Pathology Into Brain Tumor Diagnostics“, *Advances in Anatomic Pathology*, 25(3), S. 143–171. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000186>.

Vogazianou, A.P. u. a. (2010) „Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses†“, *Neuro-Oncology*, 12(7), S. 664–678. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop075>.

Von Deimling, A. u. a. (2018) „Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing“, *Seminars in Neurology*, 38(01), S. 019–023. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636430>.

Weller, M. u. a. (2021) „EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood“, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(3), S. 170–186. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.

Wen, P.Y. und Packer, R.J. (2021) „The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications“, *Neuro-Oncology*, 23(8), S. 1215–1217. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab120>.

Wick, A. u. a. (2022) „Improvement of functional outcome for patients with newly diagnosed grade 2 or 3 gliomas with co-deletion of 1p/19q – IMPROVE CODEL: the NOA-18 trial“, *BMC Cancer*, 22(1), S. 645. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09720-z>.

Wick et al., W. (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 04.03.2024). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-099l_S2k_Gliome_2021-07-verlaengert.pdf.

Wijnenga, M.M.J. u. a. (2018) „The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis“, *Neuro-Oncology*, 20(1), S. 103–112. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox176>.

Wood, M.D., Halfpenny, A.M. und Moore, S.R. (2019) „Applications of molecular neuro-oncology - a review of diffuse glioma integrated diagnosis and emerging molecular entities“, *Diagnostic Pathology*, 14(1), S. 29. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0802-8>.

Xu, L., Li, S. und Stohr, B.A. (2013) „The Role of Telomere Biology in Cancer“, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 8(1), S. 49–78. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164030>.

Xu, X. u. a. (2004) „Structures of Human Cytosolic NADP-dependent Isocitrate Dehydrogenase Reveal a Novel Self-regulatory Mechanism of Activity“, *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), S. 33946–33957. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1074/jbc.M404298200>.

Yan, H. u. a. (2009) „IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas“, *New England Journal of Medicine*, 360(8), S. 765–773. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>.

Yordanova, Y.N., Moritz-Gasser, S. und Duffau, H. (2011) „Awake surgery for WHO Grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: toward a “supratotal” resection: Clinical article“, *Journal of Neurosurgery*, 115(2), S. 232–239. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS101333>.

Zhou, H. u. a. (2017) „MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas“, *Neuro-Oncology*, 19(6), S. 862–870. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now256>.

7. Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Konzeption der Studie erfolgte durch den Doktoranden in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Marco Skardelly.

Die Datenerhebung für die Patientendatenbank, die die Studienkohorte dieser Arbeit stellt, wurde in Kooperation mit Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly und Frau Dr. med. Tatjana Harder durchgeführt.

Die Tumurvolumetrie und Analyse der MRT-Bilder auf andere bildmorphologische Faktoren, die in der Arbeit erwähnt werden, wurde durch den Doktoranden selbst durchgeführt.

Die Erfassung der Histologie, molekularen Marker und Rohdaten zur adjuvanten Therapie aus den Patientenakten erfolgte durch Frau Dr. med. Tatjana Harder. Die Nachbestimmungen der histopathologischen Marker erfolgte durch apl. Prof. Dr. med. J. Schittenhelm (Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen).

Die statistische Auswertung und Interpretation dieser Daten erfolgte durch den Doktoranden in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Marco Skardelly. Die Diskussion der Ergebnisse wurde gemeinsam mit PD Dr. med. Marco Skardelly erörtert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hannover, den

Dario Harder

8. Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Marco Skardelly. Von dem ersten Austausch, über die Datenerhebung und -auswertung bis zur Fertigstellung der Dissertationsschrift hatte ich einen Betreuer, der mich mit viel Fachkompetenz, Geduld, Herzlichkeit, Konstruktivität, Hilfsbereitschaft und viel Zeit unterstützt und diese Studie möglich gemacht hat.

Mein Dank gilt außerdem meiner Ehefrau Dr. med. Tatjana Harder, die mir immer den Rücken freigehalten, mich motiviert und auf allen Ebenen stets unterstützt hat, was wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrug. Ohne diesen Einsatz wären die intensiven Arbeitsphasen an dieser Studie nicht möglich gewesen. Außerdem gilt ihr mein Dank für die wunderbare Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe, was zusätzlich auch fachlich eine große Bereicherung war.

Meinen Eltern danke ich sehr für die vielen Unterstützungsangebote, das große Interesse, die steten Ermutigungen und die wertvolle Korrekturlesung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei apl. Prof. Dr. med. Jens Schittenhelm und den Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Neuropathologie, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.