

Aus der Klinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie
der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. Ch. Rube

**Vergleich einer simultanen Radiochemotherapie mit einer alleinigen Radiatio
bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom unter besonderer
Berücksichtigung der Toxizität von Temozolomid.**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2010

Vorgelegt von
Christian Berdel
geboren am 14.11.1979 in Kaiserslautern

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
Summary	4
2. Einleitung	6
3. Zielsetzung	11
4. Material und Methoden	
4.1 Patientenkollektiv	12
4.2 Bestrahlung	16
4.3 Chemotherapie	18
4.4 Zusätzliche Behandlung	18
4.5 Statistische Auswertung	19
5. Ergebnisse	
5.1.Überleben	20
5.2.Tumorverlauf	21
5.3.Bestrahlung	23
5.4.Temozolomideinnahme	24
5.5.Laborwertauswertung	27
5.5.1. Blutbild	26
5.5.2. Einzelfalldarstellungen	29
5.5.3. Leberwerte	31
5.6.Zusätzliche Behandlung	31
6. Diskussion	
6.1.Krankheitsverlauf	33
6.2.Toxizität von Temozolomid	37
6.3.Studienlimitationen	41
6.4.Ausblick	42
7. Zusammenfassung	43
8. Literaturverzeichnis	44
9. Danksagung	49

1. Zusammenfassung

Einleitung:

Glioblastome sind die häufigsten malignen hirneigenen Tumore. Ihre Prognose ist trotz zahlreicher Therapieverbesserungen in den letzten Jahrzehnten immer noch ungünstig. Eine Heilung ist bislang nicht möglich. Die derzeitige Standardtherapie ist die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) mit einer Gesamtreferenzdosis von 60 Gy bei einer 5x/Woche applizierten Einzeldosis von 2 Gy mit simultaner täglichen Chemotherapie mit Temozolomid (75mg/m² KOF), die einer multizentrischen Phase III Studie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben gegenüber einer alleinigen Radiatio (RT) bis 60 Gy gezeigt hat (41).

Zielsetzung:

In dieser retrospektiven Auswertung wurden die Überlebenszeiten und das progressionsfreie Überleben von 147 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom miteinander verglichen. Außerdem wird das Toxizitätsprofil von Temozolomid während simultaner Radiatio näher analysiert.

Material und Methoden:

101 Patienten erhielten eine ausschließliche Radiatio mit einer Gesamtreferenzdosis von 60 Gy. 46 Patienten wurden mit 60 Gy Gesamtreferenzdosis und 75mg/m² KOF / Tag Temozolomid kombiniert behandelt. Die Kollektive zeigten keine signifikanten Unterschiede in Alter, Karnofsky-Index oder Geschlecht. Zur Beurteilung der Hämatotoxizität und Hepatotoxizität wurden die regelmäßig durchgeführten Laborkontrollen bei den kombiniert behandelten Patienten ausgewertet.

Ergebnisse:

Das mediane Überleben betrug 13,6 Monate im Kollektiv der 46 kombiniert behandelten Patienten gegenüber 8,9 Monate bei den 101 ausschließlich bestrahlten Patienten. Dieser signifikante Unterschied ($p=0,01$) nivelliert sich, wenn man die operierten Patienten, die bei den kombiniert behandelten Patienten einen wesentlich höheren Anteil (44 von 46) haben,

als bei den alleinig bestrahlten (43 von 101), separat von den lediglich biopsierten Patienten betrachtet. Ein Trend bleibt jedoch bestehen. Das progressionsfreie Überleben ist in der Gruppe der Patienten mit Radiochemotherapie kürzer ($p=0,51$), wobei eine Ursache hierfür auch gehäufte bildgebende Kontrollen im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie sein könnten, so dass Rezidive früher erkannt werden. Die Strahlentherapie wurde bei 80% (RT) beziehungsweise 89% (RCT) der Patienten vollständig durchgeführt. Die Chemotherapie wurde bei 43,5% der Patienten vorzeitig abgebrochen. Hierfür war in 50% der Fälle eine Myelotoxizität ursächlich. Bei den übrigen Patienten war ein starker Anstieg der Leberenzyme oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustands der Grund. Ein Patient verstarb während der Therapie an einer Pneumonie. Die Myelotoxizität war bei den meisten Patienten eine Grad III bis IV nach den Common Toxicity Criteria (CTC) 3.0 Thrombopenie beziehungsweise Leukopenie. Im Mittel hielt die Thrombopenie 64 Tage an und die Leukopenie 20 Tage. Zwei Patienten hatten prolongierte Aplasien, die sich bis zum Tod der Patienten nicht wieder normalisierten. Bei zwei Patienten kam es zu einem Anstieg der Leberenzyme, in deren Konsequenz es zum Abbruch der Temozolomid - Therapie kam. Bei einem Patient, der in sich in der Ausheilungsphase einer Hepatitis B befand, kam es bis zu einem Grad IV Anstieg nach CTC 3.0 der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Die Leberwerte normalisierten sich nach Absetzen des Temozolomids wieder.

Schlussfolgerung:

Es sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig, um einen frühzeitigen Abfall der Blutkörperchen und einen Anstieg der Leberenzyme zu erkennen. Die Temodal[®] -Therapie ist rechtzeitig zu pausieren oder abzusetzen, um prolongierte Aplasien mit einem hohen Letalitätsrisiko zu vermeiden. Um die Prognose für Glioblastompatienten zu verbessern, sind weitere Studien notwendig, die unter anderem auch den Methylierungsstatus der MGMT (O^6 -Methylguanin-DNA-Methyltransferase) eines DNA-Reparaturenzyms, welches die Wirksamkeit des Temozolomids beeinflusst, berücksichtigen und andere Chemotherapeutika testen, notwendig.

1. Summary

Title:

Comparison between chemoradiotherapy and exclusive radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma, with special observance to the toxicity of Temozolomide.

Introduction:

Glioblastoma are the most common malign brain tumors. Despite numerous therapy improvements over the past decades, the prognosis is still poor. Healing is still impossible. The current standard therapy consists of combined radio-chemotherapy (RCT) with a total dose of 60 Gy with a single dose of 2 Gy applied five times a week combined with simultaneous daily chemotherapy with Temozolomide (75mg/qm). In a multicentre phase III study this method has proven a significant advantage in overall survival and progression free survival compared to the radiation (RT) until 60 Gy (41).

Purpose:

This retrospective analysis compares these two therapy options with 147 patients with the initial diagnosis glioblastoma. In addition the toxicity profile of Temozolomide during simultaneous radiotherapy is under examination.

Materials and Method:

101 patients were only irradiated with a total dose of 60 Gy. 46 patients got a combined therapy with radiotherapy to 60 Gy and simultaneous chemotherapy with Temozolomide (75mg/qm /day). The collectives showed no significant differences in age, gender and Karnofsky-index. Regular laboratory tests were made to find hematotoxic and hepatotoxic large scale changes at the patients with combined therapy

Summary

Results:

We observed an average survival of 13.6 months within the group of 46 patients with combined therapy versus 8.9 months at the 101 irradiated only patients. This significant difference ($p=0,01$) evens out if we compare the patients who had undergone surgery (having within the group of the combined treated patients a considerably higher proportion – 44 of 46 – than at the irradiated only – 43 of 101) with the patients who had only undergone biopsy. A trend still persists. The progression free survival was shorter for the patients treated with a combined therapy ($p=0,51$). One reason for this irregularity might be the more regular MRI and CT controls for patients with an adjuvant chemotherapy, so recurrences were earlier diagnosed. We were able to complete the radiotherapy in 80% (RT) respectively 89% (RCT) of the patients. The chemotherapy was interrupted in 43.5% of the cases. Myelotoxicity was responsible for 50% of the interruptions. Other reasons were a bad general condition or risen liver enzymes. One patient died because of pneumonia during therapy. The myelotoxicity was in the most cases a thrombopenia or a leucopenia degree III or IV in the common toxicity criteria (CTC 3.0). The thrombopenia lasted for an average of 64 days and the leucopenia 20 days. Two patients had prolonged aplasia, which never normalized until death occurred. The Patients had an increase of the liver enzymes during therapy with Temozolomide, thus the therapy was interrupted. One patient, who was during the cure period of a b-hepatitis, had an increase up to a degree IV (CTC 3.0) of the alanine and aspartate transaminase. The values normalized after stopping the Temozolomide therapy.

Conclusion:

Continuous controls of the laboratory values are necessary to diagnose a decrease of the blood bodies and an increase of the liver enzymes, to suspend or increase the Temozolomide therapy and prevent prolonged aplasias with an high lethality risk. To advance the prognosis for patients with glioblastoma more studies are required, which on the one hand should consider the methylation of the MGMT (O^6 -methylguanine–DNA methyltransferase) a DNA-enzyme, which has a wide influence on the impact of Temozolomide and new chemotherapies on the other.

2. Einleitung

Glioblastome sind die häufigste cerebrale maligne Tumorerkrankung. Die jährliche Inzidenz für das Auftreten eines Glioblastoms lag 2004-2006 beispielsweise in der amerikanischen Bevölkerung bei 3,17 pro 100,000 Einwohner (55). Ihre Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 41 Wochen nach Diagnosestellung für alle Patienten zusammengefasst sehr ungünstig (20). Eine effektive Therapie umfasst eine multidisziplinäre Diagnostik und Therapie, um bestmögliche Verläufe zu erreichen. Eine Heilung ist bislang nicht möglich.

Die Bestrahlung von Glioblastomen wird seit den 30iger Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführt. Die optimale Bestrahlungsdosis blieb lange ungeklärt, bis Walter et al. nachweisen konnten, dass das mediane Überleben bei Patienten mit malignen Gliomen 42 Wochen betrug, sofern sie mit 6000 rad (das entspricht nach der heutigen Maßeinheit circa 60 Gy) bestrahlt wurden. Im Vergleich hierzu war das mediane Überleben nur 28 Wochen bei einer GRD von 5000 rad (~50 Gy) beziehungsweise 18 Wochen bei Patienten, die keine Bestrahlung erhielten (46). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die prospektive Studie von Salazar et al., bei der 100 Patienten mit malignen Gliomen sogar Bestrahlungsdosen bis 8000 rad appliziert wurden, jedoch Patienten mit mehr als 6000 rad keinen weiteren Nutzen von dieser Hochdosis Therapie hatten (34).

Damals war die Bestrahlung noch eine Ganzschädelbestrahlung, teilweise mit einer Boostbestrahlung auf die Tumorlokalisierung. Durch die Einführung der Computertomografie als diagnostische Untersuchungsmethode wiesen sowohl Hochberg et al. (13) als auch Kent et al. (47) anhand von retrospektiven CT-Auswertungen nach, dass ein Rezidiv zu 80%-90% im Bereich der primären Lokalisation mit einem Umkreis von zwei Zentimetern liegt. Diese Ergebnisse führten dazu, dass man überlegte, ob von der Ganzhirnbestrahlung auch aus Toxizitätsgründen abgewichen werden könne, zugunsten einer begrenzten Teilhirnbestrahlung. Eine prospektive Studie aus dem Jahr 1989 zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben, Rezidivrisiko und Nebenwirkungen zwischen einer ausschließlich lokalen Bestrahlung der Tumorlokalisierung und einer Bestrahlung des ganzen Schädels gab (16). Vick et al. zeigten ebenfalls anhand einer

Einleitung

Patientenkohorte von 100 Patienten die geringere Toxizität bei gleicher Effektivität für eine lokale Radiatio (43). Eine weitere Verbesserung der Zielvolumendefinition wurde durch die Fusion von MRT-Aufnahme mit der Computertomografie im Rahmen der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erreicht (42).

Bezüglich der Einzelreferenzdosis von 2 Gy, die 5x wöchentlich appliziert wird, stellten Nieder et al. anhand einer Datenbankanalyse dar, dass eine Modifizierung der Fraktionierung bei einer alleinigen Bestrahlung zwar zu einer Verkürzung der Behandlungszeit führen kann, sich daraus aber kein signifikanter Überlebensvorteil ergibt (27).

Der Nutzen durch eine kombinierte Behandlung von Glioblastomen mit einer Radiochemotherapie wurde unter anderem durch eine große Phase III Studie mit 626 Patienten der RTOG (= Radiotherapy Oncology Group) und ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) untersucht. Insgesamt vier Behandlungsarme wurden miteinander verglichen. Eine alleinige postoperative Radiatio mit 60 Gy, eine Radiatio mit 60 Gy und einem Boost von 10 Gy, die adjuvante Radiochemotherapie mit 60 Gy + Carmustine (BCNU) und die Radiochemotherapie mit ebenfalls 60 Gy Gesamtreferenzdosis und einer simultanen Gabe von Semustine und Dacarbazine. Es wurde ein signifikanter Anstieg des Gesamtüberlebens und ein Anstieg der 2-Jahres-Überlebensrate (8% auf 23%) für 40-60-jährige Patienten im Therapiearm 60 Gy Radiotherapie kombiniert mit BCNU gezeigt. Wurden jedoch alle Patienten miteinander verglichen, gab es keinen signifikanten Unterschied mehr im Hinblick auf das Gesamtüberleben (6). In den kommenden Jahren wurden weitere Chemotherapeutika mit der Bestrahlung kombiniert, unter anderem Procarbazine, CCNU (Semustine), DBD (Dibromodulcitol), und PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine), jedoch waren die Ergebnisse für Glioblastome im Gegensatz zu anaplastischen Gliomen nicht signifikant besser (10).

Stattdessen zeichnete sich immer mehr ab, dass es auch andere prognostisch relevante Faktoren neben der Therapie für ein verlängertes Überleben bei Glioblastom-Patienten gibt. Diese sind unter anderem das Alter, der Karnofsky-Index und der Umfang der primären Tumorsektion (18,21).

Einleitung

Temozolomid (Temodal[®]):

Temozolomid wurde erstmals Anfang der 90iger Jahre therapeutisch eingesetzt. Es war eine Weiterentwicklung von Mitozolomid, einem alkylierenden Chemotherapeutikum, welches aufgrund seiner unvorhersehbaren und schweren Myelosuppression nie über den Einsatz in Phase II Studien hinaus kam. In Temozolomid wurde die Chlorethyl-Gruppe am Mitozolomid durch eine Methyl-Gruppe (*Abbildung 1*) ersetzt und konnte erstmals in einer britischen Phase I Studie eine antitumoröse Wirkung bei Patienten mit inoperablen Gliomen und Patienten mit Melanomen und Lymphomen aufweisen (49).

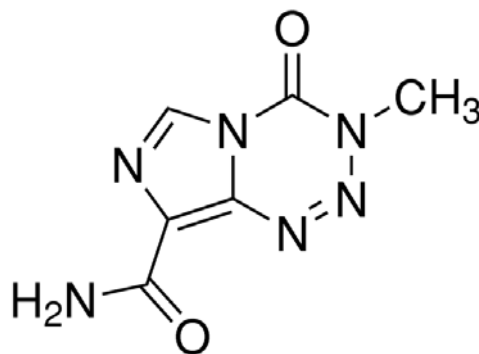


Abbildung 1: Strukturformel Temozolomid (entnommen aus [24])

Temozolomid ist ein sehr stabiles Molekül, welches auch gegen die Magensäure resistent ist, so dass es auch aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit in Kapselform verabreicht werden kann. Temozolomid kann aufgrund seiner geringen Molekülgröße in hohem Maße die Blut-Hirn-Schranke passieren. Der Wirkmechanismus basiert auf einer Methylierung der DNA an der Guanin-Base, die bei fehlender Reparaturmöglichkeit durch Enzyme zu einem Doppelstrangbruch und damit zur Zellapoptose führt. Die empfohlene Dosierung betrug zunächst 200mg/m² für 5 Tage im 4-Wochen-Zyklus (25).

Es wurden zahlreiche Phase-II Studien mit Temozolomid durchgeführt, unter anderem bei metastasiertem malignem Melanom mit einem signifikanten medianen Überlebensvorteil (14,5 vs. 5,5 Monate) (3). Aufgrund der schlechten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und damit limitierten Wirkung anderer Chemotherapeutika, wurden auch früh Studien zur Wirkung bei primären Hirntumoren durchgeführt. (24,28). Um die hohe zeitabhängige Wirkung auszunutzen wurde von Brock et al. vorgeschlagen, Temozolomid in einer

Einleitung

6-7 wöchigen Therapie mit einer täglichen Einzeldosis von $75\text{mg}/\text{m}^2$ zu verabreichen, um pro Zeiteinheit die höchstmögliche Temozolomidmenge applizieren zu können (5).

2002 erbrachte eine Phase II Studie bei 64 Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten (95% Konfidenzintervall 11-21 Monate) und eine 2-Jahres Überlebensrate von 31% (95% KI 19-44%) bei günstigem Nebenwirkungsprofil durch eine kombinierte Radiochemotherapie mit 30×2 Gy Radiatio und kontinuierlicher simultaner Temodal[®]-Therapie ($75\text{mg}/\text{m}^2$ KOF), sowie anschließender alleiniger Temodal[®]-Therapie (38)

Den Durchbruch für die kombinierten Radiochemotherapie erzielte eine randomisierte Multicenter Phase III Studie aus dem Jahre 2005 von Stupp et al. (41). Durch eine Kombination aus 30 Bestrahlungen (ERD 2 Gy) und einer simultanen Chemotherapie mit Temozolomid ($75\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche) und einer anschließenden alleinigen Chemotherapie mit Temozolomid $150\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF für 6 Zyklen, verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben von 12,1 auf 14,6 Monate und das 2-Jahres Überleben von 10,4% auf 26,1%, jeweils im Vergleich zu einem Kollektiv mit alleiniger Radiatio.

Trotz weiterer Versuche, die Dosierung Temozolomids, z.B. auf $50\text{mg}/\text{m}^2$ simultan zur Radiatio (9) zu verändern, ist diese Therapie derzeit die Standardtherapie bei neu diagnostizierten Glioblastomen, alternative Konzepte konnten bislang noch kein besseres Dosisregime bei hoher antitumoröser Wirkung und gleichzeitig niedriger Toxizität finden (48).

Das Toxizitätsprofil von Temozolomid umfasst unter anderem ein Fatigue-Syndrom, welches häufig auftritt und als dosislimitierenden Faktor eine Myelosuppression. So trat eine Thrombozytopenie und eine Neutropenie Grad III und IV nach CTC 2.0 (50) in der Phase III Studie von Stupp et al. bei 7% der Patienten auf. Außerdem wurden bei einzelnen Patienten cerebrale Blutungen, opportunistische Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen dokumentiert (41). Zahlreiche andere Autoren beschrieben in Einzelfallbeschreibungen prolongierte Panzytopenien und auch isolierte Thrombopenien bei der Kombination aus niedrig dosiertem ($75\text{mg}/\text{m}^2$) Temozolomid und einer Radiatio (15,23,35). In Einzelfällen wurden auch Leberschädigungen durch die Einnahme von Temozolomid berichtet. (7)

Einleitung

Trotz allem ist die adjuvante Radiochemotherapie mit 60 Gy Gesamtreferenzdosis und einer simultanen Chemotherapie mit Temozolomid (75 mg/m² KOF) und anschließender Fortführung der alleinigen Chemotherapie der derzeitige Goldstandard in der Therapie des Glioblastom Grad IV nach zuvor durchgeführter größtmöglicher Tumorresektion.

3. Zielsetzung

In einer retrospektiven Datenauswertung soll anhand eines Patientenkollektivs von 147 Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom, die an der Universitätsklinik Homburg in den Jahren 2000 bis 2007 behandelt wurden, ein Vergleich zwischen einer alleinigen Radiatio und einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid in Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erfolgen. Außerdem wird versucht durch Subgruppenanalysen mögliche Einflussfaktoren für das OS (overall survival) und das PFS (progression free survival = progressionsfreie Überleben) zu identifizieren und diese mit bekannten prognostischen Faktoren der aktuellen Literatur zu vergleichen.

In einem zweiten Schritt wird das Toxizitätsprofil von Temozolomid in Kombination mit einer Bestrahlung näher betrachtet. Einnahmemodalitäten, sowie Ursachen für einen Therapieabbruch und das Nebenwirkungsprofil sollen übersichtlich und in Einzelfallbeispielen dargestellt werden und anschließend in einer Literaturrecherche mit anderen Studien in Gegenüberstellung gebracht werden.

Zum Abschluss soll noch ein Ausblick auf die Weiterentwicklung der immer noch sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten des häufigsten hirneigenen Tumors gegeben werden.

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten 147 Patienten mit einem histologisch gesicherten Glioblastom WHO „Grad“ IV retrospektiv ausgewertet. 46 Patienten erhielten hiervon eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid und 101 Patienten erhielten ausschließlich eine Radiatio.

Der Behandlungszeitraum war von 01.07.2000 bis zum 31.12.2007 (7,5 Jahre), der Nachbeobachtungszeitraum reichte bis 31.12.2009. (max. 9,5 Jahre).

Sowohl bei der Geschlechterverteilung als auch beim Alter gab es keine signifikanten Unterschiede.

Der Karnofsky-Index war in der Kohorte der kombiniert behandelten Patienten signifikant höher. ($p < 0,01$) (Tabelle1).

Alter	N	Min	Max	Median	
Kombinierte RCT	46	33,2	73,0	58,6	p= 0,617
Alleinige Radiatio	101	17,2	80,3	59,6	
Geschlecht		Männlich	%	Weiblich	%
Kombinierte RCT	46	26	56,52	20	43,48
Alleinige Radiatio	101	59	58,42	42	41,58
Karnofsky-Index					
Kombinierte RCT	46	60	100	81	p < 0,01
Alleinige Radiatio	99	20	100	69	

Tabelle 1: sozioökonomische Daten

Bei Diagnosestellung lag bei 46 (100%) Patienten in der kombinierten Behandlungsgruppe die Erstdiagnose eines Glioblastom vor, in der anderen Gruppe waren es 95 (92%) der Patienten. Bei fünf (8%) Patienten lag bereits ein Zweittumor beziehungsweise ein Upgrading vor.

Die Tumorlokalisation war in beiden Kollektiven recht ähnlich. Bei dem Patientenkollektiv mit ausschließlicher Radiatio gab es allerdings wesentlich mehr Patienten mit dem Nachweis eines multifokalen Tumorgeschehens (1 vs. 11 Patienten) und mehr Patienten hatten zentral gelegene Tumoren (2 vs. 26 Patienten). Genaue Tumorlokalisationen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Lokalisation		Alleinige Radiatio (N= 101)		kombinierte Radiochemotherapie (N = 46)	
		abs.	%	abs.	%
Frontal	rechts	8	7,9	6	13,0
	links	7	6,9	4	8,7
Temporal	rechts	11	10,9	15	32,6
	links	14	13,9	11	23,9
Parietal	rechts	8	7,9	2	4,4
	links	6	5,9	3	6,5
Okzipital	rechts	4	4	3	6,5
	links	4	4	0	0
mehrere Lappen	rechts	8	7,9	0	0
	links	4	3,9	0	0
Kleinhirn		3	3	0	0
Suprasellär		1	1	0	0
Stammganglien		6	5,9	1	2,2
Multifokal		11	10,9	1	2,2
Zentral		5	5	0	0
Marklager	rechts	0	0	0	0
	links	1	1	0	0
Gesamt	rechts	39	38,6	26	56,5
	links	36	35,6	18	39,1
	zentral	26	25,7	2	4,4

Tabelle 2: Tumorlokalisation

Die Größe des Tumors wurde anhand seiner größten axialen Ausdehnung in einer Schnittbilddiagnostik bestimmt. Im Mittel betrug die Ausdehnung 4,3 cm x 3,2 cm in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Strahlenbehandlung und 4,4 cm x 3,2 cm in der

Material und Methoden

kombiniert behandelten Gruppe. Für beide Durchmesser lag kein signifikanter Unterschied vor. (Tabelle 3)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	
Durchmesser 1					
Kombinierte RCT	41	1,5cm	8cm	4,3cm	p= 0,656
Alleinige Radiatio	90	0,7cm	12 cm	4,4 cm	
Durchmesser 2					
Kombinierte RCT	39	0,5 cm	5,0 cm	3,2 cm	P=0,985
Alleinige Radiatio	53	0,5 cm	5,2 cm	3,2 cm	

Tabelle 3: Tumorgröße

Tabelle 4 zeigt die Ausdehnung des Ödems um das Glioblastom bei Diagnosestellung. Es lagen von allen 47 Patienten im kombiniert behandelten Therapiearm Angaben zum Ödem vor, erhoben aus einer T2-gewichteten MRT-Sequenz. Der überwiegende Teil der Patienten (72,7%) hatte ein Ödem, welches mindestens ein Zentimeter groß war und sich maximal auf die halbe Hemisphäre erstreckte. Bei 25% der Patienten lag kein beziehungsweise ein Ödem kleiner als ein Zentimeter vor. Ein Patient (2,3%) hatte ein sich über die ganze Hemisphäre ausgedehntes Ödem. Ähnliche prozentuale Verteilungen gab es auch bei den ausschließlich bestrahlten Patienten. Hier hatten 68,9% Prozent der Patienten ein zwischen ein Zentimeter und der halben Hemisphäre großen Tumorödem. 29,9% der Patienten hatten nur ein kleines (kleiner ein Zentimeter) oder gar kein Ödem und ein Patient (1,2%) hatte ein großes, die gesamte Hemisphäre umfassendes Ödem. Zu 14 Patienten lagen in diesem Behandlungsarm keine Angaben zum Ödem vor. Es lag kein signifikanter Unterschied in der Ödemausdehnung in beiden Kollektiven vor (p=0,54).

Ödem	keins		bis 1 cm		über 1cm		halbe Hemisphäre		ganze Hemisphäre	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
nur Radiatio N = 87/101	5	5,8	21	24,1	45	51,7	15	17,2	1	1,2
RCT N = 46	5	10,9	6	13,0	18	32,6	18	39,1	2	4,4

Tabelle 4: Ödemverteilung

Material und Methoden

Die histologische Sicherung des Glioblastoms erfolgte auf verschiedene Arten. Anzustreben war eine komplette Resektion des sichtbaren Befundes, was bei sechs Patienten (5,9%) in der alleinigen Radiatio-Gruppe und bei 27 Patienten (58,7%) in der kombiniert behandelten Gruppe gelang. Eine subtotale Resektion war bei 22 (21,8 %) ausschließlich bestrahlten Patienten beziehungsweise bei fünf Patienten (10,9%) mit kombinierter Radiochemotherapie möglich. War dies aufgrund der Tumorlokalisation nicht möglich, so erfolgte eine Teilresektion (17 Patienten = 16,8 % Radiatio vs. zwölf Patienten = 26,1% kombinierte Radiochemotherapie). Bei 56 Patienten (55,5%) mit Radiatio und zwei Patienten (4,4%) mit kombinierter Radiochemotherapie wurde die Diagnose durch die Neurochirurgen lediglich mittels einer stereotaktischen Biopsie gesichert (*Tabelle 5*).

Betrachtet man separat die Patienten die eine Teilresektion bis hin zu einer kompletten Resektion erhielten, so lag hier ein signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den beiden Kollektiven vor. Bei den kombiniert behandelten Patienten erfolgte überwiegend eine komplette Resektion beziehungsweise eine subtotale Resektion. Dieser Anteil war im anderen Kollektiv geringer. Hier gilt anzumerken, dass der Ausdruck „komplette Resektion“ sich auf die postoperative MRT-Kontrolle mit fehlendem Kontrastmittelenhancement in der Umgebung der OP-Höhle bezieht und bei Glioblastomen beziehungsweise Gliomen aufgrund des Wachstumsmusters chirurgisch nicht von einer Komplet- oder in sano Resektion sprechen kann (8).

Vorbehandlung	Alleinige Radiatio (N= 101)			kombinierte Radiochemotherapie (N = 46)		
	abs.	%		abs.	%	
Teilresektion	17	16,8	44,5 %	12	26,1	95,6 %
Subtotale Resektion	22	21,8		5	10,9	
Komplette Resektion	6	5,9		27	58,7	
nur Biopsie	56	55,5	55,5 %	2	4,4	4,4 %

Tabelle 5: Resektionsart

4.2 Bestrahlung:

Die Radiatio der (teil-) resezierten oder biopsierten Tumorregion erfolgte nach CT und MRT basierter Bestrahlungsplanung. Hierzu wurde der Bilddatensatz einer Computertomografie in einer thermoplastischen Fixierungsmaske (*Abbildung 3*) mit einem MPRage-Sequenz und einer T2-Sequenz eines MRT fusioniert (*Abbildung 2*).

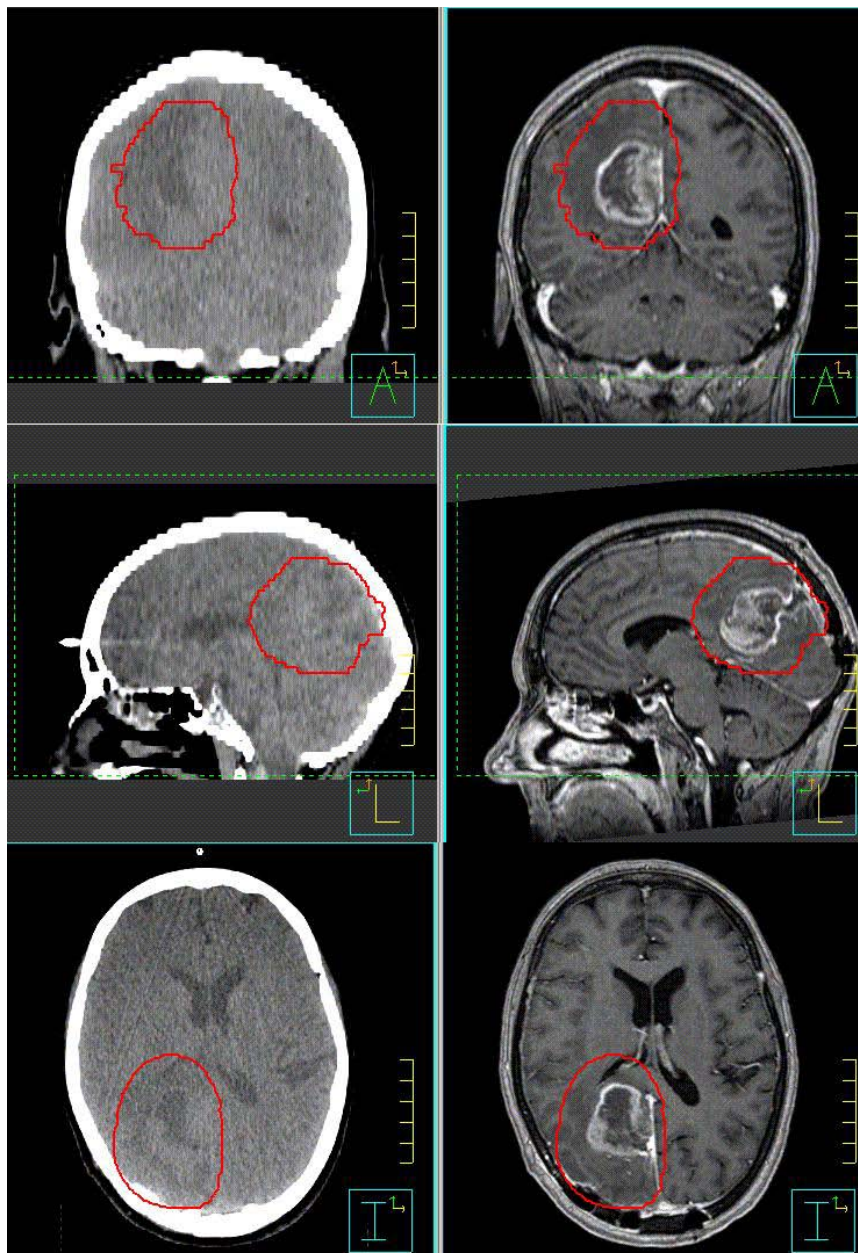


Abbildung 2: Beispiel für die Fusion eines CT und MRT Bilddatensatzes

Material und Methoden

Das Zielvolumen umfasste das Tumorbett beziehungsweise Resttumorgewebe mit entsprechendem Sicherheitssaum unter Berücksichtigung der Toleranzdosen der umliegenden Risikoorgane (z.B. Hirnstamm, Chiasma opticum, Sehnerven, Linsen und Innenohren). Die geplante Gesamtreferenzdosis betrug 60 Gy, wobei die tägliche Einzelreferenzdosis von 2 Gy an fünf Werktagen pro Woche appliziert wurde. Im Falle von Feiertagen beziehungsweise Linearbeschleunigerausfällen erfolgten entsprechende Dosiskompensationen. Alle Patienten wurden nach vorheriger Bestrahlungssimulation mit Photonen der Grenzenergie 6 MV bestrahlt. Abhängig vom Allgemeinzustand wurde die Therapie pausiert oder auch vorzeitig abgebrochen.

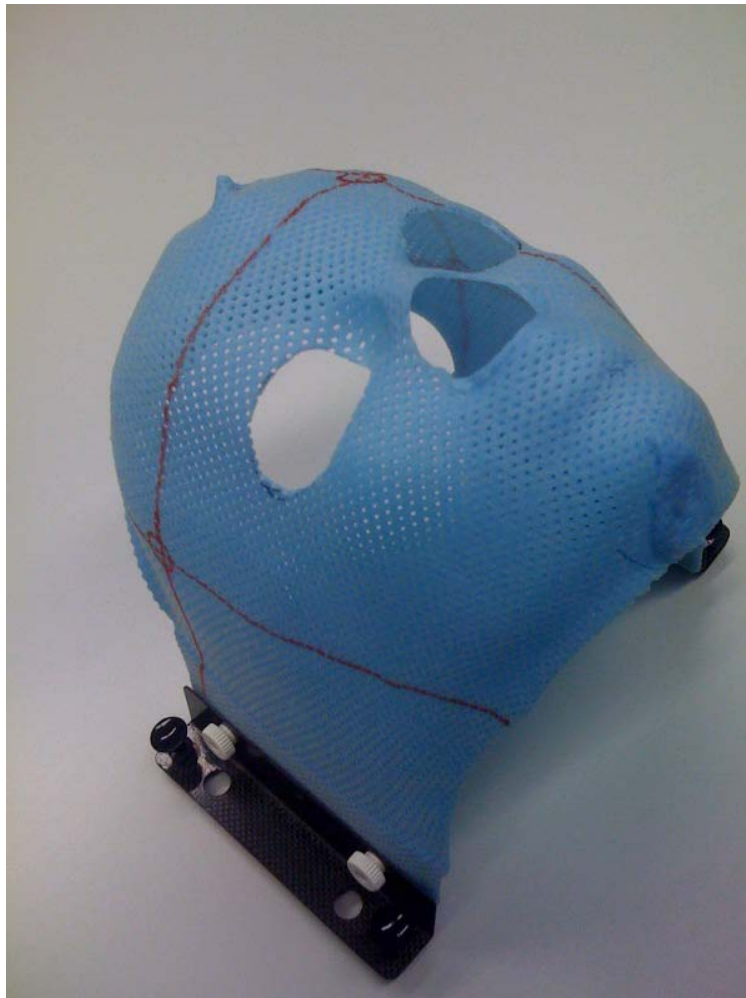


Abbildung 3: Thermoplastische Fixierungsmaske

4.3 Chemotherapie

Die Patienten im Kollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie erhielten simultan zur Radiatio Temozolomid (Temodal[®]-Hartkapseln). Die tägliche Einnahmemenge betrug 75mg/m² Körperoberfläche, sieben Tage die Woche während der gesamten Zeit der Radiatio. Die Kapselanzahl richtete sich nach der einzunehmenden Gesamtmenge, denn es gibt Temodal[®]-Kapseln in der Wirkmenge 5 mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg und 250mg. Die Einnahme erfolgte gemäß der Fachinformationen in nüchternem Zustand, unzerkaut mit einem Glas Wasser. Es erfolgten wöchentliche Laborkontrollen, die sowohl die Leberwerte GOT, GPT und γ -GT als auch ein Blutbild oder Differentialblutbild (u.a. Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten) umfasst. Die Therapie wurde der Fachinformation folgend nur bei Patienten mit Thrombozytenwerten $\geq 100 \times 10^9/l$ und einer absoluten Zahl an neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ begonnen und pausiert beziehungsweise abgebrochen, sofern diese Werte im Rahmen der wöchentlichen Laborkontrollen unterschritten wurden. Der Therapiebeginn erfolgte zum Ausschluss einer Unverträglichkeit zunächst unter stationären Bedingungen. Eine Prophylaxe vor einer Pneumocystis carinii-Pneumonie wurde mit Sulfamethoxazol + Trimetoprim (Cotrim forte[®]) durchgeführt. Als Supportivmaßnahmen wurden bei längerfristigen Panzytopenien Thrombozytenkonzentrate (bei Werten unterhalb von $15 \times 10^9/l$), Erythrozytenkonzentrate (bei Hämoglobinwerten unter 9 g/dl oder ausgeprägtem Fatigue-Syndrom) transfundiert und die Gabe von Filgrastim (Neupogen[®]) bei Leukozytenwerten unter $1,0 \times 10^9/l$ veranlasst.

4.4 Verlaufskontrollen

Nach Ende der Therapie wurden bei allen Patienten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt, einerseits in unserer Abteilung, andererseits bei den Kollegen der Neurochirurgie. Die erste strahlentherapeutische Nachsorgeuntersuchung erfolgte sechs Wochen nach Ende der Behandlung, die weiteren Nachsorgen erfolgten in halbjährlichen Abständen. Bildgebende Kontrollen erfolgten unregelmäßig, aber insbesondere bei Auftreten einer erneuten Beschwerdesymptomatik. Zur Erfassung des Todeszeitpunkts wurden Todesanzeigen, Auskünfte von Angehörigen oder den zuständigen Einwohnermeldeämtern herangezogen.

4.5 Statistische Auswertung

Für die Dateneingabe und Auswertung wurde das Programm „Medlog for Windows[®]“ der Firma Parox GmbH verwendet.

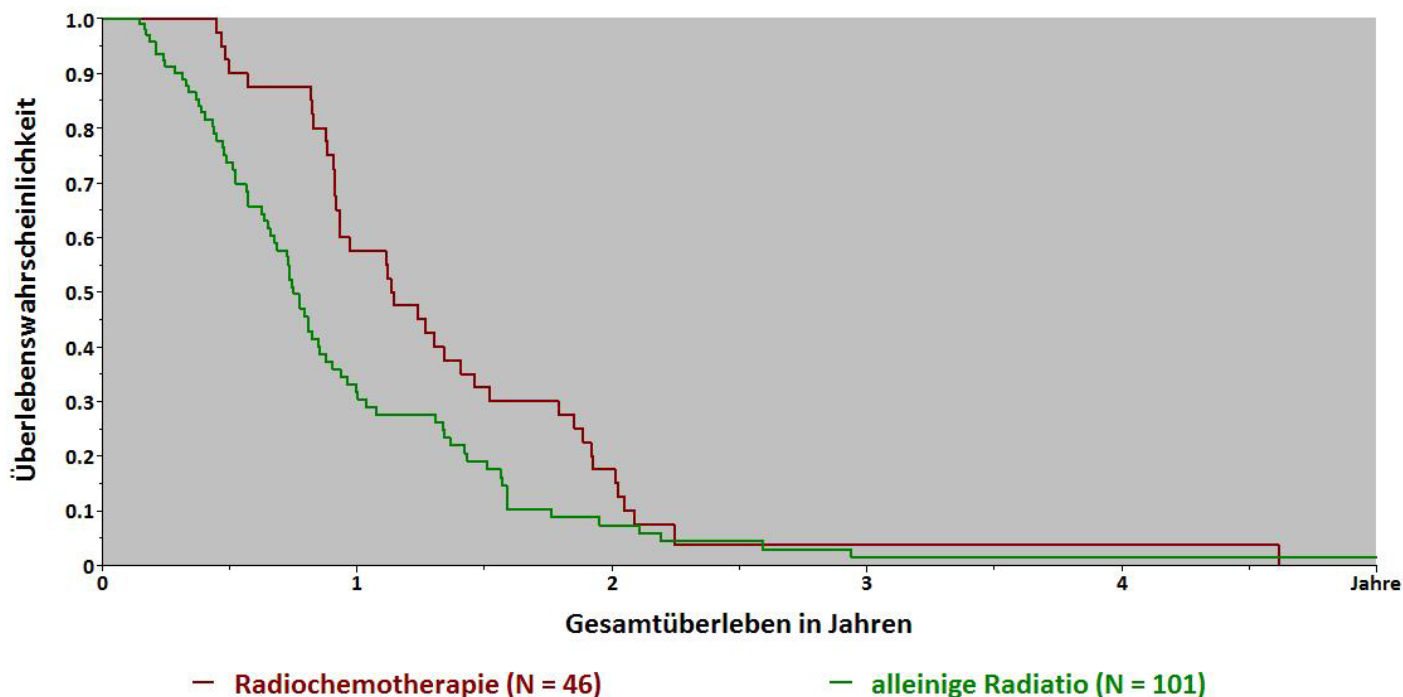
Zur statistischen Auswertung wurden folgende Tests eingesetzt:

- Das Kaplan-Meier-Modell zur Berechnung der Überlebenskurven und des progressionsfreien Überlebens.
- Der Log-rank Test nach Mantel-Haenszel zum Vergleich von Überlebenskurven
- Der T-Test für Signifikanzberechnungen von parametrischen Daten
- Prognosefaktoren wurden mittels der multivariaten Cox-Regressions-Analyse bestimmt.

5. Ergebnisse

5.1 Gesamtüberleben

Die 1- beziehungsweise 2- Jahres-Überlebensrate betrug im Kollektiv aller ausschließlich bestrahlten Patienten 31,7 % beziehungsweise 5,8 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,9 Monate. Bei den kombiniert behandelten Patienten war die Rate 57% beziehungsweise 15% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 13,6 Monaten. Das ist ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$). Die Überlebenskurven sind in *Grafik 1* dargestellt.



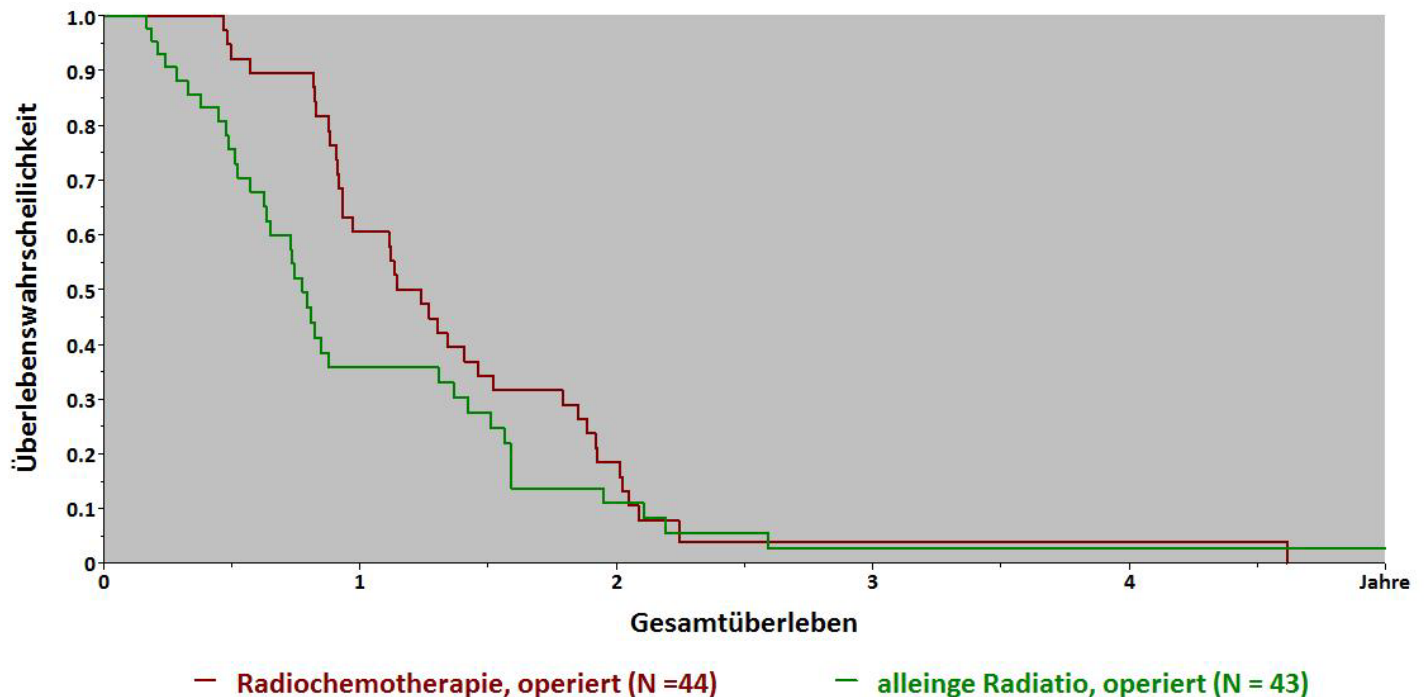
Grafik 1: Overall-Survival in beiden Therapiearmen

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass im Kollektiv der alleinig bestrahlten Patienten 28 Patienten (40% von den Patienten, zu denen Angaben zur Vorbehandlung vorlagen) nur biopsiert wurden, wohingegen nur zwei Patienten (4,4%) im anderen Kollektiv ausschließlich stereotaktisch biopsiert wurden.

Deshalb wird die Überlebensrate auch noch für die jeweils operierten Patienten in beiden Behandlungsarten aufgeführt. Hierzu liegen die Daten von 43 Patienten mit alleiniger Radiatio und 44 Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie vor.

Ergebnisse

Die Unterschiede sind denen des Gesamtkollektivs zwar ähnlich (1- und 2- Jahres-Überlebensraten von 33% und 11% für alleinige Radiatio vs. 60% und 15,8% für die kombinierte Radiochemotherapie), aber aufgrund der geringeren Kollektivgröße ist der Unterschied jetzt nicht mehr signifikant ($p=0,10$). (Grafik 2)



Grafik 2: Overall-Survival für operierte Patienten in beiden Therapiearmen

5.2 Tumorverlauf

Der Tumorverlauf ist für die Patienten die nach Therapieende bildgebende Kontrolluntersuchungen erhielten in der *Tabelle 6* dargestellt.

	Radiatio (N = 75/101)		RCT (N = 39/47)	
	abs.	%	abs.	%
komplette Remission	0	0	1	2,6
partielle Remission	3	4	0	0
No Change	14	18,7	6	15,4
Progressive Disease	58	77,3	32	82,1

Tabelle 6: Posttherapeutischer Tumorverlauf

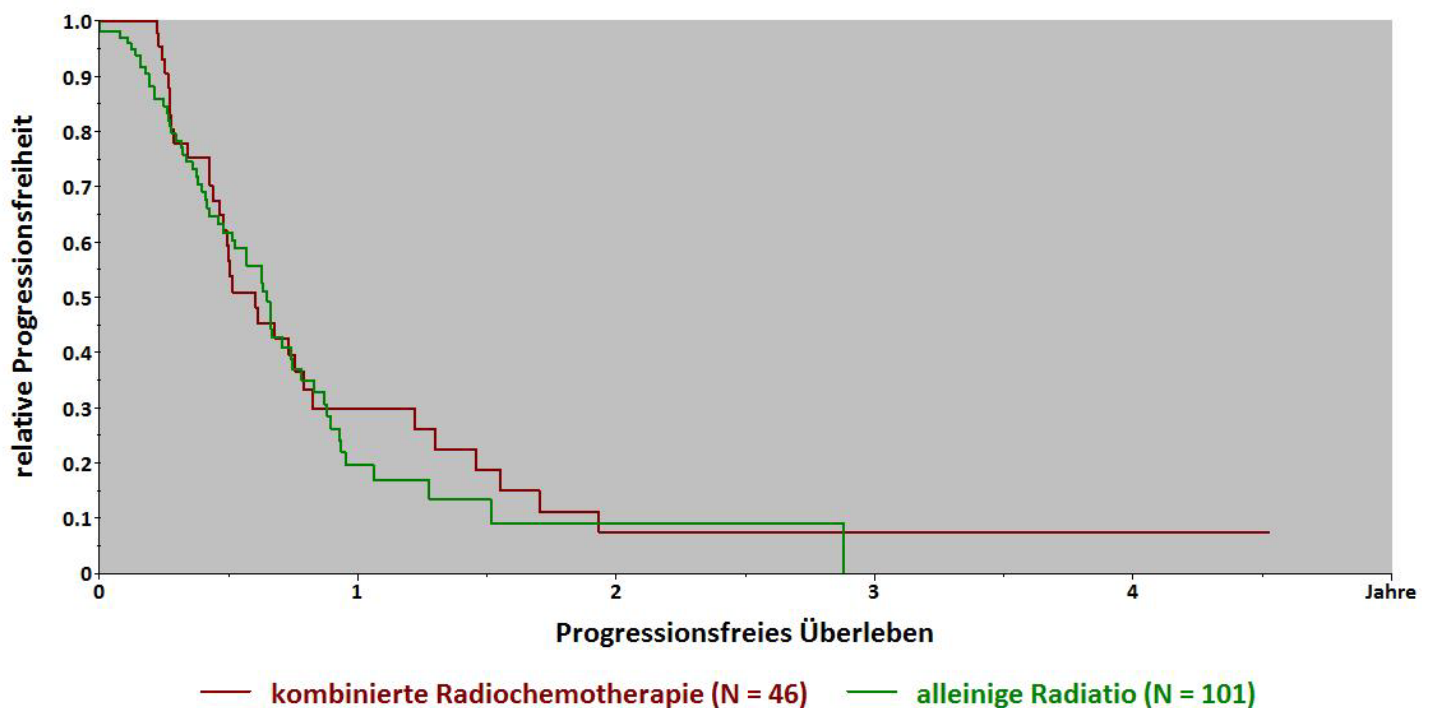
Das progressionsfreie Überleben war in beiden Kollektiven ähnlich, es lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,51$).

Ergebnisse

Patienten mit simultaner Radiochemotherapie hatten ein 6- und 12- Monates progressionsfreies Überleben von 59,4 beziehungsweise 29,9%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6 Monate.

Patienten die ausschließlich bestrahlt wurden hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 7,7 Monaten. 60,3 beziehungsweise 19,7% betrug die Wahrscheinlichkeit für ein 6- beziehungsweise 12- Monate progressionsfreies Überleben.

Grafik 3 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben.



Grafik 3: Progressionsfreies Überleben

Es wurde eine Multivariate Cox-Regressions-Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf das Überleben durchgeführt. Signifikante prognostische Faktoren waren neben Alter ($p=0,002$) und Kortisoneinnahmemenge ($p=0,02$) auch die simultane Chemotherapie mit Temozolomid ($p=0,02$). Der Karnofsky-Index und die Vorbehandlung waren der Berechnung zufolge keine signifikanten Einflussfaktoren.

5.3 Bestrahlung:

Die geplante Gesamtreferenzdosis von 60 Gy (oder eine durch Bestrahlungspausen erhöhte Gesamtreferenzdosis) konnte bei 81 Patienten (80%) mit alleiniger Bestrahlung appliziert werden. Bei 20 Patienten wurde die Radiatio vorzeitig abgebrochen. Im Mittel wurde die Therapie 22 Tage nach histologischer Sicherung des Glioblastom begonnen.

Im Kollektiv der kombiniert behandelten Patienten wurde die Radiatio im Mittel nach 27 Tagen (Min – Max: 20 – 39 Tage) nach Vorlage des histologischen Ergebnisses begonnen.

41 (89%) Patienten wurde die geplante Gesamtdosis von 60 Gy verabreicht werden. Bei fünf Patienten kam es aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustands zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Eine Übersicht über die applizierten Gesamtreferenzdosen in beiden Kollektiven zeigt *Tabelle 7*.

Gesamtreferenzdosis in Gy	Alleinige Radiatio (N = 101)		kombinierte Radiochemotherapie (N = 46)	
	abs.	%	abs.	%
8	1	1	0	0
16	1	1	0	0
28	1	1	0	0
30	1	1	0	0
34	1	1	0	0
36	1	1	0	0
38	0	0	1	2,2
40	5	5	1	2,2
43	1	1	0	0
44	1	1	0	0
50	3	3	0	0
52	1	1	0	0
54	3	3	0	0
56	0	0	2	4,4
58	0	0	1	2,2
60	75	75	41	89,1
62	3	3	0	0
63	1	1	0	0
64	2	2	0	0

Tabelle 7: Applizierte Gesamtreferenzdosis

Ergebnisse

In *Tabelle 8* ist die tägliche Dexamethasoneinnahme zu Therapiebeginn, sofern diese dokumentiert war, aufgeführt. Die Einnahmemenge wurde in 6 Kategorien eingeteilt. Zwischen beiden Kollektiven bestand eine der Einnahme von Kortison kein signifikanter Unterschied ($p= 0,632$)

Nach Abschluss der Radiatio wurde erneut die Dexamethasoneinnahme ausgewertet. Bei den kombiniert behandelten Patienten konnte die Einnahmemenge bei 63% der Patienten um mindestens eine Kategorie reduziert werden, bei 21% blieb die Menge unverändert und bei 16% musste die antiödematöse Medikation erhöht werden.

Patienten mit alleiniger Radiatio behielten in 41% der Fälle ihre Dexamethasonmenge bis zum Ende der Bestrahlung bei, bei 32% der Patienten wurde die steroidale Therapie reduziert, bei 27% musste sie im Behandlungsverlauf gesteigert werden.

Auch der Verlauf der Kortisonmenge während der Therapie unterschied sich in beiden Patientengruppen nicht signifikant ($p= 0,789$)

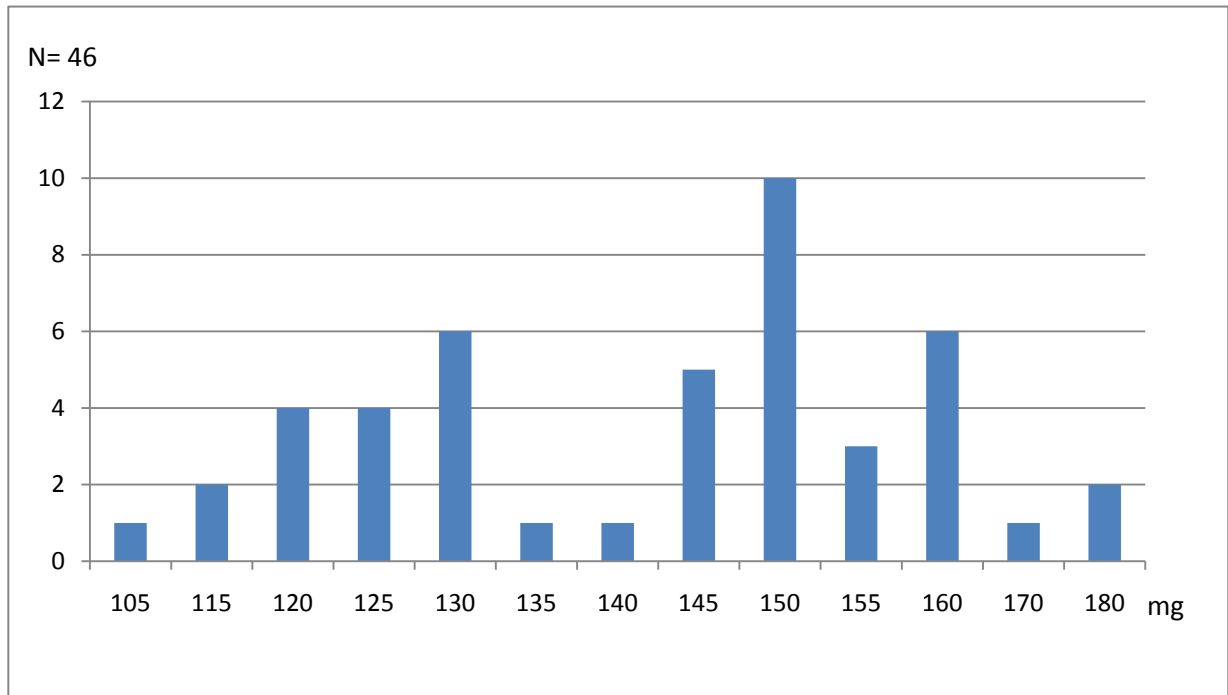
Kortisoneinnahme	kein Kortison		bis 5mg Kortison		bis 10mg Kortison		bis 20mg Kortison		bis 30mg Kortison		mehr als 30mg	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
RCT (N = 46)	0	0	1	2,17	14	30,43	21	45,65	2	4,35	8	17,39
Radiatio (N= 72/101)	1	1,39	4	5,56	15	20,83	43	59,72	4	5,56	5	6,94
($p = 0,632$)												

Tabelle 8: Kortisoneinnahme zu Therapiebeginn

5.4 Temozolomideinnahme

Eine Übersicht über die tägliche Einnahmemenge von Temodal[®] bei einer empfohlenen Einnahmemenge von 75mg/m² Körperoberfläche simultan zu eine Strahlentherapie zeigt *Grafik 4*. Die dargestellte Menge war die anfängliche Einnahmemenge pro Tag, im Falle von größeren Gewichtsveränderungen während der Therapie wurde die Dosis entsprechend angepasst.

Ergebnisse



Grafik 4: Tägliche Einnahmemenge von Temodal®

Bei 26 (56,5%) Patienten konnte die Temozolomid Therapie simultan zur Radiatio komplett verabreicht werden. Bei zwei Patienten wurde die Temodal®-Therapie kurzfristig unterbrochen, wobei die Pause weniger als eine Woche betrug. Bei einem Patienten war die Ursache die Behandlung eines Liquorkissens, bei einer anderen Patientin wurde die Therapie zwischenzeitlich wegen eines akuten Krampfanfalls pausiert.

Die individuelle Einnahmedauer ist in *Tabelle 9* aufgeführt.

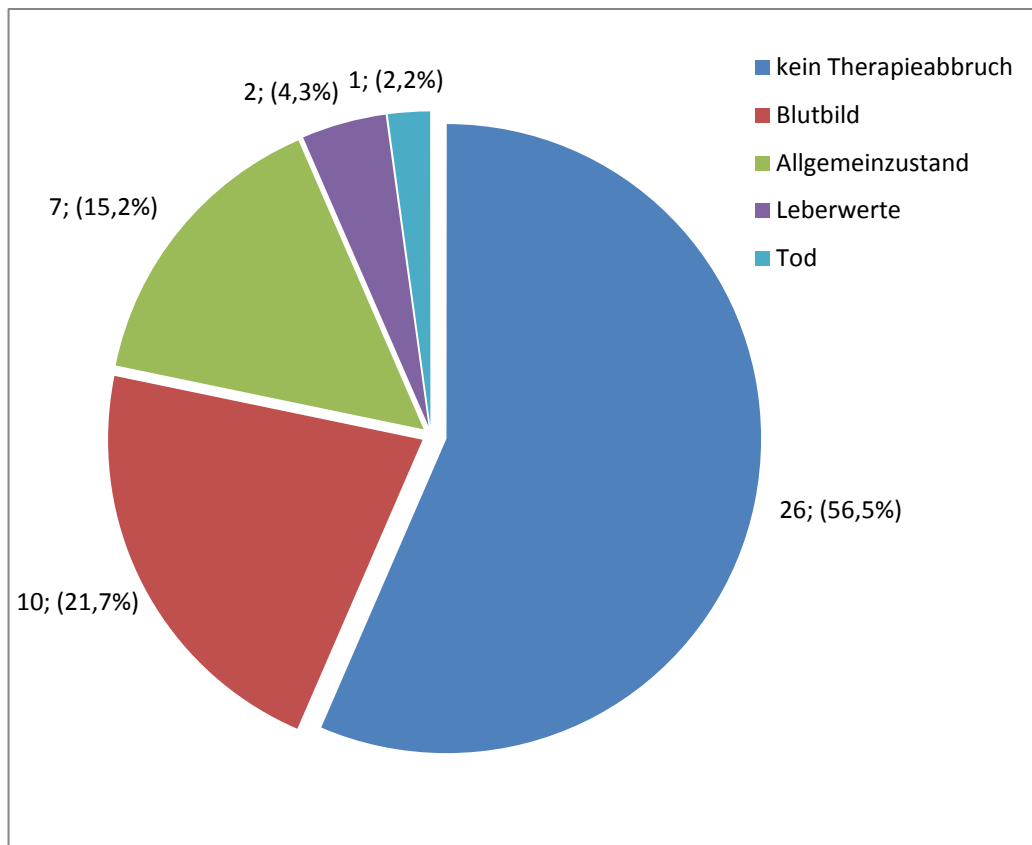
Tage	6	13	21	22	23	25	26	27	28	29	31	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	49
N =																								
46	1	1	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	2	1	3	1	1	2	2	6	7	3	2	1
%	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	6,5	2,2	2,2	2,2	4,3	2,2	2,2	4,3	2,2	6,5	2,2	2,2	4,3	4,3	13,0	15,2	6,5	4,3	2,2

Tabelle 9: Übersicht über die Einnahmedauer von Temodal®

Bei 20 Patienten (43,5%) konnte die Temodal®-Therapie nicht vollständig bis zum Ende der Radiatio verabreicht werden. Ursachen für einen Therapieabbruch waren Blutbildveränderungen, die gemäß der Fachinformation zu einem Pausieren beziehungsweise Abbrechen der Therapie führen, eine Verschlechterung des

Ergebnisse

Allgemeinzustands, der mit einer weiteren Gabe der Chemotherapie nicht zu vertreten war oder eine Verschlechterung der Lebersynthesparameter über ein deutliches Maß hinaus. Ein Patient verstarb während der kombinierten Therapie bei einer applizierten Gesamtreferenzdosis von 38 Gy an einer Pneumonie. (Grafik 5)



Grafik 5: Ursachen für Therapieabbruch

Um jegliche Veränderungen der Blutwerte rechtzeitig zu registrieren und eventuell Therapieveränderungen oder Abbrüche zu veranlassen, erfolgten regelmäßige Blutentnahmen (üblicherweise 2x/Woche). Es wurden u.a. das kleine Blutbild oder ein Differentialblutbild und die Lebersynthese Parameter kontrolliert.

5.5 Laborwertauswertung

5.5.1 Blutbild:

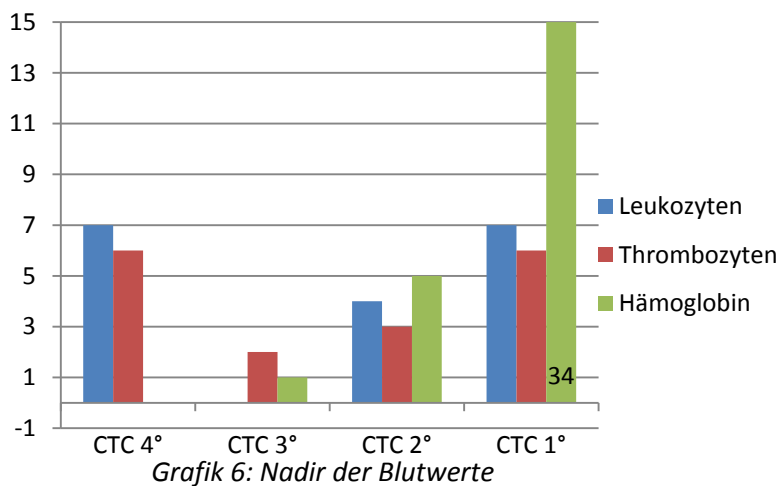
In der *Tabelle 10* sind die Mittelwerte und die Minima und Maxima für Leukozyten, Thrombozyten und den Hämoglobingehalt zu Therapiebeginn, -ende und den jeweiligen Nadir dargestellt.

Blutparameter	Ausgangswerte			Endwerte			Nadir		
	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.
Hämoglobin (g/dl)	13,3	10,4	16,7	12,9	7,1	15,3	12,0	7,1	15,3
Leukozyten Tsd./ μ l	10,4	2,2	20,5	6,2	0,2	14,0	5,3	0,1	11,0
Thrombozyten Tsd./ μ l	220	22,6	390	166	14	419	141	0,2	291

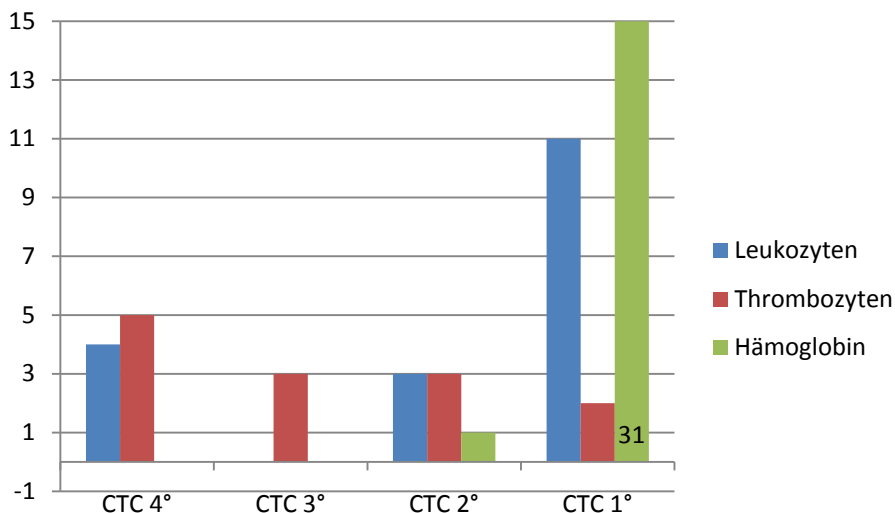
Tabelle 10: Blutbildveränderungen

Um die Myelotoxizität näher zu klassifizieren, werden die CTC 3.0 (= Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institutes herangezogen (51).

Die folgenden Übersichten (*Grafik 6 + 7*) zeigen jeweils den CTC-Grad für den Nadir und für die Abschlusswerte der Blutkörperchen an.



Ergebnisse



Grafik 7: Endwerte der Blutkörperchen

Tabelle 11 zeigt übersichtlich die Dauer der Aplasie im Stadium CTC 3° und 4° für die jeweilige Zellreihe im Mittel, sowie das Minimum und Maximum. Die Angaben zur Aplasiedauer sind jedoch dahingehend unvollständig, dass es Patienten gab, die zum Therapieende noch aplastisch waren und keine weitere Laborwertdokumentation vorliegt, so dass teilweise nur Mindestdauern angegeben sind.

	CTC 3°			CTC 4°		
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum
Thrombozyten N= 6	64	26	125	24	14	38
Leukozyten N = 7	20	5	28	13	2	22
Hämoglobin N =1	4			0		

Tabelle 11: Aplasiedauer CTC 3° und 4° in Tagen

Um die Panzytopenien zu behandeln erhielten, die Patienten supportiv Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und zur Beseitigung der Leukopenie wurde Filgrastim[®], ein Präparat mit Granulozyten-Colonien-Stimulierendem-Faktor injiziert.

Neun Patienten (19,6%) erhielten bei symptomatischer Anämie Erythrozytentransfusionen (2-6 Konzentrate). Hiervon wurden bei sechs Patienten (13%) zusätzlich Thrombozyten transfundiert (2-10 Konzentrate).

Sieben der zehn Patienten, bei denen die kombinierte Radiochemotherapie wegen Blutbildveränderungen abgebrochen wurde, wurden mit Filgrastim[®] im Mittel für zehn Tage (2-20 Tage) zur Überwindung der Leukopenie behandelt.

5.5.2 Einzelfalldarstellungen

Im Folgenden soll die myelosuppressive Wirkung von Temozolomid anhand von zwei Einzelfalldarstellungen noch einmal hervorgehoben werden.

a) S. A. *1949

Herr S. ist ein 57-jähriger Patient, der am 28.06.2006 an einem links temporalen Glioblastom in der hiesigen Neurochirurgie operiert wurde. Es wurde eine subtotale Resektion erzielt und am 27.07.2006 konnte die kombinierte Radiochemotherapie bei dem Patienten, der sich postoperativ in relativ gutem (Karnofsky-Index 80%) befand begonnen werden. Die Ausgangswerte lagen sowohl für die Thrombozyten im Normbereich ($197000 \times 10^6/l$), für die Leukozyten leicht oberhalb des Normbereichs und für Hämoglobin leicht darunter (12,8 g/dl). Dem Patienten wurden, entsprechend seiner errechneten Körperoberfläche täglich 180mg Temozolomid verabreicht. Begleitend wurde der Patient mit Valproinsäure (Orifil[®]) antikonvulsiv und mit Dexamethson (Fortecortin[®] 32mg/Tag) therapiert, wobei die Kortison-Dosis ausschleichend bis auf 6mg reduziert werden konnte. Bei guter anfänglicher Verträglichkeit konnte die Therapie ambulant durchgeführt werden; es erfolgten zweimal wöchentliche Kontrollen des Blutbilds und einmal wöchentliche Kontrollen der Leberwerte. Nach 26 Tagen Therapie erfolgte die stationäre Wiederaufnahme aufgrund einer zunehmenden Fatigue-Symptomatik sowie einem Abfall der Thrombozyten auf $42 \times 10^6/l$ und der Leukozytenzahlen auf $2,6 \times 10^9/l$. Der Hämoglobingehalt blieb mit 12,0 g/dl nahezu unverändert. Es erfolgte ein sofortiger Abbruch der Temozolomid Therapie. Die Radiotherapie wurde bis zur geplanten Gesamtdosis von 60 Gy durchgeführt. Im weiteren stationären Verlauf sanken die Thrombozytenzahlen im Nadir bis auf $9000 \times 10^6/l$ und es wurden insgesamt 10 Thrombozytenkonzentrate appliziert. Insgesamt dauerte die Thrombopeniephase Grad IV nach CTC 3.0 bis zur stationären Entlassung, also mindestens 31 Tage an, Herr S. war jedoch auch 125 Tage nach Absetzen des Temozolomids bei einer Blutkontrolle im Rahmen der ersten Nachsorge noch im Stadium III nach CTC 3.0. Die Leukopenie Grad IV nach CTC 3.0 hielt für insgesamt 22 Tage an, es erfolgte eine 30-tägige Isolation, eine antibiotische Infektionsprophylaxe und eine 20-tägige Therapie mit G-CSF (= Granulocyte Colony Stimulating Factor). Auch der Hämoglobingehalt sank auf minimale

9,1 g/dl (Grad II nach CTC 3.0) und es wurden komplikationslos insgesamt sechs Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Leberenzymwerte stiegen zu keinem Zeitpunkt in relevanter Weise an. In einer zwei Monate später durchgeführten Kernspinkontrolle des Schädels ergab sich kein Hinweis auf ein Progress oder Rezidiv des Glioblastoms, der Patient blieb bis zu seinem Tod (181 Tage nach Diagnosestellung) thrombopen.

b) H. T. *1939

Bei diesem 66-jährigen Patienten wurde im Dezember 2005 mittels stereotaktischer Biopsie ein links fronto-temporales Glioblastom diagnostiziert. Am 04.01.2006 erfolgte eine mikrochirurgische Tumorexstirpation. Knapp vier Wochen später, am 30.01.2006, begannen wir mit der kombinierten Radiochemotherapie mit einer geplanten Gesamtreferenzdosis von 60 Gy und 155mg Temozolomid täglich (75mg/m² KOF). Die Laborparameter waren zu Therapiebeginn für Thrombozyten (256000 x 10⁶/l) und Leukozyten (6,3 x 10⁹/l) im, beziehungsweise für Hämoglobin (13,6 g/dl) leicht unterhalb des Normbereichs. Eine begleitende antikonvulsive Therapie mit Valproinsäure (Orfiril[®]) wurde bei Carbamazepin-Unverträglichkeit eingeleitet. Außerdem als antiödematöse Therapie Fortecortin[®] (= Dexamethason) 8mg morgens, das bis zum Therapieende auf 4mg reduziert wurde. Am 01.03.2006 wurde die Chemotherapie (Einnahmedauer 29 Tage) abgebrochen, nachdem in den regelmäßigen Laborkontrollen eine Thrombozytopenie aufgefallen war (59000 x 10⁶/l). Aufgrund von zunehmendem Auftreten petechialer Einblutungen wurde der Patient, der die Therapie zwischenzeitlich ambulant durchgeführt hat, stationär aufgenommen und es zeigte sich im weiteren Verlauf ein Panzytopenie. Der Nadir der Thrombozyten lag bei 12000 x 10⁶/l und es wurden insgesamt vier Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Die Thrombozytopeniedauer Grad IV nach CTC 3.0 betrug insgesamt 38 Tage. Eine Leukopenie mit Werten von minimal 0,1 x 10⁹/l Leukozyten führte zu einer Breitbandantibiose und zur Patientenisolation. Die Aplasiedauer Grad IV nach CTC 3.0 betrug 22 Tage, zehn Tage wurden der Patient mit G-CSF behandelt. Bei Hämoglobinwerten bis zu 8,6 g/dl wurden im Verlauf zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Trotz aller Maßnahmen blieb der Patient panzytopenisch und wurde nach Abschluss der Radiatio (GRD 60 Gy) bei steigenden Entzündungsparametern unter antibiotischer Therapie und einer akuten Sinusitis maxillaris zunächst durch die Kollegen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und anschließend bei den Kollegen der Hämatonkologie weiterbehandelt. Es wurden weitere Erythrozyten- und

Thrombozytenkonzentrate verabreicht und der Patient verstarb am 07.07.2006 (200 Tage nach Diagnosestellung) nach einer mindestens 73 Tage dauernden Thrombozytopenie (Grad III + IV nach CTC 3.0) und einer langen und schweren Aplasie von mindestens 28 Tagen Dauer.

5.5.3 Leberwerte

Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (= ASAT ~ GOT), Alanin-Aminotransferase (= ALAT ~ GPT) und gamma-Glutamyl-Transferase (=γ-GT~GGT) waren notwendig, um eine Synthesestörung zu frühzeitig zu diagnostizieren. Es wurde erneut die CTC 3.0 zur Klassifizierung der Erhöhung verwendet (51) (Tabelle 12).

	CTC 3°			CTC 4°		
	Anfangswert	Höchstwerte	Endwerte	Anfangswert	Höchstwerte	Endwerte
Gamma-GT	1	3	4	0	0	0
GOT	0	1	0	0	1	0
GPT	0	4	3	0	1	0

Tabelle 12: Leberwerte

Ein Patient entwickelte ausgeprägte Leberwerterhöhungen während der Radiatio. So stieg die GOT im Verlauf bis 3172 U/l (Norm: 0-50 U/l), die GPT bis 9020 U/l (Norm: 0-50 U/l) und die γ-GT auf bis zu 782 U/l (Norm: 0-60 U/l) an. Nach Absetzen der Chemotherapie erholten sich die Leberenzymwerte schnell wieder. Der Patient befand sich in der Ausheilungsphase einer Hepatitis B. Bei zwei Patienten wurde die Temodal[®]-Therapie aufgrund von Leberwertentgleisungen vorzeitig abgebrochen.

5.6 Zusätzliche Behandlung:

44% aller Patienten aus dem kombinierten Behandlungsarm hatten nach Abschluss der Radiochemotherapie noch eine weitere Chemotherapie, zwei davon sogar noch eine weitere Operation. Weniger als 10% der Patienten mit alleiniger postoperativer Radiatio hatten eine weitere Chemotherapie im Krankheitsverlauf. Lediglich bei einem Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurde eine stereotaktische Radiatio als Zweitbestrahlung durchgeführt. Es

Ergebnisse

lagen nur knapp bei der Hälfte der Patienten mit ausschließlicher Bestrahlung auswertbare Daten über eine weitergehende Behandlung vor. (Tabelle 13)

weitere Therapie		RT	RCT	p= 0,023
		N = 52/101	N = 45/46	
OP	abs.	2	1	
	%	3,8	2,2	
Chemotherapie	abs.	4	18	
	%	7,7	40,0	
OP + Chemotherapie	abs.	0	2	
	%	0,0	4,4	
REHA	abs.	6	11	
	%	11,5	24,4	
Stereotaxie	abs.	1	0	
	%	1,9	0,0	
keine	abs.	39	13	
	%	75,0	28,9	

Tabelle 13: weitere Therapie nach Abschluss unserer Behandlung

Der signifikante Unterschied ($p= 0,023$) in der zusätzlichen Behandlung ist nur eingeschränkt aussagekräftig, weil eine Chemotherapie nach Ende der kombinierten Therapie im Rahmen des Stupp'schen Therapieprotokolls (41) ohnehin vorgesehen war.

6. Diskussion

6.1 Krankheitsverlauf

Die Therapiemöglichkeiten von Glioblastomen haben sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt. Diese Entwicklung setzt sich weiter fort, weil die Prognose des häufigsten malignen Hirntumors immer noch schlecht ist. Die heutige Standardtherapie umfasst eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid und einer Gesamtreferenzdosis von 60 Gy, gefolgt von einer alleinigen Chemotherapie mit Temozolomid.

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, typischerweise ältere Patienten mit multiplen Komorbiditäten erhalten oftmals keine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid, sondern eine ausschließliche Radiatio nach Operation beziehungsweise histologischer Sicherung eines intracerebralen Glioblastoms.

Auch diese Therapie zeigt unumstritten einen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Operation oder „best supportive care“, was mehrere randomisierte Studien zeigen konnten (1,44,45).

Eine therapeutische Alternative für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine auf drei Wochen verkürzte alleinige Bestrahlung mit einer niedrigeren Gesamtreferenzdosis von 40 Gy und einer höheren Einzelreferenzdosis von 2,5 Gy. Dies konnte in einer prospektiven randomisierten Studie mit 97 älteren (>60 Jahre) Patienten gezeigt werden. Knapp die Hälfte der Patienten wurden nach dem verkürzten Therapieprotokoll behandelt und unterschieden sich im medianen Gesamtüberleben von 5,6 Monaten nicht vom Kollektiv im Standardtherapiearm (GRD 60 Gy, ERD 2 Gy, sechs Wochen Therapiedauer), welches ein medianes Überleben von 5,1 Monate hatte (32).

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Gesamtüberlebens durch den heutigen Therapiestandard, zeigten zwei randomisierten kontrollierten Studien. Stupp et al. konnten in der größten, multizentrischen Phase III Studie die Wirksamkeit der kombinierten Therapie nachweisen. Insgesamt wurden 573 Patienten in zwei Therapiearme

Diskussion

randomisiert. Die alleinige Radiatio verglichen mit einer kombinierter Therapie mit einer Gesamtreferenzdosis von 60 Gy und einer simultanen Gabe von Temozolomid 75mg/m² KOF und einer adjuvanten Temozolomid – Gabe von 150 bis 200mg/m² KOF für fünf Tage in einem 28-Tage Zyklus. Es zeigte sich sowohl für das Gesamtüberleben, den primären Studienendpunkt, als auch für das progressionsfreie Überleben ein signifikanter Vorteil der kombinierten Therapie (41).

In einer zweiten, randomisierten Studie von Athanassiou et al. wurden 130 Patienten entweder ausschließlich bestrahlt oder kombiniert behandelt. Die griechische Studie unterschied sich von der Stupp'schen Studie (41) lediglich in der adjuvanten Chemotherapie durch eine intensiviertere Temozolomid-Therapie mit 150mg an den Tagen 1-5 und 15-19 eines 28-Tage dauernden Zyklus und darin, dass die Randomisation nicht verblindet durchgeführt wurde und kein Placebo eingesetzt wurde bei alleiniger Radiatio (2).

Die Ergebnisse dieser beider Studien und ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Auswertung sind in der folgenden *Tabelle 14* dargestellt.

Autoren	N =	Studienart	Medianes Überleben	Medianes PFS	1-Jahres Überleben
Stupp et al. (41)	573	randomisierte Phase III Studie	14,6 (RCT) Monate vs. 12,1 (RT) Monate	6,9 Monate (RCT) vs. 5,0 Monate (RT)	61,1% (RCT) vs. 50,6% (RT)
Athanassiou et al. (2)	130	randomisierte Phase II Studie	13,4 Monate (RCT) vs. 7,7 (RT) Monate	10,8 Monate (RCT) vs. 5,2 Monate (RT)	56,3% (RCT) vs. 15,7% (RT)
Eigene Auswertung	147	Retrospektive Analyse	13,6 Monate (RCT) vs. 8,9 (RT) Monate	6 Monate (RCT) vs. 7,7 Monate (RT)	57% (RCT) vs. 31,7% (RT)

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse von randomisierten Studien mit der eigenen Datenauswertung

Es zeigt sich eine große prognostische Ähnlichkeit in den prospektiv behandelten Kollektiven mit dieser retrospektiven Datenauswertung. Die 1-Jahres Überlebensrate für Patienten mit alleiniger postoperativer Radiatio allerdings liegt zwischen den Werten von Athanassiou et al. und Stupp et al. Eine mögliche Ursache für das schlechtere mediane Überleben und 1-Jahres

Gesamtüberleben ist der Allgemeinzustand der Patienten mit alleiniger Radiotherapie zu Therapiebeginn. So war der Karnofsky-Index nur bei einem Drittel dieser Patienten $\geq 80\%$.

Die Unterschiede im progressionsfreien Überleben sind durch einen wichtigen Störfaktor getriggert, nämlich die Unregelmäßigkeit bildgebender Kontrolluntersuchungen. Gerade bei Patienten, die analog dem Stupp'schen Therapieprotokoll behandelt wurden und nach einer kombinierten Radiochemotherapie noch eine alleinige Temozolomid-Therapie erhielten, wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt und auch häufiger bildgebende Kontrollen veranlasst, so dass ein Rezidiv gegebenenfalls früher diagnostiziert werden konnte.

In der Phase III Studie von Stupp et al. war der Karnofsky-Index nicht explizit genannt, jedoch wurden die Patienten nach dem WHO/EORTC-Performance-Status (54) klassifiziert und 87% der Patienten wurden einem Status 0 und 1 zugeordnet, was einem Karnofsky-Index von $\geq 80\%$ entspricht. Die Patienten waren also zu Therapiebeginn in einem deutlich besseren Allgemeinzustand.

Bei Athanassiou hatten 32% der ausschließlich bestrahlten Patienten einen Karnofsky-Index $\geq 80\%$.

Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie hatten sowohl bei Stupp et al. (WHO Performance Status 0-1 = 86%) als auch bei dem eigenen Kollektiv (Karnofsky Index $\geq 80 = 78\%$) einen ähnlich guten Allgemeinzustand.

Dass der Karnofsky-Index oder auch der WHO-Performance-Status einen bedeutenden Einfluss bei der Prognose eines Glioblastoms hat, konnte auch in anderen überwiegend retrospektiven Analysen gezeigt werden. Li et al zeigten in einer retrospektiven Auswertung von 116 Glioblastom-Patienten, dass unter anderem das Alter, als auch der präoperative Karnofsky-Index signifikanten Einfluss auf die Prognose des Patienten haben. (22)

Auch in der Ära vor Temozolomid konnten durch eine große systematische Review und Meta-Analyse von Stewart, der den Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie nach Operation und Bestrahlung bei high-grade Gliomen nachweisen wollte, Alter und Performance-Status als wichtige Einflussfaktoren auf das Überleben identifiziert werden.

Basierend auf den Daten der EORTC-Studie von Stupp et al, wurde 2006 von Mirimanoff et al. eine Auswertung der Daten unter Berücksichtigung der RPA (Recursive partitioning Analysing) durchgeführt. Die 573 Patienten der Phase III Studie wurden hierzu in die modifizierten RTOG/EORTC-RPA Klassen III bis V unterteilt. Kriterien waren der Karnofsky-Index, das Alter, der neurologische und der mentaler Status. In der Auswertung zeigt sich auch hier der höchste Benefit einer kombinierten Behandlung für Patienten in der RPA Klasse III (Alter < 50 Jahre, WHO-Performance Status 0) im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben und die 2-Jahres Überlebensrate. Bei den anderen beiden Gruppen war der Benefit geringer, jedoch ebenfalls vorhanden.

Ein weiterer Faktor, der im Hinblick auf die Prognose eine Rolle zu spielen scheint, ist der ursprüngliche Resektionsumfang zur histologischen Sicherung des Glioblastoms.

Hier gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Nicht alle Studien konnten einen Vorteil hinsichtlich einer maximalen Resektion nachweisen. Kreth et al. verglichen Patienten, die lediglich biopsiert wurden und anschließend bestrahlt wurden mit Patienten, deren Glioblastom reseziert wurde und ebenfalls adjuvant radiotherapiert wurde. Es gab keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine Resektion und es wurde keine prognostische Relevanz erreicht. Statt dessen wurde auch hier das Alter als wichtigster prognostischer Faktor ermittelt (17).

Eine große Phase III Studie mit 322 Patienten aus dem Jahr 2006 von Stummer et al. zeigte demgegenüber einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einer maximalen Tumorresektion. Der Resektionsumfang wurde anhand einer Fluoreszenz-gesteuerten Tumorresektion nach intraoperativen 5-ALA (Aminolävulinsäure)-Gabe verglichen mit der herkömmlicher „weiß Licht“ Resektion unter üblichen OP-Bedingungen. Es konnte zunächst eine signifikante Erhöhung des 6-Monats progressionsfreien Überlebens für die Fluoreszenz-gesteuerte Resektion um 19% erreicht werden (36) In einer nachträglichen Analyse der prognostischen Faktoren ergab sich der Resektionsstatus, neben dem Alter und Karnofsky-Index als eindeutiger Faktor für eine Überlebensverlängerung (16,7 vs. 11,8 Monate) (37). Dieses Ergebnis bestätigten Pichelmeier et. al auch in ihrer RPA basierten Datenauswertung (30). Generell wird jedoch empfohlen, dass der Resektionsumfang immer mögliche neurologische Defizite, die aus einer maximalen Resektion resultieren, berücksichtigt (33).

Auch der Zeitpunkt des Beginns der postoperativen Therapie hat Einfluss auf die Prognose des Patienten. In dieser Auswertung lag der durchschnittliche Beginn bei 22 (alleinige Radiatio) und 27 (Radiochemotherapie) Tagen.

Eine Analyse von 172 Patienten, die am Wellington Hospital in Neuseeland therapiert wurden zeigte, dass jede Woche Verzögerung, die zwei Wochen nach der Operation auftrat, das Todesfallrisiko um 8,9% (Hazard Ratio) erhöhte und das beispielsweise ein Patient, der acht Wochen postoperativ mit der Radiatio beginnt ein um 11 Wochen verkürztes medianes Überleben hat (14).

Im Gegensatz dazu zeigte Blumenthal et al. anhand einer Analyse der Glioblastom-Datenbank der RTOG (=Radiotherapy Oncology Group), dass es keine Verringerung der Überlebenszeit für Patienten, die innerhalb von sechs Wochen nach Operation die Radiatio beginnen, gibt. Es konnte sogar ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten die erst vier bis sechs Wochen nach Operation bestrahlt wurden gezeigt werden, im Vergleich zu Patienten mit einem Intervall von weniger als zwei Wochen (4).

Eine dritte Studie mit 1375 älteren (≥ 65 Jahre) Glioblastompatienten zeigte keinen signifikanten Einfluss des Zeitpunkts des Therapiebeginns innerhalb von 6 Wochen nach Operation/Biopsie (19).

Die tägliche Kortisonmenge zur Ödemprophylaxe wurde bei 63% (kombiniert behandelt) beziehungsweise 32% (ausschließlich bestrahlt) Patienten im Laufe der Therapie reduziert. Das die tägliche Kortisondosis auf ein Minimum begrenzt werden sollte, wird von Stupp et al. aufgrund der generellen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Osteoporose, gastrale Blutungen etc. ebenso empfohlen, wie die langsame Reduktion der Dosis, um einer Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (40).

6.2 Toxizität von Temozolomid

Bei 20 Patienten (43,5%) mit kombinierter Radiochemotherapie wurde die Therapie mit Temozolomid vorzeitig beendet. Ursächlich waren bei der Hälfte dieser Patienten Blutbildveränderungen im Sinne von Thrombozytopenien und Leukopenien Grad III und IV

nach CTC 3.0 (51). Bei sieben Patienten wurde die Temozolomid-Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands beendet, zwei Patienten entwickelten Leberenzymwerterhöhungen und ein Patient verstarb während der kombinierten Therapie.

Die Abbruchquote von 43,5% ist verglichen mit den beiden anderen prospektiven Studien zur kombinierten Radiochemotherapie sehr hoch.

Bei Stupp et al. wurde die Temodal[®]-Therapie bei 13% der Patienten vorzeitig abgebrochen, hauptsächlich waren auch hier die Nebenwirkungen des Temodals[®]. Bei 7% der Patienten trat eine Hämatoxizität Grad III/IV auf, wobei es sich in der Mehrzahl um Neutropenien und Thrombopenien handelte (41).

Bei Athanassiou et al. trat eine Myelosuppression bei 8,7% der behandelten Patienten auf. Zwei (3,5%) der 57 Patienten im simultanen Behandlungsarm entwickelten eine Grad III/IV Leukopenie und drei Patienten (5,2%) eine Grad III/IV Thrombozytopenie. Es wurden keine Angaben dazu gemacht, bei wie vielen Patienten die Behandlung abgebrochen werden musste (2).

Zeitliche Verläufe und klinische Konsequenzen (z.B. Supportivmaßnahmen) der Thrombozytopenien und Leukopenien wurden in den großen prospektiven Studien nicht dokumentiert.

Eine retrospektive Analyse von 52 Patienten aus Baltimore befasste sich mit der Bedeutung von Temozolomid-assoziierten Thrombozytopenien. 8 Patienten (16,2%) entwickelten im Rahmen der kombinierten Therapie eine schwere Thrombozytopenie im Median am Tag 52 der Therapie, ca. eine Woche nach Ende der kombinierten Behandlung für die mediane Dauer von 32 Tagen. Zwei Patienten entwickelten lang andauernde schwere Thrombozytopenien, während derer sie schließlich auch verstarben. Neutropenien und Anämien traten seltener auf, insgesamt wurden bei 13 Patienten (25%) Grad III/IV Hämatoxizitäten beschrieben, ein Wert ähnlich dem dieser Arbeit (21,25%).

Neutropenien und Thrombozytopenien sind keine ausschließlichen Nebenwirkungen des Temozolomides. Eine Vielzahl von gebräuchlichen Medikamenten kann Auslöser einer Thrombozytopenie sein. Unter anderem auch das zur Prophylaxe einer Penumozystis carinii

eingesetzte Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol[®]) (11) oder die häufig verwendete, antikonvulsiv wirkende Valproinsäure (Orfiril[®]) (31).

Die besondere Bedeutung der Hämatotoxizität, deren Dauer und Ausmaß bei einer kombinierten Behandlung aus Temozolomid und Bestrahlung bei Patienten mit Glioblastomen werden in der Literatur hauptsächlich in Einzelfalldarstellungen thematisiert.

Nagane et al. beschrieben in einem Case Report (23) eine 51-jährige Glioblastom-Patientin, die nach Totalresektion im Rahmen der adjuvanten Radiochemotherapie mit Temozolomid am Tag 20 der Therapie eine ausgeprägte Thrombozytopenie und eine Neutropenie entwickelte. Die Thrombopenie, die deutlich schwerer ausfiel als die Neutropenie und Anämie, hielt über zwei Monate an und erholte sich erst nach insgesamt 21 Thrombozytentransfusionen und Gaben von Granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktoren und Erythrozytenkonzentraten.

2007 veröffentlichte Jalali et al. eine Einzelfalldarstellung einer 30-jährigen Patienten mit einer zunächst komplikationslos durchgeführten Radiochemotherapie bei einem subtotal resezierten Glioblastom. Die Therapie erfolgte analog dem Stupp'schen Protokoll (41). Sie entwickelte vier Wochen nach Therapieende eine Panzytopenie, eine Anämie und eine Thrombozytopenie und verstarb an einer Sepsis nach einer fast fünfwöchigen stationären Supportivbehandlung mit Blutkonserven, Antibiotika und Wachstumsfaktoren. Als mögliche Ursache für diese Myelotoxizität führten die Autoren neben der Temodal[®]-Therapie auch die Begleitmedikation mit Phenytoin, einem Antiarrhythmikum und dem Antibiotikum Trimethoprim-Sulfamethoxazol an (15).

Im australischen Adelaide wurden 2007 zwei Fälle von anhaltender Myelosuppressionen während einer kombinierten Temodal[®]- und Strahlentherapie von Singhal et al. beschrieben. Beide Patientinnen waren jüngerer Alters (49 und 55 Jahre) und hatten neben Temozolomid keine Komedikationen. Die Panzytopenien traten 31 beziehungsweise 28 Tagen nach Behandlungsbeginn auf und hielten sechs Monate beziehungsweise zehn Wochen an. Die Autoren sahen keine andere Ursache für die Panzytopenien als die Temodal[®]-Therapie und betonten die Notwendigkeit von regelmäßigen Blutkontrollen (35).

Lebersynthesestörungen durch die Einnahme von Temozolomid sind in der Literatur nicht bekannt. In vitro Analysen mit Mäuselebern zeigten keinen hepatischen Metabolismus (25).

Ein Anstieg der Leberenzyme im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid muss also andere Ursachen haben.

Bei zwei Patienten wurde die Chemotherapie aufgrund von raschen Anstiegen der Leberenzyme vorzeitig beendet.

Ein Patient entwickelte eine schwere Lebersynthesestörung mit bis zu 180-fach erhöhten GOT und 60-fach erhöhten GPT-Werten. Er befand sich zum Therapiezeitpunkt in der Ausheilungsphase einer Hepatitis B und hatte als Begleitmedikation das Antikonvulsivum Valproinsäure (Orfiril[®]).

Neyns et al. beschreiben den Fall einer 48-jährigen Glioblastompatientin, die unter Radiochemotherapie ein plötzliches Leberversagen entwickelte. Nach Absetzen des Antikonvulsivums Valproinsäure normalisierten sich die Leberwerte wieder und die kombinierte Radiochemotherapie konnte fortgesetzt werden. Eine virale Hepatitis war zuvor ausgeschlossen worden (26).

Die Reaktivierung einer bereits vorhandenen, inaktiven Hepatitis B wird in zwei Einzelfallbeispielen thematisiert.

Ein 50-jähriger Chinese mit einer Totalresektion eines Glioblastoms entwickelte nach Ende der adjuvanten kombinierten Therapie eine rasche Erhöhung der Leberenzyme und es konnte eine aktive Hepatitis B nachgewiesen werden. Die Autoren führten die Reaktivierung der Hepatitis auf die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie und der Kortikosteroide zurück (7).

Ein ähnlicher Kasus wird von Grewal et al. beschrieben. Eine 65-jährige chinesische Patientin verstarb im Rahmen einer reaktivierten Hepatitis B während der adjuvanten Temozolomid – Therapie nach zuvor durchgeführter Totalresektion und adjuvanter Radiochemotherapie bei histologisch gesichertem Glioblastom. Symptomatisch wurde sie durch eine rasch progrediente hepatische Enzephalopathie und verstarb 14 Tage nach stationärer Aufnahme. Die Autoren halten die Einnahme von Temozolomid für ursächlich für die Reaktivierung der

Hepatitis B, welche zum Tod führte, schließen aber als unmittelbar zum Tod führend auch die Hepatotoxizität von Valproinsäure und von Temodal[®] nicht vollständig aus (12).

6.3 Studienlimitation:

Diese Studie ist eine retrospektive Datenauswertung, das heißt alle statistisch verwendeten Daten entstammen aus Patientenakten, die teilweise unvollständig sind und Daten nur teilweise oder überhaupt nicht erfasst wurden. Bei der prätherapeutischen Patientenanamnese und vor allem auch bei den Nachsorgeuntersuchungen unterliegt die Vollständigkeit der erhobenen Daten sehr dem individuellen Untersucher und birgt immer das Risiko einer subjektiven Verfälschung und Lückenhaftigkeit. Auch zeitlich unterlagen die Nachkontrollen bei Glioblastompatienten kliniksinternen Vorgehensweisen und individuellen Schwankungen. Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, wurden beispielsweise engmaschig durch die Kollegen der Neurochirurgie betreut und bekamen häufige bildmorphologische Verlaufskontrollen, so dass ein Rezidiv hier sicherlich früher diagnostiziert werden konnte. Dadurch wird eine Tumorprogression zu unterschiedlichen Zeitpunkten diagnostiziert. Viele Patienten, insbesondere diejenigen in schlechtem Allgemeinzustand haben sich Nachsorgekontrollen teilweise vollständig entzogen, so dass lediglich der Sterbezeitpunkt, nicht aber der posttherapeutische Krankheitsverlauf genau evaluiert werden konnte.

Einzelne Krankheitsverläufe, insbesondere bei Patienten mit schweren therapieassoziierten Komplikationen, ließen sich jedoch detailliert reproduzieren und eigneten sich gut, um auf die Risiken beim Umgang mit Temozolomid hinzuweisen und mit Einzelfalldarstellungen aus der Literatur zu vergleichen.

Die Kollektivgrößen waren zu klein, um hochsignifikante Unterschiede darzustellen, so dass hier lediglich Tendenzen erfasst wurden, die sich aber mit den Daten aus der Literatur teilweise sehr gut in Einklang bringen ließen.

6.4 Ausblick:

Ein wichtiger Faktor der sowohl für die Toxizität als auch für das Therapieansprechen eine Rolle spielt, ist der Methylierungsstatus des DNA-Reperaturenzym MGMT (O^6 -Methylguanin-DNA-Methyltransferase). Die MGMT-Expression kann mittels Western Blot und einer Polymerase Chain Reaction bestimmt werden. Dieses Enzym kann Schäden, die durch eine Methylierung an der O^6 -Position von Guanin zu einem Replikationsschaden und in der Konsequenz zu einem Doppelstrangbruch der DNA führt, reparieren (29). Eine verringerte Aktivität dieser MGMT bedingt also eine erhöhten Wirkung des Temozolomid und damit auch ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Patienten, die ein methyliertes MGMT-Promotor Gen in ihren Glioblastomzellen haben und dadurch auch eine verringerte Aktivität der MGMT haben, profitieren am meisten von einer Temozolomid-Therapie (39).

Neue Therapiestrategien versuchen, auf molekularer Ebene Fortschritte in der Therapie des Glioblastoms zu erzielen.

Ein Beispiel hierfür ist eine große randomisierten Phase III Studie („CENTRIC“), die das Standard-Therapie regime (60 Gy Radiatio + tgl. Temozolomid (75mg/m² KOF) um den Angiogenesehemmer Cilengitid erweitert. Die Patientenrekrutierung findet derzeit statt. (52)

Für eine Phase I Dosisfindungsstudie werden derzeit Patienten rekrutiert und die Verträglichkeit eines neuen Tyrosinkinaseinhibitors XL 184 in Kombination mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit 60 Gy Gesamtdosis und Temodal[®] (75mg/m² KOF) (53).

7. Schlussfolgerung

Die kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen ist eine effektive Methode, um das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu verlängern. Die Therapie kann sowohl bei operierten als auch bei inoperablen Glioblastomen eingesetzt werden.

Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor Gen profitieren am meisten von einer kombinierten Therapie, so dass in Einzelfallentscheidungen, ob eine Chemotherapie mit Temozolomid durchgeführt werden soll, auch dieses Kriterium berücksichtigt werden sollte.

Aufgrund der hohen myelosuppressiven Toxizität von Temozolomid sind regelmäßige Blutbildkontrollen für alle Patienten zwingend notwendig, um die Therapie rechtzeitig pausieren beziehungsweise beenden, sofern erste Zeichen einer Thrombozytopenie oder Leukopenie auftreten. Diese können in Einzelfällen prolongiert verlaufen und sogar letal enden.

Bei Patienten mit einer Lebersyntheseschädigung oder einer anamnestisch bekannten virusinduzierten Hepatitis sollten auch die Leberenzyme engmaschig kontrolliert werden, um das Risiko einer Hepatotoxizität so gering wie möglich zu halten.

Auch die Begleitmedikation sollte entsprechend einer hepatischen Metabolisierung überprüft werden.

Weitere randomisierte Studien mit neuen Medikamenten sind notwendig, um die Prognose von Glioblastom-Patienten weiter zu verbessern.

8. Literaturverzeichnis

1. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17: 475-84, 1978.
2. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23: 2372-7, 2005.
3. Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, Thatcher N, Selby P, Calvert AH, Rustin GJ, Brampton M, Stevens MF. Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 13: 910-3, 1995.
4. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, Rogers CL, Corn BW. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol* 27: 733-9, 2009.
5. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, Bower M, Evans H, Colquhoun I, Roddie M, Glaser M, Brampton MH, Rustin GJ. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 58: 4363-7, 1998.
6. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
7. Chheda MG, Drappatz J, Greenberger NJ, Kesari S, Weiss SE, Gigas DC, Doherty LM, Wen PY. Hepatitis B reactivation during glioblastoma treatment with temozolomide: a cautionary note. *Neurology* 68: 955-6, 2007.
8. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war 1. *Acta Neuropathol* 114: 443-58, 2007.
9. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D, van KM, Thilmann C, Edler L, Wannemacher MM, Debus J. Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme. Phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 181: 372-7, 2005.
10. Galanis E, Buckner J. Chemotherapy for high-grade gliomas. *Br J Cancer* 82: 1371-80, 2000.
11. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 129: 886-90, 1998.
12. Grewal J, Dellinger CA, Yung WK. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. *N Engl J Med* 356: 1591-2, 2007.
13. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30: 907-11, 1980.

14. Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol* 85: 339-43, 2007.
15. Jalali R, Singh P, Menon H, Gujral S. Unexpected case of aplastic anemia in a patient with glioblastoma multiforme treated with Temozolomide. *J Neurooncol* 85: 105-7, 2007.
16. Kita M, Okawa T, Tanaka M, Ikeda M. [Radiotherapy of malignant glioma--prospective randomized clinical study of whole brain vs local irradiation]. *Gan No Rinsho* 35: 1289-94, 1989.
17. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78: 762-6, 1993.
18. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-8, 2001.
19. Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 12: 190-8, 2010.
20. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 99: 467-73, 2003.
21. Li S, Zhang W, Chen B, Jiang T, Wang Z. Prognostic and predictive value of p53 in low MGMT expressing glioblastoma treated with surgery, radiation and adjuvant temozolomide chemotherapy. *Neurol Res* 2009.
22. Li SW, Qiu XG, Chen BS, Zhang W, Ren H, Wang ZC, Jiang T. Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. *Chin Med J (Engl)* 122: 1245-9, 2009.
23. Nagane M, Nozue K, Shimizu S, Waha A, Miyazaki H, Kurita H, Homori M, Fujioka Y, Shiokawa Y. Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly diagnosed glioblastoma--analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neurooncol* 92: 227-32, 2009.
24. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, Bower M, Evans H, Brock C, Brampton MH, Colquhoun I, Lewis P, Rice-Edwards JM, Illingworth RD, Richards PG. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A: 2236-41, 1996.
25. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 23: 35-61, 1997.
26. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg* 108: 131-4, 2008.
27. Nieder C, Andratschke N, Wiedenmann N, Busch R, Grosu AL, Molls M. Radiotherapy for high-grade gliomas. Does altered fractionation improve the outcome? *Strahlenther Onkol* 180: 401-7, 2004.

28. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG, Brampton M, Rice-Edwards JM, Illingworth RD, Richards PG, Kennard C, Colquhoun IR, Lewis P. . Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours. *Eur J Cancer* 29A: 940-2, 1993.
29. Pegg AE, Dolan ME, Moschel RC. Structure, function, and inhibition of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 51: 167-223, 1995.
30. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol* 10: 1025-34, 2008.
31. Rahman A, Mican LM, Fischer C, Campbell AH. Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother* 43: 822-30, 2009.
32. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22: 1583-8, 2004.
33. Ryken TC, Frankel B, Julien T, Olson JJ. Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: role of cytoreductive surgery. *J Neurooncol* 89: 271-86, 2008.
34. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1733-40, 1979.
35. Singhal N, Selva-Nayagam S, Brown MP. Prolonged and severe myelosuppression in two patients after low-dose temozolomide treatment- case study and review of literature. *J Neurooncol* 85: 229-30, 2007.
36. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392-401, 2006.
37. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62: 564-76, 2008.
38. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann KS, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de TN, Mirimanoff RO, Leyvraz S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20: 1375-82, 2002.
39. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-66, 2009.

40. Stupp R, Hottinger AF, van den Bent MJ, Dietrich PY, Brandes AA. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *Ann Oncol* 19 Suppl 7: vii209-vii216, 2008.
41. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-96, 2005.
42. Thornton AF, Jr., Sandler HM, Ten Haken RK, McShan DL, Fraass BA, La Vigne ML, Yanke BR. The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 767-75, 1992.
43. Vick NA, Paleologos NA. External beam radiotherapy: hard facts and painful realities. *J Neurooncol* 24: 93-5, 1995.
44. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49: 333-43, 1978.
45. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Jr., Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-9, 1980.
46. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-31, 1979.
47. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1405-9, 1989.
48. Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol* 11: 69-79, 2009.
49. Workman P, Kaye SB, Schwartzmann G. Laboratory and phase I studies of new cancer drugs. *Curr Opin Oncol* 4: 1065-72, 1992.
50. Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0 Publish Date April, 30 1999
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf
51. Common Toxicity Criteria (CTC) Version 3.0 Publish Date August, 06 2006
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
52. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525525?term=Glioblastoma&rank=2>
53. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00960492?term=Glioblastoma&rank=10>
54. ECOG-Performance-Status http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html

55. Central Brain Tumor Registry of the United States 2004-2006
<http://www.cbtrus.org/2010-NPCR-SEER/CBTRUS-WEBREPORT-Final-3-2-10.pdf>

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Niewald, dem leitenden Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas, für die Einarbeitung und die Hilfestellung bei der Datenerfassung und Auswertung und für das „offene Ohr“, welches er zu jedem Zeitpunkt für sämtliche meiner Anliegen hatte.

Weiterhin danke ich Frau Hirtz, die für organisatorische Bemühungen immer zur Verfügung stand.

Herzlich danken möchte ich auch meinen Eltern und meiner Partnerin, die mir das Medizinstudium und den Berufseinstieg förderten und ermöglichten, mich während des Verfassens der Arbeit immer wieder anspornten und mir das „Licht am Ende des Tunnels“ vor Augen führten.