

Aus der Klinik für Neurochirurgie und Neuroonkologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Oertel

**Effektivität und Sicherheit der Re-Bestrahlung bei Patienten mit IDH-Wildtyp  
Glioblastom in der Rezidivsituation**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2025**

vorgelegt von:  
Josy Ines Wolfgang  
geb. am: 16.12.1998 in Schlema



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
<b>2 Abstract</b>	<b>10</b>
<b>3 Einleitung</b>	<b>12</b>
3.1 Glioblastom . . . . .	12
3.1.1 WHO-Klassifikation . . . . .	12
3.1.2 Ätiologie und Epidemiologie . . . . .	12
3.1.3 Klinisches Erscheinungsbild . . . . .	13
3.1.4 Radiographisches Erscheinungsbild . . . . .	14
3.1.5 Histologisches Erscheinungsbild . . . . .	15
3.1.6 Pathologie . . . . .	16
3.1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren . . . . .	17
3.2 Initialtherapie des Glioblastoms . . . . .	20
3.2.1 Operative Therapie . . . . .	20
3.2.2 Chemotherapie . . . . .	20
3.2.3 Strahlentherapie . . . . .	22
3.3 Therapiemöglichkeiten in der Rezidivsituation . . . . .	24
3.3.1 Re-Resektion . . . . .	24
3.3.2 Re-Chemotherapie . . . . .	25
3.3.3 Re-Bestrahlung . . . . .	25
3.4 Forschungsziele . . . . .	27
<b>4 Material und Methodik</b>	<b>29</b>
4.1 Behandlungsablauf und -durchführung bei vorbestrahlten Patienten mit rezidi- viertem Glioblastom . . . . .	29
4.2 Patientenkollektiv . . . . .	30
4.3 Tumorcharakteristika . . . . .	31
4.4 Therapiecharakteristika . . . . .	32
4.5 Erfolgsparameter . . . . .	33
4.6 Statistische Auswertung . . . . .	33
4.7 Systematische Literaturrecherche . . . . .	34
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>36</b>
5.1 Patientenkollektiv . . . . .	36
5.1.1 Patientenalter . . . . .	36
5.1.2 Geschlechterverteilung . . . . .	36
5.1.3 Karnofsky-Performance-Status . . . . .	37
5.2 Tumor-assoziierte Parameter . . . . .	37
5.2.1 Rezidivdiagnose . . . . .	37
5.2.2 Tumorlokalisation . . . . .	37
5.2.3 Art des Rezidivs . . . . .	38
5.2.4 Tumorvolumen . . . . .	39

5.2.5 MGMT-Status . . . . .	40
5.3 Therapie-assoziierte Parameter . . . . .	40
5.3.1 Zeitintervalle . . . . .	40
5.3.2 Re-Resektion . . . . .	42
5.3.3 Re-Bestrahlung . . . . .	42
5.3.4 Re-Chemotherapie . . . . .	46
5.3.5 Lokale Therapeutika . . . . .	47
5.4 Vorbehandlung . . . . .	47
5.4.1 Initiale Strahlentherapie . . . . .	47
5.4.2 Initialer Resektionsgrad . . . . .	50
5.4.3 Initiale systemische Therapeutika . . . . .	50
5.4.4 Initiale lokale Therapeutika . . . . .	50
5.5 Überlebensdaten . . . . .	51
5.5.1 Gesamtüberleben . . . . .	51
5.5.2 Progressionsfreies Überleben . . . . .	52
5.5.3 Identifikation möglicher profitabler Einflussfaktoren auf das Überleben	54
<b>6 Diskussion</b>	<b>57</b>
6.1 Patientenkollektiv . . . . .	57
6.1.1 Alter . . . . .	57
6.1.2 Karnofsky-Performance-Status . . . . .	57
6.2 Therapie-assoziierte Variablen . . . . .	58
6.2.1 Re-Resektion . . . . .	58
6.2.2 Re-Bestrahlung . . . . .	59
6.2.3 Systemische Therapie . . . . .	61
6.2.4 Nebenwirkungen . . . . .	61
6.3 Überleben . . . . .	63
6.3.1 Progressionsfreies Überleben . . . . .	63
6.3.2 Gesamtüberleben . . . . .	63
6.4 Limitationen . . . . .	64
6.4.1 Studiendesign . . . . .	64
6.4.2 Datenerhebung . . . . .	64
6.4.3 Nachbeobachtung . . . . .	65
6.5 Zusammenfassung . . . . .	65
6.6 Ausblick . . . . .	66
<b>7 Verzeichnisse</b>	<b>68</b>
7.1 Abkürzungen . . . . .	68
7.2 Abbildungen . . . . .	70
7.3 Tabellen . . . . .	70
7.4 Literatur . . . . .	72
<b>8 Anhang</b>	<b>92</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>102</b>

**10 Publikation** **103**

**11 Lebenslauf** **104**



### **Gender-Hinweis**

Die vorliegende Arbeit verwendet aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen auf alle Geschlechter.



# 1 Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Hirntumor des Erwachsenen und wird mit einer schlechten Prognose assoziiert. Gemäß der aktuellen Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation werden Glioblastome als hochgradige Astrozytome ohne Isocitrat-Dehydrogenase-Mutation klassifiziert. Trotz initialer trimodaler Therapie kommt es in der Regel binnen der folgenden zwei Jahre zu einem Rezidiv. In derartigen Fällen sind die Therapieoptionen begrenzt. Eine Rezidivbestrahlung ist eine der bestehenden Therapiemöglichkeiten.

Untersucht wurden Glioblastome, definiert nach der 5. Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation von 2021, die zwischen 1996 und 2021 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Rahmen eines Rezidivs eine erneute Bestrahlung erhalten haben. Weitere Einschlusskriterien waren mindestens eine klinische Nachuntersuchung, sowie ein Alter  $\geq 18$  Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Patienten, welche eine stereotaktische Radiochirurgie als Rezidivbestrahlung erhielten, wurden ausgeschlossen. Der Isocitrat-Dehydrogenase-Status konnte sowohl in der Initialen- als auch in der Rezidivsituation bestätigt werden. Das progressionsfreie Überleben wurde mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Dabei erstreckt es sich vom ersten Tag der Rezidivbestrahlung bis zum Tod oder der radiographisch festgelegten Progression. Das Gesamtüberleben wurde vom ersten Tag der Rezidivbestrahlung bis zum Tod berechnet. Die Wahl der Sicherheitssäume, sowie die Wahl der Gesamtdosis und Anzahl der Fraktionen lagen im Ermessen des behandelnden Arztes in Hinblick auf frühere Dosen an Risikoorganen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, mit progressionsfreiem Überleben als sekundärem Endpunkt, beide berechnet mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Progressionsfreies- und Gesamtüberleben wurden mittels multivariable Cox-Regression mit patienten-, tumor-, und behandlungsbezogenen Variablen korriktiert.

In der Gesamtheit der analysierten Fälle entsprachen 88 Patienten den Einschlusskriterien. Initial erfolgte eine normofraktionierte Bestrahlung mit einer mittleren Dosis von  $30 \times 2$  Gray. Der Zeitraum zwischen initialer Resektion oder Biopsie bis zur Rezidivbestrahlung belief sich im Durchschnitt auf 19,1 Monate. Die medianen klinischen und radiographischen Nachbeobachtungszeiten nach Rezidivbestrahlung lagen bei 4,6 und 4,4 Monaten. Der vor der Rezidivbestrahlung ermittelte Karnofsky-Performance-Status wies ein Mittelwert von 80 % auf. Die mediane biologisch-effektive-Dosis und 2 Gray Äquivalenzdosis der Rezidivbestrahlung betrug 51,4 Gray und 42,8 Gray unter der Annahme eines  $\alpha/\beta$ -Verhältnis von 10 Gray. Insgesamt verstarben 71 Patienten. Die Auswertung ergab ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 8,0 Monaten nach der Rezidivbestrahlung. Die Mehrzahl der Therapie wurde mit  $37 \times 1,6$  Gray,  $13 \times 3,8$  Gray und  $10 \times 3$  Gray durchgeführt. Das mediane Planungszielvolumen betrug  $98 \text{ cm}^3$ . Die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass eine totale Resektion im Vergleich zu einer Biopsie sowie keiner erneuten operativen Intervention mit einem reduzierten Sterberisiko assoziiert war (Hazard Ratio: 0,42, p=0,02). In der multivariablen Cox-Regression für das progressionsfreie Überleben zeigten sich keine signifikanten Einflussparameter.

Die Prognose für rezidivierende Glioblastome, definiert nach der 5. Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation, ist nach erfolgter Rezidivbestrahlung weiterhin ungünstig. Die Rezidivbestrahlung kann jedoch in Betracht gezogen werden für ausgewählte Patienten mit moderatem Größenausmaß des Glioblastom-Rezidivs. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist ein hoher Karnofsky-Performance-Status, welcher ebenfalls zur Therapieentscheidung beiträgt. In der vorliegenden Auswertung hatte eine erneute chirurgische Resektion einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Forschungen in prospektiven sowie retrospektiven Studiendesigns unter Berücksichtigung der aktualisierten Version der Weltgesundheitsorganisation sind in diesem Zusammenhang jedoch unerlässlich, um die Therapie der betroffenen Patienten zu optimieren. [200]

## 2 Abstract

Glioblastoma is the most common malignant primary brain tumor in adults and is associated with a poor prognosis. According to the current World Health Organization tumor classification, glioblastomas are classified as high-grade astrocytomas without isocitrate dehydrogenase mutation. Despite initial trimodal therapy, recurrence is usually observed within the following two years. In such cases, treatment options are limited. One of the available treatment options is re-irradiation. The present study examines the outcomes of re-irradiation in glioblastoma isocitrate dehydrogenase wild-type cases.

Glioblastoma patients with confirmed isocitrate dehydrogenase wild-type status who underwent re-irradiation between 1996 and 2021 with at least one available post-treatment follow-up were included in this single-center retrospective analysis. Patients who received stereotactic radiosurgery as re-irradiation were excluded. The isocitrate dehydrogenase status was confirmed in both the initial and the relapse situation. Progression-free survival was determined by magnetic resonance imaging from the first day of re-irradiation until death or radiographic progression. Overall survival was calculated from the first day of re-irradiation until death. The choice of safety margins, total dose, and number of fractions was at the discretion of the treating physician, taking into account previous doses to organs at risk. The primary endpoint was overall survival and the secondary endpoint was progression-free survival, both calculated using Kaplan-Meier estimators. Progression-free survival and overall survival were correlated with patient, tumour and treatment related variables using multivariable Cox regression.

Of all the cases analyzed, a total of 88 patients met the inclusion criteria. Initially, normofractionated radiotherapy was given with a mean dose of 30 x 2 Gray. On average, patients received re-irradiation 19.1 months after initial surgical resection or biopsy. The median clinical and radiographic follow-up times after recurrent radiotherapy were 4.6 and 4.4 months, respectively. The mean Karnofsky Performance Status prior to recurrent radiotherapy was 80 %. The median biologically effective dose and 2 Gray equivalent dose of recurrent radiotherapy were 51.4 Gray and 42.8 Gray, respectively, assuming an  $\alpha/\beta$  of 10. The analysis showed that a total of 71 patients succumbed to the disease. The analysis revealed a median progression-free survival of 5.9 months and a median overall survival of 8.0 months after recurrent radiotherapy. The majority of the therapy was carried out with 37 x 1.6 Gray, 13 x 3.8 Gray and 10 x 3 Gray. The median planning target volume was 98 cm<sup>3</sup>. The multivariable Cox regression of overall survival demonstrated that total resection was associated with a reduced risk of death compared to biopsy and no further surgical intervention (hazard ratio: 0.42, p=0.02). However, the multivariable Cox regression for progression-free survival did not show any statistically significant influencing parameters.

The prognosis for recurrent glioblastoma, as defined by the 5th edition of the World Health Organization classification of central nervous system tumors, remains unfavorable after recurrent radiotherapy. Aggressive surgical resection in this cohort may improve overall survival in selected patients with good Karnofsky Performance Status. A second course of radiothe-

rapy with a moderate cumulative 2 Gray equivalent dose appears to be safe with respect to the occurrence of radiation necrosis. Further research in isocitrate dehydrogenase wild-type cohorts is warranted to improve patient outcomes. [53]

### **3 Einleitung**

#### **3.1 Glioblastom**

##### **3.1.1 WHO-Klassifikation**

Tumore des zentralen Nervensystems werden nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-CNS) eingeteilt. [111]

Die fünfte und neuste Auflage dieser Kategorisierung (WHO-CNS5) von 2021 schlägt auf Grundlage multipler Studien und Empfehlungen einige Neuerungen zur Einordnung von Hirntumoren vor. [28, 32]

Fundamental wird das Glioblastom (GB), IDH-Wildtyp, zur Gruppe der Gliome, glioneuronalen Tumore und neuronalen Tumore gezählt. Diese beinhaltet wiederum sechs Untergruppen, unter anderem die der sogenannten „adult-type diffuse gliomas“, unter welcher das GB eingeordnet ist. Weiterhin findet sich innerhalb dieser Organisation das Astrozytom, IDH-mutiert, welches die Grade 2 bis 4 umfasst. Gemäß WHO-CNS5 wird das GB immer als IDH-Wildtyp definiert, wodurch die Diagnose GB, IDH-mutiert aus der WHO-CNS von 2016 obsolet wird. [110, 111]

Wesentlich ist die Veränderung der Nomenklatur, welche gegenwärtig die Verwendung arabischer, statt römischer Zahlen für die Einstufung der Tumorgrade inkludiert. Das GB wird ferner dem Grad 4 zugeordnet. [111]

Zusätzlich bestimmt die Histologie nicht mehr ausschließlich den Grad des Glioms. In der WHO-CNS5 liegt der Schwerpunkt auf molekularer Diagnostik, welche prognostische Informationen beinhaltet. Im Rahmen dessen wurden diverse molekulare Marker sowie histologische Variationen definiert, welche die Diagnose des GB erlauben. Zu den diagnostischen Kriterien zählen unter anderem die mikrovaskuläre Proliferation und Nekrose, eine Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT)-Promotor-Mutation, eine Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR)-Gen Amplifikation oder der chromosomale Gewinn von Chromosom 7, kombiniert mit dem Verlust von Chromosom 10. [28, 111]

##### **3.1.2 Ätiologie und Epidemiologie**

Das GB stellt den häufigsten bösartigen hirneigenen Tumor im Erwachsenenalter dar. [196] Es wird der Klasse der Tumoren des Zentralen Nervensystems (CNS) zugeordnet und repräsentiert einen Anteil von 15–20 % aller primären intrakraniellen Neoplasien. [133] Diesbezüglich umfasst die Diagnose gemäß jüngsten Studien 14,5 % aller Hirn- und ZNS-Tumoren sowie 48,6 % aller malignen Hirntumoren. Des Weiteren stellt es mit einem Anteil von 57,7 % die Mehrheit aller Gliome dar. [138]

Berechnet für die Jahre 2013–2017 lässt sich feststellen, dass das GB mit einer Inzidenz von 3,23 pro 100.000 Einwohnern zu den häufigsten bösartigen Hirn- und CNS-Tumoren gehört. Im Vergleich zum Astrozytom IDH-mutiert, welches ebenfalls dieser Klasse zuzuordnen ist, liegt die Inzidenz des GB ca. um den Faktor sieben darüber. [138] Die Diagnose manifestiert sich in sämtlichen Lebensabschnitten, wobei ein gehäuftes Auftreten im höheren Lebensalter zu beobachten ist. [173] Das mittlere Diagnosealter liegt bei 65 Jahren. [135, 136, 138]

Weiterhin liegt das mediane Überleben nach der Behandlung mit kombinierter Radiochemotherapie bei 14,6 Monaten. [172] Dabei sinkt die Lebenserwartung stetig mit steigendem Alter. Das 5-Jahres Überleben nach Diagnosestellung beträgt 7,2 %. In Bezugnahme auf die Gesamtheit aller Hirn- und CNS-Tumoren lässt sich festhalten, dass 61,3 % aller Todesfälle auf das GB zurückgehen. [138]

In aktuellen sowie vormaligen Studien wurde gezeigt, dass das GB starke Varianzen in der Inzidenz aufweist. Zum einen manifestiert sich das GB häufiger bei Männern als bei Frauen [87, 207], während Frauen eine geringere Überlebenschance aufweisen. Darüber hinaus lässt sich für den Zeitraum von 2013–2017 eine um 11,7 % höhere Gesamtinzidenz für Hirn- und CNS-Tumoren in städtischen Gebieten im Vergleich zu ländlichen Gebieten nachweisen. Das GB zeigt eine um 2,1 % erhöhte Inzidenz in städtischen Gebieten. [138] Zudem lassen sich Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen beobachten. Dabei ist die Inzidenz für weißhäutige Personen im Vergleich zu Afroamerikanern um den Faktor zwei erhöht. [135, 137, 138]

Des weiteren wurden mögliche Umwelteinflüsse untersucht, welche als ursächlich für die Entstehung eines GB diskutiert wurden. Einflussfaktoren wie Nikotinabusus, Ernährungsgewohnheiten sowie die Nutzung von Mobilfunkgeräten werden als nicht kausal erachtet. In 5 % der Fälle wiesen die Patienten Gliome in der Familienanamnese auf, zudem zeigten sich Auffälligkeiten für seltene Syndrome wie das Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ I und II, Turcot-Syndrom, Ollier-Krankheit und Maffucci-Syndrom. [133, 156] Eine weitere Hypothese, die in diesem Kontext diskutiert wird, ist die Möglichkeit einer viralen Genese des GB, verursacht durch eine Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV). Diese Hypothese konnte jedoch bislang nicht belegt werden. [106]

Eine erklärbare Kausalität für das Auftreten von GB stellt die Exposition von ionisierender Strahlung im Kindesalter dar. [154]

### **3.1.3 Klinisches Erscheinungsbild**

Bei neu diagnostiziertem GB kann das Beschwerdebild eine hohe Variabilität aufweisen. [206]

Die klinischen Symptome stehen in Korrelation mit dem infiltrierten Hirnareal und sind abhängig von der Tumorgröße sowie dem peritumoralen Ödem. [133]

Führende Anzeichen sind allgemeine Schwäche, Taubheit, Sehverlust oder Veränderungen der Sprache, welche vermehrt bei kleinvolumigen Tumoren auftreten. Motorische Dysfunktionen, Stimmungsschwankungen, Fatigue und Gedächtnisstörungen werden häufig mit einem Befall des Frontal- oder Temporallappens sowie des Corpus callosum assoziiert. [1]

Kopfschmerzen stellen ein führendes Leitsymptom dar. [66, 120] Diese sind verbunden mit Masseneffekten, welche zum einen vom Tumor selbst oder durch Obstruktion des Ventrikelsystems ausgelöst werden. Sie können sowohl den Charakter von Spannungs- als auch von Migränekopfschmerzen annehmen. [120]

Krampfanfälle gelten ebenfalls als Kardinalsymptom und treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 20–40 % bei neu diagnostiziertem GB mit fokalem Beginn auf und entwickeln sich in gleichem Ausmaß im Laufe der Erkrankung. [120, 132, 198]

19 % der Patienten weisen bei der Vorstellung im Krankenhaus keinerlei neurologische Anzeichen auf. In diesen Fällen manifestieren sich die Symptome erst nach einer gewissen Latenzzeit, wobei Krampfanfälle (47 %), Kopfschmerzen (23 %) und fokale Ausfälle (11 %), wie Sprachstörungen, einseitige Taubheitsgefühle oder Müdigkeit, zu beobachten sind. [66] Patienten mit rezidivierendem GB stellen sich häufig mit Symptomen wie Krampfanfällen sowie Defiziten in der Sprache und den motorischen Funktionen vor. [48]

### **3.1.4 Radiographisches Erscheinungsbild**

#### **Computertomographie (CT)**

Bei Vorliegen der beschriebenen neurologischen Symptome kann die Durchführung einer CT in Erwägung gezogen werden. Diese Methode gilt als schnelle und wenig invasive diagnostische Maßnahme. Die Verwendung von Kontrastmittel (KM) resultiert in der Darstellung eines typischen Bildes des GB. Dabei erscheint das Zentrum als hypodenses Areal, umgeben von einer heterogenen, hyperdensen Ringstruktur. [206] Zudem ist das vasogene Ödem als hypodenses Signal subkortikal zu erkennen. [84] Weitere Erscheinungen wie Sulkusabflachung, Mittellinienverlagerung, Kompression des Ventrikelsystems und/oder Herniation sind möglich. [206]

#### **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Bei konkretem Verdacht auf das Vorliegen eines Hirntumors stellt die MRT das Mittel der ersten Wahl dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sie im Vergleich zur CT über einen höheren diagnostischen Informationsgehalt verfügt. Dieser resultiert aus der Anwendung von T1-/T2-gewichteten sowie fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenzen. [84, 173, 206]

Die Durchführung erfolgt mit Gadolinium-haltigen KM, welches im Großteil der Fälle durch den Tumor aufgenommen wird. In der Folge bildet sich eine irregulär geformte Masse mit einer KM-aufnehmenden Ringstruktur sowie einer hypointensen Nekrose im Zentrum. [48] Die vaskuläre Hyperpermeabilität der Gefäße resultiert in einem vasogenen Ödem, welches insbesondere in T2-gewichteten Sequenzen diagnostiziert werden kann. Je nach Ausprägung kann dies zu Masseneffekten wie der Verschiebung des Ventrikelsystems führen. [54, 84] Die unregelmäßige Form lässt sich durch den infiltrativen Charakter des GB erklären. [84] Die Gliomzellen breiten sich direkt über die Tractus der weißen Substanz aus, wobei auch eine Expansion cerebrospinal in den Liquor oder über das Corpus Callosum möglich ist. Letzteres zeigt das charakteristische Bild eines bihemisphärischen Schmetterlingsglioms. [25] Es ist bereits bekannt, dass die mikroskopische Gliomzellinfiltration über die in der Bildgebung sichtbaren Anteile hinausgeht. [84]

Auch bietet die MRT einen differenzialdiagnostischen Nutzen bei der Unterscheidung zu anderen Tumoren oder Infektionen. [102, 164]

#### **Weitere bildgebende Diagnostik**

Eine weitere Möglichkeit zur Identifikation und Spezifizierung des GB stellt die Positronenemissionstomographie (PET), ein nuklearmedizinisches Verfahren, dar. Häufig verwendete

Biomoleküle sind Aminosäuren, wie O-(2-[18F]fluorethyl)-L-tyrosin (18-F-FET), welche den Patienten intravenös injiziert werden. [115]

Darüber hinaus spielen Glucosemetabolite, wie Fluor-18-Desoxyglucose (FDG), eine untergeordnete Rolle, da die hohe physiologische Aufnahme von FDG im Gehirn zu einer Verringerung des Kontrastes führt, wodurch eine sichere Unterscheidung von Tumoren und Hirnaktivität nicht gewährleistet werden kann. [115]

Die PET mit radioaktiv markierten Aminosäuren (FET-PET) basiert auf dem Mechanismus der natriumunabhängigen Large Neutral Amino Acid Transporter (LAT), wobei insbesondere die Transporter LAT1 und LAT2 eine Rolle spielen, deren Expression in Tumorzellen nachgewiesen wurde. In der Folge werden die Aminosäuren in die Tumorzellen aufgenommen, woraufhin eine Akkumulation derselben zu beobachten ist. Das Verfahren ist unabhängig von der Permeabilität der Bluthirnschranke (BHS). [74]

Im Fall des Rezidivs kann es zu verschiedenen Erscheinungsbildern kommen: lokal, distant multifokal oder diffus. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle zeigen sich bei den Patienten lokale beziehungsweise multifokale Manifestationen im MRT. [35]

Auch in der Rezidivsituation spielt der Einsatz der PET eine wichtige Rolle, da auf diese Weise Radionekrosen und Ödeme mit höherer Genauigkeit von Tumorgewebe unterschieden werden können. Dies ermöglicht eine Verfeinerung der Therapieplanung zur Zielvolumenbestimmung. [70]

Die PET, welche mit radioaktiv markierten Glucosemetaboliten arbeitet (FDG-PET), zeigt auch in der Rezidivsituation einige Limitationen und wird hinsichtlich seines Nutzens kontrovers diskutiert. Der Glucosemetabolismus in rezidivierenden Gliomen ist, im Vergleich zum Normalgewebe, nur geringfügig erhöht und kann wie in der grauen Substanz vermindert sein, was den bildgebenden Nachweis erschwert. [39] Außerdem wird FDG vermehrt von Hirngewebe und entzündlichem Gewebe aufgenommen, wodurch das Ausmaß des GB unzureichend eingeschätzt werden kann. [142]

Das FET-PET stellt somit das Mittel der Wahl in der bildgebenden Diagnostik des GB dar. [33] Die verminderte Aufnahme von 18-F-FET durch das Hirngewebe erlaubt eine präzisere Einschätzung der Tumorausdehnung. Des Weiteren erlaubt das FET-PET die Differenzierung zwischen rezidivierend auftretenden Tumoren und Radionekrosen. [24] Durch den erhöhten Kontrast zwischen Tumor- und Hirngewebe gilt es als verbesserte Methode gegenüber dem FDG-PET und sollte bevorzugt in der Diagnostik eingesetzt werden. [90, 141, 142] Diese Methode wird zudem mit einem prognostischen Nutzen assoziiert, weshalb sie als integraler Bestandteil der Bestrahlungsplanung gilt. [147]

In der Regel sind zusätzliche diagnostische Verfahren wie Angiographie, Elektroenzephalographie oder eine Lumbalpunktion selten indiziert. [1, 132]

### **3.1.5 Histologisches Erscheinungsbild**

Das histologische Erscheinungsbild in Verbindung mit der Pathologie stellt neben der Bildgebung und der klinischen Symptomatik ein wichtiges Instrument zur Diagnostik des GB dar. [111] Die Diagnose wird anhand eines mit Formalin und Paraffin behandelten Gewebsschnittes aus einer vorangegangenen Resektion oder Biopsie gestellt. [1] Der histopathologische Charakter des GB ist heterogen. [121]

Herkömmliche histologische Merkmale des GB sind zellulärer Polymorphismus, Kernatypien, eine erhöhte Zelldichte sowie ein erhöhter Mitoseindex. [110, 121, 132] Hochgradige gliale Neoplasien sind durch eine erhöhte mitotische Aktivität gekennzeichnet. [108] Charakteristisch für das beschleunigte Wachstum des GB sind von Pseudopalisaden umgebene Nekrosen und mikrovaskuläre Hyperplasie mit Neovaskularisation. [1, 27, 81, 155]

Die neoplastischen Zellen des GB sind pleomorph mit vergrößerten hyperchromen Kernen und unregelmäßigen Konturen. Vom Zytoplasma gehen dicke, unregelmäßige fibrilläre Ausläufer aus, die das Hirnparenchym diffus infiltrieren. Es lässt sich eine höhere Dichte neoplastischer Zellen im Zentrum des Tumors im Vergleich zur Peripherie beobachten. [108]

Der Zellpolymorphismus erlaubt die Einteilung des GB in histologische Subtypen:

Das Riesenzell-GB ist durch große Zellen mit multiplen Kernen gekennzeichnet. Neben dem ausgeprägten Kernpleomorphismus weisen die Zellen eine erhöhte Vulnerabilität für Doppelstrangbrüche (DSB) auf. [131] Das epithelioidende GB zeigt abgerundete Epitheloidzellen mit exzentrischen Kernen und reichlich eosinophilem Zytoplasma. [2] Weiterhin besteht eine Tendenz für die Ausprägung der BRAF-600E-Punktmutation. [97] Unter einem Gliosarkom versteht man das gleichzeitige Vorhandensein einer sarkomatösen und einer gliomatösen Komponente. Der gliomatöse Anteil kann epitheliale Merkmale sowohl von Plattenepithel als auch von Adenoiden aufweisen. Der Sarkomanteil weist ein kollagen- und retikulinreiches Netzwerk auf und kann sich in Muskel-, Knorpel- oder Knochengewebe differenzieren. [108]

### 3.1.6 Pathologie

Wie bereits in Abschnitt 3.1.5 angeführt, ist die mikrovaskuläre Hyperplasie charakteristisch für das beschleunigte Wachstum des GB. Diese ist eine Folge der Sekretion proangiogenetischer Faktoren, welche durch Hypoxie freigesetzt werden. Diese proangiogenetischen Faktoren, wie der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), tragen zusammen mit einer erhöhten Expression von Tissue Factor (TF) zu einem prothrombotischen Zustand bei. Dies resultiert in intravaskulären Thrombosen und Gefäßverschlüssen, welche koagulative Nekrosen und die Bildung von Pseudopalisaden zur Folge haben. [27]

Als Pseudopalisaden werden die hyperzellulären Regionen bezeichnet, die die nekrotischen Bereiche umgeben. Diese Hyperzellulärheit stellt die aktive Migration der Tumorzellpopulation aus der zentralen sauerstoff- und nährstoffarmen Region dar. [117] Das zellschädigende Milieu begünstigt demnach die Ausbreitung der Tumorzellen in die Peripherie, während nicht migrierende Zellen apoptotisch werden und nekrotisieren. [63]

Es handelt sich um einen schnell wachsenden, hoch invasiven Tumor, der nicht metastasiert und auf das umgebene Hirnparenchym und das CNS beschränkt ist. [132, 133] Das Ausmaß der diffusen Infiltration wird durch das Auftreten von Rezidiven außerhalb der Resektionshöhle sowie durch autoptisch gesicherte multizentrische Lokalisationen belegt. [17, 81] Molekulare Veränderungen in Krebsstammzellen (CSC) sind auch bei rezidivierenden GB zu beobachten. CSC sind in der Lage, nach einer Strahlentherapie (RT) vital zu bleiben, indem sie Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturenzyme überexprimieren und Stoffwechsel-eigenschaften aufweisen, die ein Überleben unter hypoxischen Bedingungen ermöglichen. [13, 148] Der Stammzellmarker CD133 weist in vitro auf eine Therapieresistenz und in vivo auf eine

erhöhte Fähigkeit zur Tumorbildung hin. [31]

Molekulare Marker enthalten wertvolle prognostische Informationen und werden neben der traditionellen histologischen Untersuchung in die Diagnosestellung einbezogen. [1, 111]

Das GB entsteht aus verschiedenen Zelltypen mit neuronalem Stammzellcharakter. Die Zellen befinden sich in verschiedenen Stadien der Zellteilung, wobei die Differenzierung von neuronalen zu glialen Zellen erfolgt. Die phänotypischen Veränderungen sind auf molekulare Variationen in den Signalwegen zurückzuführen, die zu Anomalien in den Mechanismen der Zellproliferations- und Apoptoseregulation führen. [4, 34, 146] Die wichtigsten Signalwege umfassen die Gene des Tumorsuppressorproteins p53 (TP53), der Rezeptortyrosinkinase (RTK) und des Retinoblastom 1 (RB1). [38, 140]

Der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Status wird als klinischer Routineparameter angesehen, da er ein wichtiger Marker für die Identifizierung eines GB ist. [140]

Nach den jüngsten Neuerungen der WHO-CNS5 wird das GB durch das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien diagnostiziert: TERT-Promotor-Mutation, EGFR-Amplifikation sowie Zugewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10. [28, 111]

Die zelluläre Konsequenz der somatischen Mutation des TERT-Promotors ist eine erhöhte Transkriptionsaktivität und eine daraus resultierende Aktivierung der Telomerase. Dies resultiert in einer verstärkten Proliferation und einem Wachstum der Zellen. [51] Eine EGFR-Amplifikation stimuliert über den Weg der RTK ebenfalls das Zellwachstum und verhindert die Apoptose. [5]

Diese molekularen Merkmale sind charakteristisch für das aggressive klinische Verhalten von Grad 4 Gliomen. [177] Da andere Tumorentitäten ähnliche Kriterien aufweisen können, ist eine kombinierte Betrachtung der molekularen Marker unerlässlich. [28]

Ein weiterer molekularer Marker ist die homozygote Deletion der Gene CDKN2A/B auf Chromosom 9p21. Diese führt zur Kodierung von Tumorsuppressorproteinen, deren Deletion ein unkontrolliertes Tumorwachstum zur Folge hat. [62, 95] Diese molekulare Variation ist besonders in der Gruppe der unmethylierten GB von Interesse, da sie das Gesamtüberleben (OS) negativ beeinflusst. [62, 112]

Von zentraler Bedeutung für die molekulare Diagnostik ist zudem der Methylierungsstatus der Promotorregion auf Chromosom 10q26, die für die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) kodiert. [22, 48]

### 3.1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren

Die Methylierung der Promotorregion des MGMT-Gens stellt einen entscheidenden Faktor hinsichtlich des Therapieansprechens sowie der Prognose dar. [57, 151] MGMT kodiert für ein Enzym, welches eine entscheidende Funktion an der DNA-Reparatur hat. Die Aufgabe besteht darin, Alkylgruppen von der O6-Position zu entfernen und somit Strangbrüche der DNA zu verhindern. Abbildung 1 veranschaulicht das Wirkprinzip von MGMT.

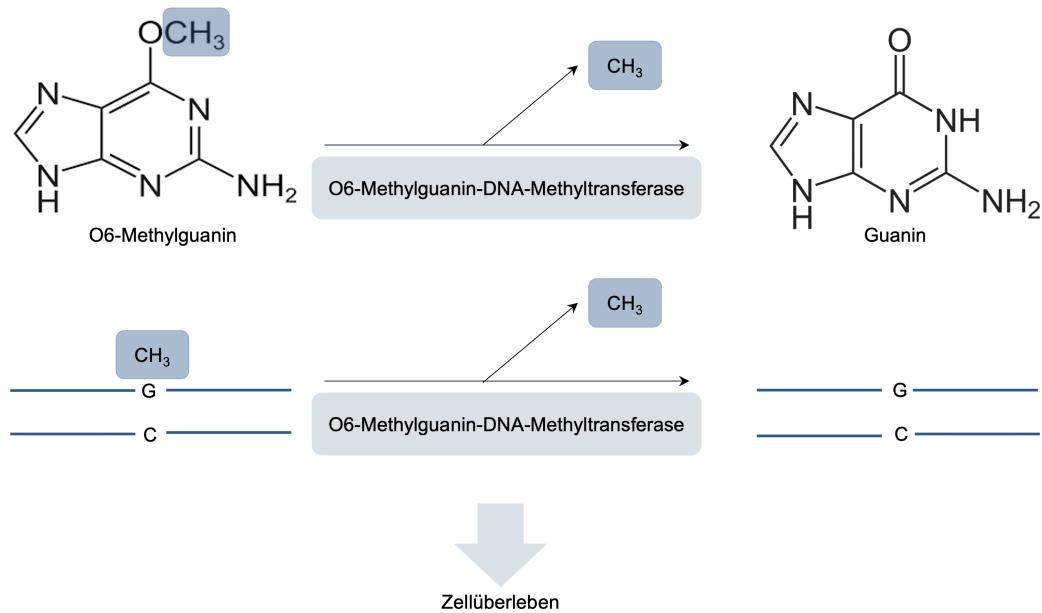


Abbildung 1: Wirkmechanismus unmethylierte Methylguanin-DNA-Methyltransferase. (C: Cytosin, CH<sub>3</sub>: Methylgruppe, G: Guanin)

Eine Methylierung des Enzyms resultiert in einer inaktiven Expression von MGMT, was eine Einschränkung der DNA-Reparatur zur Folge hat. [22, 48] Die Abbildung 2 verdeutlicht diesen Sachverhalt.

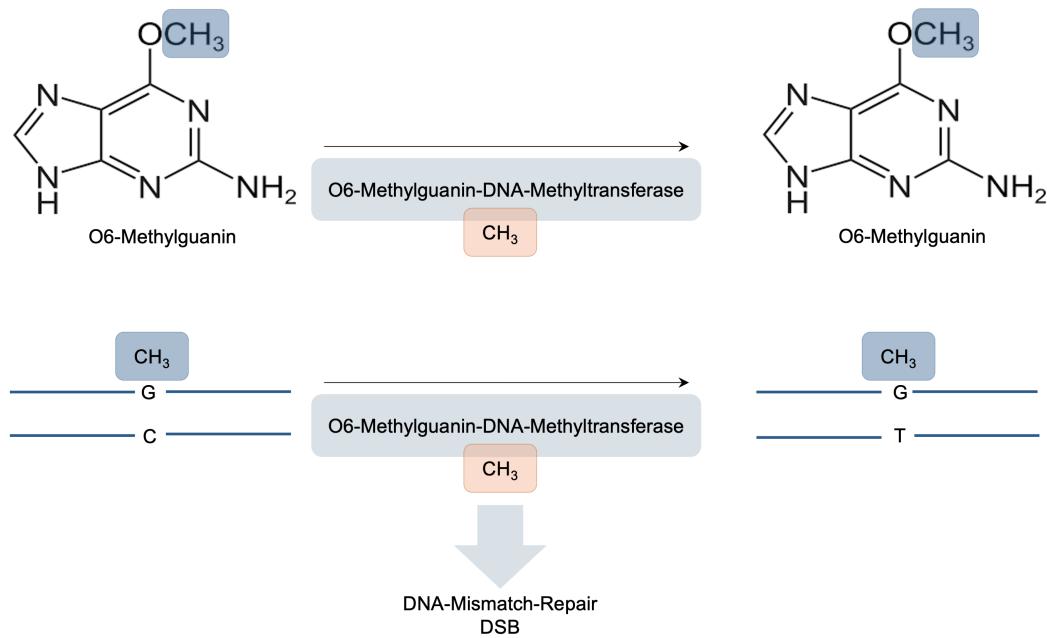


Abbildung 2: Wirkmechanismus methylierter Methylguanin-DNA-Methyltransferase. (T: Thymin)

So gilt die MGMT-Methylierung als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen auf Temozolomid (TMZ). Ein zentraler Wirkmechanismus von TMZ ist die Alkylierung an Position O6, welcher in der Abbildung 3 dargestellt wird. [1, 77]

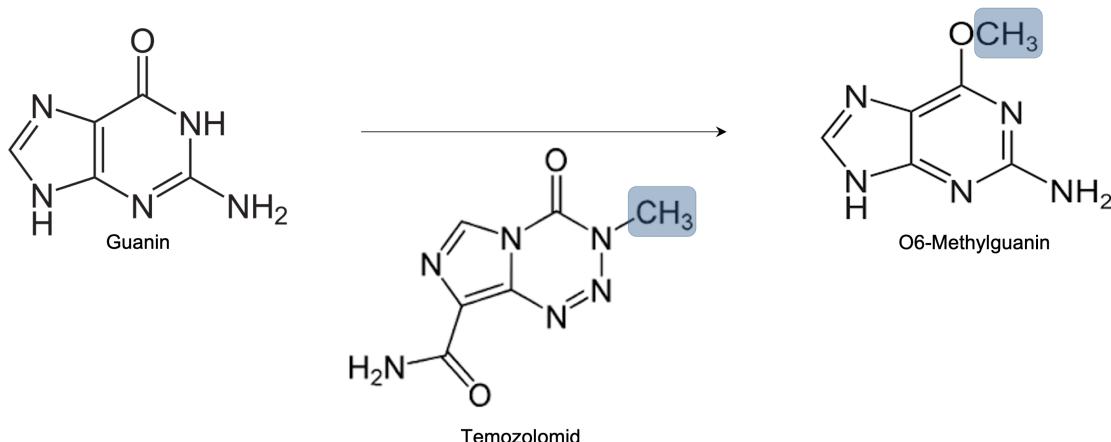


Abbildung 3: Wirkmechanismus Temozolomid.

Die simultane Präsenz von MGMT-Methylierung und TERT-Mutation spielt eine signifikante Rolle für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS von Patienten mit GB. Das gleichzeitige Auftreten von TERT-Mutation und fehlender MGMT-Methylierung ist mit der ungünstigsten Prognose assoziiert. Demgegenüber steht die Kombination von TERT-Mutation und MGMT-Methylierung in Zusammenhang mit einer verbesserten Überlebensrate. [7] Das Methylierungsprofil ändert sich dabei bei 24 % der Patienten in der Rezidivsituation, sodass eine erneute Analyse für weitere Therapieentscheidungen hilfreich ist. [57]

Der IDH-Status wird als weiterer relevanter Biomarker angesehen. [133] IDH kodiert für ein Enzym des Citratzyklus, welches die Decarboxylierung von Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat unter Bildung von protoniertem Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH<sub>2</sub>) katalysiert. NADPH<sub>2</sub> ist ein essentieller Redoxpartner zur Neutralisierung reaktiver Sauerstoffradikale, welche unter anderem durch RT und Chemotherapie erzeugt werden. Eine Mutation des IDH-Gens führt zu einer Reduktion dieses Mechanismus, wodurch von einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber RT und Chemotherapie ausgegangen wird. [11, 96] Eine fehlende Mutation im IDH1-Gen führt daher zu einem reduzierten OS. [140]

Neben molekulargenetischen Aspekten sind das Alter des Patienten, der Karnofsky-Performance-Status (KPS), die Tumorgröße sowie die Lokalisation des Tumors entscheidende prognostische Faktoren. Eine supratentorielle und cerebelläre Lage des Tumors ist gegenüber einer Infiltration des Hirnstamms oder des Diencephalons als vorteilhaft zu erachten. [184] Eine Tumorgröße von 5–6 cm sowie das Überschreiten der Mittellinie sind mit einer negativen Prognose assoziiert. [54] Demgegenüber zeigt sich für ein kleineres Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) in der Rezidivbestrahlung (Re-RT) ein positiver Einfluss auf das OS. [45]

Ein Erkrankungsalter von über 50 Jahren hat einen negativen Einfluss auf das OS. [107] Diese Schlussfolgerung lässt sich auch auf die Rezidivsituation übertragen. [44] Des Weiteren zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen einem KPS von über 80 % und dem OS. [45]

### **3.2 Initialtherapie des Glioblastoms**

Die Publikation von Stupp et al. aus dem Jahr 2005 war wegweisend für die aktuellen Therapieleitlinien. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die maximale chirurgische Resektion mit anschließender adjuvanter RT als Standardverfahren angesehen. In der Folge dieser Publikation wurde die alleinige RT durch eine Kombination aus RT und adjuvanter Chemotherapie mit TMZ ersetzt. Diese Therapieoption resultiert in einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit neu diagnostiziertem GB. [172] Für eine optimale Versorgung ist daher ein multidisziplinäres Team erforderlich. [173]

#### **3.2.1 Operative Therapie**

Die chirurgische Resektion ist ein wichtiger Bestandteil der therapeutischen Behandlung. Das Ausmaß dieses Verfahrens lässt sich in drei Kategorien einteilen: die totale Resektion (gross total resection, GTR), die subtotale Resektion (subtotal resection, STR) sowie die Biopsie. [101]

Das Ziel des chirurgischen Eingriffs besteht in der möglichst sicheren Tumorentfernung unter Erhalt aller neuronalen Funktionen sowie einer bestmöglichen Zytoreduktion. Bei möglicher Inoperabilität ist eine stereotaktische Biopsie zur Gewinnung von Tumormaterial für die histologische und molekulargenetische Diagnostik anzustreben. [109, 132, 196]

Das Ausmaß der Resektion (extent of resection, EOR) ist individuell und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählen die Ausdehnung und Lokalisation des Tumors sowie der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten. [132]

Die vollständige Exstirpation des GB ist aufgrund des möglichen Befalls zentraler Hirnregionen und der diffusen Infiltration limitiert. [52] Ein hochgradiges EOR ist mit einem verbesserten Überleben assoziiert. [134, 173]

Der Einsatz eines intraoperativen MRT ermöglicht die Optimierung des Resektionsausmaßes. [162] Ergänzt wird diese Technologie durch die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (ALA), die dem Operateur die Unterscheidung zwischen Tumor- und gesundem Hirngewebe erleichtert. [170, 171]

#### **Nebenwirkungen (NW)**

Die Kraniotomie stellt einen Eingriff mit hohem Invasivitätsgrad dar. Die postoperativen Komplikationen umfassen ein breites Spektrum, das von neurologischen über regionale bis hin zu systemischen NW reicht. Dazu gehören Wundinfektionen, thromboembolische Ereignisse und Hämatome, Kopfschmerzen und Übelkeit sowie das Auftreten von Krampfanfällen. [37, 68] Zu den neurologischen Ausfällen gehören Ataxie, Paresen der Extremitäten und Hemiparesen. [72] Auch Störungen der Motorik und der Sprache können auftreten, wobei sich diese jedoch in postoperativen Kontrolluntersuchungen zunehmend zurückbilden. [157, 201]

#### **3.2.2 Chemotherapie**

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der Gliomtherapie ist die Chemotherapie. In der Erstlinie wird meist das Alkylanz TMZ in Kombination mit einer RT eingesetzt. Die Verabreichung von TMZ erfolgt in einer Dosierung von  $75 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) während der RT,

einschließlich der Wochenenden. Im Anschluss werden sechs Zyklen als Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 150–200 mg/m<sup>2</sup> KOF an fünf Tagen pro Woche verabreicht, gefolgt von 23 Tagen ohne Behandlung. [172] Die peroral applizierte Substanz führt zur Alkylierung von Guanin und Adenin, wodurch eine Schädigung der DNA durch Strangbrüche induziert wird. In der Folge kommt es zur Apoptose der Tumorzellen. [19, 56, 61]

Die Methylierung des MGMT-Promotors sensibilisiert die Wirkung von TMZ durch eine verminderte DNA-Reparatur. Dies erklärt die Vorteile des Methylierungszustandes. [77, 145] Eine alleinige Anwendung von TMZ kann bei älteren Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung und schlechtem Allgemeinzustand, für die eine Kombination mit RT nicht in Frage kommt, in Erwägung gezogen werden. [114]

Eine weitere Gruppe von Chemotherapeutika bilden die Nitroseharnstoffe, zu denen beispielsweise Lomustin (CCNU), Carmustin (BCNU) oder Nimustin (ACNU) zählen. Eine häufig praktizierte Kombination von CCNU mit Procarbazin und Vincristin ist die sogenannte PCV-Therapie. [124] Diese wird jedoch aufgrund ihres geringen prognostischen Nutzens zur Sekundärtherapie gezählt. [167, 173, 185]

Eine verbesserte Überlebensrate bei neu diagnostiziertem GB mit MGMT-Promotor-Methylierung wird durch die Ergebnisse des CeTeG-Protokoll gezeigt. Das CeTeG-Protokoll basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, in welcher die Standardtherapie, bestehend aus TMZ und RT, durch die zusätzliche Gabe von CCNU ergänzt wird. Es umfasst die orale Gabe von CCNU und TMZ in sechs Zyklen entsprechend sechs Wochen. Der erste Zyklus beginnt zeitgleich mit der RT. Am ersten Tag jedes Zyklus erfolgt die Verabreichung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF CCNU, gefolgt von 100–200 mg/m<sup>2</sup> KOF TMZ an den Tagen zwei bis sechs. Diese Kombinationstherapie stellt insbesondere für Patienten unter 70 Jahren mit einem KPS von ≥ 70 % eine weitere Behandlungsmöglichkeit unter besonderer Berücksichtigung der hämatologischen Toxizität und vaskulärer Ereignisse dar. [79]

Auch die Implantation von Carmustin-Wafern in das zuvor resezierte Tumorbett ist möglich, aber hinsichtlich des Überlebensvorteils nicht überzeugend und wird nur noch selten angewendet. [189]

## Nebenwirkungen

Unerwünschte NW systemischer Chemotherapeutika sind vielfältig. Es wird empfohlen, die Patienten vor und während der Behandlung regelmäßigen Blutuntersuchungen zu unterziehen. Zudem sollte die Überwachung der Lungen-, Leber- und Nierenfunktion erfolgen. [66] TMZ weist im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika ein moderates NW-Profil auf. Obwohl die Medikation mit TMZ mit gastrointestinalen NW sowie erhöhten Leberwerten assoziiert ist, manifestierten sich lediglich wenige dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen als schwerwiegend. [172, 192] Des Weiteren kann TMZ eine milde Thrombozytopenie oder Neutropenie verursachen. Eine Prophylaxe der opportunistischen Pneumocystis jiroveci-Pneumonie mit Antibiotika wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist indiziert. [173]

Die am häufigsten beobachteten NW sind jedoch Fatigue, Übelkeit und Obstipation. Daher sollte allen Patienten eine unterstützende Therapie mit Antiemetika angeboten werden. [84]

### 3.2.3 Strahlentherapie

Die RT ist eine weitere wichtige therapeutische Säule im Rahmen der Onkologie. Sie ermöglicht die lokale Behandlung großvolumiger Tumoren bei gleichzeitiger Einbeziehung ihrer mikroskopischen Ausläufer. Ziel ist es, die Tumorstammzellen zu zerstören, um ein Rezidiv zu verhindern. Im Fall des GB ist dies jedoch nicht vollständig möglich. [186]

Die Wirkung der RT basiert auf der Anwendung ionisierender Strahlung, welche zu Schädigungen der DNA führt. Diese manifestieren sich in Form von Einzelstrangbrüchen und DSB sowie Chromosomenveränderungen. [16] DSB stellen dabei die bedeutendsten strahleninduzierten Schäden der DNA dar und sind unter anderem für die zelluläre Konsequenz des Zelltods verantwortlich. [83]

Es sei jedoch darauf verwiesen, dass die Zelle über die Fähigkeit verfügt, subletale Strahlenschäden zu reparieren. Die Überlebensrate der Zellen ist abhängig von der Effektivität der Reparaturprozesse. Diese Reparaturprozesse manifestieren sich sowohl im Tumorgewebe als auch im normalen Hirngewebe in einer Dosisabhängigkeit. Bei niedrigen Dosen ist keine Wirkung festzustellen, während mit steigender Dosis die Reparaturmechanismen nicht mehr in der Lage sind, den Schaden zu korrigieren. Dies resultiert in einer exponentiellen Absterberate in der Dosiseffektkurve. [152]

Des Weiteren ist neben der Tumorkontrolle die Schonung des umliegenden Hirngewebes von essentieller Bedeutung, welche durch eine Fraktionierung der Gesamtdosis (GD) erreicht werden kann. [186, 202] Dieser Zusammenhang wird im linear-quadratischen-Modell (LQM) dargestellt. [60] Dieses beschreibt die Erholung verschiedener Gewebe bei unterschiedlichen Einzeldosen (ED). [178] Außerdem hängt die Überlebensrate von den gewebspezifischen Konstanten  $\alpha$  und  $\beta$  ab, wobei  $\alpha$  die irreparable, lineare Komponente und  $\beta$  die reparable, quadratische Komponente darstellt. Das Verhältnis  $\alpha/\beta$  beschreibt dabei die Dosis, bei der der Beitrag beider Konstanten zur Zellaktivierung gleich groß ist. Ein kleiner Wert steht für spät reagierendes Normalgewebe, ein großer Wert für früh reagierendes Gewebe wie Tumoren. [186] Dem Hirngewebe wird ein Quotient von 2, dem GB-Gewebe von 9,32 zugeordnet. [118] Ein niedriger  $\alpha/\beta$ -Wert steht für Gewebe, das durch Fraktionierung vor Spättoxizität geschont werden kann. Demgegenüber spielt ein hoher Wert eine untergeordnete Rolle hinsichtlich der Fraktionierung. [203]

Die Strahlenwirkung wird neben der Induktion von DNA-Schäden zudem von verschiedenen weiteren Faktoren beeinflusst. Dazu zählen der Differenzierungsgrad des Gewebes, die jeweilige Zellzyklusphase sowie die Sauerstoffkonzentration. [152]

#### Definition des Bestrahlungsgebietes

Das Ziel der RT besteht in der fokussierten Applikation einer maximalen Strahlendosis auf den Tumor bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes sowie von Risikostrukturen (organs at risk, OAR). Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine präzise Therapieplanung mittels moderner bildgebender Verfahren unerlässlich. [30, 176, 195]

Unter Hinzunahme der prä- und postoperativen Bildgebung mittels CT, sowie MRT kann das Hauptvolumen (gross target volume, GTV) definiert werden. Als GTV wird der makroskopisch sichtbare, KM-aufnehmende Tumor beziehungsweise, nach erfolgter Operation (OP), dessen Resektionshöhle bezeichnet. [36] Dieses Volumen wird durch einen Sicherheitssaum

von 1,5 cm ergänzt, der mikroskopisch kleine Tumorareale enthält. [130] Dies wird als klinisches Zielvolumen (clinical target volume, CTV) bezeichnet. [33, 172] Das PTV ergibt sich aus einem zusätzlichen Saum von 3–5 cm zum CTV und berücksichtigt dabei etwaige Ungenauigkeiten des Zielvolumens. Diese resultieren aus einer Vielzahl von Einflussfaktoren, darunter die Bildverarbeitung, die Lagerung sowie die Bewegungen des Patienten und das Bestrahlungsgerät selbst. [18, 33, 75, 89]

In der Rezidsituation werden geringere GTV zu CTV-Abstände von 0–5 mm verwendet, um das erhöhte Risiko einer strahleninduzierten Hirnnekrose zu reduzieren. [33]

Darüber hinaus erlaubt die Verwendung von Planungssoftware die Fusionierung von CT/MRT-Bildern sowie die Konturierung der zuvor erwähnten Volumina und der OAR. Es sei darauf hingewiesen, dass bei diesem Verfahren eine hohe räumliche Genauigkeit erforderlich ist, da die OAR in unmittelbarer Nachbarschaft liegen können. [30, 36]

Diese Form der Therapieplanung weist jedoch einige Limitationen auf. Dazu zählt zunächst die inadäquate Immobilisierung des Patienten für die Dauer der Behandlung. Ferner lässt sich die mikroskopische Tumorausbreitung sowie die physiologischen Bewegungen der viszeralen Strukturen auf diese Weise nur unzureichend objektiv erfassen. [30]

Infolgedessen und aufgrund der infiltrativen Natur des GB treten Rezidive hauptsächlich im Bereich des bereits bestrahlten Volumens auf. [36, 80, 133]

### **Initiale Strahlentherapie**

Die RT spielt eine wesentliche Rolle in der Primärtherapie des GB. Seit dem Jahr 2005 stellt das Stupp-Schema den Standard in der Erstlinientherapie des GB dar. Es umfasst eine adjuvante Radiochemotherapie mit einer ED von 2 Gray (Gy) in 30 Fraktionen bis zu einer GD von 60 Gy. Die Behandlung erstreckt sich über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen und erfolgt an fünf Tagen pro Woche. [172] Um das Risiko einer Wundinfektion zu minimieren, wird ein Mindestabstand von vier Wochen zur OP empfohlen. [48]

Alternative Konzepte sollten bei älteren Patienten angeboten werden. [133] Dazu gehört das Schema der Hypofraktionierung mit konkomitanter und nachfolgender Gabe von TMZ über zwölf Zyklen, das auch als „Perry Schema“ bekannt ist. Das Schema umfasst die Verabreichung von 15 Fraktionen mit einer ED von 2,67 Gy bis zu einer GD von 40,05 Gy. [145]

Unter dem „Nordic Glioma“ versteht man die hypofraktionierte RT (hfRT) mit 3,4 Gy ED in zehn Fraktionen bis zu einer GD von 34 Gy in zwei Wochen, mit simultaner Gabe von TMZ über sechs Zyklen. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein verbessertes OS für Patienten über 70 Jahren mit MGMT-Promotor-Methylierung nachgewiesen werden. [114]

Als weitere geeignete Therapiemöglichkeit kann das „ROA-Schema“ genannt werden. Das Schema umfasst die Anwendung von RT bis zu einer GD von 40 Gy in 15 Einzelfraktionen über einen Zeitraum von drei Wochen, gefolgt von der Verabreichung von TMZ. Diese Methode zeigt eine ähnliche Überlebenschance wie die Standardtherapie bei verkürzter Behandlungsdauer und kann bei Patienten über 60 Jahren in Erwägung gezogen werden. [153] Darüber hinaus sollte bei Patienten über 65 Jahren mit unbekanntem oder negativem MGMT-Status eine alleinige hfRT ohne kombinierte Gabe von TMZ präferiert werden. [188, 190, 192] Eine weitere Möglichkeit der initialen RT ist die hyperfraktionierte RT in Kombination mit TMZ. Dabei werden zweimal täglich 37 Einzelfraktionen zu 1,6 Gy ED oder 30 Einzelfraktionen zu

1,8 Gy ED verabreicht. Auch diese Methode bietet den Vorteil einer verkürzten Behandlungsdauer ohne Beeinträchtigung des OS. [98]

### Nebenwirkungen

Eine Differenzierung der Symptome kann anhand einer Einteilung in akute und chronische NW erfolgen. Innerhalb des Zeitraums von 90 Tagen nach Beginn der RT manifestieren sich die akuten NW, während ab dem 91. Tag die chronischen NW zu beobachten sind. [143]

Die Klassifikation der NW basiert auf multizentrischen Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). [160] Daraus resultiert die aktuell gültige Version (v5.0) der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) von 2017. Diese klassifiziert NW in fünf Schweregrade. Akut können Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Haarausfall auftreten. Darüber hinaus gilt die akute Enzephalitis als seltene, aber schwere NW der RT. Patienten berichten häufig über Müdigkeit bis hin zur Fatigue nach Beendigung der Therapie. [66]

Eine gefürchtete Spätfolge der RT ist die strahleninduzierte Hirnnekrose, welche noch Jahre nach Beendigung der Therapie aufzutreten vermag. Diese Schädigung kann unter anderem durch die Zerstörung des feinen Gefäßsystems des Gehirns erklärt werden. [55] Die genaue Pathogenese ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. [3]

Des Weiteren kann eine Teilbestrahlung der OAR, wie beispielsweise des Hypothalamus, des Hirnstamms oder des optischen Apparats, zur Entwicklung von Spätfolgen beitragen. Zu den Spätfolgen zählt eine Vielzahl von Symptomen, darunter neuroendokrine Störungen, kraniale Neuropathien und Einschränkungen des Visus. [55, 66, 116]

## 3.3 Therapiemöglichkeiten in der Rezidivsituation

Die Mehrzahl der Patienten erleidet trotz multimodaler Therapie innerhalb weniger Monate ein Rezidiv. [172] Das mediane PFS liegt zwischen 6,2 und 7,5 Monaten. [174] Das PFS konnte durch eine Steigerung der TMZ-Therapie über sechs Zyklen nicht signifikant beeinflusst werden. Das medianes PFS betrug 5,5 Monate in der Standard-Gruppe und 6,7 Monate in der dosisintensivierten Gruppe. [64] Ein Anstieg des PFS zeigt jedoch die additive Gabe von Bevacizumab (Avastin®) zur Radiochemotherapie von 7,3 auf 10,7 Monate beziehungsweise von 6,2 auf 10,6 Monate. [40, 65]

In der Rezidivsituation gibt es keine standardisierte Therapieempfehlung. [188] Diese muss unter Berücksichtigung der Tumorcharakteristika sowie des zeitlichen Verlaufs individuell auf den Patienten abgestimmt werden. [104, 166]

### 3.3.1 Re-Resektion

Im Falle eines Rezidivs erfolgt eine erneute, kritische Evaluierung des chirurgischen Eingriffs unter Berücksichtigung von Tumor- und Patientenkriterien, wie beispielsweise dem Alter des Patienten oder dem KPS. [166]

Eine erneute Resektion birgt den Vorteil, Masseneffekte zu reduzieren und damit neurologische Symptome zu lindern. [37] Außerdem sollte der Eingriff erwogen werden, um eine Pseudoprogression in Form einer Radioneukrose auszuschließen. [26]

Auch im Rezidiv ist das EOR prognoseweisend. Unabhängig vom EOR in der Initialtherapie sollte in der Re-Resektion eine GTR angestrebt werden, da diese das OS maximiert. [23, 182] Weiterhin kann sich eine erneute Resektion positiv auf die Lebensqualität auswirken. [15, 76]

### **3.3.2 Re-Chemotherapie**

Auch die Behandlungsmethode mittels Chemotherapeutika ist in der Rezidivsituation ohne klaren Konsens. In der Praxis erfolgt häufig eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TMZ sowie die Anwendung neuer Regime in Kombination mit TMZ und RT. [41, 42]

Die metronomische Applikation von TMZ erweist sich insbesondere für Patienten mit einer frühen Progression nach initialer RT als vorteilhaft. Dies trifft im Speziellen zu, sofern eine Methylierung des MGMT-Promotors gegeben ist. [124, 132, 144]

Ein weiteres Medikament, das in der Rezidivbehandlung zum Einsatz kommt, ist Bevacizumab. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab hemmt die Angiogenese des Tumors, indem er den VEGF blockiert. [94] Dabei überwindet er die BHS und fördert die vaskuläre Permeabilität, während er gleichzeitig das peritumorale Ödem reduziert. [132, 191] Bei symptomatischen Patienten kann eine Behandlung mit Bevacizumab in Erwägung gezogen werden, allerdings ohne Überlebensvorteil. [194]

### **3.3.3 Re-Bestrahlung**

Die RT stellt eine potenzielle Option für die Rezidivtherapie dar, da sie auch bei weiteren Rezidiven zum Einsatz kommen kann. [29, 125]

Es stehen verschiedene technische Modalitäten zur Verfügung, darunter die Brachytherapie, die stereotaktische Radiochirurgie und die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT). [47] Letztere stellt eine weit verbreitete Methode dar, die sowohl bei großvolumigen als auch bei kleinvolumigen Tumoren zum Einsatz kommt. Durch die Fraktionierung kann das Risiko von Spätfolgen für das Normalgewebe minimiert werden. [43, 82] Der wichtigste limitierende Faktor für die wiederholte Anwendung der RT ist die Strahlentoleranz des gesunden Hirngewebes, das bereits mit maximal 60 Gy vorbelastet wurde. [118, 127] Untersuchungen zeigen eine Toleranzdosis des menschlichen Gehirns mit einer kumulativen 2 Gy Äquivalenzdosis (EQD2) von ~ 100 Gy. [163]

In der Rezidivsituation existieren keine standardisierten Dosierungskonzepte. Stattdessen erfolgt eine individuelle Evaluierung jedes Patienten hinsichtlich einer möglichen Re-RT unter Einbezug einer multidisziplinären Tumorkonferenz. [29, 187] Hierbei stehen die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowie die Verlangsamung des Krankheitsverlaufs im Mittelpunkt. [128]

Für diese Situation wurden verschiedene Scores entwickelt, welche das Alter bei Diagnosestellung, den KPS, den Resektionsstatus sowie das Tumorvolumen und das Zeitintervall zwischen Erst- und Rezidivtherapie berücksichtigen. [44, 45, 93, 100] Ein Alter über 50 Jahren und ein KPS unter 80 % wirken sich negativ auf das OS aus. [44, 93] Die Tumorlokalisierung im Frontallappen zeigt einen positiven Einfluss. [127, 128] Das bevorzugte minimale Zeitintervall zwischen initialer und Re-RT beträgt sechs Monate. [123]

Die Re-RT stellt einen primär palliativen Ansatz dar, wobei das Ziel darin besteht, den Patienten eine hohe Lebensqualität bei möglichst kurzer Therapiedauer zu ermöglichen. [128] Dabei wird die Mehrzahl der Re-RT im Rahmen der hfRT durchgeführt. [92] Studien zum Regime der Hyperfraktionierung im Kontext des rezidivierenden GB sind limitiert.

### Bedeutung der Fraktionierung

Wie bereits dargelegt, ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung von der zeitlichen Verteilung der Dosis abhängig. Diese Beziehung kann durch Fraktionierung der GD modifiziert werden. In diesem Kontext ist zudem eine Differenzierung zwischen Normofraktionierung, Hypofraktionierung und Hyperfraktionierung erforderlich.

In der Abbildung 4 sind die Konzepte der Fraktionierung schematisch dargestellt.

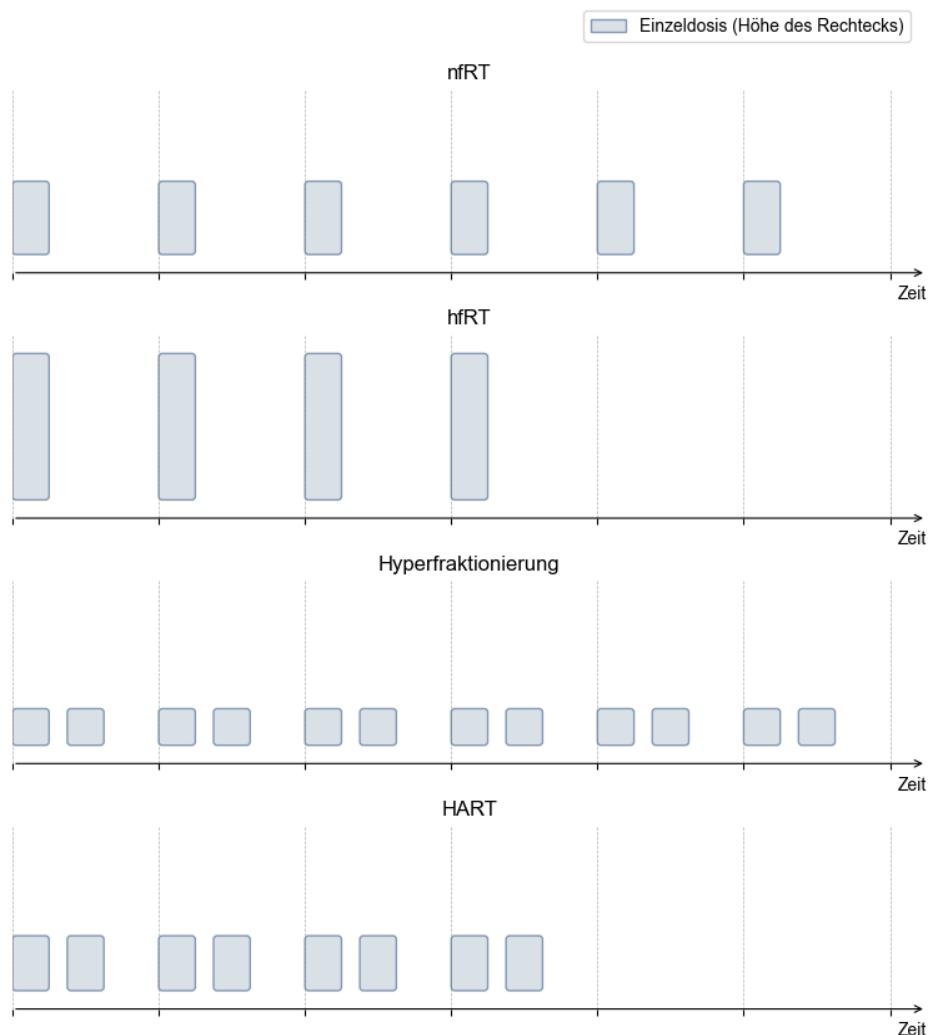


Abbildung 4: Fraktionierungskonzepte. (nfRT: normofraktionierte Bestrahlung, hfRT: hypofraktionierte Bestrahlung, HART: hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung)

Als normofraktionierte RT (nfRT) wird nach heutigem Kenntnisstand und zahlreichen Untersuchungen die Verabreichung von 60 Gy GD in 2 Gy ED definiert. [9, 126, 172]

Unter Hypofraktionierung versteht man die Erhöhung der ED  $\geq 2,5$  Gy bei gleichzeitiger Verringerung der GD. [58, 59, 69, 78, 122, 139, 183, 205] Gemäß dem hypofraktionsierten Regime geht man davon aus, dass die Tumorzelle bei hohen ED (8–10 Gy) zur Apoptose

neigt. [73]

Das Konzept der Hyperfraktionierung hingegen basiert auf der Applikation einer zweimal täglich verabreichten ED von weniger als 1,8 Gy. [14, 86, 127]

Eine weitere Form der Beeinflussung stellt die Akzelerierung dar, welche eine Reduktion der Gesamtbehandlungszeit beziehungsweise eine Erhöhung der wöchentlichen GD von über 10 Gy impliziert. [60, 71]

Die akzelerierte Hyperfraktionierung basiert auf der Prämisse, dass sich das Normalgewebe zwischen den Bestrahlungsintervallen von subletalen Strahlenschäden erholt, was zu einer Verkürzung der Therapiezeit führt. Aufgrund experimenteller Beobachtungen wurde ein Zeitintervall von sechs Stunden definiert, innerhalb dessen eine Regeneration des Normalgewebes möglich ist. [6, 20, 46, 158] Dabei besitzt das Tumorgewebe eine bessere Möglichkeit zur Redistribution und Reoxygenierung unter gleichzeitiger Verhinderung der Repopulierung. [179, 199]

Die Ergebnisse der akzelerierten hyperfraktionierten RT (HART) zeigen eine vergleichbare Tumorkontrolle wie die der konventionellen nfRT, wobei die NW akzeptabel sind. [50, 158] HART wird auch in Kombination mit TMZ angeboten, wenn OAR wie Hirnstamm, N. opticus oder Chiasma innerhalb des PTV und in unmittelbarer Nähe des CTV liegen. [91]

Die hfRT zeigt ebenfalls eine verkürzte Gesamtbehandlungsdauer bei moderatem NW-Profil. [161] Auch diese Form der RT zeigt im Vergleich zur nfRT weder Vor- noch Nachteile hinsichtlich des OS. [123, 183]

Um die Wirkung unterschiedlicher Bestrahlungsformen adäquat evaluieren zu können, ist die Kenntnis der Formel der biologisch-effektiven-Dosis (BED) unabdingbar. Diese wurde in Anlehnung an das LQM entwickelt. Die BED ist abhängig von der GD, der Dosis pro Fraktion sowie der Art des Gewebes. [85]

$$BED = D \frac{1 + d}{\frac{\alpha}{\beta}} \quad \text{wobei} \quad D = nd \quad (1)$$

$D$  Gesamtdosis

$n$  Anzahl der Fraktionen

$d$  Einzeldosis

$\frac{\alpha}{\beta}$  gewebsspezifische Konstante; Hirngewebe=2Gy, GB-Gewebe=9,32Gy

### 3.4 Forschungsziele

Patienten mit der Diagnose eines GB haben eine schlechte Überlebensprognose. Insbesondere in der Rezidsituation sind die Therapieoptionen begrenzt, sodass weiterer Forschungs- und Behandlungsbedarf besteht.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der RT in der speziellen Situation des IDH-Wildtyp-GB-Rezids. Zu diesem Zweck erfolgt eine Auswertung von Daten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin aus den Jahren 1996 bis 2021. Es werden sowohl das OS als auch das PFS der Patienten analysiert. Die Patienten werden hinsichtlich der Verträglichkeit der

erhaltenen Therapien untersucht. Die Kohorte wird anhand von Patienten-, Tumor- und Therapievariablen beschrieben. Die Datenanalyse und Auswertung dient der Identifikation möglicher prognostischer Variablen, um zukünftig die Entscheidungsfindung für eine optimale und individuelle Behandlung von Patienten mit GB-Rezidiv zu erleichtern und zu optimieren.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche soll diese Arbeit in den Kontext der aktuellen Wissenschaft gestellt und die Perspektiven, aber auch die Grenzen und Risiken der Re-RT im Kollektiv der IDH-Wildtyp-GB-Rezidive diskutiert werden.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Behandlungsablauf und -durchführung bei vorbestrahlten Patienten mit rezidiviertem Glioblastom**

Das Vorhaben der Datenerhebung wurde der Ethikkommission, dem Ethikausschuss des Campus Benjamin Franklin, mit der Antragsnummer EA4/171/21 zur Begutachtung vorgelegt. Die Ethikkommission erobt keine Einwände gegen die Veröffentlichung der im Rahmen des Projekts erarbeiteten Ergebnisse.

Die Datenerhebung umfasst Patienten, die zwischen 1996 und 2021 im Rahmen einer Re-RT eines histologisch gesicherten GB an der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte an den verschiedenen Standorten der Universität, darunter der Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum und Campus Benjamin Franklin. Aufgrund der hohen Zuweisungsrate der Charité erfolgte die Primärtherapie in einigen Fällen in externen Kliniken.

#### **Indikation**

Die Indikation zu einer Re-RT wurde im interdisziplinären Tumorboard unter gemeinsamer Konsensfindung der Vertreter der Fachrichtungen Pathologie, Neurochirurgie und Strahlentherapie gestellt. Unter Berücksichtigung des Patientenwunsches wurden auch individuelle Charakteristika wie Alter, KPS, Funktionsstatus, Tumorcharakteristika und Vorbehandlung in die Therapieempfehlung einbezogen. Auch alternative Therapiekonzepte wurden vorgeschlagen.

#### **Therapieablauf**

Nach der Diskussion im interdisziplinären Tumorboard wurde die Therapie anhand der Therapieverordnung erstellt. Hierbei wird die Intention der Behandlung - palliativ oder kurativ - festgelegt sowie die strahlentherapeutischen Charakteristika wie PTV, OAR, ED, GD und Fraktionierung. Anschließend erfolgte die Aufklärung des Patienten über die Therapie, deren potenzieller NW und den Behandlungsablauf. Die Patienten wurden anamnestisch und körperlich untersucht und es erfolgte eine Einschätzung der Therapiemodealität im ambulanten oder stationären Umfeld. Es folgte eine bildgebende Diagnostik für die weitere Bestrahlungsplanung. Diese Bildgebung erfolgte mittels MRT oder PET-CT. Diese Bilder wurden mit Hilfe von Computersoftware überlagert. Durch ein sogenanntes Fusion-Matching werden Konturen sowohl für PTV, CTV, GTV als auch OAR bestimmt. Unter Nutzung der Software Brainscan kann die Dosis-Volumen-Verteilung der einzelnen Strukturen über Dosis-Volumen-Histogramme ausgegeben werden. Ein weiterer Schritt der Therapieplanung ist die Lagerung des Patienten zum Zeitpunkt der Re-RT. Die Lagerung erfolgte mittels nichtinvasiver, individuell angefertigter, thermomodulierter Kopfmaske und Lagerungskissen. Dabei werden unter anderem der Komfort für den Patienten und die Reproduzierbarkeit der Lagerung für alle weiteren Re-RT-Sitzungen des Therapiezyklus berücksichtigt.

## **Bestrahlung**

Die Re-RT wurde mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Ein Linearbeschleuniger erzeugt Elektronenstrahlen, die von einer Elektronenkanone durch Glühemission erzeugt und mittels eines Beschleunigungsrohres fokussiert werden. Der Beschleunigungsarm ist um den Behandlungstisch drehbar, seine Position wird als Gantry-Winkel angegeben. Über einen Strahlerkopf am Ende des Rohres werden die Elektronenstrahlen mittels Magneten um 270 Grad abgelenkt. Dadurch wird der Strahl homogenisiert. Der Elektronenstrahl muss zu einer homogenen Dosisfläche aufgeweitet werden, da die therapeutische Anwendung durch größere Bestrahlungsfelder bestimmt wird. Dies geschieht durch Streufolien. Das zu bestrahlende Feld wird mit Hilfe einer Lichtquelle auf den Patienten projiziert. Vier Blenden aus Wolfram oder Blei begrenzen die Feldränder. Durch diese Kollimatoren ist eine individuelle Definition des Bestrahlungsfeldes möglich. Die Feldlängen und -breiten werden als X1, X2, Y1, Y2 definiert. Durchstrahlungs-Ionisationskammern sowie Druck- und Temperatursonden messen und dokumentieren die Energiedosis in Monitoreinheiten (ME). Dieses Kontrollsyste schaltet den Strahl bei Erreichen der ME ab und kontrolliert die Strahlensymmetrie sowie die Dosimetrie. [88]

## **Follow-up (FU)**

Unter dem FU versteht man die Patientennachsorge. Ziel ist es, therapiebedingte Toxizitäten zu erkennen, die Qualität der Behandlung zu evaluieren und den Patienten eine umfassende Nachsorge zu ermöglichen. Dazu gehören die psychoonkologische Betreuung, Rehabilitationsmaßnahmen, die Verordnung von medizinischen Hilfsmitteln und die wissenschaftliche Nachsorge. Empfohlen wird eine dreimonatige Nachsorge nach der Re-RT mit bildgebenden Verlaufskontrollen sowie klinischen und neurologischen Untersuchungen. Weitere Nachsorgeuntersuchungen erfolgen individuell. Im Rahmen der Corona-Pandemie seit 2019 wurden die Nachsorgegespräche bei Bedarf telefonisch durchgeführt, wenn keine akuten Beschwerden vorlagen.

## **Ein- und Ausschlusskriterien**

Voraussetzung für den Einschluss in die Analyse war der histologische Nachweis eines GB sowie die dokumentierte Erst- und Rezidivbestrahlung dieser Erkrankung. Es wurden nur volljährige Patienten eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, niedriggradige Gliome bei Erstdiagnose und Vorbestrahlung im Rahmen anderer cerebraler Grunderkrankungen sowie das Vorliegen einer IDH-Mutation.

## **4.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden das Geschlecht sowie das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung und Bestrahlungstherapie erhoben. Diese Daten wurden sowohl für die Erfassung weiterer Rezidive und deren Behandlungen herangezogen. Des Weiteren wurde der KPS der Patienten vor und nach der erhaltenen Re-RT definiert. Der Funktionsstatus wurde anhand einer Eigen- und/oder Fremdanamnese sowie einer körperlichen Untersuchung ermittelt.

## 4.3 Tumorcharakteristika

### Grading nach WHO-CNS5

Im Rahmen der Datenerhebung wurden ausschließlich Patienten mit GB Grad 4 sowohl in initialem als auch in rezidivierendem Tumorgrading berücksichtigt. Der MGMT-Status wurde als methyliert und nicht methyliert erhoben. In einigen Fällen konnte keine Aussage über den MGMT-Status getroffen werden, da keine Rezidivoperationen durchgeführt wurden oder externe Patienten zugewiesen wurden. Des Weiteren wurde der IDH-Status erfasst. Von der Datenerhebung wurden Patienten mit IDH-Mutation ausgeschlossen. Allerdings wurde der IDH-Status erst im Jahr 2008 als fester Bestandteil der Diagnosestellung etabliert, wodurch es in einigen Fällen zu fehlenden Analysen und somit zum Ausschluss von der Datenerhebung kam.

### Lokalisation

Die Lage der GB wurde mittels bildgebender Diagnostik bestimmt und anhand anatomischer Strukturen und Gehirnhemisphären definiert. Die jeweilige Lage wurde sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch in weiteren Rezidivsituationen erfasst und einer Gegenüberstellung unterzogen. Waren die Lokalisationen identisch, wurde von einem Lokalrezidiv ausgegangen. Im Falle divergierender Lokalisationen wurde das Rezidiv als Fernrezidiv klassifiziert. In einem Fall wurde das seltene Ereignis von Abtropfmetastasen in den Spinalkanal dokumentiert. Des Weiteren wurde eruiert, ob Rezidive in multilokulärer Form auftreten und somit als unifokales oder multifokales Rezidiv kategorisiert werden können.

### Rezidiv

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurde ein bildgebender Prozess als Rezidiv definiert, welcher mittels MRT diagnostiziert wurde. In Fällen der Unmöglichkeit einer operativen Intervention konnte eine Strahlennekrose nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, sodass diese Fälle lediglich anhand bildgebender Verfahren als Rezidiv klassifiziert wurden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden sämtliche Rezidive gemäß den zuvor definierten Tumorcharakteristika erfasst.

### Bestrahlungsvolumina

Die initialen Bestrahlungspläne wurden dahingehend analysiert, dass das PTV in cm<sup>3</sup> ermittelt wurde. Des Weiteren wurde die Dosisbelastung in Gy hinsichtlich der minimalen, maximalen und mittleren Dosisbelastung an den OAR ermittelt. Dieselbe Vorgehensweise wurde bei der Re-RT angewandt. Aufgrund der Verwendung einer veralteten Software zur Bestrahlungsplanung erfolgte keine vollständige Erfassung der Gesamtdosiswerte für die OAR. In diesen Fällen wurden die Werte für das Minimum (Min) und Maximum (Max) durch Multiplikation der jeweiligen Werte für eine Bestrahlungssitzung mit der Anzahl der Einzelfraktionen berechnet. Die mittlere Dosisbelastung wurde als Mittelwert (MW) der Summe der maximalen und minimalen Dosiswerte errechnet.

## **4.4 Therapiecharakteristika**

### **Operative Versorgung**

Im Rahmen der operativen Versorgung wurde das Ausmaß der Tumorentfernung evaluiert. Die Klassifikation erfolgte gemäß den Kriterien GTR, STR oder Biopsie. Die Einschätzungen wurden den Berichten der Operateure entnommen, welche diese unter Berücksichtigung der intraoperativen beziehungsweise der anschließenden Bildgebung dokumentierten. Anhand des entnommenen Gewebes wurden histopathologische Gutachten erstellt, welche Aussagen über den MGMT- und IDH-Status treffen. Innerhalb des Patientenkollektivs wurde in ausgewählten Fällen die chirurgische Implantation von Lokaltherapeutika vorgenommen. Im Falle einer Inoperabilität erfolgte eine entsprechende Empfehlung durch die Operateure.

### **Strahlentherapie**

In der initialen sowie der Re-RT wurde der Bestrahlungszeitraum, die ED, GD, das Bestrahlungsgerät sowie die Einzelfraktionen erfasst. Des Weiteren wurde eine Differenzierung der Behandlungsmodalität zwischen dem stationären und dem ambulanten Setting vorgenommen.

Ferner wurde die applizierte ED einem Fraktionierungsschema zugewiesen. Die Verteilung der ED für die Erstbestrahlung zeigt eine Spannbreite von 1,8 bis 2,14 Gy für das normofraktionierte Schema, 1,2 bis 1,6 Gy für das hyperfraktionierte und 2,3 bis 6,25 Gy für das hypofraktionierte Schema.

Im Rahmen der Rezidivsituation erfolgte eine Untersuchung desjenigen Rezidivs, welches einer Re-RT unterzogen wurde. In der Rezidivsituation erfolgte die Einteilung der Fraktionierungsschemata analog zur Erstbestrahlung.

In einigen Fällen wurde nach einer Re-RT eine zweite Re-RT durchgeführt, welche ebenfalls nach den genannten Kriterien erfasst wurde.

### **Systemische Therapie**

Die Verabreichung von Chemotherapeutika erfolgte sowohl in der Initialtherapie als auch in weiteren Rezidivsituationen. In der Initialtherapie wurde häufig eine kombinierte postoperative Radiochemotherapie durchgeführt.

In der Rezidivsituation wurde die Chemotherapie häufig wieder aufgenommen oder umgestellt. Des Weiteren wurden neben verschiedenen Regimen der Chemotherapie auch andere systemische Therapeutika, wie beispielsweise zielgerichtete Therapien oder monoklonale Antikörper, eingesetzt. In einigen Fällen wurde zudem auf eine systemische Therapie verzichtet.

Die einzelnen Therapeutika wurden dokumentiert und hinsichtlich des Standardmedikaments TMZ in die Gruppen „keine erhaltene Therapie“ oder „andere erhaltene Therapie“ sortiert.

### **Nebenwirkungen**

Die Erhebung der NW erfolgte in Anlehnung an die erhaltene Re-RT im Rahmen eines Rezidiv-Settings. Die Informationen wurden den Entlassberichten, nach stationärem Aufenthalt, entnommen. Im Fall einer ambulanten Behandlung erfolgte die Evaluation der NW aus den Berichten der strahlentherapeutischen Poliklinik. Es wurden ausschließlich akute NW

beobachtet. Aufgrund der kurzen Dauer des FUs konnten Langzeitnebenwirkungen nicht erfasst werden.

In der Dokumentation wurden einzelne NW und Beschwerden erfasst und anhand von Symptomkomplexen kategorisiert. Die Einstufung der Schwere der NW erfolgt in Anlehnung an die Einteilung der CTCAE.

Im Rahmen der Klassifikation wurde eine Differenzierung in verschiedene Grade vorgenommen. Der erste Grad umfasst milde, asymptotische Verläufe, welche einzelne oder kombinierte Symptomkomplexe umfassen. Als Grad 2 werden moderate NW definiert, welche einer minimalen oder nicht-invasiven Intervention bedürfen. In diese Kategorie fallen Krampfanfälle sowie Hirndrucksymptomatik und Hirndrucksymptomatik mit weiteren aufgetretenen Symptomen. Die Einteilung Grad 3 erfolgt in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Hospitalisierung aufgrund von NW sowie dem Abbruch der Therapie. Ein lebensbedrohliches Ereignis und untypische NW der Re-RT werden als Grad 4 klassifiziert. Der Tod des Patienten wird als Grad 5 bezeichnet.

## 4.5 Erfolgsparameter

### Start- und Endpunkt

Die Berechnung der Überlebensdaten erfolgte unter Berücksichtigung des Beginns der Re-RT als Startpunkt. Zur Betrachtung weiterer Zeitintervalle wurde zusätzlich das Datum des operativen Eingriffs der initialen Diagnose als ein weiterer Startpunkt definiert. Sofern diese Information nicht vollständig verfügbar war, wurde der 15. Tag des Monats als Startpunkt angenommen. Der Endpunkt der Untersuchung ist das Sterbedatum der Patienten. Sofern keine Todesdaten eruierbar waren, wurde ein Nichtversterben der Patienten angenommen. In diesen Fällen wurde der zuletzt dokumentierte Kontakt der Patienten für die Analysen herangezogen. Der jeweilige Zeitpunkt wurde entweder im Rahmen einer klinischen Nachsorge oder einer radiologischen Kontrolle dokumentiert. Sofern keine Dokumentation vorlag oder die Patienten nicht erschienen, wurde das Datum des letzten Re-RT Termins als Bezugsgröße festgelegt.

### Primärer Erfolgsparameter – Gesamtüberleben

In der vorliegenden Untersuchung wurde das OS nach Re-RT betrachtet. Die Berechnung des OS erfolgte unter Berücksichtigung des Zeitpunkts des Beginns der Re-RT sowie des Sterbedatums.

### Sekundäre Erfolgsparameter – Progressionsfreies Überleben

Als sekundärer Endpunkt wurde die zeitliche Differenz in Monaten zwischen dem Beginn der Re-RT und der Diagnosestellung eines erneuten Rezidivs errechnet.

## 4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Zuhilfenahme des Programms IBM SPSS Statistics durchgeführt. Die Auswertung erfolgte zunächst auf deskriptiver Ebene. Für alle metrischen

Variablen wurden sowohl das Max, das Min, der MW als auch der Median errechnet. Die kategorischen Parameter wurden in relativer und absoluter Häufigkeit erfasst. Die Auswertung erfolgte unter Einsatz von Kaplan-Meier-Analysen. Des Weiteren wurde eine multivariable Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt, um potenzielle Einflussfaktoren zu identifizieren. Im Anhang befindet sich eine komprimierte Tabelle, die eine Auswahl an Daten enthält. In Anbetracht der umfassenden Datenanalyse ist es nicht möglich, die Gesamtheit der Erhebung zu präsentieren. Aus diesem Grund erfolgt eine Fokussierung auf die Aspekte der Re-RT.

## 4.7 Systematische Literaturrecherche

Um die Ergebnisse dieser Arbeit in einen wissenschaftlichen Kontext zu setzen, ist eine systematische Literaturrecherche erforderlich. Diese soll einen Vergleich mit weiteren Studien ermöglichen, welche sich mit der Re-RT von GB befassten.

Die Literaturrecherche wurde am 20.12.2023 in der wissenschaftlichen Meta-Datenbank PubMed durchgeführt. Dabei wurden folgende Regeln berücksichtigt: Die in die Untersuchung einbezogenen Publikationen mussten die MeSH-Terms „glioblastoma“ und „humans“ beinhalten. Des Weiteren wird ein Abstract in den Veröffentlichungen vorausgesetzt. Im Titel müssen die Begriffe „recurrent“ „glioblastoma“ und entweder „reirradiation“ „re-irradiation“ „re irradiation“ oder „radiotherapy“ enthalten sein. Ferner wurden folgende zusätzliche Filter angewandt: Die Publikation darf nicht älter als zehn Jahre sein und muss in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht worden sein. Um die Suche weiter zu spezifizieren, wurden Titel mit den Schlagwörtern „secondary glioblastoma“ sowie „MRI“ und „FET-PET“ ausgeschlossen. Im Folgenden ist die verwendete PubMed Suchanfrage aufgeführt.

### PubMed Suchanfrage

```
glioblastoma [MeSH Terms]
AND (
    "humans" [All Fields]
    OR "humans" [MeSH Terms]
)
AND hasabstract [text]
AND (
    recurrent [Title]
    OR progressive [Title]
    OR progression [Title]
)
AND glioblastoma [Title]
AND (
    reirradiation [Title]
    OR re-irradiation [Title]
    OR "re irradiation" [Title]
    OR radiotherapy [Title]
```

```
)  
NOT MRI [Title]  
NOT FET-PET [Title]  
NOT review [Title]  
NOT "secondary glioblastoma" [Title]
```

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 31 Artikel gefunden. Um die Literaturrecherche auf den Inhalt der vorliegenden Arbeit abzustimmen, wurden weitere Studien ausgeschlossen, welche nicht explizit Überlebensdaten der Re-RT veröffentlichten. Unter den ausgeschlossenen Publikationen befinden sich Studien, welche sich mit bildgebenden Verfahren im Rahmen eines Rezidivs befassen, Erhebungen der Lebensqualität sowie Publikationen über die Bestrahlungsform der stereotaktischen Radiochirurgie.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Gemäß der Definition nach WHO-CNS5 muss ein GB den Status des IDH-Wildtyps aufweisen. Die betreffende Kohorte wurde aus einem Gesamtkollektiv, wie in Abbildung 5 dargestellt, extrahiert und bezüglich verschiedener Parameter aufgeschlüsselt. Die vorliegende Untersuchung zielt darauf ab, präzise Aussagen über die Therapiecharakteristika sowie deren Implikationen für die Effektivität und Sicherheit der Re-RT eines definierten GB zu gewinnen. Die Kohorte umfasst insgesamt 88 Fälle.

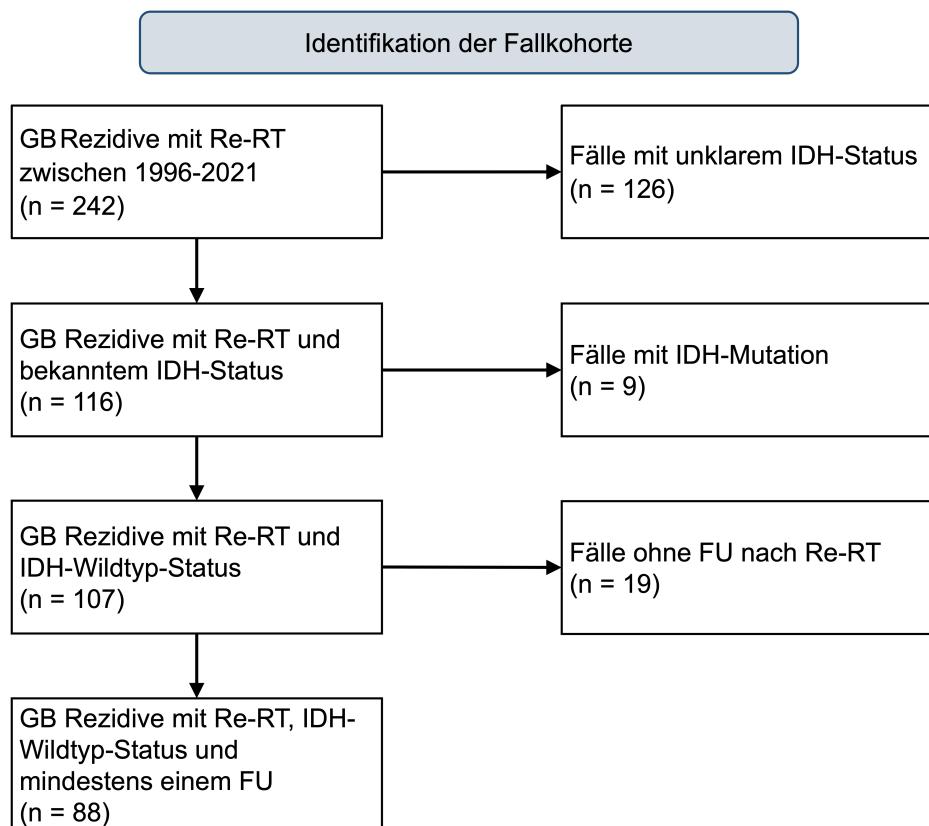


Abbildung 5: Flussdiagramm - Identifikation der Fallkohorte.

#### 5.1.1 Patientenalter

Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung liegt bei 57,1 Jahren (Min: 35,4, Max: 78,9, MW: 57,5). Zum Zeitpunkt des Beginns der Re-RT liegt das mediane Patientenalter bei 58,8 Jahren (Min: 36,6, Max: 79,4, MW: 59,1).

#### 5.1.2 Geschlechterverteilung

Das Kollektiv setzt sich aus 56 weiblichen (63,6 %) Patientinnen und 32 (36,4 %) männlichen Patienten zusammen.

### 5.1.3 Karnofsky-Performance-Status

Die Erhebung des KPS erfolgte bei 85 Patienten vor Re-RT. Der Medianwert beträgt 80 %, der maximale Wert liegt bei 100 %. Das Min liegt vor Re-RT bei 40 %. In Bezug auf die verschiedenen Fraktionierungsgruppen wird der KPS in allen drei Gruppen mit einem Wert von maximal 100 % ermittelt. Der Median unterscheidet sich in der Gruppe der nfRT mit 85 % gegenüber der HART und hfRT von 80 %. Innerhalb der Gruppe der hfRT wird vor Re-RT ein Min von 40 % ermittelt, während die Kohorte der nfRT einen Min von 50 % aufweist. Das Kollektiv der HART zeigt ein Min von 60 %. Innerhalb der Gruppe der HART sind ein, innerhalb der Gruppe der hfRT zwei Werte fehlend. In der nachfolgenden Abbildung 6 sind die Werte für den KPS in den verschiedenen Fraktionierungsgruppen graphisch dargestellt.

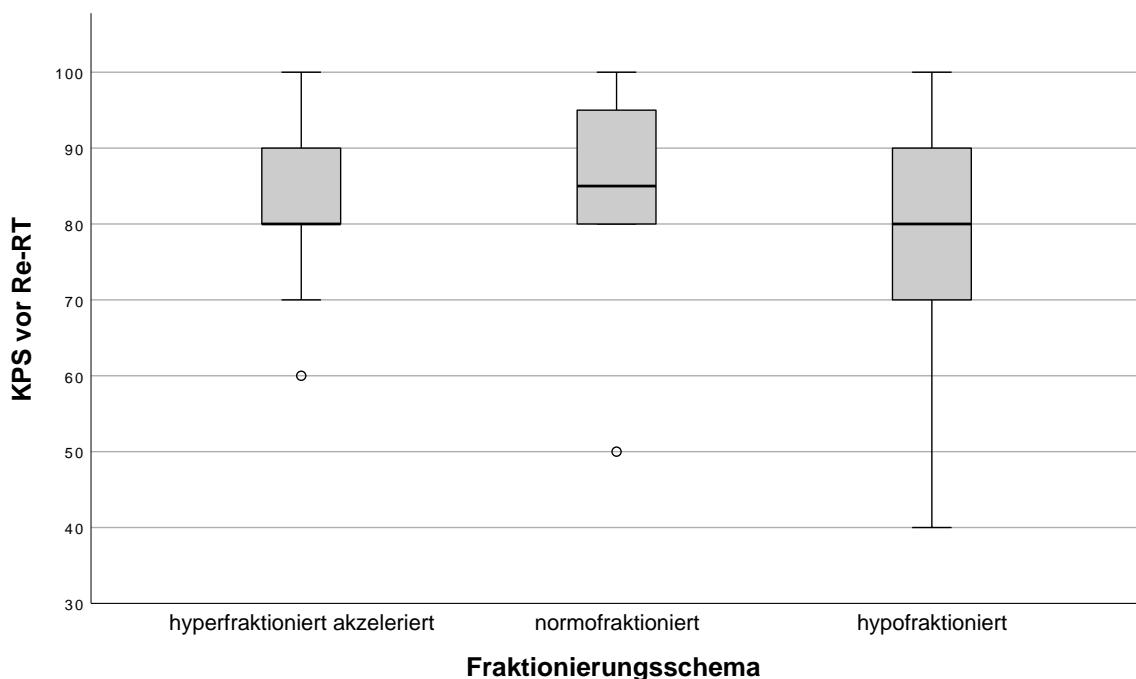


Abbildung 6: Boxplot des Karnofsky-Performance-Status vor der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen.

## 5.2 Tumor-assoziierte Parameter

### 5.2.1 Rezidivdiagnose

Innerhalb der Kohorte manifestiert sich bei 44 (50,0 %) Patienten ein Rezidiv. Bei 27 (30,7 %) Patienten entwickelt sich im Verlauf ein zweites Rezidiv, während bei 12 (13,6 %) Patienten ein drittes Rezidiv auftritt. In drei (3,4 %) Fällen wird ein vierter Rezidiv diagnostiziert, während zwei (2,3 %) Patienten ein fünftes Rezidiv entwickeln.

### 5.2.2 Tumorlokalisation

Die Ergebnisse der initialen Diagnose weisen eine überwiegende Lokalisation der Tumoren im temporalen Bereich auf ( $n = 27$ , 30,7 %), gefolgt von einer Häufigkeit im frontalen Bereich

(n = 23, 26,1 %) und im parietalen Bereich (n = 7, 8,0 %). In Kombination mit der parieto-occipitalen (n = 7, 8,0 %) und temporo-parietalen (n = 6, 6,8 %) Übergangszone lassen sich somit etwa 80 % der Lokalisationen beschreiben. Das Wachstum bezogen auf die Hirnhemisphären manifestiert sich, sowohl in der linken Hirnhemisphäre mit 40 (45,5 %) Fällen als auch in der rechten Hirnhemisphäre mit 45 (51,1 %) Fällen, annähernd gleichverteilt. In drei Fällen (3,4 %) konnte ein beidseitiges Wachstum beobachtet werden. Die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 fassen die Ergebnisse der Tumorlokalisierung der initialen Diagnose zusammen.

Tabelle 1: Initiale Tumorlokalisierung.

<b>Initiale Tumorlokalisierung</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit (in %)</b>
temporal	27	30,7
frontal	23	26,1
parietal	7	8,0
parietooccipital	7	8,0
temporoparietal	6	6,8
occipital	2	2,3
multilokulär	2	2,3
andere	14	15,8

Tabelle 2: Initiale Tumorseite.

<b>Initiale Tumorseite</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit (in %)</b>
rechts	45	51,1
links	40	45,5
beidseitig	3	3,4

Im ersten Rezidiv manifestiert sich die Mehrheit der Fälle ebenfalls temporal (n = 23, 26,1 %), frontal (n = 18, 20,5 %) und parietal (n = 9, 10,2 %). In sechs Fällen (6,8 %) zeigt sich zudem ein vermehrtes beidseitiges Auftreten des Rezidivs. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Inhomogenität der Lokalisationen hinsichtlich weiterer Rezidive. Im Rahmen der Verlaufsdiagnostik konnte eine extrakranielle Abtropfmetastase im Spinalkanal in einem Fall festgestellt werden.

Die am häufigsten betroffene Lokalisation des bestrahlten Rezidivs ist der Temporallappen (n = 18, 20,5 %). In Kombination mit den Lokalisationen im Frontallappen (n = 16, 18,2 %) und Parietallappen (n = 9, 10,2 %) machen diese drei Bereiche über 50 % des Kollektivs aus. In 15 Fällen (17,0 %) wurde ein multilokuläres Auftreten beschrieben. Eine weiterführende Darstellung findet sich in Abbildung 3. Manifestationen, die lediglich in einem oder zwei Fällen beobachtet wurden, werden in der Kategorie „andere“ zusammengefasst.

### 5.2.3 Art des Rezidivs

Mit einer Zunahme der Rezidive ist ein vermehrtes Auftreten multifokaler Läsionen zu beobachten. Im ersten Rezidiv sind 18 Lokalisationen (20,5 %) multifokal, im zweiten Rezidiv 14

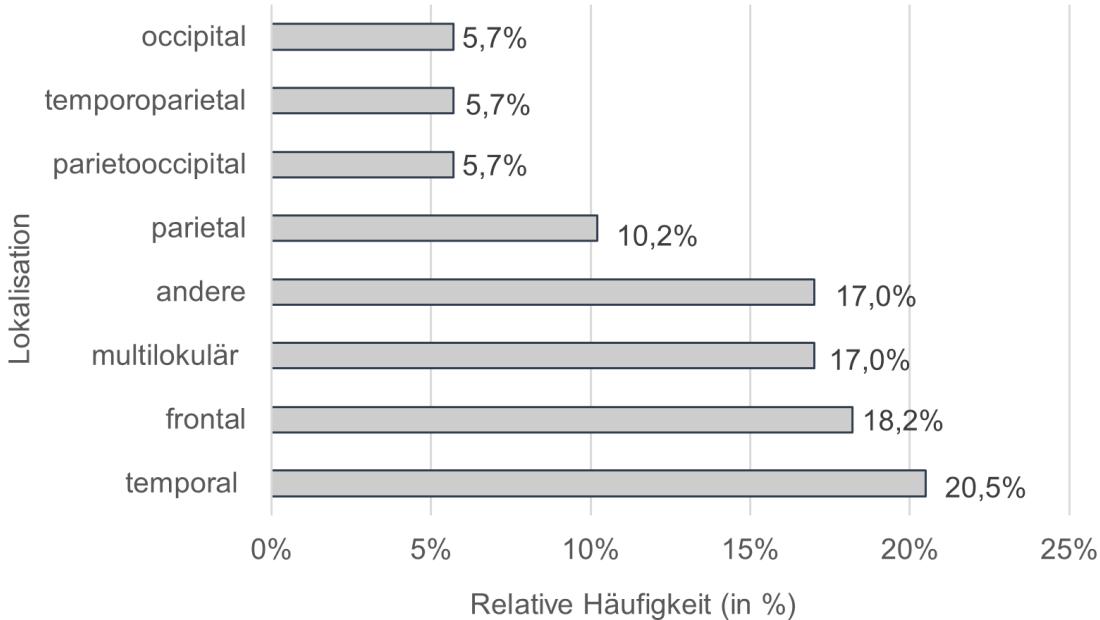


Abbildung 7: Tumorlokalisierung des bestrahlten Rezidivs.

(31,8 %). Bei etwa der Hälfte der Tumore ist ab dem dritten Rezidiv ein multifokales Wachstum festzustellen ( $n = 8$ , 47,1 %), während im vierten und fünften Rezidiv ausschließlich multifokale Läsionen beobachtet werden. Des Weiteren manifestieren sich Rezidive überwiegend als Lokalrezidive, wobei 71 (80,7 %) der Erst-, 37 (84,1 %) der Zweit-, 11 (64,7 %) der Dritt- und vier (80 %) der Viertrezidive dieser Art zuzuordnen sind. Im fünften Rezidiv manifestieren sich ausschließlich Lokalrezidive. Das Kollektiv inkludiert den Fall einer intraspinalen Abtropfmetastase, die neben einem Drittrezidiv auftritt.

#### 5.2.4 Tumorvolumen

In 85 Fällen ist das PTV bekannt und weist einen Median von  $98,0 \text{ cm}^3$  auf. Dabei werden Werte zwischen  $7,9 \text{ cm}^3$  und  $584,4 \text{ cm}^3$  beobachtet, wobei der MW bei  $114,7 \text{ cm}^3$  liegt. Die Werte des PTV für die einzelnen Fraktionierungsgruppen können der Tabelle 3 entnommen werden. Eine graphische Darstellung der Verteilung des PTV innerhalb der jeweiligen Gruppen ist in Abbildung 8 zu sehen.

Tabelle 3: Planning target volume der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen.

Subgruppe	PTV (in $\text{cm}^3$ )			
	Median	Min	Max	MW
nfRT	78,8	8,7	584,4	156,3
HART	105,5	7,9	359,6	115,2
hfRT	93,1	8,3	335,4	108,4

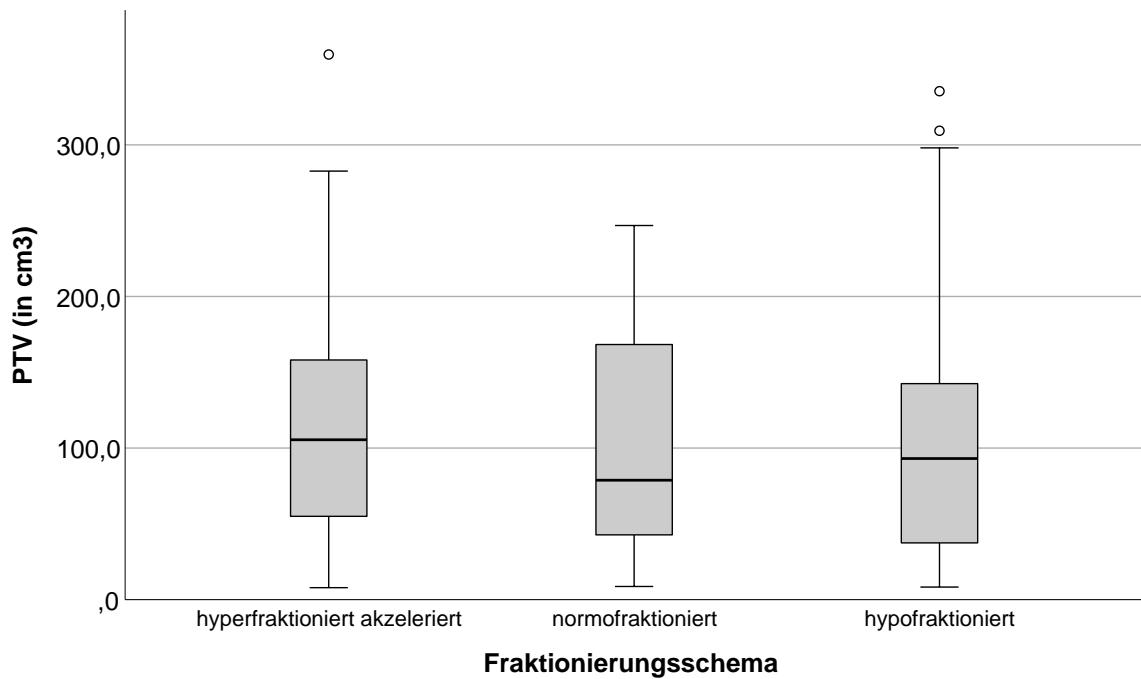


Abbildung 8: Boxplot des Planning target volume aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen.

### 5.2.5 MGMT-Status

Die Verteilung des Methylierungsstatus zeigt eine homogene Verteilung mit 45 (51,1 %) unmethylierten und 40 (45,5 %) methylierten Fällen. In drei Fällen konnte der MGMT-Status nicht erfasst werden.

## 5.3 Therapie-assozierte Parameter

### 5.3.1 Zeitintervalle

#### Zeitintervall zwischen Ersttherapie und Re-RT

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Zeitraum von Beginn der initialen Therapie bis zum Start der Re-RT errechnet. Als Zeitpunkt dieses Beginns wird der Tag der OP definiert. Für das Kollektiv lässt sich ein Median von 16,5 Monaten ermitteln (Min: 2,4, Max: 60,0, MW: 19,2). Innerhalb der Fraktionierungsgruppen zeigen sich Unterschiede hinsichtlich des errechneten Zeitintervalls, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Zeitintervall zwischen initialer Operation und Start der Rezidivbestrahlung in Monaten.

Subgruppe	Zeitintervall (in Monaten)			
	Median	Min	Max	MW
nfRT	13,2	2,4	60,0	19,5
HART	19,1	10,2	57,6	20,6
hfRT	15,1	5,8	47,9	18,2

### **Zeitintervall zwischen Start Re-RT und Schlusspunkt**

Der Zeitraum wurde vom Beginn der Re-RT bis zum letzten klinischen Kontakt oder dem bekannten Sterbedatum berechnet. Der Medianwert beläuft sich auf 6,9 Monate (Min: 1,1, Max: 35,1, MW: 9,5). In den Fraktionierungsgruppen manifestieren sich die in Tabelle 5 dargestellten Disparitäten. Das größte Intervall ist in der Gruppe der HART zu beobachten, während der Zeitraum in der Population der hfRT am geringsten ist.

Tabelle 5: Zeitintervall zwischen Start der Rezidivbestrahlung und Schlusspunkt in Monaten.

Subgruppe	Zeitintervall (in Monaten)			
	Median	Min	Max	MW
nfRT	12,0	3,5	31,3	14,0
HART	6,5	1,5	35,1	10,1
hfRT	6,7	1,1	28,7	8,3

### **Zeitintervall zwischen Ersttherapie und Schlusspunkt**

Das Zeitintervall erstreckt sich vom Datum des initialen chirurgischen Eingriffs bis zum letzten klinischen Kontakt oder dem bekannten Todesdatum. Der Median beträgt 23,1 Monate (Min: 9,6, Max: 89,3, MW: 28,3). Die nachfolgende Tabelle 6 präsentiert die Zeitintervalle der Fraktionierungsgruppen. Die Berechnung ergibt, dass das längste Zeitintervall in der Gruppe der HART und das kürzeste in der Kohorte der hfRT zu beobachten ist.

Tabelle 6: Zeitintervall zwischen Ersttherapie und Schlusspunkt in Monaten.

Subgruppe	Zeitintervall (in Monaten)			
	Median	Min	Max	MW
nfRT	25,0	10,2	82,3	33,2
HART	26,6	13,2	89,3	30,4
hfRT	20,9	9,6	60,4	26,3

### **Zeitintervall zwischen Ersttherapie und erstem Progress**

Das Zeitintervall umfasst den Zeitraum zwischen dem Datum des initialen chirurgischen Eingriffs und dem ersten radiographisch dargestellten Progress und wird in Monaten bemessen. Innerhalb der Kohorte manifestiert sich ein erneutes Wachstum des GB nach einer medianen Latenzzeit von 12,6 Monaten. Dabei variiert die Zeit bis zum erneuten Wachstum zwischen minimal 1,4 und maximal 57,4 Monaten mit einem MW von 15,2 Monaten. In der nachfolgenden Tabelle 7 werden die Ergebnisse für die jeweiligen Fraktionierungsgruppen präsentiert.

Tabelle 7: Zeitintervall zwischen Ersttherapie und erstem Progress in Monaten.

Subgruppe	Zeitintervall (in Monaten)			
	Median	Min	Max	MW
nfRT	11,5	1,4	57,4	18,2
HART	14,9	5,0	55,1	17,2
hfRT	11,1	3,3	46,8	13,3

### 5.3.2 Re-Resektion

In Bezug auf die Gesamtheit der Patienten, die sich in der vorliegenden Untersuchung befinden, wurde bei insgesamt 43 Patienten (48,9 %) eine erneute OP zum Zeitpunkt der Re-RT durchgeführt. In 45 Fällen (51,1 %) war ein erneuter operativer Eingriff nicht indiziert. Innerhalb der Gruppe derjenigen Patienten, bei denen eine operative Versorgung erfolgte, wurde in 27 Fällen (30,7 %) eine GTR, in 13 Fällen (14,8 %) eine STR und in einem Fall eine Biopsie durchgeführt. In zwei Fällen konnte keine Aussage über den Resektionsgrad getroffen werden. Die Verteilung innerhalb der Fraktionierungsgruppen ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Resektionsstatus zum Zeitpunkt der Rezidivbestrahlung.

Subgruppe	Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus			
	GTR	STR	Biopsie	inoperabel
nfRT	2 (25,0%)	2 (25,0%)	0	4 (50,0%)
HART	13 (43,3%)	5 (16,7%)	0	12 (40,0%)
hfRT	12 (25,0%)	6 (12,5%)	1 (2,1%)	29 (60,4%)

### 5.3.3 Re-Bestrahlung

In sämtlichen Fällen ist die GD bekannt. Die applizierte GD betrug im Median 40,5 Gy und erstreckt sich von minimal 6,4 Gy bis maximal 60 Gy.

#### Einzeldosis

Des Weiteren ist in sämtlichen Fällen die ED bekannt. Die applizierte Dosis beträgt im Min 1,2 Gy, während im Max 5 Gy verabreicht wurden. Der Median beträgt demnach 2,7 Gy. Die verabreichten Einzeldosiskonzepte weisen eine hohe Inhomogenität auf. Die in über zwei Prozent der Fälle verwendeten ED sind in Abbildung 9 gezeigt. Die übrigen ED werden in der vorliegenden Untersuchung unter der Kategorie „andere“ zusammengefasst.

#### Fraktionierungsschema

In Abhängigkeit von den jeweils zugrunde liegenden Einzeldosiskonzepten lassen sich unterschiedliche Fraktionierungsschemata definieren. Der Großteil der Patienten wurde im Rahmen eines hypofraktionierten Strahlungsregimes behandelt, wobei n = 49 (55,7 %) Fälle zu verzeichnen sind. Die Gruppe der hyperfraktioniert-akzelerierten Fälle umfasst 31 (35,2 %) Patienten. In dieser Kohorte ist das Konzept der nfRT mit einer Fallzahl von acht (9,1 %) gering vertreten. Die Verteilung ist in Abbildung 10 ersichtlich.

#### Biologisch-effektive-Dosis und 2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane während der Rezidivbestrahlung

Die mediane BED beträgt 51,4 Gy (Min: 7,4 Gy, Max: 72,0 Gy, MW: 56,1 Gy). Die EQD2 wird mit einem Median von 42,9 Gy (Min: 6,2 Gy, Max: 60,0 Gy, MW: 46,8 Gy) berechnet.

In der Gruppe der hfRT mit verabreichten medianen GD von 39,0 Gy errechnet sich eine BED im Median von 50,7 Gy (Min: 27,3 Gy, Max: 70,9 Gy, MW: 50,9 Gy).

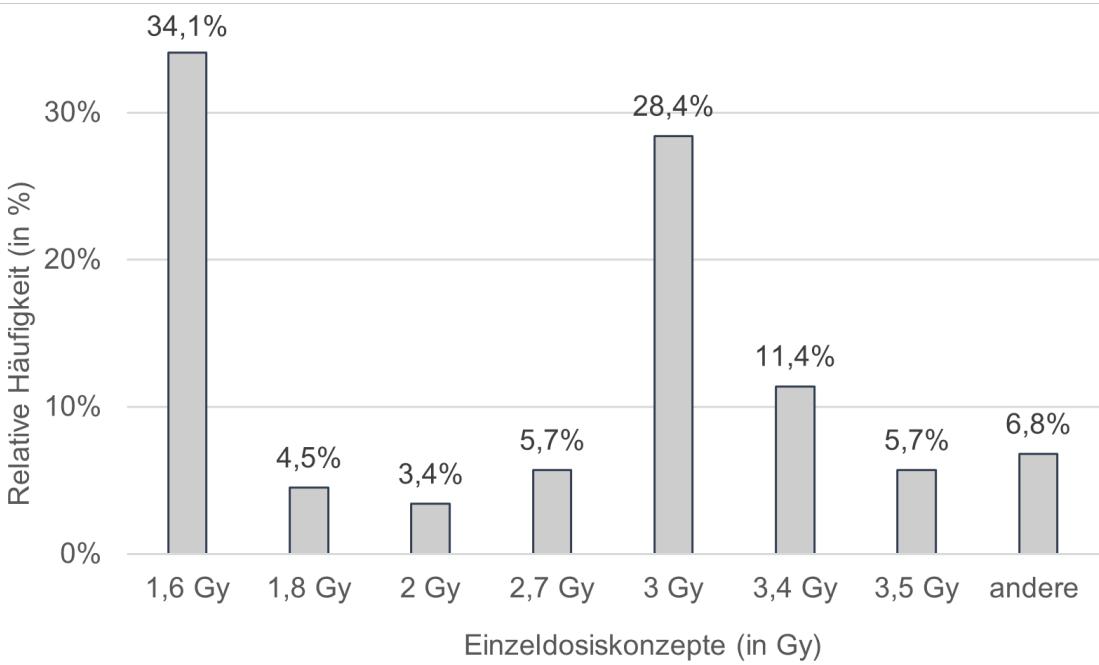


Abbildung 9: Einzeldosiskonzepte der Rezidivbestrahlung.

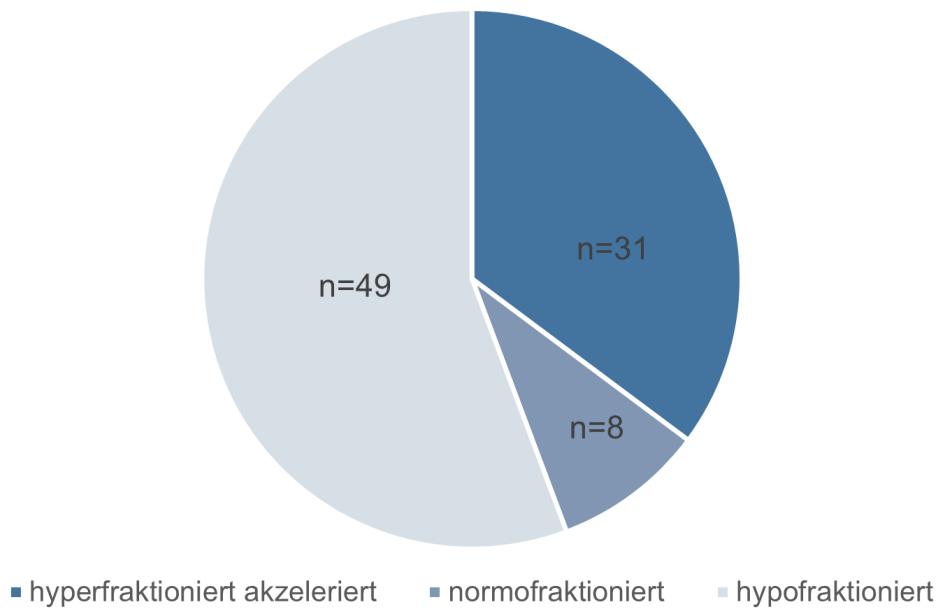


Abbildung 10: Fraktionierungsgruppen der Rezidivbestrahlung.

Die Ergebnisse der nfRT weisen eine BED im Median von 61,9 Gy (Min: 46,7 Gy, Max: 72,0 Gy, MW: 61,9 Gy) bei einer verabreichten GD im Median von 52,2 Gy auf.

Innerhalb der Gruppe der HART errechnet sich eine BED im Median von 68,7 Gy (Min: 7,4 Gy, Max: 68,7 Gy, MW: 62,8 Gy) sowie eine verabreichte GD im Median von 59,2 Gy.

Die Tabellen 9 und 10 präsentieren die verabreichten BED und EQD2 der OAR während der Re-RT für die Kohorte. Für einige Daten konnte keine Angabe (k/a) gemacht werden.

Tabelle 9: Biologisch-effektive-Dosis der Risikoorgane der Rezidivbestrahlung.

OAR	Häufigkeit		BED (in Gy)			
	n	k/a	Median	Max	Min	MW
Hirnstamm	84	4	19,7	121,3	0,5	29,9
Chiasma opticum	84	4	9,5	155,6	0,4	20,4
N. opticus links	81	7	4,5	96,8	0,3	11,4
N. opticus rechts	80	8	4,6	94,7	0,2	10,9
Auge links	75	13	2,2	53,6	0,2	6,5
Auge rechts	75	13	4,1	70,6	0,1	7,4

Tabelle 10: 2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane der Rezidivbestrahlung.

OAR	Häufigkeit		EQD2 (in Gy)			
	n	k/a	Median	Max	Min	MW
Hirnstamm	84	4	10,9	67,4	0,3	16,6
Chiasma opticum	84	4	4,2	69,2	0,2	9,1
N. opticus links	81	7	2,0	43,0	0,1	5,1
N. opticus rechts	80	8	2,1	42,1	0,1	4,9
Auge links	75	13	1,0	23,9	0,1	2,9
Auge rechts	76	12	1,7	31,4	0,0	3,2

Im nachfolgenden Violinendiagramm (Abbildung 11) erfolgt eine Gegenüberstellung der BED und EQD2 der initialen Bestrahlung, der Re-RT und schließlich der totalen Werte. Die BED und EQD2 der initialen Therapie liegen im Median bei 72,0 Gy bzw. 60,0 Gy, wobei der MW von 70,0 Gy bzw. 58,4 Gy leicht unterschritten wird. Die Spannweite erstreckt sich von minimal 19,2 Gy bis maximal 80,5 Gy für die BED und von minimal 16,0 Gy bis maximal 67,1 Gy für die EQD2. Die medianen totalen Dosen der BED betragen 129,1 Gy (Min: 79,2 Gy, Max: 152,5 Gy, MW: 126,0 Gy). Der Median der totalen Dosen der EQD2 liegt bei 107,6 Gy (Min: 66,0 Gy, Max: 127,1 Gy, MW: 105,0 Gy).

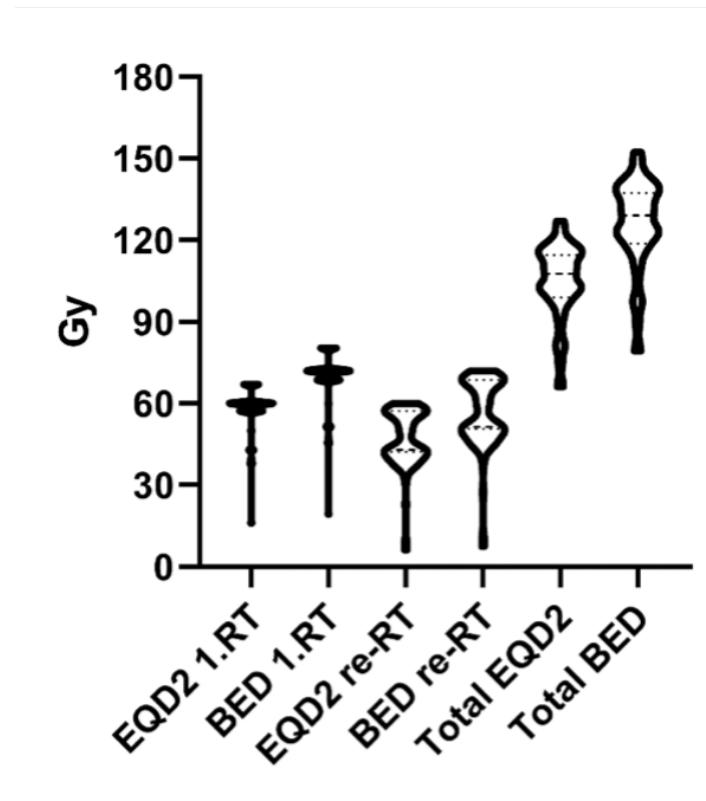


Abbildung 11: Violinendiagramm der Biologisch-effektive-Dosis und 2 Gy Äquivalenzdosis.

### Nebenwirkungen

In 86 Fällen konnte eine Aussage über das NW-Profil getroffen werden. In 60 Fällen (65,9 %) werden NW beobachtet, während 28 Patienten (31,8 %) keine weiteren Symptome aufweisen. In zwei Fällen (2,3 %) konnten keine Informationen gesichtet werden. Das Auftreten von NW ist in sämtlichen Bestrahlungsformen zu beobachten. In 65,3 % der hfRT, 64,5 % der HART, sowie 75,0 % der nfRT können präzise NW definiert werden.

Innerhalb der Gruppe der hfRT manifestieren sich Kopfschmerzen in 15, Schwindel in 12 und Übelkeit in 13 Fällen. Des Weiteren wird bei neun Patienten das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms diagnostiziert. In sieben Fällen wird über Konzentrations- und Gedächtnisstörungen berichtet. Des Weiteren wird in drei Fällen die Entwicklung eines Krampfanfalls beobachtet.

In der Gruppe der nfRT präsentieren sich die NW weiterhin in einer inhomogenen Verteilung. Sowohl Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit als auch das Auftreten von Krampfanfällen, Aphasie und Alopezie werden jeweils in einem Fall beobachtet.

Auch in der Kohorte der HART manifestieren sich die NW in erster Linie in Form von Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit, welche in acht Fällen auftreten. In sechs Fällen wird Alopezie beobachtet, während das Fatigue-Syndrom in fünf Fällen auftritt. In zwei Fällen wird das Auftreten von Krampfanfällen beobachtet.

### Stationäre Aufnahme

In dem Kollektiv konnte die Re-RT in 64 (72,7 %) Fällen ambulant durchgeführt werden, während 24 (27,3 %) Patienten bereits zu Beginn der Therapie stationär aufgenommen wur-

den. Unter den zuvor ambulant geführten Patienten wurden sieben (8,0 %) im Laufe der Behandlung durch zunehmende NW stationär aufgenommen. Unter diesen befanden sich vier Personen der hfRT, einer der nfRT sowie zwei der HART.

### **Kortikosteroide**

Die Anwendung von Kortikosteroiden wurde für jede Fraktionierungsgruppe dokumentiert. In Bezug auf die Gruppe der hfRT lässt sich festhalten, dass in 79,6 % der Fälle (n = 39) eine Einnahme erfolgt ist, während in 12,2 % der Fälle (n = 6) keine Einnahme notwendig war. In 8,2 % (n = 4) der Fälle konnte keine Angabe gemacht werden. In der Kohorte der nfRT wurde bei 62,5 % (n = 5) der Patienten ein Bedarf an Kortikosteroiden festgestellt, während bei einem Patienten auf deren Verwendung verzichtet werden konnte. In 25,0 % (n = 2) der Fälle liegen keine Informationen zum Einsatz vor. In der Gruppe der HART benötigten 54,8 % (n = 17) der Patienten Kortikosteroide, während bei 25,8 % (n = 8) keine Einnahme verzeichnet wurde. In 19,4 % (n = 6) der Fälle kann keine Aussage getroffen werden.

### **Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung der Re-RT**

Im Kollektiv wurde die Re-RT von zwei Patienten unterbrochen. Diese fallen in die Gruppe der HART. Eine Therapie wurde in der letzten Sitzung bei einer GD von 59,2 Gy unterbrochen, die andere bei einer GD von 51,2 Gy mit einer geplanten GD von 52,8 Gy.

Des Weiteren beendeten zwei weitere Patienten die Re-RT vorzeitig. Hierbei handelt es sich um einen Fall in der Gruppe der hfRT sowie einen weiteren in der Gruppe der HART. Die HART wird bei einer GD von 6,4 Gy und einer geplanten GD von 59,2 Gy abgebrochen. Des Weiteren wird die hfRT bei einer Dosis von 21 Gy und einer geplanten GD von 49,4 Gy vorzeitig beendet.

#### **5.3.4 Re-Chemotherapie**

Simultan zur Re-RT erhielten 50 Patienten (56,8 %) eine Therapie mit TMZ, 21 Patienten (23,9 %) eine andere Form der Therapie und 17 Patienten (19,3 %) keine zusätzliche Chemotherapie. Die in den jeweiligen Fraktionierungsgruppen eingesetzten Chemotherapeutika sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Chemotherapie während der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen.

Subgruppe	Häufigkeitsverteilung der Chemotherapie		
	TMZ	andere	keine
nfRT	4 (50,0 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)
HART	23 (74,2 %)	7 (22,6 %)	1 (3,2 %)
hfRT	23 (46,9 %)	13 (26,5 %)	13 (26,5 %)

Im Verlauf der Erkrankung wurde eine Vielzahl von Therapiekonzepten und therapeutischen Substanzen eingesetzt. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei der Mehrheit der Patienten, bei denen ein erstes Rezidiv auftrat, eine erneute Therapie mit TMZ durchgeführt (n = 56, 63,6 %). In 15 Fällen (17,0 %) wurde auf die Verabreichung einer weiteren Che-

motherapie verzichtet. Des Weiteren wurden weitere Substanzen wie CCNU ( $n = 7$ , 8,0 %) oder Regorafenib ( $n = 2$ , 2,3 %) appliziert. Die Verabreichung von ACNU, PCV und der Kombination von Procarbazin und Lomustin (PC) erfolgte jeweils einmalig bei einer Inzidenz von jeweils einem Prozent. Des Weiteren wurden kombinierte Therapeutika wie Avastin und CCNU ( $n = 1$ , 1,1 %), Avastin und Irinotecan ( $n = 2$ , 2,3 %) sowie die Kombination von TMZ und CCNU ( $n = 2$ , 2,3 %) eingesetzt.

Im Rahmen des zweiten Rezidivs wurde bei 14 (15,9 %) Patienten eine Behandlung mit TMZ durchgeführt, gefolgt von acht (9,1 %) Behandlungen mit Bevacizumab. In neun Fällen (10,2 %) wurde im zweiten Rezidiv auf eine erneute Chemotherapie verzichtet. In sieben Fällen (8,0 %) wurde CCNU verordnet, in zwei Fällen (2,3 %) die Kombination von CCNU mit Avastin. Weitere Therapiekonzepte umfassen Regorafenib sowie die Kombination von TMZ und Depatux, jeweils in einem Fall. Ein Patient erhielt einen CDK 4/6 Inhibitor.

Im dritten Rezidiv wurde erneut in fünf Fällen (5,7 %) auf TMZ zurückgegriffen, während weitere fünf Patienten (5,7 %) keine Chemotherapie erhielten. In drei Fällen (3,4 %) wurde CCNU verordnet, in einem Fall (1,1 %) PC. Die Anwendung von Bevacizumab sowie die Kombination aus Avastin und CCNU beziehungsweise Avastin und Irinotecan erfolgte jeweils in einem Fall, was einem Anteil von 1,1 % entspricht.

Die Chemotherapie während des vierten Rezidivs wurde bei zwei Patienten mit TMZ fortgeführt, während die übrigen jeweils die Therapie mit PCV, Bevacizumab sowie einer Kombination aus Avastin und Irinotecan erhielten.

Im fünften Rezidiv wurde bei einem Patienten die Therapie mit TMZ, bei dem anderen Patienten mit Regorafenib durchgeführt. Die Gruppierungen der einzelnen Rezidive und Subgruppen sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Chemotherapie der Rezidive.

Rezidiv	n	Häufigkeitsverteilung der Chemotherapie			
		TMZ	andere	keine	k/a
Rezidiv 1	88	56 (63,6 %)	17 (19,3 %)	15 (17,0 %)	0
Rezidiv 2	44	14 (31,8 %)	20 (45,5 %)	9 (20,5 %)	1 (2,3 %)
Rezidiv 3	17	5 (29,4 %)	7 (41,2 %)	5 (29,4 %)	0
Rezidiv 4	5	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0	0
Rezidiv 5	2	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0	0

### 5.3.5 Lokale Therapeutika

Im Rahmen der Therapie des zweiten und dritten Rezidivs wurde in jeweils einem Fall eine Radioligandentherapie durchgeführt.

## 5.4 Vorbehandlung

### 5.4.1 Initiale Strahlentherapie

#### Gesamtdosis

In 87 Fällen konnte die GD ermittelt werden. Diese beträgt im Median 60,0 Gy (Min: 16,0 Gy, Max: 66,0 Gy, MW: 58,4 Gy). Auch im Rahmen der initialen Therapie lassen sich verschiedene Dosiskonzepte beobachten. In 44,3 % der Fälle (n = 39) wurde eine GD von 60,0 Gy appliziert. Weiterhin fanden GD von 66,0 Gy und 59,2 Gy häufig Anwendung. Die Abbildung 12 zeigt die unterschiedlichen GD, die in über 2 % der Fälle verwendet wurden. Seltener verwendete Konzepte werden in der Kategorie „andere“ zusammengefasst.

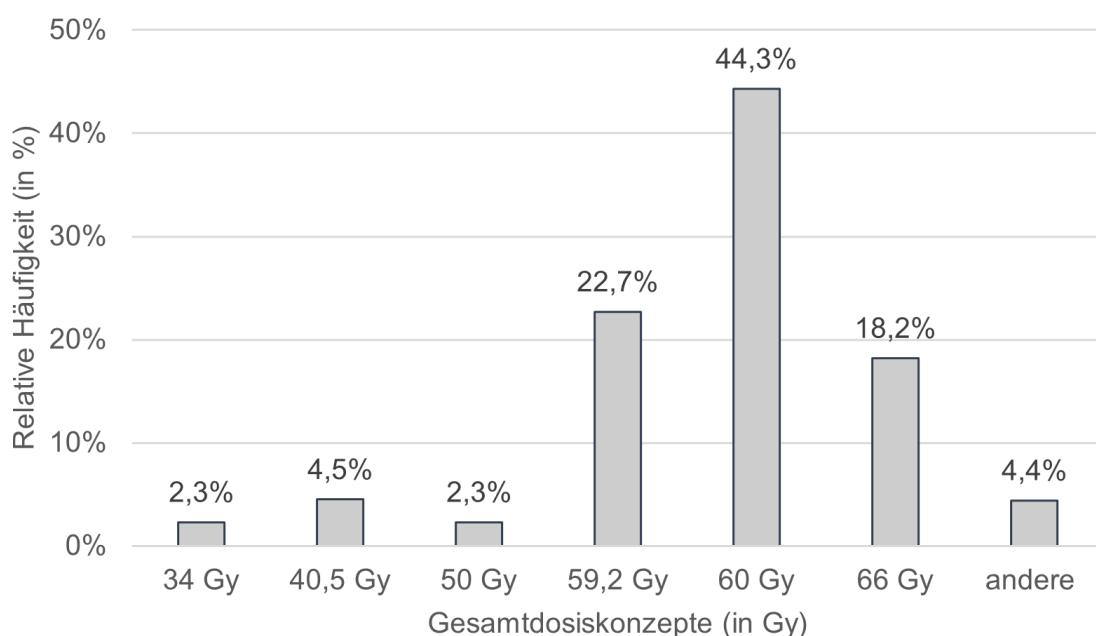


Abbildung 12: Gesamtdosiskonzepte der initialen Bestrahlung.

### **Einzeldosis**

Die ED ist für 86 Fälle bekannt. Dabei erstrecken sich die Konzepte von 1,6 Gy bis maximal 3,5 Gy. Im Median wurden 2 Gy verabreicht. Die Abbildung 13 präsentiert eine Zusammenfassung der Einzeldosiskonzepte. In 21 Fällen (23,9 %) wurden im Rahmen der initialen RT eine HART durchgeführt, während 22 Patienten (25,0 %) einem hypofraktionierten Regime unterzogen wurden. Der Rest der Kohorte von 44 Fällen (50,0 %) wurde initial normofraktoriert bestrahlt.

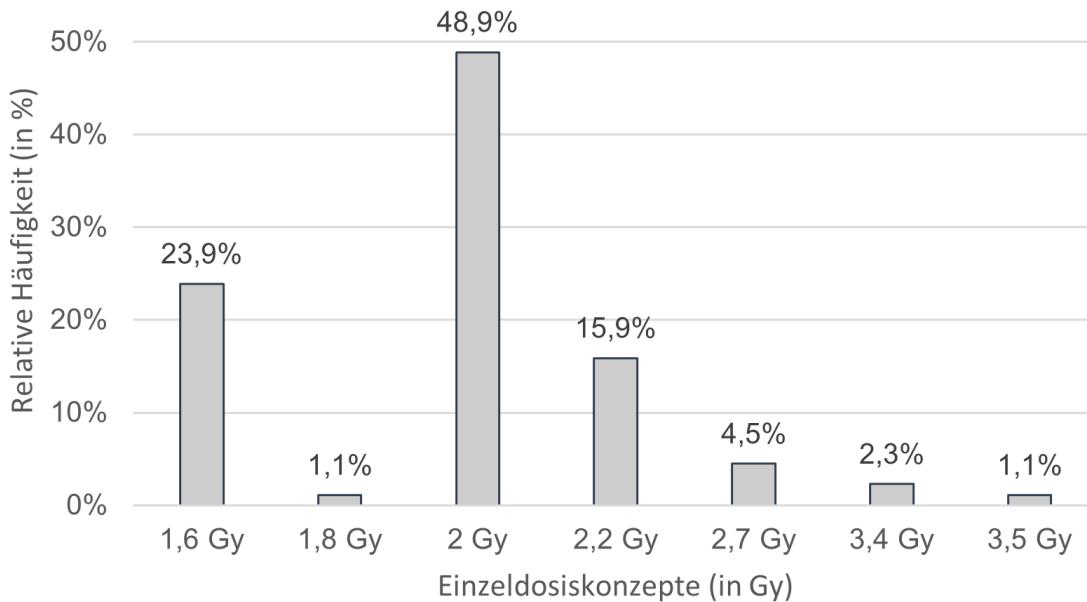


Abbildung 13: Einzeldosiskonzepte der initialen Bestrahlung.

### PTV

Das PTV konnte in 74 Fällen erhoben werden. Dieses Volumen beträgt im Median 230,3 cm<sup>3</sup> (Max: 606,7 cm<sup>3</sup>, Min: 61,1 cm<sup>3</sup>, MW: 258,4 cm<sup>3</sup>).

### Biologisch-effektive-Dosis und 2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane während der initialen Bestrahlung

Für die BED ergibt sich ein Median von 72,0 Gy (Max: 80,5 Gy, Min: 19,2 Gy, MW: 70,1 Gy). Die EQD2 weist einen Median von 60,0 Gy auf (Max: 67,1 Gy, Min: 16,0 Gy, MW: 58,4 Gy). In zwei Fällen ist die Berechnung der BED und EQD2 aufgrund fehlender Angaben bezüglich der Anzahl der verabreichten Fraktionen und Einzeldosiskonzepte nicht möglich.

Die Risikoorgandosen wurden für die Strukturen Chiasma opticum, Nn. Optici, linkes und rechtes Auge, sowie Hirnstamm erhoben. In Tabelle 13 und Tabelle 14 sind die Dosen im Median, Max, Min und MW erfasst.

Tabelle 13: Biologisch-effektive-Dosis der Risikoorgane der initialen Bestrahlung.

OAR	Häufigkeit		BED (in Gy)			
	n	k/a	Median	Max	Min	MW
Hirnstamm	70	18	94,0	112,4	2,3	78,0
Chiasma opticum	71	17	55,2	126,6	1,8	62,4
N. opticus links	71	17	23,0	121,8	1,1	38,1
N. opticus rechts	70	18	22,9	125,2	0,9	41,8
Auge links	69	19	9,2	78,8	0,6	17,1
Auge rechts	68	20	8,9	99,0	0,5	17,4

Tabelle 14: 2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane der initialen Bestrahlung.

OAR	Häufigkeit		EQD2 (in Gy)			
	n	k/a	Median	Max	Min	MW
Hirnstamm	70	18	52,2	62,4	1,3	43,4
Chiasma opticum	71	17	24,5	56,3	0,8	27,7
N. opticus links	71	17	10,2	54,1	0,5	16,9
N. opticus rechts	70	18	10,2	55,7	0,4	18,6
Auge links	69	19	4,1	35,0	0,3	7,6
Auge rechts	68	20	4,0	44,0	0,2	7,8

#### 5.4.2 Initialer Resektionsgrad

In der initialen Behandlung wurden alle 88 Patienten einer OP unterzogen. Von den 88 Patienten wurden bei 61 (69,3 %) eine GTR, bei 18 (20,5 %) eine STR und in drei Fällen (3,4 %) ein bioptischer Eingriff durchgeführt. Für sechs Patienten konnte keine Aussage über den Grad der Resektion getroffen werden

#### 5.4.3 Initiale systemische Therapeutika

Die Datenerhebung zur systemischen Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist vollständig. In Bezug auf die systemische Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lässt sich festhalten, dass der überwiegende Teil der Patienten, nämlich 81 Personen (92,0 %), mit TMZ therapiert wurde. Lediglich in zwei Fällen (2,3 %) wurde keine systemische Therapie verordnet. In vier Fällen (4,5 %) wurde eine kombinierte Therapie mit TMZ und CCNU angewandt. Ein Sonderfall stellt die Verabreichung des Wirkstoffs Asunercept (APG 101) dar, welcher einen Anteil von 1,1 % ausmacht.

#### 5.4.4 Initiale lokale Therapeutika

Im Rahmen der primären Behandlung wurde in einem Fall (1,1 %) die Implantation eines 125-Iod-Seeds durchgeführt. In allen weiteren 87 Fällen wurde keine weitere lokale Therapie durchgeführt.

## 5.5 Überlebensdaten

In die Überlebensanalysen für das Kollektiv konnten insgesamt 88 Patienten einbezogen werden, für die sowohl ein Sterbedatum als auch mindestens ein FU dokumentiert war. Die medianen klinischen und radiographischen Nachbeobachtungszeiten beliefen sich auf 4,6 und 4,4 Monate. Weiterhin wurde das Überleben unter Berücksichtigung des MGMT-Status analysiert.

### 5.5.1 Gesamtüberleben

Das mediane OS beträgt 8,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall (CI): 6,9–9,6). Insgesamt wurden 71 Todesfälle verzeichnet. Das 6-, 12-, 18- und 24-monatige Überleben beträgt 72,0 %, 32,7 % und 18,5 % und 9,2 %. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das OS in Abbildung 14. Die jeweilige Anzahl der Überlebenden ist unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve aufgetragen.

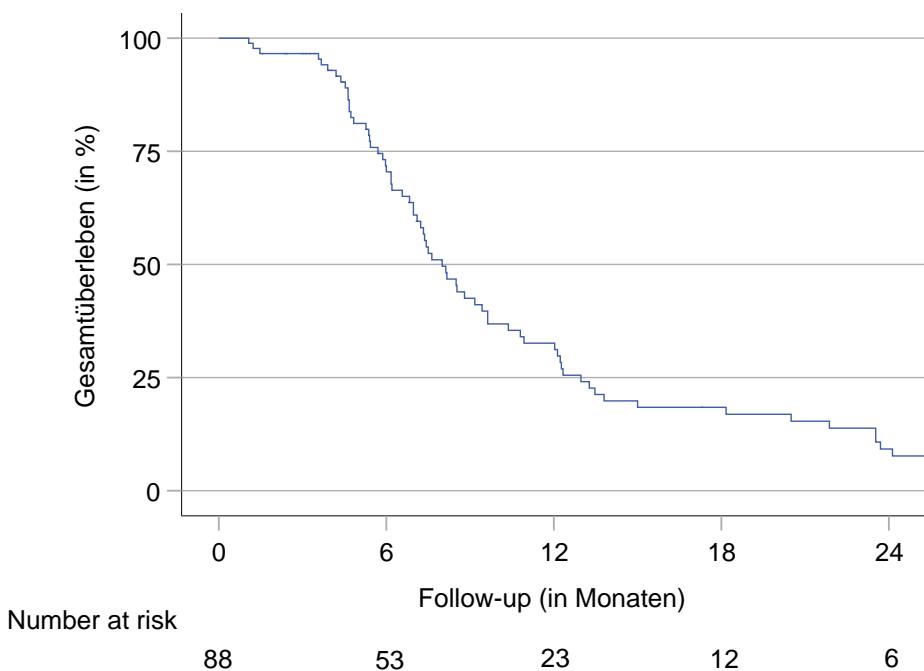


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Monaten.

Das mediane OS der MGMT-methylierten Fälle beträgt 8,5 Monate (95 %-CI: 5,6–11,4), während das der nicht methylierten GB 7,5 Monate (95 %-CI: 6,8–8,2) umfasst. Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des OS unter Berücksichtigung des MGMT-Status.

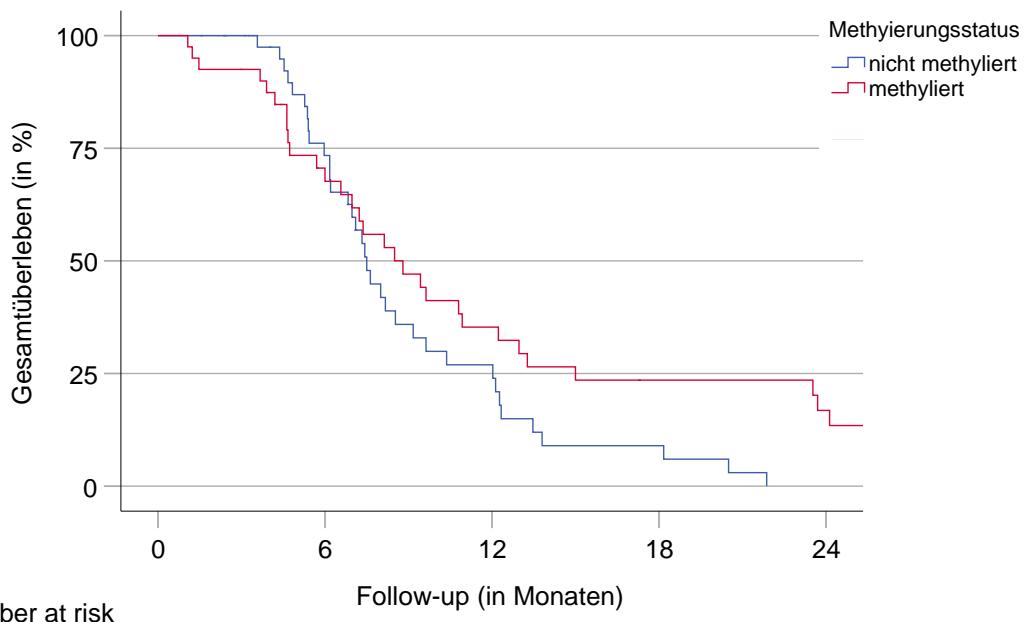


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Monaten aufgeschlüsselt nach Methylierungsstatus.

Die nachfolgende Tabelle 15 präsentiert die Ergebnisse des OS nach 6, 12, 18 und 24 Monaten in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie das 95 %-CI.

Tabelle 15: Gesamtüberleben nach 6, 12, 18 und 24 Monaten.

Variable	OS			
Zeit (in Monaten)		6	12	18
Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	72,0	32,7	18,5	9,2
95 %-CI	60,6–80,6	22,2–43,6	10,5–28,2	3,8–17,5

### 5.5.2 Progressionsfreies Überleben

Das PFS beträgt im Median 5,9 Monate (95 %-CI: 4,6–6,9). Im Rahmen des radiographischen FU wurden insgesamt 32 Tumorprogressionen registriert. Das Überleben nach 6, 12, 18 und 24 Monaten beträgt 49,3 %, 15,7 %, 6,5 % und 3,9 %. Das PFS ist in Abbildung 16 dargestellt.

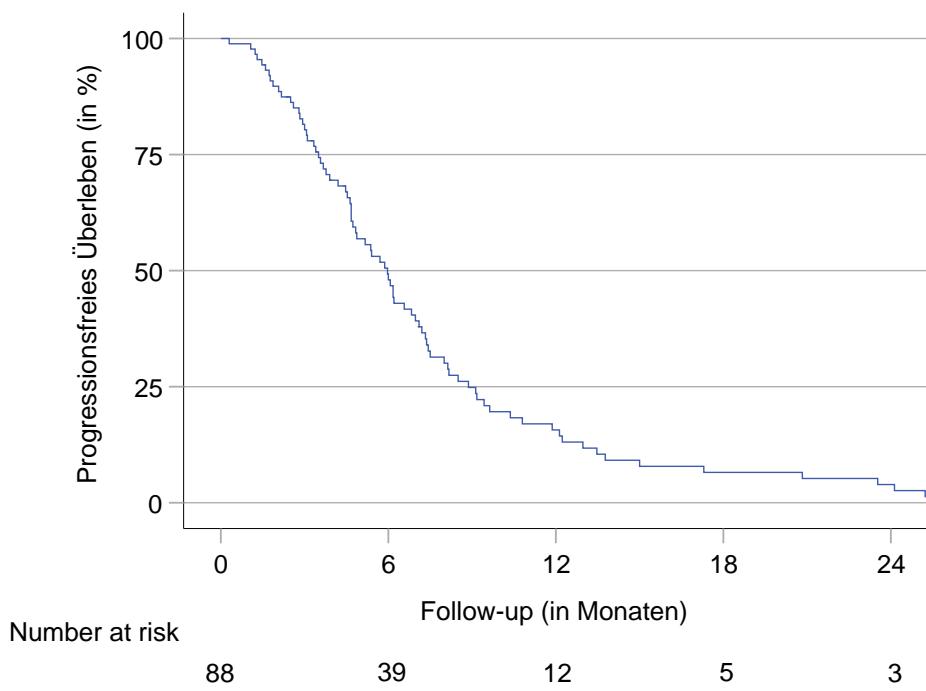


Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben in Monaten.

Das mediane PFS der MGMT-methylierten Fälle beträgt 6,0 Monate (95 %-CI: 4,0–8,0). Das mediane PFS des nicht methylierten Anteils liegt bei 5,4 Monaten (95 %-CI: 3,9–6,9). Abbildung 17 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des PFS anhand der Methylierungsgruppen.

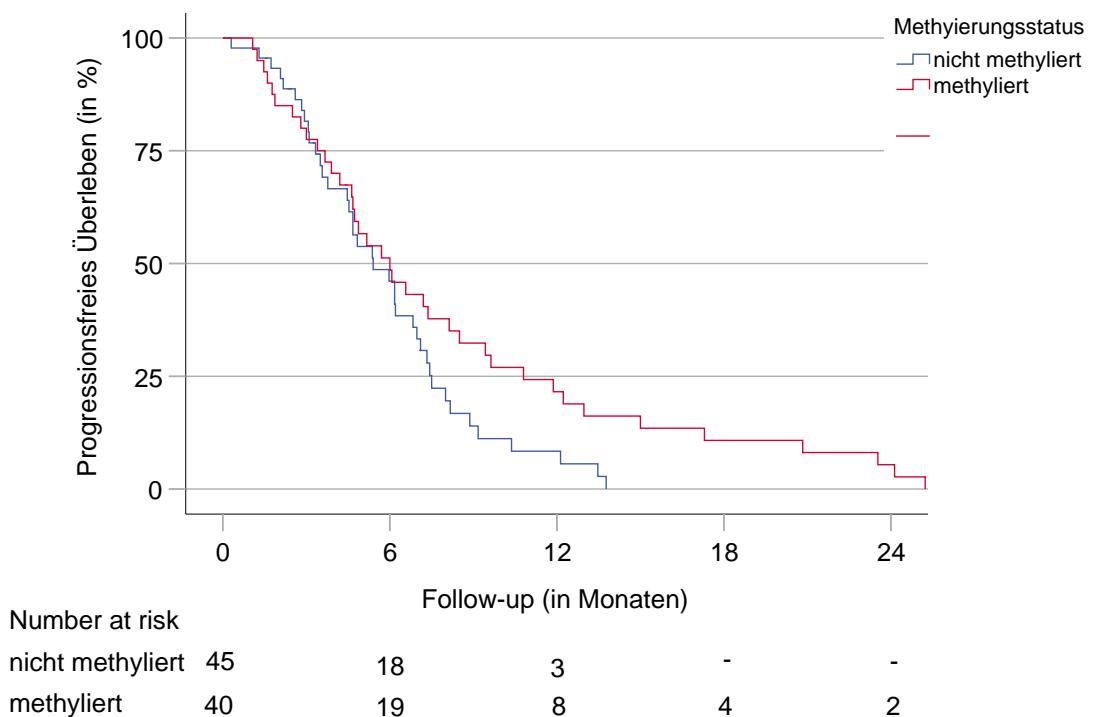


Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben in Monaten aufgeschlüsselt nach Methylierungsstatus.

Die nachfolgende Tabelle 16 präsentiert die Ergebnisse des PFS nach 6, 12, 18 und 24 Monaten in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie das 95 %-CI.

Tabelle 16: Progressionsfreies Überleben nach 6, 12, 18 und 24 Monaten.

Variable	PFS			
Zeit (in Monaten)	6	12	18	24
Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	49,3	15,7	6,5	3,9
95 %-CI	38,1–59,6	8,7–24,6	2,4–13,5	1,0–10,0

### 5.5.3 Identifikation möglicher profitabler Einflussfaktoren auf das Überleben

#### Multivariable Analyse

Für die multivariable Analyse des OS wurde eine Prüfung verschiedener Einflussfaktoren vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefasst. [53] Es lässt sich ein positiver Einfluss der GTR gegenüber einer Biopsie und keiner erneuten chirurgischen Intervention feststellen (Hazard Ratio (HR) 0,43, p=0,02). Die Ergebnisse der multivariaten Analyse des OS zeigen, dass sich das mediane OS deutlich verlängert, wenn eine GTR durchgeführt wird, im Vergleich zu einer Biopsie oder ohne eines erneuten chirurgischen Eingriffs (Abbildung 18). Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang des PTV festgestellt werden. Allerdings ist die HR als niedrig zu verzeichnen (HR: 1,0034, p=0,01). Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der MGMT-Promotor-Methylierung und der Chemotherapiegabe beobachtet werden.

Infolge der Kollinearität wurde der MGMT-Status nicht in die multivariablen Analysen einbezogen.

Die multivariable Cox-Regressions-Analyse erbringt keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des PFS. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse sei auf Tabelle 18 verwiesen. [53]

Tabelle 17: Multivariable Cox proportional Hazard Modell für das Gesamtüberleben.

Variable	Multivariable		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95 %)	p-Wert
<b>KPS ≥ 80 %</b>			0.71
Nein	Referenz		
Ja	1.15	0.53 – 2.50	
<b>Alter (Jahre)</b>	0.99	0.97 – 1.02	0.81
<b>Resektion</b>			0.02
Keine OP oder Biopsie	Referenz		
STR	0.47	0.20 – 1.12	
GTR	0.43	0.20 – 0.91	
<b>Chemotherapie</b>			0.74
Nein	Referenz		
Ja	1.13	0.53 – 2.42	
<b>Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Start Re-RT (Monate)</b>	0.98	0.95 – 1.00	0.21
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	1.00	1.00 – 1.00	0.01
<b>EQD2 Re-RT (Gy)</b>	0.99	0.96 – 1.02	0.53

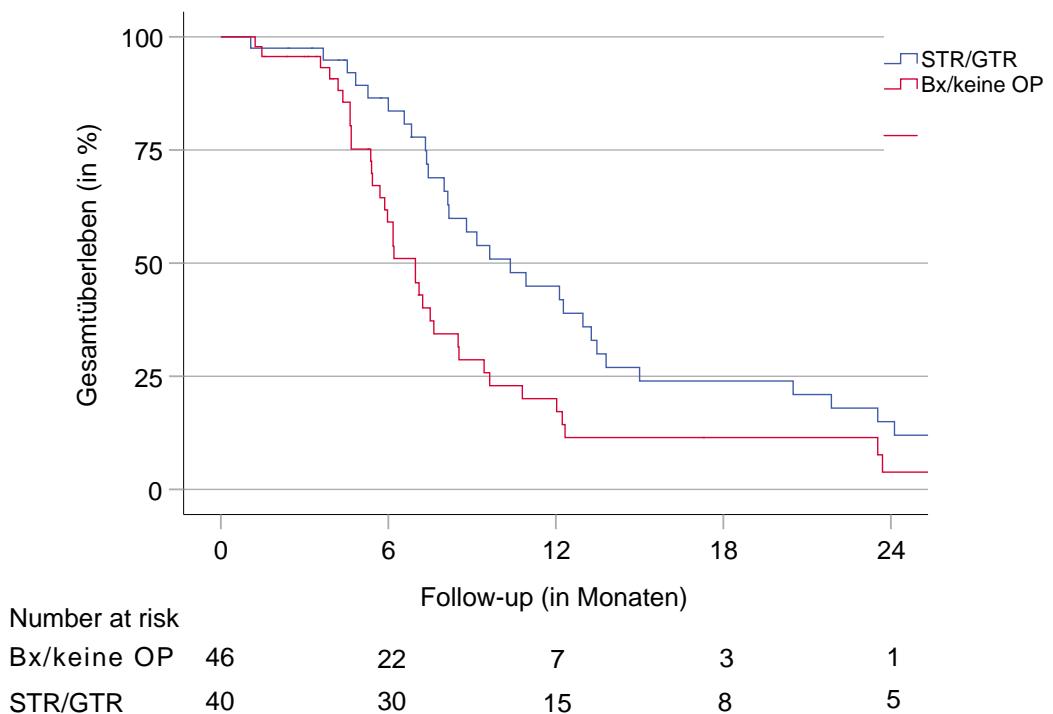


Abbildung 18: Gesamtüberleben stratifiziert nach Resektionsstatus. (Bx: Biopsie)

Tabelle 18: Multivariable Cox proportional Hazard Modell für das Progressionsfreie Überleben.

Variable	Multivariable			p-Wert
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95%)		
<b>KPS ≥ 80%</b>				0,65
Nein	Referenz			
Ja	0,86	0,44 – 1,66		
<b>Alter (Jahre)</b>	1,00	0,97 – 1,02		0,70
<b>Resektionsgrad</b>				0,24
keine OP oder Biopsie	Referenz			
GTR	0,65	0,34 – 1,23		
STR	0,55	0,24 – 1,25		
<b>Systemische Therapie</b>				0,90
Nein	Referenz			
Ja	1,05	0,52 – 2,12		
<b>Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Start Re-RT (Monate)</b>	0,98	0,98 – 1,01		0,20
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	1,00	1,00 – 1,00		0,17
<b>EQD2 Re-RT (Gy)</b>	1,02	0,99 – 1,05		0,21

## 6 Diskussion

Mit Hilfe der systematischen Literaturrecherche sowie weiteren Referenzstudien wird diese Arbeit in den Kontext der aktuellen Wissenschaft gestellt und hinsichtlich derer Ergebnisse diskutiert.

### 6.1 Patientenkollektiv

#### 6.1.1 Alter

Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Re-RT beträgt 58,7 Jahre (36,6–79,4). Somit entspricht das Ergebnis annähernd dem Median der Vergleichsstudien. In der Studie von Tsien et al. wird ein medianes Alter von 59 Jahren (25–87) angegeben. [180] Dies kann weiterhin durch die Arbeiten von Arpa et al. und Baehr et al. bestätigt werden. [8, 10] Im Vergleich zu den publizierten Daten des zentralen amerikanischen Hirntumorregisters (CBTRUS), welches ein medianes Alter von 65 Jahren eruiert, zeigen sich sowohl die Vergleichsstudien als auch die vorliegende Datenerhebung in einem niedrigeren Niveau. [138] Dieser Bias kann durch die bevorzugte Aufnahme jüngerer Patienten in die Studien erklärt werden. Denn diese erfüllen gestellte Einschlusskriterien, indem sie sich beispielsweise in einem guten Allgemeinzustand, mit besserem KPS und verminderter Begleiterkrankungen und NW präsentieren und sich somit für die Teilnahme an Studien qualifizieren. Zudem spielt der individuelle Patientenwunsch eine Rolle, wodurch Patienten mit einem jungen Erkrankungsalter ebenfalls an der Teilnahme berechtigt werden.

#### 6.1.2 Karnofsky-Performance-Status

Ein weiteres, in der wissenschaftlichen Literatur vielfach untersuchtes und etabliertes Patientencharakteristikum ist der KPS. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Einfluss auf das OS nachgewiesen werden. Diese These konnte ebenfalls in den Studien von Weller et al. und Niyazi et al. belegt werden. [129, 188]

Die Beobachtung erscheint auf den ersten Blick überraschend, da zahlreiche Scores den KPS berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine günstige KPS-Verteilung, welche das dargestellte Ergebnis erklärt. Die Mehrheit derjenigen Patienten, welche an der Charité - Universitätsmedizin Berlin erneut bestrahlt wurden, wiesen vor Beginn der Re-RT einen KPS von mindestens 70 % auf ( $n = 77, 87,5\%$ ). Im vorliegenden Kollektiv ergibt sich ein KPS im Median von 80 %, wobei eine Spannbreite von 40–100 % beobachtet wurde. Eine Differenzierung innerhalb einer Gruppe von Patienten mit derart homogenen Status erscheint nicht zielführend und wäre allenfalls innerhalb einer größeren Kohorte möglich. Daher erfolgte eine Unterteilung in zwei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst Patienten mit exzellentem Status, das heißt  $KPS \geq 90\%$ , die zweite Gruppe Patienten mit gutem bis mäßigem, das heißt  $KPS \leq 80\%$ .

In Vergleichsstudien geben Magnuson et al., Lee et al. und Dincoglan et al. ebenfalls einen Median für den KPS an, welcher sich von 80–90 % erstreckt. Dabei wurden Minimalwerte von 60 % und Maximalwerte bis 100 % beobachtet. [49, 105, 113]

Im Gegensatz zu Straube et al., Zwirner et al., Baehr et al. und Grauer et al., die keine Angaben zum KPS treffen [10, 67, 169, 208], veranschaulichen andere Referenzstudien die KPS-Werte in Gruppen. Das Kollektiv von Rades et al. weist gleichzeitig den niedrigsten KPS-Wert der Vergleichsstudien auf und zeigt sich annähernd gleichmäßig verteilt. Die Werte liegen dabei zwischen 50–70 % und 80–100 %. [150] Wick et al. unterteilten das Kollektiv in zwei Gruppen, wobei die erste Gruppe einen KPS zwischen 60 % und 80 % und die zweite Gruppe einen KPS zwischen 90 % und 100 % aufwies. Es sei angemerkt, dass sich die Mehrheit des untersuchten Kollektivs in der Gruppe der besseren KPS-Werte befindet. [193] In weiteren Veröffentlichungen werden ebenfalls gute bis sehr gute KPS-Werte präsentiert. [12, 103, 149, 204]

Die Zahlen legen nahe, dass Patienten, die sich einer Re-RT unterziehen, mit wenigen Ausnahmen, einen guten bis sehr guten Funktionsstatus aufweisen. Dieser Wert findet in der Therapieentscheidung oftmals Berücksichtigung und kann als richtungsweisend betrachtet werden. In der Regel dient ein definierter Richtwert des KPS als Einschluss- beziehungsweise Ausschlusskriterium, wodurch sich die Homogenität der Werte in den Vergleichsstudien erklären lässt. [8, 168] In der vorliegenden Untersuchung wurde die Therapieempfehlung unter anderem anhand des KPS getroffen. Lediglich Patienten mit einem ausreichenden Leistungsstatus können einer Re-RT unterzogen werden ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. [175]

## 6.2 Therapie-assoziierte Variablen

### 6.2.1 Re-Resektion

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden initial alle Patienten einer OP unterzogen. Zum Zeitpunkt der Re-RT erfolgt anteilig eine erneute Resektion. Darunter fallen 27 GTR, 13 STR und eine Biopsie. Bei 45 Patienten wurde keine erneute Resektion durchgeführt. Die multi-variable Analyse ergab, dass eine erneute Resektion, in Form einer GTR, einen günstigen Einfluss auf das OS hat. Obschon sich für die STR kein formeller Effekt auf das Sterberisiko nachweisen ließ, könnte in größeren Kohorten ein deutlicheres Ergebnis zu beobachten sein.

In vergleichbaren Studien wurden ebenfalls umfangreiche Re-Resektionen angestrebt. In den Kollektiven von Lee et al. und Bräutigam et al. wurde bei sämtlichen Patienten eine erneute Resektion durchgeführt, wobei sich die Eingriffe auf GTR und STR verteilten. [29, 105] In den Veröffentlichungen von Straube et al. und Baehr et al. wurde ein großer Anteil einem erneuten chirurgischen Eingriff unterzogen. [10, 168]

In den Arbeiten von Lautenschlaeger et al. und You et al. konnte ein signifikanter Einfluss einer Re-Resektion auf das OS nachgewiesen werden. [103, 204] Arpa et al. publizierten, dass sich das OS durch eine erneute Resektion von 8,1 Monaten ohne OP auf 10,7 Monaten mit OP steigern lässt. [8]

Die Studie von Rades et al. lässt ebenfalls den Schluss zu, dass eine GTR einen günstigen Einfluss auf die Überlebensrate hat. [150]

In der Literatur wird darauf verwiesen, dass auch in der Rezidivsituation die Re-Resektion als prognoseweisend gilt. [23] Dies hat zur Folge, dass in vielen Fällen eine GTR angestrebt

wird. Dennoch verliert eine erneute OP mit zunehmender Anzahl an Rezidiven an Bedeutung. [166] Denn eine erneute operative Resektion ist mit einem erhöhten Risiko für NW verbunden. Des Weiteren gestaltet sich ein wiederholter Eingriff aufgrund des infiltrierenden Wachstums des GB schwierig.

Ein potenzieller Überlebensvorteil stellt jedoch nicht den einzigen zu berücksichtigenden Faktor bei der Behandlung von Patienten dar, die für eine erneute Resektion in Frage kommen. Denn auch die Lebensqualität der betroffenen Personen mit ansonsten gutem Leistungsstatus kann durch die Reduktion der Tumorlast, selbst im Falle einer STR, verbessert werden. Eine Reduktion der Tumormasse könnte folglich das PTV verkleinern und somit die Sicherheit einer Re-RT erhöhen. Daher ist eine sorgfältige Evaluierung des neurochirurgischen Managements der Patienten unerlässlich.

### 6.2.2 Re-Bestrahlung

#### PTV

Das Tumorvolumen stellt eine gängige Variable dar, welche zur Bewertung von Überlebensdaten in Studien herangezogen wird. Dennoch kann diese durch verschiedene Maße, wie dem PTV, GTV, CTV oder Tumordurchmesser beschrieben werden, was die Vergleichbarkeit von Studien erschwert.

Das mediane PTV der Re-RT liegt bei  $98,0 \text{ cm}^3$  mit Minimalwerten von  $7,9 \text{ cm}^3$  und Maximalwerten von  $584,4 \text{ cm}^3$ . Wie zuvor angenommen, zeigte sich in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen einem größeren PTV, das heißt einer höheren Tumorlast beim Wiederauftreten, und einem schlechteren Überlebensergebnis. Diese Beobachtung stimmt mit den Resultaten einiger Studien überein, wobei nicht in allen Fällen eine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. [113]

In vergleichbaren Studien wurde ein Median des PTV von minimal  $36,5 \text{ cm}^3$  bis maximal  $424 \text{ cm}^3$  ermittelt. [8, 10, 29, 49, 103, 113, 180, 208] In der von Dincoglan et al. veröffentlichten Arbeit konnte ein  $\text{PTV} < 30 \text{ cm}^3$  mit einem signifikant verlängerten OS nachgewiesen werden. [49]

Eine ähnliche Aussage wurde in der Studie von Lee et al. getroffen. Hierbei zeigte sich ein  $\text{GTV} < 100 \text{ cm}^3$  ebenfalls als signifikanter Einfluss für ein verlängertes OS. [105]

Wick et. al. konnte einen Tumordurchmesser von unter  $2,5 \text{ cm}$  als einen prädiktiven Faktor für das OS ausmachen. [193]

#### EQD2

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Median von  $107,6 \text{ Gy}$  sowie ein MW von  $105,0 \text{ Gy}$  für die kumulative EQD2 ermittelt. Die Berechnung der EQD2 ist abhängig von der  $\alpha/\beta$ -Ratio. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Ratio von  $10 \text{ Gy}$  für das Tumorgewebe verwendet. Folglich ergeben sich nach dem LQM tendenziell höhere Werte als bei einem  $\alpha/\beta$ -Ratio von  $2 \text{ Gy}$ . In einer Veröffentlichung von Rades et al. wird ebenfalls mit einem  $\alpha/\beta$ -Ratio von  $10 \text{ Gy}$  kalkuliert, wobei eine kumulative EQD2 von  $\geq 90 \text{ Gy}$  als signifikanter Einfluss für ein günstigeres Überleben angenommen wird. Dies belegt, dass die moderaten kumulativen EQD2-Dosen ein akzeptables Konzept der Re-RT darstellen. [150]

## **Fraktionierungsschema**

Die in dieser Arbeit präsentierten Fraktionierungsschemata der Re-RT sind heterogen. Diese Erkenntnis entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens. Eine Studie berücksichtigt die Form der Hyperfraktionierung und vergleicht diese sowohl mit der nfRT als auch der hfRT. Hierbei werden ED von 1,2–1,5 Gy eingesetzt, welche zweimal täglich appliziert werden. [150] Es konnte jedoch kein Einfluss der Fraktionierung auf das Überleben dargestellt werden.

Die hfRT stellt ein bewährtes und häufig angewendetes Konzept der Re-RT dar. Diese Form der Fraktionierung findet in zahlreichen Studien Anwendung. [29, 49, 105, 149, 168, 169, 180, 208] Die hfRT stellt für ältere Patienten mit gutem, sowie schlechtem Leistungsstatus eine potenzielle Behandlungsmethode und eine sinnvolle Option dar. [175] Ein ebenfalls häufig angewandtes Schema ist das der nfRT. [10, 67, 193, 208]

Balducci et al. befassten sich mit der Low-dose-Fraktionierung mit zweimal täglicher RT von 0,3 Gy ED bis 7,2 Gy GD beziehungsweise 0,4 Gy ED bis 8,0 Gy GD. [12] In einer weiteren Studie von Magnuson et al. wird die Bestrahlungsform der pulsed-reduced-dose-rate (PRDR) untersucht, wobei von einer Dosis von 0,2 Gy ED bis zu einer GD von 54 Gy berichtet wird. [113] Sowohl die niedrig dosierte fraktionierte RT mit gleichzeitiger Chemotherapie als auch die PRDR zeigen ein gutes NW-Profil. [12, 113]

In Bezug auf das Setting des rezidivierenden GB besteht hinsichtlich der Wahl der geeigneten Fraktionierung bislang keine einheitliche Vorgehensweise. Dies verdeutlicht die Heterogenität der untersuchten Schemata. Dennoch sind weitere Untersuchungen erforderlich, um eine adäquate palliative Behandlung des rezidivierenden GB zu gewährleisten.

## **Zeitintervall**

Im vorliegenden Kollektiv liegt der Median zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der Re-RT bei 16,5 Monaten, wobei eine Spannweite von 2,3 bis 60,0 Monaten zu beobachten ist.

In ihrer Studie empfehlen Minniti et al. ein Zeitintervall von mindestens sechs Monaten zwischen der initialen und der erneuten Re-RT. [123] Diese Empfehlung wird jedoch durch die Ergebnisse von Mayer und Sminia et al. relativiert, die keinen nennenswerten Einfluss des Zeitintervalls zwischen RT und Re-RT auf die Entwicklung von Strahlennebenwirkungen feststellen konnten. [118]

In einer Studie von Straube et al. konnte ein signifikanter Einfluss des Zeitintervalls von mindestens 12 Monaten auf das OS festgestellt werden. Dabei wird der Zeitraum als Abstand zwischen der initialen und der Re-RT definiert. [169] Diese Ergebnisse werden von der Arbeit von Baehr et al. bestätigt, wobei zusätzlich eine Signifikanz für das PFS festgestellt wurde. [10]

Allerdings werden in den vorliegenden Studien unterschiedliche Definitionen des Zeitintervalls verwendet, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Zudem zeigen sich die Grenzwerte der Intervalle als Einschlusskriterien inhomogen. [12, 193]

Die Ergebnisse vorliegender Studien legen nahe, dass es ein günstiges Zeitintervall bezüglich des Überlebens gibt. Dennoch ist die Datenlage hinsichtlich der Abschätzung eines geeigneten Zeitpunkts zum Start der Re-RT noch nicht ausreichend homogen. In Anbetracht

der rapiden Progression der Tumorerkrankung erscheint ein verkürzter Zeitraum zwischen den Bestrahlungen wünschenswert.

### 6.2.3 Systemische Therapie

Der Einsatz systemischer Therapeutika, welcher bei MGMT-Promotor-methylierten GB überwiegend auf TMZ basierte, zeigt trotz grafischer Trennung der OS-Kurven im Kaplan-Meier-Diagramm formal keinen Vorteil. Daher wurde auf die Einbeziehung des MGMT-Promotor-Methylierungs-Status als separate Variable in das Cox-Modell verzichtet. Auch die Überlebenskurven von Patienten mit methyliertem und nicht methyliertem MGMT-Promotor zeigen keine deutlichen Unterschiede.

Der geringe Stichprobenumfang könnte jedoch die Identifikation von bedeutsamen Effekten behindert haben.

Die Tatsache, dass TMZ in der Rezidivtherapie häufig zum Einsatz kommt, lässt sich durch vergleichende Studien belegen. [12, 150]

Die Effektivität von TMZ in Bezug auf OS und PFS wird in der Arbeit von Baehr et al. verdeutlicht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung von TMZ das OS und PFS im Vergleich zu anderen systemischen Therapeutika verlängert. Eine Subgruppenanalyse legt nahe, dass der Einsatz von TMZ bei MGMT-Promotor-methylierten GB das OS und PFS im Vergleich zu keiner erneuten systemischen Therapie positiv beeinflusst. Allerdings erweist sich auch der Einsatz von Bevacizumab als überlegen gegenüber anderen Chemotherapeutika. Im Vergleich zwischen TMZ und Bevacizumab lässt sich ein günstigerer Einfluss von TMZ bezüglich des Überlebens ableiten. [10]

In diesem Kontext sind zudem alternative Therapieoptionen wie Bevacizumab, Cisplatin und Fotemustin zu erwähnen. [10, 12] Auch diese gelten als sichere und effektive Methode im Rahmen eines Rezidivs. Die Heterogenität der verwendeten systemischen Therapeutika unterstreicht das Fehlen von Richtlinien zur Behandlung eines rezidivierenden GB. [150, 169, 208]

Unter Berücksichtigung der regelmäßigen Anwendung von TMZ während der Erstlinienbehandlung ist zu beachten, dass der Erfolg einer erneuten Behandlung bei einer Tumorprogression im Vergleich zur initialen Behandlung differieren kann. Diese These wird durch die genetischen und molekularen Veränderungen in fortschreitenden Tumoren unterstrichen. Diesbezüglich ist eine Hochregulierung der neuronalen Signalübertragung sowie des Hypermutationsstatus zu beobachten, was die Aggressivität und folglich auch die Therapieresistenz eines rezidivierenden Tumors erhöht. [181]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass validierte prognostische Faktoren bei GB mit IDH-Wildtyp nach einer erneuten RT ein eigenständiges Forschungsgebiet darstellen. [99]

### 6.2.4 Nebenwirkungen

#### Strahlennekrose

Ein weiteres wesentliches und häufig kontrovers diskutiertes Thema im Kontext einer Re-RT ist das potenzielle Risiko der Entwicklung einer Strahlennekrose. [99, 123, 197] Es ist bekannt, dass das Risiko einer Strahlennekrose als gering angenommen werden kann, solange

die kumulative EQD2 zwischen 100 und 110 Gy liegt. [118, 123] Der Median der kumulativen EQD2 dieser Arbeit liegt in diesem Bereich, obwohl ein  $\alpha/\beta$ -Ratio von 10 Gy angenommen wurde. Es sei darauf hingewiesen, dass die EQD2 gemäß des LQM in Abhängigkeit von der verwendeten  $\alpha/\beta$ -Ratio variiert. Eine Erhöhung der EQD2-Gesamtdosen birgt das Risiko einer signifikanten Gefährdung, insbesondere wenn das restbestrahlte Volumen groß ist. [123] Das Risiko gilt insbesondere bei der Radiochirurgie oder FSRT als erheblich. Der Grund hierfür ist, dass das LQM die strahlenbiologischen Folgen hoher Dosen pro Fraktion sowie die beobachteten Raten von Strahlennekrosen lediglich unzureichend abbilden kann. [123, 165]

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Median von 107,6 Gy sowie ein MW von 105,0 Gy für die kumulative EQD2 ermittelt.

In vergleichenden Studien wird regelmäßig über das Auftreten von Radionekrosen durch MRT-Bildgebung berichtet. [49, 105]

In Bezug auf die Patienten, die im Rahmen dieser Studie einer radiographischen Nachuntersuchung unterzogen wurden, konnten keine Anzeichen für eine Strahlennekrose beobachtet werden. Allerdings kann ein mögliches Auftreten von Strahlennekrosen bei einem Teil der Patienten nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, denn es fehlen umfassende histopathologische Berichte. Dennoch lassen drei Faktoren den Schluss zu, dass die Rate an Strahlennekrosen in dieser Kohorte als gering angenommen werden kann.

Erstens wurde die Mehrheit der applizierten EQD2-Gesamtdosen unter 120 Gy dosiert, was angesichts der konventionell fraktionierten RT als sicher gewertet werden kann. [123]

Zweitens konnte ein Großteil der PTV als klein bis mittelgroß definiert werden, wobei mehr als 70 % unter 150 cm<sup>3</sup> blieben. Da volumetrische Überlegungen für das Risiko von Strahlennekrosen von besonderer Relevanz sein können, erscheint eine Re-RT von kleineren Volumina als angemessen. [123, 175]

Des Weiteren wurden keine Re-RT mit Radiochirurgie berücksichtigt, die in Anbetracht der kumulativen EQD2 sowie aus strahlenbiologischer Perspektive ein erhöhtes Risiko von Strahlennekrosen aufweisen. Das Fehlen prospektiv validierter Daten über das Auftreten von Strahlennekrosen und die Rolle der dafür ausschlaggebenden Faktoren stellt nach wie vor ein erhebliches Hindernis für Fortschritte auf dem Gebiet der Re-RT von GB dar.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den aktuellen Wissensstand dahingehend zu ergänzen, dass eine Re-RT mit moderater kumulativer EQD2 bei ausgewähltem Patientengut mit kleinen bis mittleren PTV vertretbar sein kann.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Unerwünschte Ereignisse, die am häufigsten während und nach der Re-RT auftraten, waren Kopfschmerzen (27,3 %), Übelkeit (25,0 %), Schwindel (23,9 %) und Müdigkeit (17,0 %).

Die Beobachtung von Krampfanfällen erfolgte bei sechs Patienten (6,8 %). Vier Patienten beendeten die ursprünglich geplante Re-RT vorzeitig, wobei als Gründe unerwünschte Ereignisse oder persönliche Präferenzen genannt wurden.

Diese Beobachtungen werden zudem durch Vergleichsstudien gestützt. Als akute NW werden von Balducci et al. Symptome in geringer Ausprägung wie Alopezie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erythem beschrieben. [12] Die radiogenen NW beschränken sich dabei in der

Mehrheit auf Ereignisse von Grad 1 bis Grad 2 nach CTCAE. [12, 29, 44, 113] In einer aktuellen Studie von Grauer et al. wird über NW berichtet, die mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung nach der Implantation von Nanopartikeln auftraten. Zu den beobachteten NW zählen Kopfschmerzen sowie eine Progredienz bereits bestehender fokal-neurologischer Defizite. Infolgedessen war eine Therapie mit Dexamethason oder gar die chirurgische Entfernung der Nanopartikel erforderlich. [67]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Re-RT in der Regel gut toleriert wird und es nur selten zu Unterbrechungen oder gar Abbrüchen der Therapie kommt. [12, 29, 105, 113, 208] In der Tat sind NW, die im Rahmen einer Re-RT auftreten können, im klinischen Alltag keine Seltenheit und können adäquat kontrolliert und therapiert werden. [49, 67, 105, 113]

## 6.3 Überleben

### 6.3.1 Progressionsfreies Überleben

Der vorliegende Datensatz weist ein medianes PFS von 5,9 Monaten auf. Die Zeitspanne wurde dabei als der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der Re-RT und dem Auftreten eines weiteren Rezidivs oder dem Tod des Patienten definiert. In Teilen der Referenzliteratur finden sich ähnliche Daten. [12, 29, 49, 67]

In einer veröffentlichten Studie von Lee et al. wurde ein PFS von 13 Monaten beobachtet. In der vorliegenden Studie wird als Startpunkt der Zeitspanne die Diagnosestellung des Rezidivs definiert. [105] Des Weiteren präsentiert Zwirner et al. ein verlängertes PFS von 11,3 Monaten. Das Zeitintervall beginnt dabei bei der primären Diagnosestellung. [208]

Im Rahmen der Bewertung des PFS ist zu berücksichtigen, dass im retrospektiven Studiendesign die Indikation zur Re-RT großzügiger gestellt wird. Dabei sind der individuelle Patientenwunsch sowie das Fehlen von Therapiealternativen im Rezidiv von entscheidender Bedeutung. In einigen Fällen wird trotz ungünstiger Therapievoraussetzungen, wie beispielsweise einem verschlechterten Allgemeinzustand, einem großen Tumorvolumen oder mangelnder Therapiealternativen, eine Re-RT angeboten. Im Rahmen eines prospektiven Designs werden die Einschlusskriterien für die Teilnahme an laufenden Studien streng definiert und einer kontinuierlichen Kontrolle unterzogen. Es kann angenommen werden, dass retrospektive Studien in diesem Kontext die Gegebenheiten der Rezidivtherapie aufgreifen und somit die klinische Realität eindrücklicher widerspiegeln als ein konsequentes prospektives Studiendesign.

### 6.3.2 Gesamtüberleben

Die in dieser Arbeit präsentierten Daten zu OS und PFS untermauern die ungünstige Prognose eines rezidivierenden GB, selbst nach einer wiederholten RT. Das mediane OS von 8,0 Monaten in dieser Studie entspricht dem Ergebnis anderer Untersuchungen. [12, 67]

Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten Studie NRG Oncology/RTOG1205 zur Re-RT von rezidivierendem GB wurde die Kombination von RT und Bevacizumab untersucht. Die Ergebnisse zeigen ein medianes OS von 10,1 und 9,7 Monaten in den jeweiligen Studienarmen. [180] Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der IDH-Status nicht angegeben wurde.

Dies könnte dazu geführt haben, dass IDH-mutierter Tumore eingeschlossen wurden, was das, im Vergleich zu dieser Kohorte, verlängerte mediane OS erklärt.

Im Rahmen einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse bei IDH-Wildtyp-Tumoren nach einer Photonen- und Kohlenstoffionen-Re-RT untersucht. [103] Ein medianes OS von 8,0 Monaten wurde bei der Kohlenstoffionen-Behandlung berichtet. Diese Beobachtung entspricht dem in dieser Arbeit ermittelten OS. Im Vergleich zeigt sich in der Photonen-Behandlung ein medianes OS von 6,5 Monaten. Es sei jedoch angemerkt, dass die applizierten Dosen im Vergleich zur Kohlenstoffionen-Behandlung geringer waren. In der Konsequenz werden weitere Schlussfolgerungen erheblich erschwert. Minniti et al., McBain et al., sowie Niyazi et al. veröffentlichten in ihren Arbeiten zur Photonenbestrahlung ähnliche Daten zum medianen OS. [119, 123, 129]

Eine Analyse unter Scartoni et al. ergab vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das OS bei einer Protonentherapie mit einem medianen OS von 8,7 Monaten. [159]

Die geringen bis mäßigen Unterschiede lassen sich auch in dieser Variable auf die Heterogenität bezüglich des IDH-Mutationsstatus sowie auf weitere Faktoren, wie den unterschiedlichen KPS, die erneute Resektionsindikation, die Zeit bis zur erneuten RT, die Tumorgröße, die MGMT-Promotor-Methylierung, sowie auf andere Komorbiditäten, zurückführen.

## 6.4 Limitationen

### 6.4.1 Studiendesign

Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, ist zu berücksichtigen, dass keine randomisierten Vergleichsgruppen sowie kein einheitliches Studienkonzept vorliegen. Im Rahmen der vorgestellten Untersuchung wurde die Rezidivtherapie bei Patienten mit GB auf individueller Basis durchgeführt. Die in die Untersuchung einbezogenen Patienten erhielten unterschiedliche Fraktionierungsschemata sowie systemische Behandlungen, sodass eine recht heterogene Gruppe gebildet wurde.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass die Erkrankung individuelle Heilungsversuche zulässt, sodass auch Patienten mit eingeschränktem Funktionsstatus, fortgeschrittenem Alter oder vorheriger RT im Hochdosisbereich einer Rezidivtherapie unterzogen wurden.

Dies erschwert die Identifizierung prognostischer Faktoren, spiegelt jedoch auch die tägliche klinische Routine wider und unterstreicht das Fehlen von Konsensrichtlinien für die Behandlung von GB-Rezidiven.

### 6.4.2 Datenerhebung

In den Fällen, in denen eine Primärtherapie extern an anderen Einrichtungen durchgeführt wurde, konnten nicht alle Bestrahlungspläne und Vorbefunde aufgefunden werden. Infolgedessen ist die Datenerhebung der initialen Behandlung unvollständig, sowohl hinsichtlich der OAR als auch der operativen und systemischen Therapie. Des Weiteren wurde in nicht allen Fällen eine erneute OP im Rezidiv angeboten, sodass eine Aktualisierung sowie Bestätigung des MGMT-Promotor-Methylierungs-Status nicht möglich war. Außerdem konnte aufgrund der langen Zeitspanne bis 1996 sämtliches Aktenmaterial nicht zusammengetragen werden, sodass ebenfalls Angaben zur Rezidivtherapie fehlen. Dies trifft gleichermaßen

auf die Erhebung des IDH-Status zu, da dieser erst im Verlauf der Jahre zum integralen Bestandteil der Diagnosestellung avancierte. Darüber hinaus wird die Analyse der akuten und chronischen Toxizität durch limitierte Daten beeinträchtigt. Die Diagnose der Radionekrose, welche nach einer Re-RT von entscheidender Bedeutung ist, wurde durch das Fehlen einer seriellen Nachbeobachtung und einer weiteren Gewebeanalyse erschwert. Die Bewertung und Differenzierung von Radionekrosen stellt eine neuroonkologische Herausforderung dar, insbesondere wenn lediglich eine kontrastverstärkende MRT verfügbar ist. [197]

#### **6.4.3 Nachbeobachtung**

Die hohe Zuweisungsrate an die Zentren der Charité führte dazu, dass Patienten nicht nur aus der näheren Umgebung von Berlin betreut wurden. Patienten aus der gesamten Bundesrepublik Deutschland sowie aus europäischen Nachbarländern wurden behandelt. Um allen Erkrankten eine optimale postradiologische Versorgung zu gewährleisten, insbesondere unter Berücksichtigung der infausten Prognose, wurde diese individuell gestaltet. Dies führte dazu, dass die Nachsorgeuntersuchungen nicht ausschließlich an den Zentren der Berliner Charité durchgeführt wurden. Die Patienten wurden in Kliniken in der Nähe ihres familiären und häuslichen Umfeldes für eine radiographische und klinische Kontrolle angebunden. In Konsequenz dessen ist das FU in einigen Fällen lückenhaft, da eine erneute klinische Evaluierung und Untersuchung nach Abschluss der Re-RT nicht möglich war. Die Daten zum Sterbetag wurden entweder aus den Akten entnommen oder bei den zuständigen staatlichen Registern erfragt.

### **6.5 Zusammenfassung**

Die Evidenz aus zahlreichen Studien und Zahlen belegt, dass das GB eine hoch aggressive, invasiv wachsende und rasant zum Tode führende intrakranielle Neoplasie darstellt.

Im Laufe der Jahre konnte die molekulargenetische Untersuchung des Tumors fest in die Diagnosestellung integriert werden und gilt als wegweisend für die Therapieentscheidung. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Methylierung des MGMT-Promotors sowie der Feststellung des Fehlens einer IDH-Mutation. Der IDH-Status spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik des GB, während ein positiver MGMT-Status als prognostischer Faktor im Therapieansprechen mit TMZ dient.

Die Primärtherapie ist gemäß Leitlinie als Standardtherapie festgelegt und etabliert. Die Therapie umfasst ein multimodales Behandlungskonzept, welches aus einer, durch Neurochirurgen durchgeführten, Resektion besteht. Diese wird als GTR angestrebt und anschließend mit einer Radiochemotherapie gemäß Stupp-Schema ergänzt. In Abhängigkeit vom allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten kann dieses Schema modifiziert werden.

Bereits bei initialer Diagnosestellung lässt sich aufgrund des Wachstumsverhaltens des GB prognostizieren, dass innerhalb kurzer Zeitspannen ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung zu erwarten ist. Ein Rezidiv kann dabei vornehmlich als Lokalrezidiv oder Fernrezidiv auftreten.

In dieser Situation besteht die Möglichkeit, eine erneute Therapie anzubieten. Im Vergleich zur Primärtherapie ist diese jedoch nicht standardisiert und weist eine hohe Heterogenität

auf. Auch in diesem Kontext sind die drei Säulen der Onkologie – OP, Chemotherapie und RT – von Relevanz. Dabei erfolgt eine detaillierte Evaluierung des allgemeinen Zustands sowie der krankheitsbedingten Vorgeschichte des Patienten hinsichtlich bereits stattgefunder Resektionen und vorangegangener Strahlenbelastung. Diese wird in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert. Die Re-RT stellt eine vertretbare und sichere Möglichkeit der Rezidivtherapie dar, wie in den veröffentlichten Daten sowie in vorangegangenen prospektiven und retrospektiven Studien belegt werden konnte.

Seit Veröffentlichung der aktuellen WHO-CNS5 gibt es nur wenige Daten bezüglich der Bedeutung einer Re-RT bei Patienten mit rezidivierendem GB-IDH-Wildtyp. [21, 119] Die hier vorgestellten Studien zielen darauf ab, die Re-RT gemäß verschiedener Einflussfaktoren zu evaluieren. Dadurch soll eine Optimierung der Therapieentscheidung sowie eine Standardisierung derselben ermöglicht werden. Diesem Ziel folgt auch die hier veröffentlichte Arbeit. Im Vergleich zur Referenzliteratur stellt diese Publikation eine größere Population von 88 Patienten mit IDH-Wildtyp GB dar.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden patienten-, tumor- und therapiebezogene Kriterien sowohl für die Primär- als auch die Rezidivtherapie erhoben und in Bezug auf das OS und PFS ausgewertet. Im Anschluss erfolgte ein Vergleich mit bereits veröffentlichter Literatur.

Die multivariable Cox-Regression des OS ergab, dass die GTR im Vergleich zur Biopsie oder keiner erneuten Resektion einen positiven Einfluss aufweist. Die multivariable Cox-Regression für das PFS ergab keine signifikanten Einflussfaktoren. Während der verfügbaren Nachbeobachtungszeit konnten keine eindeutigen Anzeichen einer Strahlennekrose festgestellt werden.

Für Patienten, die sich einer erneuten RT unterziehen können, lässt sich eine günstige Überlebenschance ableiten. Dennoch ist die Prognose für rezidivierendes GB nach erneuter RT ungünstig. Eine Re-RT mit moderaten kumulativen EQD2 und kleinen bis mittelgroßen Zielvolumina erscheint sicher im Hinblick auf das Auftreten von Strahlennekrosen.

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse erscheint es ratsam, weitere Untersuchungen an IDH-Wildtyp-Kohorten durchzuführen, um die Datenlage zu vervollständigen und die Ergebnisse zu optimieren.

## 6.6 Ausblick

Um die Rolle der Re-RT im Allgemeinen und die der Re-RT bei IDH-Wildtyp GB im Speziellen adäquat charakterisieren zu können, sind weitere Studien im prospektiven Design erforderlich. Im Rahmen dieser Studien sollte insbesondere auf eine optimale Dosisfindung, die bestrahlten Volumina sowie die auftretenden akuten und chronischen Toxizitäten eingegangen werden. Retrospektive Studien sind dennoch ein fester Bestandteil der Forschung und bieten aufgrund der oftmals hohen Fallzahlen eine breite Applikabilität.

Im Rahmen laufender Studien, darunter die BRIOChe-Studie, wird die Rolle der Re-RT im Vergleich zur systemischen Therapie bei GB untersucht. Dies ist von entscheidender Bedeutung, um zukünftig eine Optimierung der Therapieergebnisse zu erreichen (EudraCT-Nummer: 2019-004053-91).

In anderen Studien wiederum wird die experimentelle Kombination einer Re-RT mit einer Immuntherapie oder Poly(adenosin-5'-diphosphat-ribose)-Polymerase-Inhibitoren beleuchtet (NCT05131711, NCT05666349). Des Weiteren wird die stereotaktische RT als Pendant zur Re-RT mit Kohlenstoffionen untersucht (DRKS00025069). Im Rahmen der interventionellen randomisierten Studie erfolgt ein Vergleich der Gruppe der Partikeltherapie mit Kohlenstoffionen, welche eine verabreichte Dosis von 14 x 3 Gy umfasst, mit der Gruppe der hypofraktioniert stereotaktischen Photonentherapie, welche ebenfalls eine verabreichte Dosis von 14 x 3 Gy umfasst, bezüglich des OS. Die Studie konnte im März 2022 mit der Rekrutierung der ersten Patienten beginnen und umfasst ein geplantes Kollektiv von 190 Patienten, was als groß zu bezeichnen ist.

Ferner wird in einer interventionellen, einarmigen Phase-I/II-Studie die Anwendung von Meclafenamate in Kombination mit TMZ bei MGMT-Promotor-methylierten Rezidiven geprüft (DRKS00025207). Im Rahmen der Studie werden die Sicherheit sowie die Durchführbarkeit und die optimale Dosierung des Medikaments untersucht. Der Einschluss der Patienten in die Studie begann im April 2022 und ist mit 72 Teilnehmern geplant.

Letztendlich können bereits abgeschlossene Studien bezüglich der Ergebnisse von Patienten mit IDH-Wildtyp GB erneut analysiert werden, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen und zusätzliche Hypothesen aufzustellen.

Es lässt sich konstatieren, dass die Re-RT einen integralen Bestandteil der Therapieforschung im rezidivierenden GB darstellt. Darüber hinaus wird ersichtlich, dass das GB ein auf zahlreichen Ebenen erforschtes Krankheitsbild ist. Es sei jedoch angemerkt, dass die meisten Studien keine Randomisierung aufweisen und bis auf eine Ausnahme eine geringe Fallzahl umfassen. Diese Erkenntnis stützt die Annahme, dass retrospektive Forschungsarbeiten auch für künftige wissenschaftliche Zwecke von Nutzen sein werden.

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass die Re-RT eine zuversichtliche und vertretbare Form der Therapie im Rezidiv in einem ausgewählten Kollektiv darstellt und Patienten mit stark reduzierter Lebenserwartung eine Behandlungsoption bietet. Daher sind prospektive Untersuchungen dieses Sachverhalts wünschenswert und erstrebenswert, um für Menschen mit infauster Prognose eine bestmögliche Therapie zu arrangieren.

## 7 Verzeichnisse

### 7.1 Abkürzungen

18-F-FET	O-(2-[18F]fluoreethyl)-L-tyrosin
ACNU	Nimustin
ALA	5-Aminolävulinsäure
BCNU	Carmustin
BED	Biologisch-effektive-Dosis
BHS	Bluthirnschranke
CBTRUS	Zentrales amerikanisches Hirntumorregister (Central Brain Tumor Registry of the United States)
CCNU	Lomustin
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalie-Virus
CNS	Zentrales Nervensystem (Central Nervous System)
CSC	Krebsstammzellen (Cancer Stem Cells)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSB	Doppelstrangbrüche
ED	Einzellösung
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor
EOR	Ausmaß der Resektion (extent of resection)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQD2	2 Gy Äquivalenzdosis
FDG	Fluor-18-Desoxyglucose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie mit radioaktiv markierten Glucosemetaboliten
FET-PET	Positronenemissionstomographie mit radioaktiv markierten Aminosäuren
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FSRT	Fraktionierte stereotatische Radiotherapie
FU	Follow-up
GB	Glioblastom
GD	Gesamtdosis
GTR	Komplette Resektion (gross total resection)
GTV	Hauptzielvolumen (gross target volume)
Gy	Gray
HART	Hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie
hfRT	Hypofraktionierte Radiotherapie
HR	Hazard Ratio

IDH	Isocytrat-Dehydrogenase
k/a	Keine Angabe
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LAT	Large neutral amino acid Transporter
LQM	Linear-Quadratisches-Modell
Max	Maximum
ME	Monitoreinheiten
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NADPH <sub>2</sub>	protoniertes Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
nfRT	Normofraktionierte Radiotherapie
NW	Nebenwirkungen
OAR	Risikoorgane (organs at risk)
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PC	Procarbazin, Lomustin
PCV	Procarbazin, Lomustin, Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PRDR	Pulsreduzierte Strahlentherapie (pulse reduced dose rate radiation therapy)
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
RB1	Retinoblastom 1
Re-RT	Rezidivbestrahlung
RT	Strahlentherapie
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
STR	Subtotale Resektion (subtotal resection)
TERT	Telomerase-Reverse-Transkriptase
TF	Tissue Factor
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumor-Suppressor-Proteins p53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO-CNS	Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für Tumore des zentralen Nervensystems
WHO-CNS5	5. Ausgabe der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für Tumore des zentralen Nervensystems

## 7.2 Abbildungen

1	Wirkmechanismus unmethylierte Methylguanin-DNA-Methyltransferase. . . . .	18
2	Wirkmechanismus methylierte Methylguanin-DNA-Methyltransferase. . . . .	18
3	Wirkmechanismus Temozolomid. . . . .	19
4	Fraktionierungskonzepte. . . . .	26
5	Flussdiagramm - Identifikation der Fallkohorte. . . . .	36
6	Boxplot des Karnofsy-Performance-Status vor der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen. . . . .	37
7	Tumorlokalisierung des bestrahlten Rezidivs. . . . .	39
8	Boxplot des Planning target volume aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen. . . . .	40
9	Einzeldosiskonzepte der Rezidivbestrahlung. . . . .	43
10	Fraktionierungsgruppen der Rezidivbestrahlung. . . . .	43
11	Violinendiagramm der Biologisch-effektive-Dosis und 2 Gy Äquivalenzdosis. .	45
12	Gesamtdosiskonzepte der initialen Bestrahlung. . . . .	48
13	Einzeldosiskonzepte der initialen Bestrahlung. . . . .	49
14	Gesamtüberleben in Monaten. . . . .	51
15	Gesamtüberleben in Monaten aufgeschlüsselt nach Methylierungsstatus. .	52
16	Progressionsfreies Überleben in Monaten. . . . .	53
17	Progressionsfreies Überleben in Monaten aufgeschlüsselt nach Methylierungsstatus. . . . .	53
18	Gesamtüberleben stratifiziert nach Resektionsstatus. . . . .	55

## 7.3 Tabellen

1	Initiale Tumorlokalisation. . . . .	38
2	Initiale Tumorseite. . . . .	38
3	Planning target volume der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen. . . . .	39
4	Zeitintervall zwischen initialer Operation und Start der Rezidivbestrahlung in Monaten. . . . .	40
5	Zeitintervall zwischen Start der Rezidivbestrahlung und Schlusspunkt in Monaten. . . . .	41
6	Zeitintervall zwischen Ersttherapie und Schlusspunkt in Monaten. . . . .	41
7	Zeitintervall zwischen Ersttherapie und erstem Progress in Monaten. . . . .	41
8	Resektionsstatus zum Zeitpunkt der Rezidivbestrahlung. . . . .	42
9	Biologisch-effektive-Dosis der Risikoorgane der Rezidivbestrahlung. . . . .	44
10	2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane der Rezidivbestrahlung. . . . .	44
11	Chemotherapie während der Rezidivbestrahlung aufgeschlüsselt nach Fraktionierungsgruppen. . . . .	46
12	Chemotherapie der Rezidive. . . . .	47
13	Biologisch-effektive-Dosis der Risikoorgane der initialen Bestrahlung. . . . .	49
14	2 Gy Äquivalenzdosis der Risikoorgane der initialen Bestrahlung. . . . .	50

15	Gesamtüberleben nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. . . . .	52
16	Progressionsfreies Überleben nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. . . . .	54
17	Multivariables Cox proportional Hazard Modell für das Gesamtüberleben. . . . .	55
18	Multivariables Cox proportional Hazard Modell für das Progressionsfreie Überleben. . . . .	56
20	Kodierungslegende zu Tabelle 21 und 22 . . . . .	92
21	Datenerhebung Teil 1 . . . . .	93
22	Datenerhebung Teil 2 . . . . .	97

## 7.4 Literatur

- [1] Alexander BM, Cloughesy TF (2017) Adult glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 35:2402–2409
- [2] Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, Baker JA, Bonnin JM, Dabiri S, Du E, Ellison DW, Li R, Patil S, Perry A, Samuel D, Scharnhorst DW, Shih CS (2016) Epithelioid glioblastomas and anaplastic epithelioid pleomorphic xanthoastrocytomas-Same entity or first cousins? *Brain Pathology* 26:215–223
- [3] Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, Patrizz A, Riascos R, Tandon N, Blanco A, Ballester LY, Esquenazi Y (2019) Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, pathogenesis, diagnostic challenges, and future opportunities. *Current Oncology Reports* 21:1–17
- [4] Alifieris C, Trafalis DT (2015) Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics* 152:63–82
- [5] An Z, Aksoy O, Fan QW, Weiss WA, Zheng T (2018) Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: Signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene* 37:1561–1575
- [6] Ang KK, Feng Y, Guttenberger R, Jiang GL, Smith CD, Stephens LC, Thames HD (1992) Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiotherapy and Oncology* 25:287–294
- [7] Arita H, Fujita K, Fukai J, Hashimoto N, Hatae R, Higuchi F, Ichimura K, Ishibashi K, Kawahara N, Kobayashi K, Kagawa N, Kanemura Y, Kinoshita M, Kodama Y, Komori T, Maehara T, Matsushita Y, Miyakita Y, Miyaoka E, Mori K, Moriuchi S, Mukasa A, Nagane M, Nakamura H, Nakamura T, Narita Y, Nishikawa R, Nonaka M, Ohno M, Okita Y, Otani R, Saito K, Shimokawa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito N, Shibuya M, Shinojima N, Shofuda T, Sumita K, Suzuki H, Takami H, Tamura K, Tanaka S, Terakawa Y, Tomogane Y, Tsuyuguchi N, Ueki K, Uzuka T, Yamasaki K, Yoshimine T, Yoshimoto K (2016) A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathologica Communications* 4:1–14
- [8] Arpa D, Parisi E, Ghigi G, Savini A, Colangione SP, Tontini L, Pieri M, Foca F, Polico R, Tesei A, Sarnelli A, Romeo A (2020) Re-irradiation of recurrent glioblastoma using helical TomoTherapy with simultaneous integrated boost: Preliminary considerations of treatment efficacy. *Scientific Reports* 10:1–9
- [9] Ataman F, Fisher B, Mirimanoff RO, Poortmans P, Stupp R (2004) Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without Temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: The individual case review. *European Journal of Cancer* 40:1724–1730
- [10] Baehr A, Eich HT, Grauer O, Haverkamp U, Kröger K, Oertel M, Trog D, Welsch S (2020) Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme: A critical comparison of different concepts. *Strahlentherapie und Onkologie* 196:457–464

- [11] Baldewpersad Tewarie NM, Atai NA, Burgers IA, Dawood Y, den Boon HC, den Brok MG, Klunder JH, Koopmans KB, Rademaker E, van den Bersselaar SM, van den Broek HB, Van Noorden CJ, Witjes JJ (2013) NADP+-dependent IDH1R132 mutation and its relevance for glioma patient survival. *Medical Hypotheses* 80:728–731
- [12] Balducci M, Anile C, Chiesa S, Colosimo C, D'agostino GR, Diletto B, Ferro M, Gambacorta MA, Maira G, Valentini V (2014) Low-dose fractionated radiotherapy and concurrent chemotherapy for recurrent or progressive glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkologie* 190:370–376
- [13] Bao S, Wu Q, McLendon RE, Bigner DD, Dewhirst MW, Hao Y, Hjelmeland AB, Rich JN, Shi Q (2006) Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444:756–760
- [14] Barani IJ, Larson DA (2015) Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treatment and Research* 163:49–73
- [15] Barbagallo GM, Brodbelt AR, Jenkinson MD (2008) 'Recurrent' glioblastoma multifforme, when should we reoperate? *British Journal of Neurosurgery* 22:452–455
- [16] Barendsen GW (1997) Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: Dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death. *International Journal of Radiation Biology* 71:649–655
- [17] Batzdorf U, Malamud N (1963) The problem of multicentric gliomas. *Journal of Neurosurgery* 20:122–136
- [18] Baumert BG, Davis JB, Dehing C, Egli P, Studer S (2005) Repositioning accuracy of fractionated stereotactic irradiation: Assessment of isocentre alignment for different dental fixations by using sequential CT scanning. *Radiotherapy and Oncology* 74:61–66
- [19] Bei R, Marzocchella L, Turriziani M (2010) The use of temozolomide for the treatment of malignant tumors: Clinical evidence and molecular mechanisms of action. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 5:172–187
- [20] Bentzen SM, Dische S, Saunders MI (1999) Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 53:219–226
- [21] Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN (2022) World Health Organization 2021 classification of central nervous system tumors and implications for therapy for adult-type gliomas: A review. *JAMA Oncology* 8:1493–1501
- [22] Bleeker FE, Leenstra S, Molenaar RJ (2012) Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *Journal of Neurooncology* 108:11–27
- [23] Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT (2012) Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 117:1032–1038

- [24] Bolcaen J, Descamps B, Deblaere K, Boterberg T, De Vos Pharm F, Kalala JP, Van den Broecke C, Decrock E, Leybaert L, Vanhove C, Goethals I (2015) (18)F-fluoromethylcholine (FCo), (18)F-fluoroethyltyrosine (FET), and (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) for the discrimination between high-grade glioma and radiation necrosis in rats: A PET study. Nuclear Medicine and Biology 42:38–45
- [25] Bourekas EC, Varakis K, Bruns D, Christoforidis GA, Baujan M, Slone HW, Kehagias D (2002) Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children. American Journal of Roentgenology 179:251–257
- [26] Brandes AA, Bartolotti M, Franceschi E (2013) Second surgery for recurrent glioblastoma: Advantages and pitfalls. Expert Review of Anticancer Therapy 13:583–587
- [27] Brat DJ, Van Meir EG (2004) Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. Laboratory Investigation 84:397–405
- [28] Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, Deimling Av, Weller M (2018) cIMPACT-NOW Update 3: Recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. Acta Neuropathologica 136:805–810
- [29] Bräutigam E, Lampl C, Track C, Nieder C, Pichler J, Hammer J, Geinitz H (2019) Re-irradiation of recurrent glioblastoma as part of a sequential multimodality treatment concept. Clinical and Translational Oncology 21:582–587
- [30] Bucci MK, Bevan A, Roach M (2005) Advances in radiation therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA: A Cancer Journal for Clinicians 55:117–134
- [31] Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS (2016) A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. Oncogene 35:5819–5825
- [32] Capper D, Jones DT, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski A, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Hölsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschorner R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsirigos A, Brück W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvet A, Keohane C, Mühleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Müller HL, Rutkowski S, Hoff Kv, Frühwald MC, Gnekow A, Fleischhacker G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi

- M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blümcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson G, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, Deimling Av, Pfister SM (2018) DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469–474
- [33] Castellano A, Bailo M, Ciccone F, Carideo L, Quartuccio N, Mortini P, Falini A, Cascini GL, Minniti G (2021) Advanced imaging techniques for radiotherapy planning of gliomas. *Cancers* 13:1063
- [34] Caussinus E, Gonzalez C (2005) Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in *drosophila melanogaster*. *Nature Genetics* 37:1125–1129
- [35] Chamberlain MC (2011) Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *Journal of Neurooncology* 101:319–323
- [36] Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM (2002) Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 20:1635–1642
- [37] Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W, Laws ER, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan AE, Berger M (2003) Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *Journal of Neurosurgery* 98:1175–1181
- [38] Chen J, McKay RM, Parada LF (2012) Malignant glioma: Lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell* 149:36–47
- [39] Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 48:1468–1481
- [40] Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpenter AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T (2014) Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 370:709–722
- [41] Clarke J, Butowski N, Chang S (2010) Recent advances in therapy for glioblastoma. *Archives of Neurology* 67:279–283
- [42] Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R (2009) FDA drug approval summary: Bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *The Oncologist* 14:1131–1138
- [43] Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D (2007) Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer* 7:167–178

- [44] Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J (2012) Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncologica* 52:147–152
- [45] Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rödel CM, Eckert F, Paulsen F, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Kessel KA (2018) Re-irradiation of recurrent gliomas: Pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Medicine* 7:1742–1749
- [46] Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, Cola L, Mohiuddin M, Fu KK, Selim H, Rubin P, Ortiz H (1991) ASTRO Plenary: Interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: Results from radiation therapy Oncology Group Protocol 8313. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 20:1191–1195
- [47] Davis ME, Stoiber AMM (2011) Glioblastoma multiforme: Enhancing survival and quality of life. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 15:291–297
- [48] Davis ME (2016) Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 20:2–8
- [49] Dincoglan F, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsiz H, Uysal B, Ebruli C, Akin M, Oysul K, Sirin S, Dirican B (2015) Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Tumori* 101:179–184
- [50] Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M (1997) A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 44:123–136
- [51] Dratwa M, Wysoczańska B, Łacina P, Kubik T, Bogunia-Kubik K (2020) TERT—Regulation and roles in cancer formation. *Frontiers in Immunology* 11:2930
- [52] Duffau H (2016) Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: A consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochirurgica* 158:51–58
- [53] Ehret F, Wolfgang J, Allwohn L, Onken J, Wasilewski D, Roohani S, Oertel J, Zips D, Kaul D (2023) Outcomes of isocitrate dehydrogenase wild type glioblastoma after re-irradiation. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 42:1–7
- [54] Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG (2014) Glioblastoma: Background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 42:171–182
- [55] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21:109–122

- [56] Fan CH, Liu WL, Cao H, Wen C, Chen L, Jiang G (2013) O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. *Cell Death and Disease* 4
- [57] Feldheim J, Kessler AF, Monoranu CM, Ernestus RI, Löhr M, Hagemann C (2019) Changes of O6-Methylguanine DNA Methyltransferase (MGMT) promoter methylation in glioblastoma relapse — A meta-analysis type literature review. *Cancers* 11:1837
- [58] Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M (2010) Hypofractionated stereotactic radiation therapy: An effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 28:3048–3053
- [59] Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhart-Cabillic R (2009) Ist die Hypofraktionierte Stereotaktische Reradiatio eine Sinnvolle Behandlungsoption Rezidivierter Glioblastome nach Vorheriger Hochdosierter Bestrahlung? *Strahlentherapie und Onkologie* 185:235–240
- [60] Fowler JF (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology* 62:679–694
- [61] Fu D, Calvo JA, Samson LD (2012) Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nature Reviews Cancer* 12:104–120
- [62] Funakoshi Y, Hata N, Takigawa K, Arita H, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujiooka Y, Sako A, Umehara T, Yoshitake T, Togao O, Hiwatashi A, Yoshimoto K, Iwaki T, Mizoguchi M (2021) Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Medicine* 10:3177–3187
- [63] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M (2003) Cost of migration: Invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology* 21:1624–1636
- [64] Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge S, Baumert B, Hopkins KI, Tzuk-Shina T, Brown PD, Chakravarti A, Curran WJ, Mehta MP (2013) Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 31:4085–4091
- [65] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Steiber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ, Jr, Mehta MP (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 370:699
- [66] Grant R (2004) Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal college of physicians guidelines. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75:18–23

- [67] Grauer O, Jaber M, Hess K, Weckesser M, Schwindt W, Maring S, Wölfer J, Stummer W (2019) Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients. *Journal of Neurooncology* 141:83–94
- [68] Gravesteijn BY, Keizer ME, Vincent AJPE, Schouten JW, Stolker RJ, Klimek M (2018) Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia for the surgical treatment of insular glioma: Choices and outcomes. *Neurological Research* 40:87–96
- [69] Greenspoon JN, Sharieff W, Hirte H, Overolt A, Devillers R, Gunnarsson T, Whitton A (2014) Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: A prospective cohort study. *OncoTargets and Therapy* 7:485–490
- [70] Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, Stärk S, Thamm R, Kneschaurek P, Schwaiger M, Molls M, Weber WA (2003) Validation of a method for automatic image fusion (Brain-LAB System) of CT data and <sup>11</sup>C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: First clinical experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56:1450–1463
- [71] Gujer AK, Jacobsen C, Grätz KW (2013) *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg
- [72] Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O (2011) The risk of getting worse: Surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. *World Neurosurgery* 76:572–579
- [73] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 75:156–163
- [74] Habermeier A, Graf J, Sandhöfer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI (2015) System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino Acids* 47:335–344
- [75] Hamilton RJ, Kuchnir FT, Pelizzari CA, Sweeney PJ, Rubin SJ (1996) Repositioning accuracy of a noninvasive head fixation system for stereotactic radiotherapy. *Medical Physics* 23:1909–1917
- [76] Harsh IV GR, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB (1987) Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 21:615–621
- [77] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 352:997–1003

- [78] Henke G, Paulsen F, Steinbach JP, Ganswindt U, Isajanov H, Kortmann RD, Bamberg M, Belka C (2009) Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. Strahlentherapie und Onkologie 185:113–119
- [79] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O, Goldbrunner R, Schnell O, Bähr O, Uhl M, Seidel C, Tabatabai G, Kowalski T, Ringel F, Schmidt-Graf F, Suchorska B, Brehmer S, Weyerbrock A, Renovanz M, Bullinger L, Galldiks N, Vajkoczy P, Misch M, Vatter H, Stuplich M, Schäfer N, Kebir S, Weller J, Schaub C, Stummer W, Tonn JC, Simon M, Keil VC, Nelles M, Urbach H, Coenen M, Wick W, Weller M, Fimmers R, Schmid M, Hattingen E, Pietsch T, Coch C, Glas M (2019) Lomustine-temozolamide combination therapy versus standard temozolamide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 393:678–688
- [80] Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD, Schabet M, Bamberg M (1994) Malignant glioma: Patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. Radiotherapy and Oncology 30:146–149
- [81] Holland EC (2000) Glioblastoma multiforme: The terminator. Proceedings of the National Academy of Sciences 97:6242–6244
- [82] Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, Andrews D, Rosenstock J, Thoron L, Downes B, Curran WJ (1999) A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 43:293–298
- [83] Jakob B, Durante M (2012) Radiation dose detection by imaging response in biological targets. Radiation Research 177:524–532
- [84] Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos PV, Clarke JL (2015) Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. Neuro-Oncology Practice 2:106–121
- [85] Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DA (2001) The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. Clinical Oncology 13:71–81
- [86] Jones B, Sanghera P (2007) Estimation of radiobiologic parameters and equivalent radiation dose of cytotoxic chemotherapy in malignant glioma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 68:441–448
- [87] Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE (2010) Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 19:2421–2427
- [88] Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2017) Basiswissen Radiologie Nuklearmedizin und Strahlentherapie - Grundlagen Springer, Berlin Heidelberg

- [89] Karger CP, Jäkel O, Debus J, Kuhn S, Hartmann GH (2001) Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 49:1493–1504
- [90] Katsanos AH, Alexiou GA, Fotopoulos AD, Jabbour P, Kyritsis AP, Sioka C (2019) Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for glioma grading: A Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine* 44:864–869
- [91] Kaul D, Florange J, Badakhshi H, Grün A, Ghadjar P, Exner S, Budach V (2016) Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma. *Radiation Oncology* 11:70–76
- [92] Kaul D, Pudlitz V, Böhmer D, Wust P, Budach V, Grün A (2020) Reirradiation of high-grade gliomas: A retrospective analysis of 198 patients based on the Charité data set. *Advances in Radiation Oncology* 5:959–964
- [93] Kessel KA, Hesse J, Straube C, Zimmer C, Graf FS, Schlegel J, Meyer B, Combs SE (2017) Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *PLOS ONE* 12:0180457–0180467
- [94] Kim MM, Umemura Y, Leung D (2018) Bevacizumab and glioblastoma: Past, present, and future directions. *Cancer Journal* 24:180–186
- [95] Kim WY, Sharpless NE (2006) The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 127:265–275
- [96] Kirsch M, Groot Hd (2001) NAD(P)H, a directly operating antioxidant? *The FASEB Journal* 15:1569–1574
- [97] Kleinschmidt-Demasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK (2013) Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *American Journal of Surgical Pathology* 37:685–698
- [98] Klement RJ, Popp I, Kaul D, Ehret F, Grosu AL, Polat B, Sweeney RA, Lewitzki V (2022) Accelerated hyper-versus normofractionated radiochemotherapy with temozolomide in patients with glioblastoma: A multicenter retrospective analysis. *Journal of Neurooncology* 156:407–417
- [99] Knisely JP, Fine HA (2023) Reirradiation for recurrent glioblastoma: What we know and what we do not. *Journal of Clinical Oncology* 41:1183–1188
- [100] Krauze A, Attia A, Braunstein S, Chan M, Combs S, Fietkau R, Fiveash J, Flickinger J, Grosu A, Howard S, Nieder C, Niyazi M, Rowe L, Smart DD, Tsien C, Camphausen K (2017) Expert consensus on re-irradiation for recurrent glioma. *Radiation Oncology* 12:194–193
- [101] Lacroix M, Abi-Said D, Journey DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R (2001)

A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery* 95:190–198

- [102] Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, Forrest WF, Pujara K, Carrillo JA, Pandita A, Ellingson BM, Bowers CW, Soriano RH, Schmidt NO, Mohan S, Yong WH, Seshagiri S, Modrusan Z, Jiang Z, Aldape KD, Mischel PS, Liau LM, Escovedo CJ, Chen W, Nghiemphe PL, James CD, Prados MD, Westphal M, Lamszus K, Cloughesy T, Phillips HS (2011) Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of Clinical Oncology* 29:4482–4490
- [103] Lautenschlaeger FS, Dumke R, Schymalla M, Hauswald H, Carl B, Stein M, Keber U, Jensen A, Engenhart-Cabillic R, Eberle F (2022) Comparison of carbon ion and photon reirradiation for recurrent glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkologie* 198:427–435
- [104] Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC (2015) Anaplastic glioma: Current treatment and management. *Expert Review of Neurotherapeutics* 15:601–620
- [105] Lee J, Ahn SS, Chang JH, Suh CO (2018) Hypofractionated re-irradiation after maximal surgical resection for recurrent glioblastoma: Therapeutic adequacy and its prognosticators of survival. *Yonsei Medical Journal* 59:194–201
- [106] Lehrer S (2012) Cytomegalovirus infection in early childhood may be protective against glioblastoma multiforme, while later infection is a risk factor. *Medical Hypotheses* 78:657–658
- [107] Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, Mehta MP (2011) Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 81:623–630
- [108] Lopes Abath Neto O, Aldape K (2021) Morphologic and molecular aspects of glioblastomas. *Neurosurgery Clinics of North America* 32:149–158
- [109] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 114:97–109
- [110] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathologica* 131:803–820
- [111] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, Von Deimling A, Ellison DW (2021) The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neurooncology* 23:1231–1251

- [112] Ma S, Rudra S, Campian JL, Dahiya S, Dunn GP, Johanns T, Goldstein M, Kim AH, Huang J (2020) Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances* 2:1–11
- [113] Magnuson W, Ian Robins H, Mohindra P, Howard S (2014) Large volume reirradiation as salvage therapy for glioblastoma after progression on bevacizumab. *Journal of Neurooncology* 117:133–139
- [114] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 13:916–926
- [115] Mansoor NM, Thust S, Militano V, Fraioli F (2018) PET imaging in glioma: Techniques and current evidence. *Nuclear Medicine Communications* 39:1064–1080
- [116] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 76:10–19
- [117] Martínez-González A, Calvo GF, Pérez Romasanta LA, Pérez-García VM (2012) Hypoxic cell waves around necrotic cores in glioblastoma: A biomathematical model and its therapeutic implications. *Bulletin of Mathematical Biology* 74:2875–2896
- [118] Mayer R, Sminia P (2008) Reirradiation tolerance of the human brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70:1350–1360
- [119] McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S (2021) Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: A network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021:1–133
- [120] McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P (2021) Glioblastoma: Clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ* 374:1560–1569
- [121] Mikkelsen VE, Solheim O, Salvesen O, Torp SH (2021) The histological representativeness of glioblastoma tissue samples. *Acta Neurochirurgica* 163:1911–1920
- [122] Minniti G, Armosini V, Salvati M, Lanzetta G, Caporello P, Mei M, Osti MF, Maurizi RE (2011) Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Neurooncology* 103:683–691
- [123] Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C (2021) Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology* 16:36–49
- [124] Nabors LB, Fiveash J (2014) Treatment of adults with recurrent malignant glioma. *Expert Review of Neurotherapeutics* 5:509–514

- [125] Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, Butowski N, Campian JL, Clark SW, Fabiano AJ, Forsyth P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Horbinski C, Junck L, Kaley T, Kumthekar P, Loeffler JS, Mrugala MM, Nagpal S, Pandey M, Parney I, Peters K, Puduvalli VK, Robins I, Rockhill J, Rusthoven C, Shonka N, Shrieve DC, Swinnen LJ, Weiss S, Wen PY, Willmarth NE, Bergman MA, Darlow SD (2020) Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 18:1537–1570
- [126] Nakagaki H, Brunhart G, Kemper TL, Caveness WF (1976) Monkey brain damage from radiation in the therapeutic range. *Journal of Neurosurgery* 44:3–11
- [127] Nieder C, Nestle U, Niewald M, Walter K, Schnabel K (1999) Hyperfractionated reirradiation for malignant glioma. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 33:150–157
- [128] Nieder C, Grosu AL, Molls M (2000) A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treatment Reviews* 26:397–409
- [129] Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougaff N, Fleischmann DF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J (2018) Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis. *Radiotherapy and Oncology* 127:121–127
- [130] Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, Lagerwaard FJ, Navarria P, Munck af Rosenschöld P, Ricardi U, van den Bent MJ, Weller M, Belka C, Minniti G (2023) ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology* 184
- [131] Ogawa K, Kurose A, Kamataki A, Asano K, Katayama K, Kurotaki H (2020) Giant cell glioblastoma is a distinctive subtype of glioma characterized by vulnerability to DNA damage. *Brain Tumor Pathology* 37:5–13
- [132] Omuro A, DeAngelis LM (2013) Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *Journal of the American Medical Association* 310:1842–1850
- [133] Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Sandhu N, Knox SJ (2021) A review of newly diagnosed glioblastoma. *Frontiers in Oncology* 10:574012
- [134] Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, Chaudhary N, Sager O (2012) Extent of resection in patients with glioblastoma: Limiting factors, perception of resectability, and effect on survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 117:851–859
- [135] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2015) CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012. *Neurooncology* 17:1–62

- [136] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2018) CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2011-2015. *Neurooncology* 20:1–86
- [137] Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2019) CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2012-2016. *Neurooncology* 21:1–100
- [138] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2020) CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neurooncology* 22:1–96
- [139] Palmer JD, Bhamidipati D, Song A, Eldredge-Hindy HB, Siglin J, Dan TD, Champ CE, Zhang I, Bar-Ad V, Kim L, Glass J, Evans JJ, Andrews DW, Werner-Wasik M, Shi W (2018) Bevacizumab and re-irradiation for recurrent high grade gliomas: Does sequence matter? *Journal of Neurooncology* 140:623–628
- [140] Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JCH, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SKN, Shinjo SMO, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW (2008) An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807–1812
- [141] Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ (2005) O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 128:678–687
- [142] Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, Tellmann L, Jansen P, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH, Langen KJ (2009) Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors. *Nuclear Medicine and Biology* 36:779–787
- [143] Peresz C, Brady L (1993) Acute radiation morbidity scoring criteria (RTOG). *Principles and Practice of Radiation Oncology* :51–53
- [144] Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T (2008) Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The 'rescue' approach. *Cancer* 113:2152–2157
- [145] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfinopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP (2017) Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 376:1027–1037

- [146] Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K (2006) Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9:157–173
- [147] Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, Coenen HH, Kaiser HJ, Langen KJ, Eble MJ (2011) Prognostic value of early [18F]Fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 80:176–184
- [148] Pistollato F, Abbadi S, Rampazzo E, Persano L, Della Puppa A, Frasson C, Sarto E, Scienza R, D'Avella D, Basso G (2010) Intratumoral hypoxic gradient drives stem cells distribution and MGMT expression in glioblastoma. *Stem Cells* 28:851–862
- [149] Pouessel D, Ken S, Gouaze-Andersson V, Piram L, Mervoyer A, Larrieu-Ciron D, Cabarrou B, Lusque A, Robert M, Frenel JS, Uro-Coste E, Olivier P, Mounier M, Sabatini U, Sanchez EH, Zouitine M, Berjaoui A, Cohen-Jonathan Moyal E (2023) Hypofractionated stereotactic re-irradiation and anti-PDL1 durvalumab combination in recurrent glioblastoma: STERIMGLI phase I results. *The Oncologist* 28:825–e817
- [150] Rades D, Witteler J, Leppert J, Schild SE (2020) Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme. *Anticancer Research* 40:7077–7081
- [151] Radke J, Koch A, Pritsch F, Schumann E, Misch M, Hempt C, Lenz K, Löbel F, Paschereit F, Heppner FL, Vajkoczy P, Koll R, Onken J (2019) Predictive MGMT status in a homogeneous cohort of IDH wildtype glioblastoma patients. *Acta Neuropathologica Communications* 7:89–97
- [152] Richter E, Feyerabend T (2002) Grundlagen der Strahlentherapie Springer, Berlin Heidelberg
- [153] 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 (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 22:1583–1588
- [154] Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L (1988) Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New England Journal of Medicine* 319:1033–1039
- [155] Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ (2006) ‘Pseudopalisading’ necrosis in glioblastoma: A familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 65:529–539
- [156] Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Il'Yasova D, Schildkraut J, Johansen C, Houlston RS, Shete S, Amos CI, Bernstein JL, Olson SH, Jenkins RB, Lachance D, Vick NA, Merrell R, Wrensch M,

- Davis FG, McCarthy BJ, Lai R, Melin BS, Bondy ML (2013) Description of selected characteristics of familial glioma patients – Results from the Gliogene Consortium. European Journal of Cancer 49:1335–1345
- [157] Satoer D, Vork J, Visch-Brink E, Smits M, Dirven C, Vincent A (2012) Cognitive functioning early after surgery of gliomas in eloquent areas. Journal of Neurosurgery 117:831–838
- [158] Saunders MI, Dische S, Fowler JF, Denekamp J, Dunphy EP, Grosch E, Fermont D, Ashford R, Maher J, Des Rochers C (1988) Radiotherapy with three fractions per day for twelve consecutive days for tumors of the thorax, head and neck. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology 22:99–104
- [159] Scartoni D, Amelio D, Palumbo P, Giacomelli I, Amichetti M (2020) Proton therapy re-irradiation preserves health-related quality of life in large recurrent glioblastoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 146:1615–1622
- [160] Seegenschmiedt MH (1998) Nebenwirkungen in der Onkologie Springer, Berlin, Heidelberg
- [161] Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, Brada M (1997) Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 37:393–398
- [162] Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH (2011) Neurosurgery for brain tumors: Update on recent technical advances. Current Neurology and Neuroscience Reports 11:313–319
- [163] Sminia P, Mayer R (2012) External beam radiotherapy of recurrent glioma: Radiation tolerance of the human brain. Cancers 4:379–399
- [164] Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW (2007) From the archives of the AFIP: Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. Radiographics 27:525–551
- [165] Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, Kim MS, Hui S, Dusenberry KE, Cho LC (2021) Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): Indirect cell death. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 110:21–34
- [166] Steffens R, Semrau S, Lahmer G, Putz F, Lettmaier S, Eyüpoglu I, Buchfelder M, Fietkau R (2016) Recurrent glioblastoma: Who receives tumor specific treatment and how often? Journal of Neurooncology 128:85–92
- [167] Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 359:1011–1018

- [168] Straube C, Scherb H, Gempt J, Kirschke J, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Meyer B, Combs SE (2018) Adjuvant stereotactic fractionated radiotherapy to the resection cavity in recurrent glioblastoma - the GlioCave study (NOA 17 - ARO 2016/3 - DKTK ROG trial). *BMC Cancer* 18:1–5
- [169] Straube C, Antoni S, Gempt J, Zimmer C, Meyer B, Schlegel J, Schmidt-Graf F, Combs SE (2019) Re-irradiation in elderly patients with glioblastoma: A single institution experience. *Journal of Neurooncology* 142:327–335
- [170] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncology* 7:392–401
- [171] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T, Oppel F, Brune A, Lanksch W, Woiciechowsky C, Brock M, Vesper J, Goetz C, Giltsbach JM, Mayfrank L, Oertel MF, Seifert V, Franz K, Bink AJ, Schackert G, Pinzer T, Hassler W, Bani A, Meisel HJ, Kern BC, Mehldorn HM, Nabavi A, Brawanski A, Ullrich OW, Böker DK, Winking M, Weber F, Langenbach U, Westphal M, Kähler U, Arnold H, Knopp U, Grumme T, Stretz T, Stolke D, Wiedemayer H, Turowski B, Pietsch T, Wiestler OD, Reulen HJ, Stummer W (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62:564–574
- [172] 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 (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 352:987–996
- [173] Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G (2010) High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21:190–193
- [174] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran DD, Brem S, Hottinger AF, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Burna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z (2017) Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 318:2306–2316
- [175] Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T, Galanis E, Gilbert M, Gondi V, Lovely M, Mehta M, Mumber MP, Sloan A, Chang SM (2017) Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 35:361–369

- [176] Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, Kessler ML, McShan DL (1992) A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiotherapy and Oncology* 25:121–133
- [177] Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MM, Koekkoek JA, Vincent AJ, Dubbink HJ, At-modimedjo PN, Kros JM, Van Duinen SG, Smits M, Taphoorn MJ, French PJ, Van Den Bent MJ (2020) Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: A confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neurooncology* 22:515–523
- [178] Thames HD, Rodney Withers H, Peters LJ, Fletcher GH (1982) Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 8:219–226
- [179] Thames HD, Peters LT, Withers HR, Fletcher GH (1983) Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 9:127–138
- [180] Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana EC, Huang J, Algan O, Deb N, Portelance L, Villano JL, Hamm JT, Oh KS, Ali AN, Kim MM, Lindhorst SM, Mehta MP (2023) NRG Oncology/RTOG1205: A randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 41:1285–1295
- [181] Varn FS, Johnson KC, Martinek J, Huse JT, Nasrallah MP, Wesseling P, Cooper LA, Malta TM, Wade TE, Sabedot TS, Brat D, Gould PV, Wöehler A, Aldape K, Ismail A, Sivajothy SK, Barthel FP, Kim H, Kocakavuk E, Ahmed N, White K, Datta I, Moon HE, Pollock S, Goldfarb C, Lee GH, Garofano L, Anderson KJ, Nehar-Belaïd D, Barnholtz-Sloan JS, Bakas S, Byrne AT, D'Angelo F, Gan HK, Khasraw M, Migliozzi S, Ormond DR, Paek SH, Van Meir EG, Walenkamp AM, Watts C, Weiss T, Weller M, Palucka K, Stead LF, Poisson LM, Noushmehr H, Iavarone A, Verhaak RG, Ryan Ormond D, Ha Paek S, Alfaro KD, Amin SB, Ashley DM, Bock C, Brodbelt A, Bulsara KR, Castro AV, Connelly JM, Costello JF, de Groot JF, Finocchiaro G, French PJ, Golebiewska A, Hau AC, Hong C, Horbinski C, Kannan KS, Kouwenhoven MC, Lasorella A, LaViolette PS, Ligon KL, Lowman AK, Mehta S, Miletic H, Molinaro AM, Ng HK, Niclou SP, Niers JM, Phillips JJ, Rabadian R, Rao G, Reifenberger G, Sanai N, Short SC, Sillevis Smitt P, Sloan AE, Smits M, Snyder JM, Suzuki H, Tabatabai G, Tanner G, Tomaszewski WH, Wells M, Westerman BA, Wheeler H, Xie J, Alfred Yung WK, Zadeh G, Zhao J (2022) Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. *Cell* 185:2184–2199
- [182] Vick NA, Cricic IS, Eller TW, Cozzens JW, Walsh A (1989) Reoperation for malignant astrocytoma. *Neurology* 39:430–432
- [183] Voynov G, Kaufman S, Hong T, Pinkerton A, Simon R, Dowsett R (2002) Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy. *American Journal of Clinical Oncology* 25:606–611

- [184] Walid MS (2008) Prognostic factors for long-term survival after glioblastoma. *The Permanente Journal* 12:45–48
- [185] Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *New England Journal of Medicine* 303:1323–1329
- [186] Wannenmacher M, Wenz F, Debus J (2013) Strahlentherapie Springer, Berlin Heidelberg
- [187] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W (2013) Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neurooncology* 15:4–27
- [188] Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJ, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W (2021) EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology* 18:170–186
- [189] Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neurooncology* 5:79–88
- [190] Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, Felsberg J, Weyerbrock A, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Vesper J, Debus J, Meixensberger J, Ketter R, Hertler C, Mayer-Steinacker R, Weisang S, Böting H, Reuss D, Reifenberger G, Sahm F, von Deimling A, Weller M, Wick W (2020) Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma. *Neurooncology* 22:1162–1172
- [191] Wick W, Weller M, Van Den Bent M, Stupp R (2010) Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: A European perspective. *Journal of Clinical Oncology* 28:188–189
- [192] Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 13:707–715
- [193] Wick W, Fricke H, Junge K, Kobyakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, Von Deimling A, Pichler J, Veltlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE (2014) A phase II, randomized, study of weekly APG101+reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clinical Cancer Research* 20:6304–6313

- [194] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfinopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ (2017) Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 377:1954–1963
- [195] Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, Moustakis C, Schmitt D, Baus WW, Guckenberger M (2019) ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkologie* 195:193–198
- [196] Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH (2014) Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surgical Neurology International* 5:64–81
- [197] Winter SF, Loebel F, Loeffler J, Batchelor TT, Martinez-Lage M, Vajkoczy P, Dietrich J (2019) Treatment-induced brain tissue necrosis: A clinical challenge in neuro-oncology. *Neurooncology* 21:1118–1130
- [198] Wirsching HG, Galanis E, Weller M (2016) Glioblastoma. *Handbook of Clinical Neurology* 134:381–397
- [199] Withers HR, Peters LI, Thames HD, Fletcher GH (1982) Hyperfractionation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 8:1807–1809
- [200] Wolfgang J, Ehret F, Allwohn L, Roohani S, Oertel J, Zips D, Kaul D (2023) Ergebnisse nach Re-Bestrahlung einer IDH-Wildtyp Glioblastomkohorte. in DEGRO 2023 Abstractbuch 79
- [201] Wu AS, Witgert ME, Lang FF, Xiao L, Bekele BN, Meyers CA, Ferson D, Wefel JS (2011) Neurocognitive function before and after surgery for insular gliomas. *Journal of Neurosurgery* 115:1115–1125
- [202] Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y (1991) On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 20:1353–1362
- [203] Yang J, Lamond J, Fowler J, Lanciano R, Feng J, Brady L (2013) Effect of fractionation in stereotactic body radiation therapy using the linear quadratic model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 86:150–156
- [204] You WC, Lee HD, Pan HC, Chen HC (2023) Re-irradiation combined with bevacizumab for recurrent glioblastoma beyond bevacizumab failure: survival outcomes and prognostic factors. *Scientific Reports* 13:1–9
- [205] Youland RS, Lee JY, Kreofsky CR, Brown PD, Uhm JH, Laack NN (2018) Modern reirradiation for recurrent gliomas can safely delay tumor progression. *Neuro-Oncology practice* 5:46–55

- [206] Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH (2015) Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Annals of Translational Medicine* 3:121–135
- [207] Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, Wu K (2015) Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. *Tumour Biology* 36:967–972
- [208] Zwirner K, Paulsen F, Schittenhelm J, Borchers C, Skardelly M, Zips D, Eckert F (2017) Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurologica Scandinavica* 136:239–245

## 8 Anhang

Tabelle 20: Kodierungslegende zu Tabelle 21 und 22

<b>Spalte</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Wertbereich</b>
PatNr	Patientennummer	
Sex	Geschlecht	0 männlich 1 weiblich
FU_radio	Follow up Zeitraum von Start Re-RT bis radiographisches FU	Monate 0 kein FU
FU_klinisch	Zeitraum von Start Re-RT bis klinisches FU	Monate
OS	Zeitraum von Start Re-RT bis Tod	Monate
PFSZeit	Start Re-RT bis zum eingetretenen Event (Tod oder Progress)	Monate
RBStart	1. Tag Re-RT	Datum
KPSvRT	KPS vor Re-RT	Prozent k/a Keine Angabe
MGMT	Methylierungsstatus	0 nicht methyliert 1 methyliert
Alter Re-RT	Alter zu Beginn Re-RT	Jahre
OPGrad	Resektionsgrad	1 GTR 2 STR 3 Biopsie 4 inoperabel 5 OP ja, Grad unbekannt
ChemoGruppe	Gruppierung Chemotherapie Re-RT	1 TMZ 2 andere 3 keine
RBFraktion	Fraktionierungsschema Re-RT	0 HART 1 nfRT 2 hfRT
PTVRB	planning target volume Re-RT	cm <sup>3</sup> k/a Keine Angabe
RBED	Einzeldosis Re-RT	Gy
RBFr	Einzelfraktionen Re-RT	Anzahl
RBDG	Gesamtdosis Re-RT	Gy
BEDreRT	Biologisch Effektive Dosis Re-RT	Gy
EQD2reRT	2 Gy Äquivalenzdosis Re-RT	Gy

Tabelle 21: Datenerhebung Teil 1

PatNr	Sex	FU_radio	FU_klinisch	OSZeit	PFSZeit	RBStart	KPSvRT	MGMT	Alter Re-RT
101	0	4.53	4.53	4.53	4.53	03.12.12	70	0	50.86
107	0	3.03	3.23	5.97	5.97	15.12.11	80	0	71.54
199	0	9.70	9.77	10.37	10.37	11.10.12	k/a	0	57.70
1000	0	4.47	3.90	5.27	3.77	12.05.21	90	0	51.01
1002	0	0	2.83	3.57	3.57	19.01.21	80	0	62.06
1003	1	3.33	2.90	4.63	4.63	23.08.21	80	1	63.50
1004	1	3.00	3.33	4.63	3.00	28.04.21	100	1	67.44
1006	0	2.83	1.70	4.67	4.67	09.03.21	100	0	53.99
1007	1	5.73	5.83	7.33	7.33	01.03.21	70	0	66.01
1008	1	5.90	5.90	12.97	12.97	14.06.21	80	1	64.23
1009	0	7.90	8.07	8.17	8.17	12.12.20	90	0	72.31
1010	1	1.60	3.00	3.00	1.57	14.04.21	70	1	64.39
1011	0	0	0.97	1.23	1.23	18.01.21	60	1	62.86
1012	0	8.80	12.57	23.70	5.17	10.09.20	70	1	77.74
1013	0	2.07	2.23	5.43	2.03	15.05.20	80	0	57.54
1014	0	9.67	9.83	12.23	12.23	25.02.20	90	1	36.63
1015	0	8.87	8.97	9.63	8.87	28.01.20	90	0	47.32
1016	1	4.67	7.23	8.53	4.67	04.12.19	90	0	54.90
1017	1	2.37	2.60	10.80	10.80	21.12.20	70	1	69.48
1018	0	4.90	5.03	5.37	5.37	15.01.21	70	0	73.84
1019	0	20.10	20.20	21.87	2.83	19.03.20	90	0	56.72
1020	1	6.90	7.10	7.10	7.10	29.11.19	70	0	78.43
1021	1	1.80	2.13	4.37	0.30	03.07.19	80	0	51.18

Tabelle 21 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	Sex	FU_radio	FU_klinisch	OSZeit	PFSZeit	RBStart	KPSvRT	MGMT	Alter Re-RT
1022	1	4.43	7.20	7.50	7.50	24.04.19	80	0	76.15
1025	0	3.37	3.43	3.43	3.43	27.05.21	100	0	40.92
1026	1	3.40	3.40	7.23	3.40	18.03.21	90	1	65.92
1027	1	12.07	12.23	13.47	13.47	17.10.19	90	0	43.61
1029	1	3.27	3.93	3.93	3.93	09.08.18	70	1	79.40
1030	1	5.27	5.73	5.73	1.77	04.02.19	80	1	67.95
1031	1	16.13	16.13	18.17	3.07	11.12.18	70	0	68.24
1032	1	4.23	4.30	7.43	7.43	14.01.19	80	0	51.97
1033	1	29.47	29.53	31.73	25.23	06.05.19	80	1	57.63
1034	0	4.33	5.67	9.43	9.43	21.02.19	70	1	47.38
1035	1	6.07	7.60	8.80	6.07	02.11.20	80	1	73.79
1036	0	1.77	1.90	4.20	4.20	08.06.21	80	1	63.26
1037	0	32.17	32.17	34.03	11.87	25.04.19	80	1	61.80
1039	1	0.77	0.80	1.07	1.07	19.11.19	70	1	65.20
1041	1	5.53	5.53	8.50	8.50	25.07.19	80	1	60.10
1044	0	6.70	11.60	12.13	12.13	05.04.18	100	0	63.67
1045	1	0	4.27	8.13	8.13	24.10.18	100	1	50.44
1046	1	5.30	5.37	6.97	6.97	05.07.17	100	0	42.38
1047	1	5.00	5.30	5.30	2.93	18.08.17	70	0	56.68
1048	0	28.87	29.07	29.07	29.07	18.01.18	80		66.87
1049	1	11.10	11.10	12.27	3.50	20.09.17	90	0	50.87
1051	0	3.77	4.43	4.43	4.43	13.03.18	70	1	52.88
1052	1	12.90	13.10	24.13	24.13	27.02.18	90	1	56.06
1055	1	4.70	6.03	9.63	9.63	22.09.16	k/a	1	46.83

Tabelle 21 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	Sex	FU_radio	FU_klinisch	OSZeit	PFSZeit	RBStart	KPSvRT	MGMT	Alter Re-RT
1056	1	7.87	8.33	12.03	1.73	22.02.17	90	0	46.70
1057	0	2.60	3.13	3.13	2.60	30.08.16	90	0	53.92
1059	1	13.77	13.77	20.50	13.77	12.10.16	100	0	52.81
1061	1	0	1.63	3.67	3.67	31.08.17	100	1	63.94
1063	1	10.57	11.50	23.53	23.53	02.07.18	70	1	58.84
1065	1	3.93	4.20	6.00	6.00	11.01.17	100	1	59.54
1066	1	5.13	5.37	6.97	2.80	19.09.16	100	1	55.63
1079	1	28.50	28.90	32.97	7.20	16.05.18	70	1	69.78
1080	1	1.87	4.40	10.93	1.87	23.01.15	90	1	52.18
1081	1	6.57	6.57	9.17	9.17	15.09.14	90	0	70.67
1082	1	2.10	3.07	5.87	5.87	18.03.14	90		42.64
1083	0	2.10	3.77	3.90	3.90	01.06.15	70	1	74.83
1085	1	4.47	4.70	7.63	4.47	02.07.13	60	0	64.37
1086	1	5.50	6.07	6.57	6.57	30.08.12	60	1	46.33
1089	0	0.70	0.83	1.47	1.47	16.11.12	60	1	56.58
1091	1	4.40	4.63	8.00	8.00	31.03.11	50	0	48.46
1096	1	12.67	13.03	23.53	9.13	09.04.13	100		50.14
1099	1	2.30	2.43	2.43	2.43	09.11.21	70	0	58.70
1100	1	2.37	3.20	6.17	6.17	23.06.21	40	0	62.30
1101	1	4.67	4.73	4.83	4.83	24.02.21	90	0	78.46
1102	0	2.37	2.80	7.37	7.37	20.09.21	70	1	49.56
1103	1	2.10	3.27	3.27	3.27	14.10.21	90	0	49.83
1104	0	3.97	4.23	4.23	2.50	29.12.20	80	1	38.72
1106	0	0.90	1.03	6.83	6.83	07.04.20	60	0	57.76

Tabelle 21 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	Sex	FU_radio	FU_klinisch	OSZeit	PFSZeit	RBStart	KPSvRT	MGMT	Alter Re-RT
1107	0	4.20	4.30	6.20	6.20	13.09.19	100	0	56.18
1109	1	1.03	0.60	4.73	4.73	16.09.19	100	1	70.81
1110	0	8.33	9.50	13.27	4.87	20.09.19	100	1	36.96
1111	1	0	1.57	1.57	1.57	25.07.19	80	0	43.41
1112	1	2.07	4.50	15.00	15.00	28.04.21	60	1	68.18
1113	1	17.30	17.30	17.30	17.30	28.02.20	80	1	60.37
1114	1	6.83	5.20	6.83	1.30	27.11.17	80	0	44.37
1116	0	1.53	2.37	2.37	2.37	05.02.18	90	0	64.44
1117	1	3.20	3.20	5.40	5.40	09.06.17	80	0	71.65
1119	1	10.80	11.43	12.33	2.17	11.10.17	70	0	55.15
1121	1	33.00	33.13	35.60	20.83	30.01.17	100	1	72.34
1122	1	3.10	4.03	4.03	3.10	10.12.16	k/a	0	52.83
1125	1	11.27	11.27	13.80	3.33	13.04.15	100	0	61.01
1134	1	2.90	3.33	5.70	5.70	08.06.20	90	1	66.40
1135	1	4.07	4.23	6.17	6.17	15.08.17	70	0	74.18
1137	0	5.90	5.53	7.10	7.10	03.02.16	100	0	53.34
1153	0	0.57	1.17	4.67	4.67	01.12.21	90	1	62.95

Tabelle 22: Datenerhebung Teil 2

PatNr	OPGrad	ChemoGruppe	RBFraktion	PTVRB	RBED	RBFr	RBDG	BEDreRT	EQD2reRT
101	1	3	2	107.4	3.5	15	52.5	70.9	59.1
107	4	2	0	63.7	1.6	36	57.6	66.8	55.7
199	2	1	2	k/a	3.0	12	36.0	46.8	39.0
1000	1	1	2	99.5	3.2	15	48.0	63.4	52.8
1002	4	3	1	36.4	1.9	30	57.0	67.8	56.5
1003	4	2	2	37.4	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1004	4	1	2	37.5	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1006	3	3	2	139.3	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1007	2	2	2	86.7	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1008	1	1	2	131.9	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1009	1	1	2	199.4	2.7	15	40.5	51.4	42.9
1010	4	1	0	8.0	1.6	34	54.4	63.1	52.6
1011	4	1	2	277.6	3.0	15	45.0	58.5	48.8
1012	4	3	2	67.3	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1013	4	3	2	24.9	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1014	4	3	1	78.8	1.8	28	50.4	59.5	49.6
1015	4	1	2	27.9	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1016	4	2	2	34.0	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1017	4	3	2	150.4	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1018	4	3	2	298.0	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1019	2	1	0	9.6	1.6	31	49.6	57.5	47.9
1020	4	2	2	32.9	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1021	4	1	0	98.0	1.6	34	54.4	63.1	52.6

Tabelle 22 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	OPGrad	ChemoGruppe	RBFraktion	PTVRB	RBED	RBFr	RBDG	BEDreRT	EQD2reRT
1022	4	3	2	70.9	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1025	4	2	0	58.3	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1026	4	1	0	151.1	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1027	1	2	2	115.3	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1029	4	3	2	25.0	3.0	11	33.0	42.9	35.8
1030	1	1	0	179.5	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1031	5	1	0	116.1	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1032	2	1	0	96.0	1.2	8	9.6	10.8	9.0
1033	1	1	1	k/a	1.8	22	40.0	46.7	38.9
1034	4	1	0	42.6	1.6	4	6.4	7.4	6.2
1035	2	1	0	211.8	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1036	4	3	2	309.3	2.7	15	40.5	51.4	42.9
1037	1	1	0	55.0	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1039	1	1	2	216.1	2.7	15	40.5	51.4	42.9
1041	4	1	1	8.7	1.8	30	54.0	63.7	53.1
1044	1	1	2	26.6	3.5	15	52.5	70.9	59.1
1045	1	1	0	k/a	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1046	4	2	2	44.2	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1047	4	1	2	143.4	3.0	15	45.0	58.5	48.8
1048	4	1	2	8.3	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1049	1	1	0	112.0	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1051	1	1	0	160.8	1.6	25	40.0	46.4	38.7
1052	1	2	2	27.4	3.5	15	52.5	70.9	59.1
1055	1	1	2	205.5	3.0	11	33.0	42.9	35.8

Tabelle 22 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	OPGrad	ChemoGruppe	RBFraktion	PTVRB	RBED	RBFr	RBDG	BEDreRT	EQD2reRT
1056	4	2	1	49.1	1.8	25	45.0	53.1	44.3
1057	4	2	0	7.9	1.6	34	54.4	63.1	52.6
1059	2	1	0	120.1	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1061	2	3	2	85.3	3.0	7	21.0	27.3	22.8
1063	4	1	2	42.3	2.7	15	39.9	50.5	42.1
1065	1	1	0	143.1	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1066	4	1	0	20.4	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1079	1	1	0	123.0	1.6	36	57.6	66.8	55.7
1080	1	2	2	116.9	3.5	15	52.5	70.9	59.1
1081	1	2	0	80.6	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1082	4	2	0	282.7	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1083	4	2	2	101.1	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1085	4	3	2	21.7	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1086	2	2	0	223.7	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1089	4	1	2	42.7	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1091	2	3	1	584.4	2.0	25	50.0	60.0	50.0
1096	1	1	1	89.8	2.0	30	60.0	72.0	60.0
1099	1	1	0	169.7	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1100	4	1	2	78.3	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1101	1	1	2	117.3	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1102	2	2	2	141.6	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1103	1	1	2	249.3	3.4	10	34.0	45.6	38.0
1104	1	1	0	359.6	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1106	2	1	2	116.9	3.0	13	39.0	50.7	42.3

Tabelle 22 – Fortsetzung der vorherigen Tabelle

PatNr	OPGrad	ChemoGruppe	RBFraktion	PTVRB	RBED	RBFr	RBDG	BEDreRT	EQD2reRT
1107	4	1	2	18.1	3.0	12	36.0	46.8	39.0
1109	5	3	2	47.6	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1110	1	1	0	50.2	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1111	4	2	0	41.0	1.6	32	51.2	59.4	49.5
1112	2	1	2	145.5	2.7	15	40.5	51.4	42.9
1113	4	2	2	52.2	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1114	1	1	0	158.1	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1116	4	1	2	104.6	2.7	15	40.5	51.4	42.9
1117	4	2	2	86.0	3.5	13	45.5	61.4	51.2
1119	4	3	2	108.3	4.0	9	36.0	50.4	42.0
1121	1	1	0	99.0	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1122	4	3	0	127.9	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1125	2	1	1	246.8	2.0	30	60.0	72.0	60.0
1134	4	1	0	87.0	1.6	37	59.2	68.7	57.2
1135	4	1	2	335.4	5.0	5	25.0	37.5	31.3
1137	4	2	2	10.9	3.0	13	39.0	50.7	42.3
1153	4	1	2	235.0	3.4	10	34.0	45.6	38.0



## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen Dank aussprechen, die die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich während der Promotionsphase unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Joachim Oertel, der die Betreuung der Arbeit übernommen und mit seiner großen Erfahrung eine kritische und konstruktive Begleitung gewährleistet hat, trotz der für die Betreuung ungewöhnlichen Rahmenbedingungen.

Des Weiteren möchte ich meinen Betreuern, Herrn PD Dr. Felix Ehret und Herrn PD Dr. David Kaul, für ihre Unterstützung danken. Sie haben mich während der gesamten Zeit meiner Promotion begleitet und standen mir bei Problemen und Fragen jederzeit zur Verfügung. Insbesondere ist Herrn PD Dr. Felix Ehret für die zahlreichen Impulse und Ideen zu danken, die einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Für diese Unterstützung in den vergangenen Jahren bin ich außerordentlich dankbar.

Weiterhin möchte ich Frau Prof. Dr. Steffi Urbschat für die Etablierung eines effizienten Kommunikationskanals zwischen Prof. Dr. Oertel und mir danken. Trotz der räumlichen Distanz hat sie mir das Gefühl vermittelt, integraler Bestandteil des Homburger Teams zu sein. Des Weiteren konnte diese Arbeit von ihrer wissenschaftlichen Erfahrung profitieren.

Meinen besonderen Dank möchte ich neben allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe um PD Dr. David Kaul und PD Dr. Felix Ehret sowie der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Joachim Oertel auch all jenen aussprechen, die mich außerhalb der Klinik und der Universität bei meiner Promotion unterstützt haben. Mein Dank gilt zudem meiner Familie sowie meinen Freunden, die mich durch unermüdlichen Zuspruch und motivierender Worte maßgeblich bei der Fertigstellung dieser Arbeit bestärkt haben.

Insbesondere meinen Großeltern Peter und Roswitha Gehrmann, die mir stets eine wichtige emotionale Stütze waren, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich meinem Lebenspartner meinen Dank ausdrücken, der mir mit seinem umfassenden informatischen und technischen Wissen zur Seite stand und mich in meiner Arbeit kontinuierlich unterstützte. Er glaubte an das Projekt, auch wenn ich selbst daran gezweifelt habe.

Auch die Erwähnung meiner Schwester Romy Wolfgang ist unabdingbar, da sie mir bedingungslos und uneingeschränkt zur Seite stand, die jedes Telefonat entgegennahm und stets einen positiven Aspekt in jeder Situation fand.

Zudem möchte ich meiner Mutter Ines Wolfgang ausdrücklich danken, die mir als alleinerziehende Mutter mein Studium ermöglichte und finanzierte, mich unermüdlich förderte und forderte und mir in allen Belangen zur Seite stand. Sie legte damit den Grundstein für meine Promotion.

## **10 Publikation**

Ehret F, Wolfgang J, Allwohn L, Onken J, Wasilewski D, Roohani S, Oertel J, Zips D, Kaul D. Outcomes of Isocitrate Dehydrogenase Wild Type Glioblastoma after Re-irradiation. Clin Transl Radiat Oncol. 2023 Jun 13;42:100653.

doi: 10.1016/j.ctro.2023.100653. PMID: 37502699; PMCID: PMC10369398.

## **11 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 07.01.2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Oertel

Prof. Dr. med. Markus Hecht