Aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie
des Zentrum für Experimetelle Medizin
des Universtätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Karl Wegscheider

Die Rolle der zytoreduktiven Operation bei Patienten mit malignen Gliomen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Wiebke Schumacher
aus Hamburg

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg: 08.06.2009

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. U. Pichlmeier
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. O. Heese
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. PD Dr. M. Westphal

1. EINLEITUNG....5
1.1. Definition und Prognose der malignen Gliome....6
1.1.1. Definition der malignen Gliome....6
1.1.2. Prognose der malignen Gliome....8
1.1.3. Diagnostik der malignen Gliome....8
1.2. Einführung in die Therapie des Glioblastoma multiforme....10
1.2.1. Chirurgische Tumorresektion....10
1.2.2. Strahlentherapie....11
1.2.3. Chemotherapie....13
1.2.4. Andere Verfahren....15
1.2.4.1. Gentherapie....15
1.2.4.2. Immuntherapie....16
1.2.4.3. Antiangiogenetische Therapie....16
1.2.4.4. Immuntoxintherapie....17
1.3 Hypothese....18
2. LITERATURAUFBEREITUNG....19
2.1. Methodik....20
2.1.1. Evidenzbasierte Medizin (EBM)....20
2.1.2. Historie der Literatursuche....22
2.2. Ergebnis....23
2.2.1. Prognostischer Parameter: Resektion....23
2.2.1.1. Definition: Vollständige Resektion....23
2.1.1.2. Ergebnis der Literaturaufbereitung....25
2.2.2. Andere prognostische Parameter....31
2.2.2.1. Prognostischer Parameter: Karnofsky-Performance-Score (KPS)....32
2.2.2.2. Prognostischer Parameter: Alter....33
2.2.2.3. Prognostischer Parameter: Histologie....34
2.2.2.4. Prognostischer Faktor: Tumorgröße und Tumorlokalisation....35
2.2.2.5. Prognostischer Parameter: Geschlecht....36
2.2.2.6. Prognostischer Parameter: Adjuvante Therapie....37
3. DATENAUSWERTUNG....40
3.1. Methodik....41
3.1.1. Ethische Grundlagen der Datenerhebung....41
3.1.2. Kriterien der Datenerhebung....42

3.1.2.1. Einschlusskriterien....43
3.1.2.2. Ausschlusskriterien....44
3.1.3. Methoden der Datenauswertung....45
3.1.3.1. Studiendesign....45
3.1.3.2. Auswertungsverfahren....46
3.2. Ergebnis....50
3.2.1. Definition der Resektion und Progression....51
3.2.2. Datenauswertung....52
3.2.2.1. Vollständige Resektion....52
3.2.2.2. Problemdarstellung der untersuchten Studie....57
3.2.3. Andere prognostische Parameter....63
3.2.3.1. Prognostischer Parameter: Karnofsky-Performance-Score....63
3.2.3.2. Prognostischer Parameter: Alter....65
3.2.3.3. Prognostischer Parameter: Histologie....67
3.2.3.4. Prognostischer Parameter: Tumorgröße und Tumorlokalisation....69
3.2.3.5. Prognostischer Parameter: Geschlecht....73
3.2.3.6. Prognostischer Parameter: Adjuvante Therapien....74
4. DISKUSSION....77
4.1. Bewertung der Literaturaufbereitung....78
4.2. Bewertung des Studiendesigns....79
4.3. Bewertung der vollständigen Resektion....81
4.3.1. Ergebnis der Literaturaufbereitung....81
4.3.2. Ergebnis der Datenauswertung....83
4.4. Bewertung der anderen prognostischen Parameter....86
4.4.1. Ergebnis der Literaturaufbereitung....86
4.4.2. Ergebnis der Datenauswertung....89
5. ZUSAMMENFASSUNG....92
6. LITERATURVERZEICHNIS....93
7. DANKSAGUNG....104
8. LEBENSLAUF....105
9. ERKLÄRUNG....107

1. EINLEITUNG

Die folgende Dissertation setzt sich mit dem seit Jahrzehnten sehr kontrovers diskutierten Thema der zytoreduktiven Resektion bei der Therapie von dem Glioblastoma multiforme auseinander. Das Glioblastoma multiforme gehört zu den malignen Gliomen in die Klassifikation Grad IV nach der World Health Organisation (WHO). Die Arbeit beginnt mit einer allgemeinen Einführung in das Thema der malignen Gliome *(siehe 1.1.)* und den Therapieoptionen, die aktuell bestehen *(siehe 1.2)*. Daraufhin wird die Hypothese und Fragestellung dieser Arbeit kurz dargestellt *(siehe 1.3.)*.

In dem *Kapitel 2* wird daraufhin die Rolle vollständigen Resektion anhand einer Literaturrecherche aufgearbeitet. Dabei werden die vorhandenen Studien nach evidenzbasierter Medizin ausgewertet. Im *Abschnitt 3* findet dann die Patientendatenauswertung statt, die mit Hilfe von univarianten und multivarianten Bewertungsmethoden erhoben werden. Die Ergebnissen der Literaturaufbereitung und der Patientendatenauswertung werden daraufhin im *vierten Kapitel* verglichen. Zudem wird die Fragestellung der Dissertation zu diskutieren sein.

1.1. Definition und Prognose der malignen Gliome

In diesem Abschnitt wird zunächst die Einteilung der malignen Gliome vorgestellt *(siehe 1.1.1.)*, um danach die Prognose der hochgradig malignen Gliome einzugehen *(siehe 1.1.2.)*. daraufhin wird die Diagnostik kurz dargestellt *(siehe 1.1.3.)*.

1.1.1. Definition der malignen Gliome

Als primäre Hirntumore werden benigne und maligne Tumore bezeichnet, die von Zellen des Gehirns, entweder den Gliazellen wie Astrozyten und Oligodendrozyten oder den Neuronen, ausgehen. Neuronale Hirntumore sind im Erwachsenenalter häufig. Weiterhin werden die Tumore der Meningen (Hirnhäute) zu den primären Hirntumoren gezählt. Dagegen sind die im Gehirn manifestierten maligne Lymphome und Metastasen ursprünglich anderer morphologischer Herkunft und damit nicht primär.

Die Inzidenz der primären Hirntumore beträgt sieben bis vierzehn pro 100000 pro Jahr mit steigender Tendenz. Bei Erwachsenen machen dabei Gliome etwa 50%, in höherem Alter (über 50 Jahre) sogar bis zu 90% der Hirntumore aus. Die Klassifikation stellt eine wesentliche Grundlage für die Therapie der Gliome dar, da sich deren biologisches Verhalten wie Wachstum oder Neovaskulation und damit auch die Malignität durch die verschiedenen Histologien deutlich unterscheidet.

Die World Health Organisation (WHO) hat eine Klassifikation der primären Hirntumore nach ihren jeweiligen Ursprungszellen und nach dem histologischen Malignitätsgrad aufgestellt. Nach der WHO-Klassifikation werden die Gliome in Astrozytome, Oligodendrogliome, Mischtumore und in Glioblastome unter Berücksichtigung der Malignitätsgrade eingeteilt, wobei Oligodendrogliome und Mischgliome wesentlich seltener als die astrozytären Tumoren oder die Glioblastome sind. Etwa 75% aller malignen Gliome werden morphologisch als Astrozytome definiert. Weiterhin werden „low-grade"- (WHO-Malignitätsgrad I und II) von „high-grade"-Tumoren (WHO-Malignitätsgrad III und IV) unterschieden *(siehe Tabelle 1)*. Die Gliome der Grade I und II zeichnen sich durch relativ langsames Wachstum aus. Dagegen wachsen die hochgradig malignen Gliome (Grad III und IV nach WHO) sehr schnell und neigen zu Rezidiven.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der primären „high-grade" Tumore

WHO-Klassifikation	**Histologie des Gliatumors**	**Malignitätsgrad**
anaplastisches Oligodendrogliom	Oligodendrogliom	III
anaplastisches Oligoastrozytom	Mischgliom	III
anaplastisches (maligne) Astrozytom (AA)	Astrozytom	III-IV
Glioblastoma multiforme (GBM)	Embryonaler Tumor ohne Differenzierung	IV
Glioblastoma gigantocellulare	Embryonaler Tumor ohne Differenzierung	IV
Glioblastoma gliosarcoma	Embryonaler Tumor ohne Differenzierung	IV

1.1.2. Prognose der malignen Gliome

Oligodendrogliome haben eine bessere Prognose als Mischtumore und Astrozytome. Das Glioblastoma multiforme (WHO-Klassifikation Grad IV) stellt den prognostisch ungünstigsten Tumor dar. Neben der histologischen Zuordnung scheinen Lebensalter und Allgemeinzustand des Patienten weitere wichtige prognostische Parameter zu sein, die auch bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden (vgl. DGHO, 2005). So weisen junge Patienten in gutem Allgemeinzustand eine günstige Prognose mit Überlebenszeiten bis zu über 50 Monaten bei günstiger Histologie (Anaplsatisches Astrozytom, WHO-Klassifikation Grad III) auf. Dagegen überleben 55jährige oder ältere Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Score unter 80% (*siehe 2.2.2. und Tabelle 3)*) mit Glioblastom im Median nur fünf bis sechs Monate. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines Glioblastoma multiforme beträgt weniger als ein Jahr (vgl. Simpson JR et al., 1993). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate liegt bei 5 % bis 10 % (vgl. Bleehen NM et Stenning SP, 1991). Nach Souhami RL et Tobias J von 1995 existiert bei der Inzidenz der malignen Gliome einen Altersgipfel, der einerseits in der Kindheit zu finden ist und andererseits zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegt.

1.1.3. Diagnostik der malignen Gliome

Der gliale Hirntumor, der die höchste Malignität aufweist, ist das Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM, Gliom Grad IV nach WHO). Beim Glioblastoma multiforme liegt eine vollständige morphologische Entdifferenzierung der Tumorzellen vor, die die Teilungsfähigkeit von embryonalen Zellen besitzen. Zudem besitzen diese Gliomzellen einen stark ausgeprägten migratorischen Charakter und infiltrieren diffus die benachbarten gesunden Hirnareale. Maligne Gliomzellen produzieren eine Reihe von proinflammatorischen und immunsuppressiven Zytokinen und angiogenetischen Faktoren, welche sowohl für das Ödem des umgebenden Hirngewebes als auch für die Anergie zytotoxischer Lymphozyten und natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) und zudem auch für die starke Neovaskulation verantwortlich sind.

Die Diagnose der malignen Gliome wird aus der vorhandenen Klinik und der dann folgenden Diagnostik, die verschiedene Untersuchungsmethoden beinhaltet, gestellt. Als klinische Verdachtssymptome für eine intrakranielle Raumforderung werden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie auftretende fokale oder generalisierte zerebralorganische Krampfanfälle sowie neurologische Herdsymptome wie zum Beispiel lokalisierte Paresen und Sensibilitätsstörungen oder Sprachprobleme bezeichnet. Zeichen des primär erhöhten Hirndrucks als Initialsymptom sind seltener geworden. Bei Verdacht auf einen Hirntumor wird eine Computertomographie(CT)- oder Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe durchgeführt, wobei nach heutigen Stand die Magnetresonanztomographie als die Methode der Wahl gilt. Bei Nachweis einer intrakraniellen Raumforderung erfolgen weitere diagnostische Maßnahmen wie zum Beispiel eine Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik oder eine elektrische Encephalographie(EEG)-Untersuchung, um die Krampfbereitschaft des Patienten zu erfassen. Eine weitere wichtige diagnostische Methode ist die stereotaktische Biopsie zur histologischen Sicherung der intrakraniellen Raumforderung, bei der unter Lokalanästhesie ein konsekutiver Biopsiezylinder oder kleine serielle Proben entnommen werden. Diese Methode ist sehr zuverlässig in der Diagnosestellung und besitzt relativ geringe Morbiditätsraten von drei bis vier Prozent und auch Mortalitätsraten von unter einem Prozent (vgl. Hall,WA, 1998; Ostertag,CB et al., 1980).

1.2. Einführung in die Therapie des Glioblastoma multiforme

Es existieren verschiedene Therapiemöglichkeiten für die klinische Behandlung maligner Gliome nach der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, 2005), wobei immer eine Primärtherapie mit Cortison (Dexamethason) zur Reduktion des Hirnödems als erstes eingeleitet werden sollte. Zu diesen Standardverfahren zählen die chirurgische Resektion, die Strahlentherapie und die Chemotherapie mit verschiedenen Protokollen. Darüber hinaus werden weitere Therapieformen erprobt, wie zum Beispiel die Gentherapie, die Immuntherapie, die antiangiogenetische Therapie oder die rezeptorgesteuerte Toxintherapie, die die molekularen und zellbiologischen Besonderheiten der Gliomzellen mit berücksichtigen.

1.2.1. Chirurgische Tumorresektion

Während stereotaktische Eingriffe ausschließlich diagnostischen Zwecken dienen, werden offene Operationen – in Abhängigkeit vom Alter des Patienten sowie der Tumorart und Tumorlokalisation – sehr oft auch mit therapeutischer Intention durchgeführt, wenn bei der radikalen Operation keine umgebenden Hirnstrukturen geschädigt werden. Die stereotaktische Biopsie wird bei ungünstig lokalisierten Läsionen oder bei multiplen Läsionen, die Metastasen entsprechen könnten, präferiert. Gerade bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand wird heute ihr der Vorzug gegenüber der offenen Operation mit radikaler Resektion gegeben.

Bei der offenen Operation erfolgt möglichst eine Tumorresektion zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion. Hierbei ist die Berücksichtigung eines für die neurologische Funktionserhaltung günstigen Zugangswegs besonders wichtig. Im Interesse der Funktionserhaltung werden mikrochirurgische Operationstechniken wie zum Beispiel die Neuroendoskopie zur Biopsieentnahme eingesetzt.

In funktionell wichtigen Arealen, so zum Beispiel im Sprachgebiet, ist ein Monitoring der jeweiligen Hirnfunktion notwendig. Dieses Monitoring wird Brain-Mapping genannt und stellt den Oberbegriff für das Überwachen physiologischer Funktionen zur Identifizierung von Tumorgrenzen und zur Differenzierung von funktionierendem normalen Hirngewebe dar. Zum Brain-Mapping gehören im Wesentlichen die im letzten Jahrzehnt besonders intensiv entwickelten Verfahren der somatosensorischen evozierten Potentiale (SSEP), der intraoperativen elektrischen Encaphalographien und der intraoperativen MRT, die ebenfalls in Echtzeit mit geringen Verzögerungen das intraoperative Feld darstellt.

1.2.2. Strahlentherapie

Die fraktionierte Gamma-Bestrahlung gilt nach der chirurgischen Resektion als eine weitere etablierte und nachweislich wirksame Standardtherapiemethode bei hochgradigen Hirntumoren (WHO Grad III und IV). Nach neuesten Erkenntnissen wirken Gammastrahlen hauptsächlich durch Zerstörung von Tumorgefäßen und weniger durch die direkte Abtötung von Tumorzellen, obwohl die Schädigung der DNA durch ionisierende Strahlung dabei auch einen erheblichen Faktor darstellt. Die konventionelle fraktionierte Bestrahlung wird bei operierten Patienten nach der chirurgischen Resektion als adjuvante Therapie eines glialen Hirntumores durchgeführt. Durch diese Therapie soll die Verhinderung eines Tumorrezidivs oder zumindest die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit eines Patienten erreicht werden. Die Strahlentherapie wird bei einem zuvor chirurgisch entfernten Tumor mit relativ wenigen Nebenwirkungen vertragen, wodurch die Lebensqualität des Patienten erhalten bleibt.

Da die meisten Gliome primär unifokal wachsen, hat die lokale Kontrolle des Tumorwachstums besondere Relevanz (vgl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003). Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richten sich nach der histologischen Gradierung (WHO-Klassifikation) und nach den Prognoseparametern wie zum Beispiel Alter, Karnofsky-Performance-Score *(siehe 2.2.2. und Tab. 3)* und Radikalität der Operation. Eine Überlegenheit neuerer Methoden der fokussierten Strahlentherapie, auch Radiochirurgie genannt, gegenüber konventioneller fraktionierter externer Strahlentherapie ist bisher nicht belegt worden. Die Ganzhirnbestrahlung führt zu keiner Verbesserung der Ergebnisse gegenüber einer lokalen Strahlentherapie (involved field) und ist daher obsolet.

Zur Festlegung des Zielvolumens der Bestrahlung wird die prä- und postoperative Schnittbilddiagnostik angewandt, die mit Hilfe von Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ermöglicht wird. Insbesondere bei höhergradigen Gliomen ist eine diffuse Tumorzellinfiltration über die Randzonen der Signalabnormalität T2-gewichteter MRT-Bilder hinaus nachgewiesen, so dass diese das minimale Zielvolumen definiert. Die Ausdehnung der Hypodensität (Ödemzone) im CT-Bild ist im Allgemeinen geringer. Daher sollte dann ein zusätzlicher Sicherheitssaum bei der Bestrahlung eingeplant werden.

Die Bestrahlung beginnt innerhalb von zwei bis vier Wochen nach dem chirurgischen Eingriff. Die einzelnen Sitzungen der Bestrahlung finden täglich für die Dauer von vier bis sechs Wochen statt und können in den meisten Fällen ambulant durchgeführt werden (vgl. DGHO, 2005). Die maximale Strahlendosis richtet sich nach der Strahlensensibilität des normalen Hirngewebes und nicht nach der tatsächlichen Empfindlichkeit des Hirntumores. Die Verwendung kleiner Einzeldosen (Fraktionen) von zwei bis drei Gray (Gy) über längere Zeiträume (vier bis sechs Wochen) hat bessere Ergebnisse bezüglich der Toleranz des Normalhirngewebes gezeigt. Damit finden sich geringere Nebenwirkungen, zu denen auch neurologische Ausfälle gehören können. Die Gesamtstrahlendosis ist wegen der Sammeltoxizität der Gammastrahlung limitiert und liegt nur selten über 60Gy (vgl. DGHO, 2005).

Eine Kontrolluntersuchung mittels CT oder MRT zur Beurteilung des Effekts der Bestrahlung wird normalerweise ca. vier Wochen nach Ende der Strahlentherapie durchgeführt und zeigt bei den meisten Patienten keine Veränderung des Tumors im Vergleich zum Bild vor der Bestrahlung. In einigen Fällen kann eine Tumorvolumenverkleinerung festgestellt werden. Die Vergrößerung des Tumors durch weiteres Wachstum trotz Bestrahlung kommt häufig bei diagnostizierten Glioblastomen vor.

1.2.3. Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie besitzt in der Gliomtherapie noch einen geringeren Stellenwert als die Strahlentherapie. Die verschiedenen Protokolle der Chemotherapie setzen entweder zytotoxische Substanzen wie zum Beispiel Alkylanzien (ACNU, BCNU) oder Protein-C-Kinase-Inhibitoren (zum Beispiel Tamoxifen) ein. Gerade in letzter Zeit ist für die Substanz Temozolomid als adjuvante Chemotherapie ein großer Benefit für Patienten mit Glioblastom nachgewiesen worden (vgl. Stupp R et al., 2005). Diese Chemotherapeutika führen zur Abtötung teilungsfähiger Zellen, so dass vor allem die Tumorzellen aufgrund ihrer sehr hohen Teilungsrate geschädigt werden. Eine Chemotherapie wird nach chirurgischer Tumorentfernung und Radiotherapie zur weiteren Reduktion der noch im Hirngewebe verbliebenen Tumorzellen appliziert. Sie führt nach neuesten randomisierten Studien (vgl. The Cochrane Database, 2005: Chemotherapy for high-grade glioma) zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu einer allein aus Strahlentherapie bestehenden Nachbehandlung nach Tumorresektion. Gerade jüngere Patienten sowie Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Score von mindestens 70% profitieren von der adjuvanten Chemotherapie von malignen Gliome des WHO-Grads III / IV (vgl. De Angelis et al. 1998).

Da eine der wichtigsten systemischen Nebenwirkungen der Chemotherapie die Schädigung des blutbildenden Systems darstellt, setzt die chemotherapeutische Behandlung von maligen Gliomen ein normales Blutbild, normale Leber- und Nierenfunktionen sowie das Fehlen schwerwiegender pulmonaler und kardialer Erkrankungen voraus (vgl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003). Auch sind regelmäßige, wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich. Vor allem nach Anwendung von Nitroseharnstoffen wie ACNU oder BCNU kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien kommen, die je nach Behandlungsprotokoll eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Therapieschemas erfordern. Eine weitere schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung der Chemotherapie liegt in der Sterilität des Patienten.

In den letzten Jahren sind in der intratumoralen Chemotherapie zunehmend biodegradierbare Polymere (Wafers) mit eingeschlossenen chemischen Substanzen verwendet worden, die nach erfolgter chirurgischer Resektion eines Glioms in die Tumorresektionshöhle gelegt worden sind. Dabei bestimmt die Größe der Resektionshöhle die Anzahl der Wafers. Die polymeren Strukturen lösen sich langsam über mehrere Wochen auf und setzen das in ihnen gebundene Chemotherapeutikum, meistens die alkylierende Substanz Carmustin (BCNU), direkt in das Tumorareal frei. Ein großer Vorteil dieser Behandlungsmethode liegt darin, dass die systemischen Nebenwirkungen des Chemotherapeutikums nicht oder weitaus weniger vorhanden sind als bei der klassischen Chemotherapie, die intravenös appliziert wird (vgl. Westphal M et al., 2003, Westphal M et al. 2006).

1.2.4. Andere Verfahren

Die sogenannten biologischen Therapien bekämpfen Hirntumorzellen durch selektive Beeinflussung ihrer physiologischen Eigenschaften oder durch Modulation der physiologischen Umgebung der Tumorzellen. Zu diesen Verfahren zählen die Gentherapie, die Immuntherapie, die antiangiogenetische Therapie sowie die Immunotoxintherapie, die aufgrund der tumorselektiven Wirkung in Kombination mit relativ geringen systemischen Nebenwirkungen vielversprechende Ansätze darstellen. Da allerdings immer noch der für eine standardisierte klinische Anwendung erforderliche und nur in großen Studien zu gewinnende Nachweis ihrer Wirksamkeit fehlt, sollten diese Therapieverfahren nur im Rahmen einer experimentell-klinischen Prüfung zum Einsatz kommen (vgl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003).

1.2.4.1. Gentherapie

Mit Hilfe der Gentherapie wird der Gensatz von Körperzellen, zu denen auch die Tumorzellen gehören, künstlich verändert. Besonders modifizierte Viruspartikel oder auch physikalisch definierte Partikel (Liposomen, Goldpartikel), die Vektoren genannt werden, dienen als Genübertragungswerkzeug. Da hochgradige Gliome besonders schnell wachsen und das umgebende normale Hirngewebe rasch infiltrieren, scheint allerdings eine lokale intratumorale Gentherapie mittels Vektor-Einzelinjektionen als alleinige Behandlungsoption nicht geeignet zu sein. Dagegen wird diese Art der Gentherapie als Zusatzoption zur neurochirurgisch-radiotherapeutischen Standardbehandlung als sinnvoll eingestuft und könnte möglicherweise auch die Wirksamkeit einer Chemotherapie verbessern.

1.2.4.2. Immuntherapie

Das Ziel der Immuntherapie liegt darin, das Immunsystem des Patienten gegen den eigenen Tumor zu sensibilisieren und die Tumorabtötung durch körpereigene Immunzellen (zytotoxische T-Lymphozyten) einzuleiten. Es werden generell aktive und passive Immuntherapiemethoden unterschieden. Zu den passiven Verfahren zählt die systemische oder lokal-intratumorale Anwendung sogenannter Biological Response Modifiers (BRM) wie zum Beispiel Interferone oder Interleukine, die das Immunsystem stimulieren. Dadurch sind diese Substanzen in einigen Fällen in der Lage, eine immunologisch vermittelte Tumorkontrolle herbeizuführen. Zu den aktiven Immuntherapiemethoden zählen Tumorvakzine, die einen aus patienteneigenen Tumorzellen hergestellten Impfstoff darstellen. Erfolge bei der Antitumor-Vakzinierung von Hirntumorpatienten ließen sich bisher jedoch noch nicht dokumentieren.

1.2.4.3. Antiangiogenetische Therapie

Bei der antiangiogenetischen Therapie wird die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, die zur Neovaskulation führen, gehemmt, wodurch die Sauerstoff- und Energiezufuhr zu den Tumorzellen unterbrochen werden. Die Inhibition der Angiogenese scheint nach bisherigen Erkenntnissen nur als Komponente eines komplexen Protokolls zur Therapie von Hirntumoren einsatzfähig zu sein und stellt keine primäre Einzeltherapie dar. Als einige der derzeitig experimentell eingesetzten Angiogenese-Hemmer sind zum Beispiel Angiostatin, Endostatin und Thalidomid verfügbar.

1.2.4.4. Immuntoxintherapie

Eine weitere experimentelle Methode zur selektiven Abtötung von Hirntumorzellen auf der Basis von Unterschieden im Aufbau ihrer Zellmembranen im Vergleich zu normalen Hirnzellen stellt die Immuntoxintherapie dar. Dabei wird ein Immuntoxin durch die künstliche Verbindung einer toxischen Substanz bakteriellen oder pflanzlichen Ursprungs mit einem für den Tumor spezifischen Protein hergestellt. Die inaktive Form eines Immuntoxins wird ausschließlich in die Tumorzelle aufgenommen und dort durch weitere Stoffwechselprozesse aktiviert, wodurch nur die Tumorzellen abgetötet werden. Die Immuntoxintherapie wird bei Patienten mit malignen Gliomen mittels im Tumor stereotaktisch implantierter Katheter über mehrere Tage durchgeführt. Durch eine längere Wirkung des Immuntoxins sollte es möglich sein, nicht nur die Haupttumormasse, sondern auch restliche Gliomzellen in einiger Entfernung vom sichtbaren Tumorrand abzutöten.

1.3 Hypothese

Seit Jahrzehnten wird die Rolle der radikalen Operation mit vollständiger Resektion der Tumormasse bei der Therapie der Glioblastome als prognostisch kausaler Faktor in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit kontrovers diskutiert. Deswegen ist es Ziel dieser Dissertation anhand einer von der medac GmbH initiierten, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppelblind-gestalteten, nationalen, multizentrischen Phase-III-Studie diese Fragestellung zu klären. Daneben werden andere prognostisch relevante Faktoren, die die Gesamtüberlebenszeit verlängern sollen, ebenfalls untersucht, um ein möglichst valides Ergebnis zu der Rolle der vollständigen Resektion unter Berücksichtigung anderer eventuell relevanter Parameter zu erhalten.

Das *Kapitel 2* dieser Arbeit beinhaltet eine systematische Aufarbeitung der vorhandenen Literatur zur Fragestellung der vollständigen Resektion bei malignen Gliomen. Zu diesem Zweck werden mit Hilfe der Leitlinien der evidenzbasierten Medizin die in der Literatur erwähnten, prognostisch relevanten Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit methodisch ausgewertet, sofern dies möglich ist *(siehe 2.1. und 2.2.*).

In *Kapitel 3* werden die Methodik und die Ergebnisse der Patientendatenauswertung aus der oben beschriebenen Studie zu der Fragestellung der vollständigen Resektion als prognostischer Parameter dargestellt *(siehe 3.1. und 3.2.1.)*. Zudem werden auch die anderen anscheinend prognostisch relevanten Faktoren, die im zweiten Kapitel Erwähnung finden, in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit ausgewertet *(siehe 3.2.2.)*. Dazu wird das statistische Auswertungsprogramm **Statistical Package in the Social Sciences (SPSS)** verwendet.

2. LITERATURAUFBEREITUNG

In diesem Kapitel der Dissertation werden erst die Methode dargestellt, mit denen die Literatur systematisch aufgearbeitet worden ist *(siehe 2.1.)*. Mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin werden die untersuchten Studien bewertet, die in *Abschnitt 2.1.1.1*. vorgestellt. Weiterhin beinhaltet dieses Kapitel eine Darstellung der Historie, mit der die Studien in den Datenbanken gesucht worden sind *(siehe 2.1.2.)*.

Dadurch sollen die Ergebnisse der Literaturauswertung für den Leser transparent gestaltet werden, die im zweiten Abschnitt dieses Kapitels offen gelegt werden *(siehe 2.2.)*. Dazu sind die prognostischen Parameter ausgewertet worden , die in der Literatur Erwähnung finden. Zu den betrachteten Einflussfaktoren zählen neben der vollständigen Resektion *(siehe 2.2.1.)* der Karnofsky-Performance-Score sowie das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und Tumorlokalisation, die Infiltration in die sprachbildenden Areale, das Geschlecht und auch die adjuvanten Therapieformen *(siehe 2.2.2. bis 2.2.7.)*.

2.1. Methodik

In diesem Abschnitt wird zuerst die Methode der evidenzbasierten Medizin vorgestellt, die als Grundlage der Literaturaufbereitung dient (*siehe 2.1.1.)*. Daraufhin wird die Historie der Literaturrecherche dargestellt *(siehe 2.1.2.)*.

2.1.1. Evidenzbasierte Medizin (EBM)

Um eine sinnvolle Literaturaufbereitung zum Thema des Einflusses der zytoreduktiven Resektion auf die Gesamtüberlebenszeit zu gewährleisten, ist mit der evidenzbasierten Medizin (EBM) eine Methode gewählt worden, die anhand von klar definierten Richtlinien die vorhandenen Studien nach Relevanz und Validität prüft.

Evidenzbasierte Medizin ist eine Denk- und Arbeitsrichtung, die kontrovers diskutiert worden ist. EBM versucht mit Hilfe festgelegter Kriterien die Validität von klinischen Studien zu bewerten, um eine optimale und auch praxisnahe Therapie für Patienten zu gewährleisten. Da eine große Diskrepanz zwischen der Menge medizinischer Publikationen und der dem Arzt zur Verfügung stehenden Lesezeit besteht, sollte die Therapieentscheidung nicht mehr nur aus dem üblichen fragmentarischen Literaturstudium gewonnen werden, sondern auch durch Übersichtsarbeiten aus der Primärliteratur, den sogenannten Reviews, zusammengetragen werden. Zu diesem Zweck wurde die Cochrane Collaboration gegründet. Die Cochrane Collaboration ist ein weltweit tätiges Netzwerk, das in Meta-Analysen zu einzelnen Therapieverfahren Stellung bezieht und damit einen möglichst systematischen Überblick gewährleistet (vgl. Raspe H, 1996).

Die Leitlinien der evidenzbasierten Medizin beruhen auf der systematischen, klinischen Beobachtungen durch Experimente und auf vergleichenden Statistiken, die in Reviews unter anderem von der Cochrane Collaboration zusammengefasst werden. Für EBM ist der Nachweis der Wirksamkeit einzelner therapeutischer oder diagnostischer Verfahren wichtig und nicht die Frage nach dem Grund der Wirksamkeit. Allerdings müssen diese Leitlinien nicht immer mit den Quellen und Studien übereinstimmen, da die zentrale Aufgabe der EBM in der kritischen Prüfung der Validität der vorhandenen Studien liegt(vgl. Sackett H, 1996).

Damit die Ergebnisse, die aus der evidenzbasierten Medizin resultieren, eine Transparenz aufweisen, sind Richtlinien festgelegt worden, mit denen man gerade klinische Studien nach ihrer Validität bewerten kann. Diese Bewertungskriterien sind hierarchisch nach Wertigkeit der einzelnen Studientypen sortiert *(siehe Tabelle 2)*, so dass sich jeder Leser eine eigene Meinung zu der Gültigkeit und damit zum tatsächlichen Nutzen der Studie bilden kann.

Tabelle 2: Hierarchie der Bewertungskriterien der evidenzbasierten Medizin: Empfehlung der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1992)

Stufe	**Evidenz-Typ**
I a	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews)
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
II b	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten und Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg

2.1.2. Historie der Literatursuche

Um eine Übersicht zu dem seit Jahrzehnten kontrovers diskutierten Thema der vollständigen Resektion zu erhalten, ist zuerst eine systematische Suche in der Literaturdatenbank The Cochrane Library durchgeführt worden. Dazu sind die Schlagwörter *„malignant glioma“* und *„resection“* benutzt worden. Hierbei ist eine Übersichtsarbeit, ein sogenannter Review, der Cochrane Collaboration von 2005 gefunden worden. In diesem Review wird der Nutzen der vollständige Resektion mit der Biopsie verglichen.

Gleichzeitig ist in den Literaturdatenbanken Medline, Ovid, Embase und Pubmed eine Suche mit den Schlagwörter *„malignant glioma“* und *„resection“* durchgeführt worden. Aufgrund des riesigen Angebots ist die Suche daraufhin weiter eingeschränkt worden. Dazu sind weitere Schlagwörter (*„adults“, „gbm“, „survival“, „prognosis“*) benutzt worden. Auch der Zeitraum ist minimiert worden, so dass in den Datenbanken ab 1970 gesucht worden ist. Weiterhin ist die Suche durch die Auswahl von Autoren, die unter anderem als Referenz in dem Review der Cochrane Collaboration erwähnt worden, optimiert worden.

2.2. Ergebnis

Seit ca. 60 Jahren wird erforscht, welche prognostischen Parameter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzen (vgl. Kelly P, 2004). In diesem Abschnitt der Dissertation werden diese prognostischen Parameter unter besonderer Berücksichtigung der Rolle der Resektion bewertet, die in den vorhandenen Studien aufgeführt worden sind. Damit die Validität und somit auch die Aussagekraft der einzelnen Studien bewertet werden können, sind diese mit Hilfe der Kriterien der evidenzbasierten Medizin betrachtet worden.

2.2.1. Prognostischer Parameter: Resektion

In diesem Kapitel wird die Literatur zu der Rolle der vollständigen Resektion aufgearbeitet. Dazu wird einerseits auf die Definition der vollständigen Resektion bei den einzelnen Autoren eingegangen *(siehe 2.2.1.1.)*. Daraufhin werden die vollständige Resektion als prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben anhand der vorhandenen Literatur betrachtet *(siehe 2.2.1.2.)*.

2.2.1.1. Definition: Vollständige Resektion

Ein schwerwiegendes Problem, das sich bei der Literaturrecherche ergeben hat, liegt in der unterschiedlichen Definition des Begriffes der vollständigen Resektion der einzelnen Autoren. So wird in der Studie von Stummer W et al. aus dem Jahr 2000 die vollständige Resektion dadurch festgelegt, dass der operierende Chirurg der Meinung ist, die Tumormasse durch die Abtragung des fluoreszierenden Gewebes komplett entfernt zu haben. In der Studie von Lacroix M et al. von 2001 wird die vollständige Resektion dadurch definiert, dass 98% oder mehr der Tumormasse entfernt worden ist. Zur Darstellung der Tumormasse ist ein MRT als bildgebende Diagnostik eingesetzt worden.

Andere Autoren (vgl. Albert FK et al., 1994; Ammirati M et al., 1987; Kiwit CJW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Pierga JY et al., 1999; Simpsons JR et al., 1993; Vecht CJ et al., 1990; Vuorinen V et al., 2003; Wissoff JH et al., 1998,) belegen die vollständige Resektion durch prä- und postoperative CT- und MRT-Bilder, wobei auch hier keine einheitliche Vorgehensweise zu erkennen ist. Manche Patienten wurden innerhalb der Tage eins bis fünf nach dem Eingriff (vgl. Vuorinen V et al., 2003) oder in den ersten zwei Wochen nach der Operation (vgl. Ammirati M et al., 1987) untersucht. In anderen Studien ist der Zeitraum der postoperativen CT oder MRT nicht angegeben (vgl. Albert FK et al., 1994; Kiwit CJW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Pierga JY et al., 1999; Simpsons JR et al., 1993; Vecht CJ et al., 1990; Wissoff JH et al., 1998, van den Bent MJ et al., 2005), obwohl Forsting M et al. von 1993 gezeigt haben, dass die postoperative Bildgebung innerhalb von fünf Tagen so aussagekräftig ist, dass eine Prognose für den Patienten schon zu diesem frühen Zeitpunkt gestellt werden kann.

In vielen Studien wird auf die Definition der vollständigen Resektion nicht eingegangen (vgl. Bricolo A et al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Hall WA, 1998; Kreth FW et al.; 1993; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Obesweger A et al., 1995; Walker MD et al., 1978; Wong ET et al., 1999; Yoshida J et al., 1994). Aus diesem Grund sind die aufgeführten Studien nicht nachvollziehbar und damit auch nicht valide, um die Frage der Resektion bei der Therapie der malignen Gliome zu klären.

Bei den eben erläuterten Ansätzen zur Definition der vollständigen Resektion wird zudem in den Studien außer Acht gelassen, dass aufgrund der Histologie des Glioblastoms multiforme keine vollständige Resektion bei der Operation erreicht werden kann, da der Tumor diffus und infiltrierend wächst (vgl. Kelly P, 2004). Daraus resultiert eine hohe Rezidivrate und eine geringe Gesamtüberlebenszeit mit circa einem Jahr im Median *(siehe 1.1.2. und 1.2.)*.

Die Bildgebung durch MRT und CT zur Tumorgrenzenbestimmung wurde in den letzten Jahrzehnten optimiert (vgl. Albert FK et al., 1994; Simpsons JR, 1993), wodurch schon während der Operation das Ausmaß der Resektion besser bestimmt und kontrolliert werden kann. Hierbei stellt die Bildgebung durch das MRT den Goldstandard dar (vgl. Simpsons JR et al.,1993). Trotz der immer weiter entwickelten Operationstechniken *(siehe 1.2.1.)* und der Innovationen in der bildgebenden Diagnostik ist es fraglich, ob eine 100%ige Resektion der malignen Gliome erreicht werden kann.

2.2.1.2. Ergebnis der Literaturaufbereitung

Ein Problem, das sich bei der Literaturaufbereitung ergeben hat, besteht darin, dass die Bewertungskriterien der EBM nicht immer vollständig angewandt werden können. Einerseits sind viele Studien vor der Definition der evidenzbasierten Medizin entstanden und andererseits haben die Autoren nicht unbedingt Wert auf eine systematische Aufarbeitung der Patientendaten nach Ausschlusskriterien gelegt. Fast alle Studien bestehen aus retrospektiven und unselektiven Patientendatensammlungen, bei denen nach prognostischen Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit gesucht worden ist. Dadurch wird häufig nur maximal die EBM-Bewertungsstufe III für der Fragestellung dieser Dissertation erreicht, wodurch die Validität und damit Aussagekraft dieser Studien eingeschränkt ist *(siehe Tabelle 3* und *Tabelle 4)*.

In der Studie von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003, die eine EBM-Stufe von Ib besitzt, ist nachgewiesen worden, dass die vollständige Resektion im Vergleich zur Biopsie die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Die Hazard-Ratio beträgt für die Biopsie im Vergleich zu der Resektion 2,8. 30 Studienteilnehmer, die älter als 65 Jahre sind und einen Karnofsky-Performance-Score von mehr als 60% *(siehe Tabelle 5)* besitzen, sind nach Randomisierung entweder biopsiert oder offen operiert worden.

Auch Simpsons JR et al. aus dem Jahr 1993 und Devaux BC et al. von 1993 weisen in ihren Studien nach, dass sich vollständige Resektion positiv auf die mediane Gesamtüberlebenszeit von 11,4 Monaten beziehungweise von 50,6 Wochen auswirkt im Vergleich zu den Patienten, die einer Biopsie unterzogen worden sind. Hierbei liegt die mediane Überlebenszeit bei 6,6 Monate beziehungsweise 33 Wochen.

Dieses Ergebnis wird sowohl von Kiwit JCW et al. als auch von Pierga JY et al. in ihren Studien aus den Jahren 1996 und 1999 unterstützt, in denen die mediane Überlebenszeit Patienten mit vollständiger Resektion 45 Wochen beziehungsweise bei 292 Tagen beträgt. Die Studienteilnehmer, die biopsiert worden sind, besitzen dagegen eine mediane Überlebenszeit von 24 Woche beziehungsweise 184 Tagen. Auch Wissoff JH et al. zeigt in seiner Studie von 1998, dass die progressionsfreie 1-Jahres-Überlebensrate bei 26% für die Patientengruppe mit vollständiger Resektion liegt. Dagegen leben von den biopsierten Studienteilnehmern progressionsfrei noch 4% nach einem Jahr *(siehe Tabelle 3)*.

In den Studien von Ammirati M et al. aus dem Jahr 1987 und Bricolo A et al. von 1990 wird die vollständige mit der unvollständigen Resektion verglichen. Diese haben wie auch Vecht CJ et. al. aus dem Jahr 1990 und Lacroix M et al. von 2001 sowie Albert FK et al. aus dem Jahr 1994 gezeigt, dass ein Benefit für die vollständige Resektion bezüglich des Gesamtüberleben im Vergleich zu der unvollständigen Resektion besteht. Die mediane Überlebenszeit steigt in diesen Studien um ca. 47 Wochen (vgl. Ammirati M et al., 1987) beziehungsweise um 5,5 Monate (vgl. Lacroix M et al., 2001) für die Patientengruppe mit vollständiger Resektion.

Bricolo A et al. haben in ihrer Studie von 1990 gezeigt, dass die 1-Jahres-Überlebensrate von 24% auf 60% für die Gruppe mit vollständiger Resektion steigt. In der Studie von Albert FK et al. aus dem Jahr 1994 besitzen Patienten, die ein Resttumorgewebe nach der Operation aufgewiesen haben, ein 6,6fach erhöhtes Risiko zu versterben *(siehe Tabelle 3)*.

Obesweger A et al. aus dem Jahr 1995 und Stummer W et al. von 2000 haben wie auch Forsting M et al. aus dem Jahr 1993 haben in ihren Studien ausschließlich Patienten mit Glioblastoma multiforme durchgeführt und sind ebenfalls zu dem Ergebnis gekommen, dass die vollständige Resektion das Gesamtüberleben der Patienten positiv beeinflusst. Dies wird durch einen p-Wert von 0,003 beziehungsweise von 0,0045 belegt (vgl. Obesweger A et al., 1995; Stummer W et al., 2000). Forsting M et al. aus dem Jahr 1993 haben nachgewiesen, dass durch die vollständige Resektion verglichen mit der unvollständigen Resektion die Progressionsrate signifikant von 75% auf 36% gesenkt wird *(siehe Tabelle 3)*.

Van den Bent MJ et al. haben ebenfalls in ihrer Studie von 2005 gezeigt, dass Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme von einer vollständigen Resektion mit einer medianen Überlebenszeit von 18,3 Monate profitieren. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Teilresektion durchgeführt worden ist, liegt die mediane Überlebenszeit bei 13,5 Monaten. Auch Yoshida J et al. kommen in ihrer Studie aus dem Jahr 1994 zu dem Ergebnis, dass die Gesamtüberlebenszeit durch die vollständige Resektion steigt *(siehe Tabelle 3)*.

Kritisch zu bewerten bei den eben aufgeführten Studien ist, dass diese Studien eine geringe Aussagekraft aufgrund einer EBM- Stufe von III besitzen. Zudem sind nicht in allen Studien ausschließlich Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme betrachtet worden (vgl. Ammirati M et al., 1987; Bricolo A et al., 1990; Vecht CJ et. al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Albert FK et al., 1994; Yoshida J et al., 1994; Kiwit JCW et al., 1996; Wissoff JH et al., 1998; Pierga JY et al., 1999; Vuorinen V et al., 2003), so dass die Ergebnisse aufgrund von anderen Histologien (zum Beispiel anaplastisches Astrozytom oder Tumor WHO-Grad III) nicht zu generellen Aussagen bezüglich des Nutzen für Personen mit Glioblastoma multiforme herangezogen werden können.

In der Studie der Glioma Meta-analysts Trialists (GMT) Group aus dem Jahr 2001 mit einer Patientenanzahl 2606 ist nachgewiesen worden, dass sich durch die vollständige Resektion weder die 1-Jahres- noch die 2-Jahres-Überlebensrate signifikant unterscheidet im Vergleich zu einer Partialresektion. Kowalczuk A et al. kommen in ihrer Studie von 1997 zu dem Ergebnis, dass die vollständige Resektion die Gesamtüberlebenszeit vermindert. So liegt die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit vollständiger Resektion bei 27 Monaten. Die Studienteilnehmer, die nicht einer vollständigen Resektion unterzogen worden sind, leben dagegen im Median 33 Monate *(siehe Tabelle 4)*.

Auch Couldwell WT et al. legen durch ihre Studie aus dem Jahr 1996 dar, dass die Resektionsart keine prognostische Relevanz besitzt. Dagegen ist die Histologie der wichtigste prognostischer Faktor. Patienten mit der Diagnose anaplastisches Astrozytom besitzen eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten und mit der Diagnose Glioblastoma multiforme von 17,4 Monaten.

In der Studie von Quigley MR et Maroon JC aus dem Jahr 1991 ist nachgewiesen worden, dass die vollständige Resektion keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Dagegen sind Alter, Histologie und Karnofsky-Performance-Score prognostisch relevante Faktoren. Athanassiou H et al. haben 2005 festgestellt, dass nicht die Resektionsart, sondern die Chemotherapie als adjuvante Therapie die Prognose positiv beeinflusst *(siehe Tabelle 4)*.

Kreth FW et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 1993 gezeigt, dass die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit vollständiger Resektion bei 39,2 Wochen liegt. Studienteilnehmer, die biopsiert worden sind, leben im Median 32 Wochen. Auch wenn eine Differenz in der medianen Überlebenszeit vorliegt, ist der Unterschied nicht signifkant, so dass kein Benefit durch die vollständige Resektion nachgewiesen worden ist *(siehe Tabelle 4)*.

Die eben aufgeführten Studien besitzen wie die Studien, die einen Vorteil für die vollständige Resektion beweisen, eine EBM-Stufe von III und sind deswegen nicht repräsentativ, um einen generellen Nachteil für die vollständige Resektion zu belegen.

Tabelle 3: Übersicht der Studien, die den Vorteil der vollständigen Resektion zur Teilresektion beziehungsweise zur Biopsie belegen

Autor	Patienten (n)	Ergebnis	EBM-Stufe
Vuorinen V et al., 2003	30 (GBM 18; AA 12)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 105 vs 72 Tage)	***Ib***
Ammirati M et al., 1987	31 (GBM 21; AA 10)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 90 vs 43 Wochen; p < 0,001) und verbessert KPS (p = 0,002)	***III***
Bricolo A et al., 1990	107 (GBM 86; AA 21)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (1-Jahres-Überlebensrate 60% vs 24%) und verbessert KPS	***III***
Vecht CJ et. al., 1990	143 (GBM 177; AA 66)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 4 vs 3 Monate)	***III***
Simpsons JR et al., 1993	665 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 11,4 vs 6,6 Monate)	***III***
Forsting M et al. , 1993	68 (GBM)	Reduzierung der Progressionsrate	***III***
Devaux BC et al., 1993	263 (WHO-Grad IV 187; WHO-Grad 76)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 50,6 vs 33 Wochen)	***III***
Yoshida J et al., 1994	175 (GBM 110; AA 65)	Vollständige Resektion erhöht Überleben	***III***
Albert FK et al., 1994	91 (GBM 60; AA 31)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (6,6fach höheres Risiko zu sterben bei postoperativen Resttumor)	***III***
Obesweger A et al., 1995	151 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (p = 0,003)	***III***
Kiwit JCW et al. , 1996	274 (WHO-Grad IV 198; WHO-Grad 76)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 292 vs 184 Tage)	***III***
Wissoff JH et al., 1998	131 (GBM 56; AA 65)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Progressionsfreies Überleben über 5 Jahre 26% vs 4%)	***III***
Pierga JY et al., 1999	30 (GBM 18; AA 1)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 27 vs 15,4 Wochen)	***III***
Stummer W et al., 2000	52 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben	***III***

Autor	Patienten (n)	Ergebnis	EBM-Stufe
		(p = 0,045)	
Lacroix M et al., 2001	416 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (13 vs 8,8 Monate; p < 0,0001)	***III***
Van den Bent MJ et al., 2005	573 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben (Median 18,3 vs 13,5 Monate)	***III***

Tabelle 4: Übersicht der Studien, die keinen Vorteil der vollständigen Resektion zur Teilresektion beziehungsweise zur Biopsie belegen

Autor	Patienten (n)	Ergebnis	EBM-Stufe
Quigley MR et Maroon JC, 1991	5691 (GBM 4837; andere 854)	Vollständige Resektion ist kein signifikanter Faktor für Überleben, dafür aber Alter, Histologie und KPS	***III***
Kreth FW et al., 1993	115 (GBM)	Resektion erhöht Überleben nicht signifikant (39,5 vs 32 Wochen)	***III***
Couldwell WT et al., 1996	32 (GBM 20; AA 12)	Vollständige Resektion erhöht Überleben nicht signifikant, Histologie ist der einzige prognostischer Faktor (Median AA 24 vs GBM 17,4 Monate)	***III***
Kowalczuk A et al., 1997	75 (GBM 52; AA 23)	Vollständige Resektion vermindert Überleben (27 vs 33 Monate)	***III***
Glioma Meta-analysts Trialists (GMT) Group, 2001	2606 (GBM 1700; AA 706)	Vollständige Resektion erhöht Überleben nicht signifikant (1- und 2-Jahresüberlebensrate)	***III***
Athanassiou H et al., 2005	130 (GBM)	Vollständige Resektion erhöht Überleben nicht signifikant, Chemotherapie ist der wichtigste prognostische Faktor	***III***

Von der Cochrane Collaboration ist in dem Review aus dem Jahr 2005: *„Biopsy versus resection for malignant glioma"*das kontrovers diskutierte Thema über Nutzen der vollständigen Resektion untersucht worden. Dabei ist festgestellt worden, dass die vorhandenen Studien außer der Studie von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003 aufgrund schlechter Auswahlkriterien bei der Datenerhebung als nicht systematisch gelten und deswegen die Vergleichbarkeit der Gruppen, die sich entweder der Biopsie oder der Resektion unterzogen haben, nicht gegeben ist.

Problematisch ist jedoch auch bei Vuorinen V et al. von 2003, dass die Studie mit einer relativ kleinen Patientenanzahl von 30 Personen erhoben worden ist. Zudem sind die Patienten älter als 65 Jahre, wodurch das Ergebnis der Studie nicht aussagekräftig genug ist, um den generellen Vorteil der Resektion gegenüber der Biopsie zu belegen. Somit kommt die Cochrane Collaboration zu dem Schluss, dass weitere randomisierte klinische Studien mit weitaus größeren Patientenzahlen folgen müssen, um eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die vollständige Resektion und damit ihren allgemeinen Nutzen zu belegen.

2.2.2. Andere prognostische Parameter

Neben der Resektionsart existieren noch andere prognostisch relevante Parameter, die in der Literatur bezüglich des Gesamtüberlebens bewertet werden. Dazu zählen der Karnofsky-Performance-Score, das Alter, die Histologie bei Diagnosestellung, die Tumorgröße und Tumorlokalisation und die adjuvanten Therapieformen. Diese Faktoren werden mit ihrer prognostischen Relevanz kurz dargestellt*(siehe 2.2.2.1. bis 2.2.2.5.)*.

2.2.2.1. Prognostischer Parameter: Karnofsky-Performance-Score (KPS)

Der Allgemeinzustand der Patienten wird in der Neurologie und Neurochirurgie mit dem Karnofsky–Performance-Score (KPS) angegeben. Der KPS hat einen Umfang von 0% bis 100%. Bei 100% beispielsweise hat der Patient keine Beschwerden und wirkt gesund und bei einem KPS-Wert von 0 % ist der Patient verstorben.

In *Tabelle 5* ist eine Einteilung und Definition des Karnofsky–Performance-Score aufgeführt, so dass das Ergebnis durch die Literaturaufbereitung zu diesem Parameter nachvollziehbar wird.

Tabelle 5: Einteilung des Karnofsky-Performance-Score (KPS) :

Definition nach der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Einteilung	Definition
100%	Der Patient fühlt sich normal und hat keine Beschwerden. Es existiert kein Krankheitsnachweis.
90%	Es sind geringe Krankheitssymptome vorhanden: Der Patient kann an normalen Aktivitäten teilnehmen.
80%	Es sind einige Krankheitssymptome vorhanden: Der Patient kann an normalen Aktivitäten mit Anstrengung teilnehmen.
70%	Der Patient kann sich selbst versorgen, kann jedoch nicht mehr an normalen Aktivitäten teilnehmen und ist nicht mehr arbeitsfähig.
60%	Der Patient benötigt gelegentlich Hilfe, kann jedoch die meisten Tätigkeiten ohne fremde Hilfe bewältigen.
50%	Der Patient benötigt erhebliche Hilfe und häufig medizinische Betreuung.
40%	Der Patient kann nicht mehr an normalen Aktivitäten teilnehmen und benötigt spezielle Betreuung und Hilfe.
30%	Eine Krankenhauseinweisung ist indiziert, obwohl der Tod des Patienten nicht unmittelbar bevorsteht.
20%	Eine Krankenhauseinweisung ist notwendig, da der Patient professionelle Hilfe benötigt.
10%	Der Patient wird aufgrund der rapiden Krankheitsprogression sterben.
0%	Der Patient ist tot.

Bei der Auswertung des KPS als prognostischen Parameter zeigt die Literaturrecherche, dass die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit hohen KPS gegenüber Patienten mit niedrigen KPS gesteigert ist (vgl. Ammirati M et al., 1987; Athanassiou H et al., 2005; Bricolo A et al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Forsting M et al., 1993; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Lacroix M et al., 2001; Obesweger A et al., 1995; Pierga JY et al., 1999; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Simpsons JR et al., 1993; Vecht CJ et al., 1990). Bei Patienten mit einem KPS-Wert von 90% bis 100% beträgt die Gesamtüberlebenszeit im Median 33 Wochen, bei 50% bis 80% 25 Wochen und bei einem KPS von unter 50% nur noch 13 Wochen (vgl. Walker MD et al, 1978). In der Studie von Halperin EC et al. aus dem Jahr 1996 ist eine Hazard-Ratio für das Überleben von 1,342 für Patienten mit einem KPS über 90% im Vergleich zu jenen, die unter 90% liegen, angegeben.

2.2.2.2. Prognostischer Parameter: Alter

Das Alter des Patienten bei Diagnosestellung stellt einen Faktor für die Gesamtprognose dar, wobei die Autoren zu geringen Differenzen bei der Festlegung der Altersgrenze kommen (vgl. Albert FK et al., 1994; Athanassiou H et al., 2005; Devaux BC et al., 1993; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Halperin EC et al., 1996; Lacroix M et al., 2001; Obesweger A et al., 1995; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Simpsons JR et al., 1993; Stummer W et al., 2000; Vecht CJ et al., 1990; Walker MD et al., 1978). So hat zum Beispiel Simpsons JR et al. im Jahr 1993 die prognostische Altersgrenze auf unter 40 Jahre festgelegt. Dagegen haben Athanassiou H et al. in ihrer Studie von 2005 aufgezeigt, dass Patienten mit 50 Jahren und jünger eine höhere Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard-Ratio von 1,86 im Vergleich zu Leuten, die über 50 Jahre alt sind, besitzen.

Ein Problem, das sich bei der Auswertung des Alters auf die Gesamtüberlebnszeit ergeben hat, besteht darin, dass Patienten, die aufgrund ihres Alters einen schlechteren Allgemeinzustand aufweisen, häufiger biopsiert und nicht vollständig reseziert werden. Aus diesem Grund sind viele Autoren zu der Erkenntnis gekommen, dass das Alter die Gesamtüberlebenszeit positiv beeinflusst (vgl. Ammirati M et al., 1987; Devaux BC et al., 1993; Kiwit CJW, 1996; Obesweger A et al., 1995; Simpsons JR et al., 1993; Vecht CJ et al., 1990). Dabei ist die eben beschriebene Problematik, dass ältere Patienten mit niedrigen KPS-Werten weitaus häufiger biopsiert werden als junge und gesunde Patienten, nicht berücksichtigt worden.

Nur Walker MD et al. haben in ihrer Studie aus dem Jaher 1978 nachgewiesen, dass sowohl der KPS als auch das Alter die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Gleichzeitig ist herausgearbeitet worden, dass die vollständige Resektion als nicht relevant gelten kann, sondern dass sowohl eine unvollständige Resektion als auch die Biopsie jeweils eine bessere Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben als die vollständige Resektion aufweisen.

2.2.2.3. Prognostischer Parameter: Histologie

In vielen Studien sind sowohl Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme als auch Patienten mit anaplastischen Astrozytomen oder auch anderen histologischen Diagnosen einbezogen worden, wodurch nachgewiesen ist, dass der Parameter Histologie *(siehe Tabelle 1)* Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (vgl. Ammirati M et al., 1987; Couldwell WT et al., 1996; Devaux BC et al., 1993; Halperin EC et al., 1996; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Vecht CJ et al., 1990; Wissoff JH et al., 1998; Wong ET et al., 1999; Yoshida J et al., 1994).

So weisen Patienten mit der Diagnose anaplastisches Astrozytom eine Gesamtüberlebenszeit von 47 Wochen im Median auf. Dagegen leben Patienten nach Diagnosestellung des Glioblastoma multiforme im Median nur 25 Wochen (vgl. Wong ET et al., 1999). Die Hazard-Ratio liegt bei ca. 1,8 für die Diagnose des anaplastischen Astrozytoms im Vergleich zum Glioblastoma multiforme (vgl. Halperin EC et al., 1996; Wissoff JH et al., 1998).

2.2.2.4. Prognostischer Faktor: Tumorgröße und Tumorlokalisation

Inwieweit die Tumorgröße einen prognostischen Parameter bei Bestimmung der Gesamtüberlebenszeit darstellt, ist nicht geklärt. Einige Studien haben gezeigt, dass die Tumorgröße nicht mit der Gesamtüberlebenszeit korreliert (vgl. Kreth FW et al., 1993; Pierga JY et al., 1999; Simpsons JR et al., 1993; Wissoff JH et al., 1998). Da aber nur eine geringe Studienanzahl diesen Parameter berücksichtigt hat, ist das Ergebnis nicht valide genug, um eine generelle Aussage zur Prognose der Gesamtüberlebenszeit in Bezug auf die Tumorgröße zu treffen. Keles GE et al. haben in ihrer Studie von 1999 gezeigt, dass das Volumen des Resttumors einen Einfluss sowohl auf die Progressionszeit als auch auf die Überlebenszeit besitzt.

Dass oberflächlich beziehungsweise supratentoriell gelegene Tumoren eine bessere Prognose aufweisen, ist aufgrund einiger Studien belegt (vgl. Devaux BC et al., 1993; Kiwit JCW et al., 1996). Wissoff JH et al. sind 1998 dagegen zu dem Ergebnis gekommen, dass die oberflächliche im Vergleich zur tiefsitzenden Lokalisation keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Zu diesen Studienergebnissen existiert jedoch weder eine Angabe zur Hazard-Ratio noch zum relativen Risiko.

In den meisten Studien ist nicht auf die Beziehung der Tumorlokalisation zum Sprachgebiet eingegangen worden. Das Problem, das aus dieser Tatsache resultiert, besteht darin, dass bei einer Nähe zum Sprachgebiet oder sogar bei seiner Infiltration nicht so radikal operiert wird, wie es möglich wäre, um die Sprachbildung des Patienten zu erhalten (*siehe 1.2.1.)*. Obwohl aufgrund dieser Rücksichtnahme Therapieentscheidungen getroffen werden, ist dieses nicht in den Studien dezidiert behandelt worden. Ein weiteres Problem liegt darin, dass die malignen Gliome links, rechts oder auch beidseitig lokalisiert sein können, was jedoch keine Berücksichtigung gefunden hat. In einigen Studien ist zwar angegeben worden, wie viel Prozent der Gliome in der linken oder rechten Hemisphäre liegen, aber diese Angabe wurde dann in der Auswertung nicht beachtet (vgl. Ammirati M et al., 1987; Halperin EC et al., 1996; Walker MD et al., 1978).

Das Ergebnis der Studie von Simpsons JR et al. aus dem Jahr 1993, bei der ausschließlich Patienten mit supratentoriellen Gliomen aufgenommen worden sind, hat gezeigt, dass sich die Lokalisation bei supratentoriellen malignen Gliomen auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt. Patienten mit frontalen Tumoren besitzen im Median eine Gesamtüberlebenszeit von 11,4 Monaten. Dagegen überleben Patienten mit parietaler und temporaler Lokalisation 9,1 Monate bzw. 9,4 Monate im Median.

2.2.2.5. Prognostischer Parameter: Geschlecht

Ob das Geschlecht bei der Prognose der Gesamtüberlebenszeit zu beachten ist, untersucht die Studie von Wissoff JH et al. aus dem Jahr 1998, die zu dem Ergebnis kommen, dass Frauen gegenüber Männern mit einer Hazard-Ratio von 1,75 eine bessere Prognose in Bezug auf die Überlebenszeit besitzen. Dagegen haben Kowalczuk A et al. 1997 in ihrer Studie festgestellt, dass dieser Aspekt keinen Einfluss besitzt, ohne dass dieses Ergebnis mit einer Hazard Ratio oder dem relativen Risiko belegt worden ist. In anderen Studien ist das Geschlecht als eventuell prognostisch relevanter Parameter außer Acht gelassen worden, so dass diese Studienergebnisse keine generellen Schlüsse zulassen.

2.2.2.6. Prognostischer Parameter: Adjuvante Therapie

Es ist belegt, dass die adjuvanten Therapieformen bei Patienten mit malignen Gliomen die Gesamtüberlebenszeit verlängern. Dennoch haben Kritiker der radikalen Operation Studien vorgelegt, in denen ausschließlich die adjuvanten Therapieoptionen die Gesamtüberlebenszeit verlängern (vgl. Athanassiou H et al., 2005; Couldwell WT et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Ostertag CB et Warnke PC, 1999; Walker MD et al., 1978). Daher werfen diese Autoren die Frage auf, ob nicht eine Biopsie zur Diagnosesicherung reiche, weil das Glioblastoma multiforme aufgrund seines embryonalen Charakters diffus und infiltrierend wächst, weshalb eine 100%ige Entfernung des Tumorgewebes nicht möglich sei. Danach wären die Chemo- und Radiotherapie oder deren Kombination nicht mehr nur adjuvant, sondern würden als alleinige Therapieformen die Gesamtprognose der Überlebenszeit positiv beeinflussen. Dennoch ist die zytoreduktive Resektion auch bei Kritikern unumstritten, wenn auf diese Weise die neurologischen Ausfälle verringert und die Symptomatik des Hirndruckes vermieden werden können. Die Voraussetzung für die Operation besteht darin, dass keine neuen neurologischen Schäden hervorgerufen werden.

Für die Radiotherapie als adjuvante Therapieform ist schon lange nachgewiesen, dass die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zum Verzicht auf eine Radiotherapie verlängert wird (vgl. Devaux BC et al., 1993; Barker FG et al., 1996; Albert FK et al., 1994; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Obesweger A et al., 1995; Pierga JY et al., 1999; Vecht CJ et al., 1990; Vuorinen V et al., 2003; Walker MD et al., 1978). Die Patienten überleben mit beziehungsweise ohne Radiotherapie 36 oder 14 Wochen im Median nach Walker MD et al. Auch Albert FK et al. kommebn zu dem selben Ergebnis und haben in ihrer Studie eine Hazard-Ratio von 0,258 für die Radiotherapie angegeben. Gerade eine möglichst radikale Operation mit maximal möglicher Tumorresektion beeinflusst die Prognose nach Obesweger A et al. mit positiv, da die Strahlendosis bei geringem Resttumorgewebe niedrig und fokussiert gegebenen werden kann, so dass die Nebenwirkungen der Bestrahlung möglichst gering ausfallen (vgl. Kowalczuk A et al., 1997).

Die adjuvante Chemotherapie verlängert nach einigen Studien die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit malignen Gliomen (vgl. Couldwell WT et al., 1996; Huncharek M et Maroon J, 1998; Obesweger A et al., 1995; Walker MD et al., 1978; Yoshida J et al., 1994). Einige der eben genannten Autoren haben festgestellt, dass die Chemotherapie allein die Prognose unabhängig von dem Ausmaß der Resektion verbessert (vgl. Couldwell WT et al., 1996). Auch Walker MD et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass eine vollständige Resektion keinen Einfluss auf die Prognose besitzt, dass aber eine chemotherapeutische Behandlung mit der Alkylanzie 1,3-bis(2-Chlorethyl)-1-Nitroseharnstoff (BCNU) die Lebenszeit von 14 auf 18,5 Wochen im Median verlängert. Nach neuesten medizinischem Stand ist das Chemotherapeutikum Temozolimid (TZM) eine viel versprechende Substanz, die eine Gesamtüberlebenszeit um mehr als 5 Monate verlängern kann (vgl. Athanassiou H et al., 2005; Stupp R et al., 2005). Mittlerweile sind die Chemotherapieprotokolle mit relativ wenig Nebenwirkungen behaftet, so dass man nach heutigen Erkenntnissen der Chemotherapie einen besonderen positiven Effekt zuordnen kann. Auch bei der Waferimplantation während der Operation sind die systemischen Nebenwirkungen sehr gering (vgl. Westphal et al., 2006), so dass diese Methode ebenfalls als vielversprechend gilt.

Bei der Kombination von Radio- und Chemotherapie ist festgestellt worden, dass im Vergleich zur separaten Radiotherapie die Kombination dieser beiden Therapieformen die Gesamtüberlebenszeit verlängert im Vergleich zu einer isolierten Radiotherapie (vgl. Afra D et al., 1983; Athanassiou H et al., 2005; E.O.R.T.C.Brain Tumor Group, 1981; Glioma Meta-Analysts Trialists (GMT) Group, 2002; Green SB et al., 1980; Hildebrand J, 1994; Medical Research Council Brain Tumour Working Party, 2001; Solero CL, 1979; Stupp R et al., 2005; Trojanowski T et al., 1988; Walker MD et al., 1978 und 1980 Weir B et al., 1976).

Auch die Cochrane Collaboration hat zu diesem Thema einen systematischen Review: *„Chemotherapy for High-Grade Glioma“* im Jahr 2005 verfasst. Dabei wird als Ergebnis dargelegt, dass aus der Kombination von adjuvanter Chemo- und Radiotherapie eine mediane Lebenszeitverlängerung um 2 Monate resultiert und die 1-Jahres-Überlebensrate von 40% um 6%-Punkte auf 46% anhebt. Im Vergleich zu einer Radiotherapie beträgt die Hazard-Ratio bei der Kombinationstherapie 0,85, das heißt, dass durch die kombinierte Chemo- und Radiotherapie das relative Risiko zu sterben um 15% abnimmt. Nach dem Review der Cochrane Collaboration existiert für alle gestesten Subgruppen ungeachtet des Alters und Geschlechts, der Histologie und des Allgemeinzustandes ein Benefit bei dem Einsatz der Kombinationstherapie aus Chemo- und Radiotherapie im Vergleich zur Bestrahlung als einzige adjuvante Therapieoption.

3. DATENAUSWERTUNG

In diesem Teil der Dissertation wird zunächst die Methodik vorgestellt, mit deren Hilfe die Daten der Studie ausgewertet worden sind *(siehe 3.1.)*. Dazu werden die ethischen Voraussetzungen und die Einschluss- und Ausschlusskriterien vorgestellt, die der Erhebung der Studiendaten zu Grunde liegen *(siehe 3.1.1. und 3.1.2.)*. In *Abschnitt 3.1.3.* werden dann die Methoden der Datenauswertung erläutert. Dabei wird das Studiendesign dargestellt *(siehe 3.1.3.1.)*. Zu den Auswertungsverfahren zählen die Cox-Regression sowie die Kaplan-Meier-Überlebenskruve, der p-Wert und die mediane Überlebenszeit *(siehe 3.1.3.2.)*, die in dieser Dissertation Anwendung gefunden haben.

Im *Abschnitt 3.2.* werden die anhand der Literatur aufgearbeiteten Ergebnisse überprüft *(siehe 2.2.)*. Dazu wird anfangs die Definition der vollständigen Resektion dargestellt, die dieser Studie zu Grunde liegt *(siehe 3.2.1)*. Daraufhin wird ein besonderes Augenmerk auf die Rolle der vollständigen Resektion und auf deren Probleme gelegt, die sich bei der Datenauswertung ergeben haben *(siehe 3.2.2.)*. Abschließend werden die anderen möglichen Einflussfaktoren ausgewertet, die in der Literaturaufbereitung behandelt worden sind *(siehe 3.2.3.)*.

3.1. Methodik

Die Grundlage der Datenauswertung, die in diesem Kapitel ausführlich behandelt wird, bildet eine von der medac Gesellschaft für klinische Spezialapräparate mbH initiierte, prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppel–blind gestaltete, nationale, multizentrische Phase–III–Studie mit einer Gesamtzahl von 322 Patienten, die in dem Zeitraum von Oktober 1999 bis Juli 2004 durchgeführt worden ist.

Dazu werden in diesem Teil der Dissertation sowohl die ethischen Grundlagen als auch die Kriterien der Datenerhebung *(siehe 3.1.1. und 3.1.2.)* aufgeführt. Weiterhin werden die Methoden dargestellt, die zur systematischen Auswertung der Daten angewandt worden sind *(siehe 3.1.3.)*. Die Datenauswertung ist mit dem statistischen Auswertungsprogramm **Statistical Package in the Social Sciences (SPSS)** erfolgt.

3.1.1. Ethische Grundlagen der Datenerhebung

Die Studie ist in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien nach der Deklaration von Helsinki (Somerset West, South Africa, 1996) sowie den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) durchgeführt worden. Vor Beginn der Studie sind die Verantwortlichen darauf hingewiesen worden, dass zu jedem Zeitpunkt eine Überprüfung der Ergebnisse und Patientenakten möglich sein muss. Alle Patientendaten sind nach dem Datenschutzgesetz vertraulich behandelt worden.

Das Protokoll dieser Studie ist von einem entsprechend konstituierten, unabhängigen Ethikkommitee (IEC: Independent Ethics Commitee) der Ludwig-Maximilians-Universität München vor Beginn geprüft und anerkannt worden. Die Studie ist nach Zustimmung der IEC im November 1998 gestartet worden.

Vor der Randomisierung ist jeder Patient über den Charakter, die Absicht und Prozedur, voraussichtliche Dauer sowie mögliche Vorteile und Risiken der Studie aufgeklärt worden. Als Grundlage ist dazu eine Patienteninformation entworfen worden, die von der IEC vorher ebenfalls genehmigt worden ist.

Die Patienten sind darüber informiert worden, dass ihre Anonymität gewahrt bleibt und dass die Identität des Patienten den Mitarbeiter des Sponsors (medac GmbH) außer zur Überwachung des Studienverlaufs und zur Abschlussprüfung nicht mitgeteilt wird. Jedem Patienten ist die Möglichkeit gegeben worden, Fragen zu stellen, und er ist darüber aufgeklärt worden, jederzeit die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie mit oder ohne Begründung zu widerrufen. Vor Eintritt in die Studie haben die Patienten eine von der IEC bewilligten Einverständniserklärung unterzeichnet, die die eben aufgeführten Punkte enthalten hat.

3.1.2. Kriterien der Datenerhebung

In diesem Abschnitt werden sowohl die Einschluss- als auch die Ausschlusskriterien aufgeführt, die der prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppel–blind gestalteten, nationalen, multizentrischen Phase–III–Studie zu Grunde liegen *(siehe 3.1.2.2.1. und 3.1.2.2.)*.

3.1.2.1. Einschlusskriterien

Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, haben folgende Voraussetzungen erfüllt:

1. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, die in der MRT den radiologischen Verdacht eines unilokulären, malignen Glioms, das ring- oder girlandenförmig ausgeprägt ist, aufweisen. Zudem hat die MRT bei diesen Patienten Kontrastmittel-anreichernde Tumorstrukturen gezeigt, die im Kernbereich eine reduzierte MRT–Intensität aufgrund der zentralen Tumornekrose besitzen. Weiterhin wird das Fehlen eines weiteren Kontrastmittel-anreichernden Areals in der MRT als Einschlusskriterium vorausgesetzt, um ein zweites malignes Gliom oder Metastasen ausschließen zu können.

2. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, bei denen die Intention der vollständigen, chirurgischen Tumorresektion aufgrund der Tumorlokalisation gewährleistet ist. Diese Voraussetzung ist mittels der Kontrastmittel–anreichernden Tumorareale in der MRT bestimmt worden.

3. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, bei denen erstmals eine Operation aufgrund eines Glioblastoms geplant gewesen ist. Weiterhin sind diese Patienten nicht aufgrund eines anderen Tumors vorbehandelt worden.

4. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, die einen Karnofsky–Performance–Score (KPS) von mindestens 70% besessen haben.

5. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, die die von der IEC bewilligten Einverständniserklärung unterzeichnet haben.

6. Es sind nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, die zwischen 18 und 72 Jahre alt gewesen sind.

3.1.2.2. Ausschlusskriterien

Diese Auschlusskriterien bestehen aus folgenden Merkmalen:

1. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, bei denen der Tumor entweder beidseitig über die Mittellinie hinweg, in den Basalganglien, im Cerebellum oder im Hirnstamm lokalisiert gewesen ist.

2. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, die mehr als ein einziges Kontrastmittel–anreicherndes Areal in der MRT aufgewiesen haben.

3. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, bei denen andere Tumorarten als Basaliome histologisch gesichert worden sind.

4. Weibliche Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, bei denen eine Schwangerschaft bestanden hat beziehungsweise geplant gewesen ist. Zudem hat ein weiteres Ausschlusskriterium in einer unzureichenden Kontrazeption bestanden.

5. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, die an ähnlichen klinischen Studien gleichzeitig oder innerhalb der letzten 30 Tage vor Aufnahme in die Studie teilgenommen haben.

6. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, bei denen eine Porphyrie diagnostiziert worden ist oder bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Prophyrinen bekannt gewesen ist.

7. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, die eine renale Insuffizienz mit einem Kreatinin-Wert von über 2,0mg/dl aufgewiesen haben.

8. Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden, bei denen eine hepatische Insuffizienz bekannt gewesen ist. Dabei sind als Ausschlusskriterien ein Bilirubin-Wert über 3,0mg/dl, ein Quick-Wert weniger als 60% und ein GGT-Wert über 100U/l festgelegt worden.

3.1.3. Methoden der Datenauswertung

In diesem Abschnitt wird zuerst das Studiendesign aufgeführt, das die Grundlage der Datenauswertung dieser Dissertation bildet *(siehe 3.1.3.1.)*. Anschließend werden die Verfahren vorgestellt, die Anwendung bei der Datenauswertung gefunden haben. Dazu zählen die Cox-Regression und die Kaplan-Meier-Überlebenskurve, der p-Wert sowie die mediane Überlebenszeit *(siehe 3.2.1.2.)*.

3.1.3.1. Studiendesign

Es sind 322 Studienteilnehmer im Alter von achtzehn bis zweiundsiebzig Jahren mit einem mutmaßligen malignen Gliom nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen und dann randomisiert worden *(siehe 3.1.2.1. und 3.1.2.2.)*. Deshalb sind 161 Patienten mit der konservativen Methodik unter Weißlicht (WL-Gruppe) und 161 Studienteinehmer unter Anwedung der Substanz 5-Aminolevulinic Acid Hydrochlorid (ALA-Gruppe) operiert worden. Sechszehn Patienten der ALA-Gruppe und achtzehn Patienten der WL-Gruppe haben eine für die Studie ungeeignete Histologie laut Magnetresonanzkriterien besessen *(siehe 3.1.2.1.)*. Deswegen sind nach Ausschluss der eben erwähnten Studienteilnehmer 139 Patienten in der ALA-Gruppe und 131 Patienten in WL-Gruppe zur Auswertung herangezogen worden (vgl. medac research, 2005).

Weiterhin sind neunzehn Studienteilnehmer ausgeschieden, da entweder keine post-operative Magnetresonanztomographie vorgelegen hat oder die Patienten innerhalb einer Woche einer zweiten Operation unterzogen werden mussten. Einige der Studienteilnehmer haben auf eigenen Wunsch nach der Operation die Studie verlassen (vgl. medac research, 2005), so dass insgesamt 251 Patienten zur Verfügung gestanden haben. Von diesen sind zudem acht Patienten ausgeschlossen worden, da diese postoperativ einen WHO-Grad III Tumor wie zum Beispiel das anaplastische Astrozytom aufgewiesen haben, so dass nur noch Studienteilnehmer mit einem Glioblastom an der Auswertung teilgenommen haben *(siehe Tabelle 7)*.

Aus den genannten Gründen sind zur Auswertung für diese Dissertation insgesamt 243 Studienteilnehmer verblieben, von denen 122 Patienten (50,2%) einer vollständigen Resektion unterzogen worden sind. Dagegen sind 121 Patienten (49,8%) unvollständig reseziert worden. Die vollständige Resektion ist anhand einer frühen post-operativen Magnetresonanztomographie überprüft worden *(siehe 3.2.2.)*.

3.1.3.2. Auswertungsverfahren

In diesem Abschnitt werden die Verfahren aufgezeigt, mit deren Hilfe die Daten der Studie in dieser Dissertation ausgewertet worden sind. Dazu zählen die Cox-Regression und die Kaplan-Meier-Überlebenskurve, der p-Wert sowie die mediane Überlebenszeit *(siehe 3.1.3.2.1. bis 3.1.3.2.3.)*.

3.1.3.2.1. Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Regression

Mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen lassen sich Wahrscheinlichkeiten berechnen, ob ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist mit der Kaplan-Meier-Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume aufweisen. Die Kaplan-Meier-Kurve ist hilfreich zum Ablesen spezifischer Überlebensraten oder Überlebenszeiten, wie zum Beispiel der 1–Jahres–Überlebensrate (vgl. Ziegler A et al., 2002).

Ziel der Kaplan-Meier-Methode ist es, trotz einer Zensierung für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten zu berechnen. Dabei besteht der Hintergrund dieser Methode darin, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren und nicht umgekehrt. Die Beobachtungsintervalle sind nicht fest vorgegeben. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass das Zielereignis eingetreten ist, dass zum Beispiel ein Patient verstorben ist (vgl. Altman DG et Bland JM, 1998).

Das Cox–Regressionsmodell stellt die Standardmethode nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis dar, die es ermöglicht, eine optimale Kombination von prognostischen Faktoren zur Vorhersage des Endzustandes des einzelnen Patienten zu ermitteln. Mit Hilfe dieses Cox-Regressionsmodells lässt sich der Einfluss von verschiedenen Variablen auf eine Überlebenszeit untersuchen. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich Hazard-Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnen.

Ganz allgemein liefert das Cox-Modell eine Schätzung des Therapieeffektes auf die Überlebenszeit. Das Modell erlaubt es, den Hazard, also das relative Risiko, für eine Person im Hinblick auf ein relevantes Ereignis wie zum Beispiel den Tod zu schätzen. Hierfür müssen aber gleichzeitig die Werte für alle Einflussvariablen dieser Person gegeben sein. Dabei ist für die Praxis von Bedeutung, dass beim Cox-Regressionsmodell keine bestimmte Verteilung, auch nichtparametrische Statistik genannt, für die Überlebenszeiten benötigt wird. Stattdessen wird angenommen, dass die Effekte verschiedener Variablen für das Überleben in einem definierten Zeitraum konstant bleiben. Diese Annahme ist eine sehr wichtige Voraussetzung für das Cox-Regressionsmodell (vgl. Ziegler A et al., 2004).

Um die bedingten Wahrscheinlichkeiten und die daraus resultierenden Überlebenszeiten transparent erscheinen zu lassen, ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve entwickelt worden, die die tabellarischen Zeitintervalle graphisch darstellt (vgl. Kaplan EM et Meier P, 1958). Die Kaplan–Meier–Kurve wird in dieser Dissertation zur graphischen Darstellung der ausgewerteten Parameter benutzt, um für den Leser einen schnellen Überblick der Ergebnisse zu ermöglichen.

3.1.3.2.2. p-Wert

Ein statistischer Test kann grundsätzlich zwei Ergebnisse aufweisen: Entweder gilt die angenommene Nullhypothese oder die Alternativhypothese. Die Nullhypothese ist in dieser Dissertation dadurch definiert, dass die zu untersuchenden Merkmale keine Unterschiede aufweisen. Falls doch Unterschiede von Merkmalen durch den Test aufgezeigt werden, gilt generell die Alternativhypothese (vgl. Weiß C, 2005, S. 197-199).

Um die Nullhypothese überprüfen zu können, wird ein Signifikanzniveau - auch Schwellenwert genannt - festgelegt, bei der die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen wird. Es hat sich in den Biowissenschaften ein Signifikanzniveau von 5% etabliert, um eine Vergleichbarkeit der statistisch abgesicherten Entscheidungen zu gewährleisten.

Um beurteilen zu können, ob ein Ergebnis signifikant ist, wird heute der p-Wert angegeben. Dieser Wert quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Testergebnis ermittelt wird, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese richtig ist. Daraus resultiert die Annahme der Alternativhypothese, wenn der p–Wert kleiner als das zuvor festgelegte Signifikanzniveau ist. Da von einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen wird, gilt nach heutigem Standard die Alternativhypothese bei einem p-Wert kleiner als 0,05.

3.1.3.2.3. Mediane Überlebenszeit

Der empirische Median, der auch Zentralwert genannt wird, stellt eine univariante Auwertungsmethode dar und teilt eine Stichprobe in zwei gleich große Hälften. Die eine Hälfte der Daten ist höchstens so groß wie der Median und die andere entspricht mindestens dem Median. Um diese Kenngröße zu ermitteln, müssen die Daten ordinal zu sortieren sein. Nach der Aufteilung können das Minimum und das Maximum innerhalb der Rangliste bestimmt werden, um die Spannbreite darzustellen (vgl. Weiß C, 2005, S. 57).

Der Vorteil des Medians liegt gegenüber dem Mittelwert darin, dass sich eine potentielle Schiefe der Verteilung innerhalb der Stichprobe weniger stark auf das Ergebnis auswirkt, da bei beobachteten Stichproben nicht immer eine symmetrische Verteilung vorliegen muss. Damit besitzt der Median im Vergleich zum Mittelwert, der auch arithmetisches Mittel oder Durchschnittswert genannt wird, bei Datenauswertungen eine signifikantere Aussagekraft (vgl. Weiß C, 2005, S. 58).

3.2. Ergebnis

In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppel–blind gestalteten, nationalen, multizentrischen Phase–III–Studie, die einen Zeitraum von Oktober 1999 bis Juli 2004 umfasst, haben von 243 Patienten keine Ausschlusskriterien aufgewiesen. Von diesen haben 17 Patienten den Beobachtungszeitraum überlebt. Dieses bedeutet, dass circa 93% der Patienten trotz einer Behandlung im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Die Therapie hat aus einer anfänglichen Kortisontherapie mit Dexamathason zwei Tage vor der Operation, einer größtmöglichen Tumorresektion und einer darauf folgenden fraktionierten Radiotherapie von 60 Gray bestanden. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich eines Vorteils für die adjuvante Chemotherapie vorgelegen haben, hat diese keine Anwendung als Standardtherapie gefunden. Bei Progression hat es keine Einschränkungen in der Therapieform gegeben. So sind Patienten zum Beispiel erneut operiert worden. Knapp ein Zehntel der Patienten haben eine zusätzlichen Chemotherapie erhalten.

Die mediane Überlebenszeit beträgt in dieser Studie 13,75 Monate und die Zeitspanne für das Überleben der Patienten liegt zwischen 0,00 und 67,20 Monaten. Patienten mit vollständiger Resektion leben im Median 16,7 Monate. Dagegen beträgt die mediane Überlebenszeit für Studienteilnehmer mit unvollständiger Resektion 11,8 Monate *(siehe Tabelle 7)*.

Obwohl zu der Fragestellung des Benefits der vollständigen Resektion keine Randomisierung stattgefunden hat, sind die beiden hier zu betrachtenden Gruppen (vollständige Resektion und unvollständige Resektion) nicht nur annähernd gleich groß, sondern weisen auch in fast allen prognostisch relevanten Kovarianten identische Merkmale auf *(siehe 3.2.2.)*. Unterschiede bestehen in der Altersverteilung, im Karnofsky-Performance-Score und in der Infiltration in die sprachbildenden Areale bei den Subgruppen. Weiterhin differieren die medianen präoperativen Tumorvolumina um 6,2cm³ *(siehe Tabelle 6)*.

Aus den aufgeführten Gründen hat diese Studie für die Fragestellung der vollständigen Resektion die Stufe IIb nach evidenzbasierten Kriterien erreicht *(siehe 2.1.1.)*. Zudem ist mit dieser Studie die weltweit größte systematische und prospektive Datenerhebung zum Thema der Resektion bei Patienten mit Glioblastoma multiforme erfolgt.

3.2.1. Definition der Resektion und Progression

Die vollständige Resektion ist in dieser Studie dadurch definiert worden, dass innerhalb der ersten 72 Stunden bei einer postoperativen Magnetresonanztomographie kein kontrastmittelanreicherndes Resttumorgewebe sichtbar gewesen ist. Dabei ist ein Grenzwert von 0,175cm³ gewählt worden, da dieser 1 Voxel und damit der kleinst möglichen Darstellung in der t1-Wichtung der MRT entspricht. Die frühzeitige Magnetresonanztomographieuntersuchung ist die Methode der Wahl, um einerseits den Resektionsgrad festlegen und andererseits eine Prognose in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit stellen zu können (vgl. Forsting M et al., 1993).

Weiterhin sind die Patienten jeweils nach drei, sechs, neun, zwölf, fünfzehn und achtzehn Monaten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersucht worden, um eine eventuelle Progression möglichst zeitnah nachweisen zu können (vgl. medac research, 2005).

Die Progression ist in dieser Studie dadurch definiert, dass entweder neues Tumorgewebe mit einer Größe von mehr als 0,175cm³ in der Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden konnte oder dass das Resttumorgewebe ein Wachstum über 25% im Vergleich zur post-operativen Magnetresonanztomographieaufzeichnung aufgewiesen hat.

3.2.2. Datenauswertung

In diesem Abschnitt wird die Fragestellung der Dissertation anhand der Patientendatenauswertung diskutiert. Dazu wird im ersten Teil der Fokus auf die Rolle der vollständigen Resektion gelegt und wie sich diese auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt *(siehe 3.2.2.1.)*. Im zweiten Abschnitt werden dann die Probleme diskutiert, die bei der Datenauswertung aufgetreten sind. Hierzu zählen die Unterschiede, die bei der Verteilung der Subgruppen existieren *(siehe 3.2.2.2.)*.

Im *Abschnitt 3.2.3.* werden anschließend die anderen prognostisch relevanten Parameter, die bereits im *Kapitel 2.2.2.* anhand der Literaturaufbereitung erwähnt worden sind, mit Hilfe von medianen Überlebenszeiten ausgewertet und durch Kaplan-Meier-Überlebenskurven graphisch dargestellt.

3.2.2.1. Vollständige Resektion

Die vollständige Resektion wird in dieser Dissertation dadurch bestimmt, dass kein Resttumorvolumen nach der ersten Operation vorhanden ist. Wie das Volumen des Resttumores genau definiert ist, wird in *Abschnitt 3.2.1.* näher dargelegt. Bei 49,8% der Patienten ist ein Resttumor nach der Operation nachgewiesen worden. Eine vollständige Resektion ist folglich bei 50,2% der Patienten möglich gewesen.

Aus diesem Grund sind etwa zwei gleich große Subgruppen entstanden, bei denen der prognostische Faktor der vollständigen Resektion im Vergleich zur unvollständigen Resektion betrachtet werden kann. Wie sich eine Biopsie auf das Gesamtüberleben auswirkt, kann mit Hilfe dieser Studie nicht geklärt werden.

Die beiden Subgruppen sind präoperativ bezüglich des Nachweises von Resttumorgewebe aufgeteilt worden und besitzen relativ gleiche Eigenschaften. So sind das Geschlecht, die Mittellinienverschiebung, das zerebrale Ödem und der Tumorgrad innerhalb der beiden Untergruppen homogen verteilt. Unterschiede bestehen im Karnofsky-Performance-Score sowie im Alter, im präoperativen Tumorvolumen und in der Infiltration in die sprachbildenden Areale *(siehe Tabelle 6)*.

Die Gruppe der vollständig Resezierten besitzen im Median eine präoperative Tumorgröße von 30,2cm³. Bei den Patienten, die nicht einer vollständigen Resektion unterzogen worden sind, besteht ein Tumorvolumen von 34,4cm³ im Median, so dass die präoperative Tumorgröße um 6,2cm³ im Median differiert.

Die Infiltration in sprachbildende Areale ist lediglich durch eine präoperative Einschätzung der Chirurgen nach MRT-eurteilung getroffen worden. Aus diesem Grund sind in *Tabelle 6* zusätzlich auch die postoperativen Verteilungen der Infiltration in das Sprachgebiet aufgeführt. Diese zeigen, dass in den beiden Gruppen der Vollständigresezierten und der Patienten mit Resttumorgewebe keine signifikanten Unterschiede existieren. Weiterhin sind die Reinterventionstherapien nicht standardisiert worden, so dass ebenfalls in diesem Bereich Inhomogenitäten bestehen.

Tabelle 6: Aufteilung der Subgruppen nach vollständiger und unvollständiger Resektion: Patientendaten

		N	Vollständige Resektion	Unvollständige Resektion	p-value
Alle Patienten		243	122(50,2%)	121(49,8%)	
Geschlecht	weiblich	90	48 (53,3%)	42 (46,7%)	
	männlich	153	74 (48,4%)	79 (51,6%)	0,4545
Alter	*<=60*	*123*	*72 (58,5%)*	*51 (41,5%)*	*0,0123*
	> 60	*120*	*50 (41,7%)*	*70 (58,3%)*	
KPS	60	1	1 (100,0%)	0	0,1714
	70	24	10 (41,7%)	14 (58,3%)	
	80	30	10 (33,3%)	20 (66,7%)	
	90	109	59 (54,1%)	50 (45,9%)	
	100	79	42 (53,2%)	37 (46,8%)	
Infiltration in sprachbildende Areale (präoperativ)	*nein*	*106*	*62 (58,5%)*	*44 (41,5%)*	*0,0231*
	ja	*137*	*60 (43,8%)*	*77 (56,2%)*	
Präoperative Volumen	*median (cm³)*	*241*	*30,2*	*36,4*	*0,1306*
	fehlend	*2*	*1 (50,0%)*	*1 (50,0%)*	
Mittellinienverschiebung	nein	117	60 (51,3%)	57 (48,7%)	0,7464
	ja	126	62 (49,2%)	64 (50,8%)	
Zerebrales Öedem	<=2cm	113	58 (51,3%)	55 (48,7%)	0,8916
	> 2cm	117	57 (48,7%)	60 (51,3%)	
	keins	13	7 (53,8%)	6 (46,2%)	
Histologie (WHO-Grad IV)	Gliosark.	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0,1455
	Glioblast. Gigantocell.	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
	GBM	221	114 (51,6%)	107 (48,4%)	
Infiltration ins Sprachgebiet (postoperativ)	nein	199	101 (50,8%)	98 (49,2%)	0,8571
	ja	41	19 (46,3%)	22 (53,7%)	
	Keine Angabe	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	

Die Patientengruppe, die einer vollständigen Resektion unterzogen worden ist und damit kein Resttumorgewebe in der postoperativen Magnetresonanrtomographie aufgewiesen hat, besitzt eine mediane Überlebenszeit von 16,7 Monaten. Dagegen überleben die Studienteilnehmer mit unvollständiger Resektion 11,8 Monate im Median *(siehe Tabelle 7)*. Dieses bedeutet, dass die vollständige Resektion das Gesamtüberleben im Median um 4,9 Monate verlängert. Diese Lebensverlängerung ist signifikant. Aus diesem Grund ist ein Benefit in der univarianten Auswertung für die Patienten ohne nachweisbares Resttumorgewebe vorhanden.

Tabelle 7: Mediane Überlebenszeiten: Resttumorgewebe

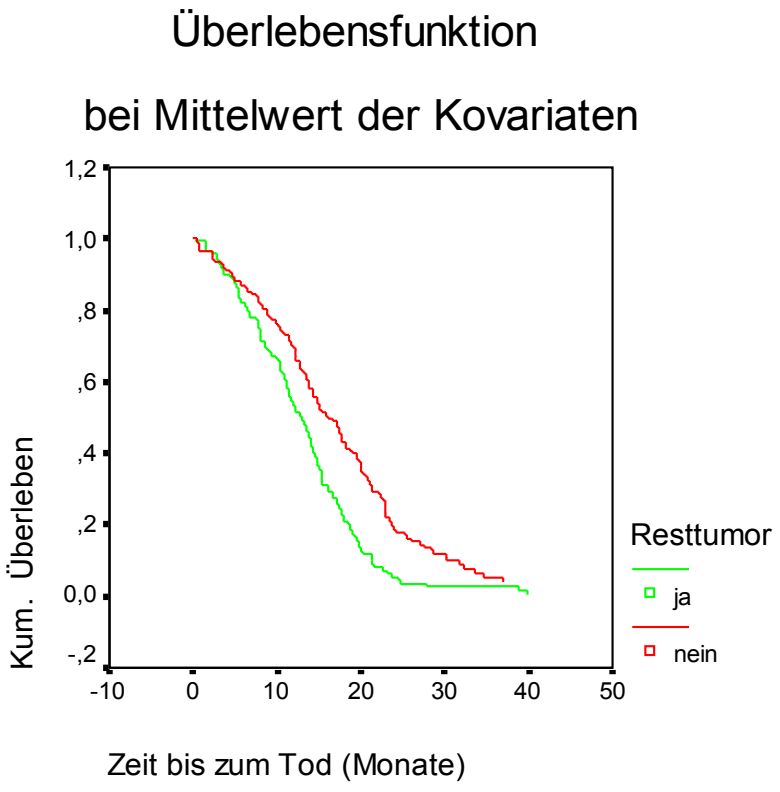
Mediane Überlebenszeiten

Zeit bis zum Tod (Monate)

Resttumor	N	Median	Minimum	Maximum
nein	122	16,7000	,00	55,80
ja	121	11,8000	,10	67,20
Insgesamt	243	13,7500	,00	67,20

Nachdem univariant mit Hilfe der medianen Überlebenszeit nachgewiesen worden ist, dass die vollständige Resektion das Gesamtüberleben verlängert, wird nun in einer multivarianten Auswertung die Frage des Einflusses der vollständigen Resektion auf die Überlebenszeit geklärt. Dazu wird eine Cox-Regression unter Berücksichtigung anderer prognostisch relevanter Faktoren angewandt und das Ergebnis mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Zu den Parametern, die die Prognose beeinflussen, zählen das Alter und der Karnofsky-Performance-Score, der WHO-Tumorgrad, das Geschlecht sowie die Mittellinienverschiebung, das präoperative Volumen und die Infiltration in die sprachbildenden Areale. Der prognostische Faktor kombinierte Radio- und Chemotherapie ist nicht mit einbezogen worden *(siehe 2.2.2.5.)*, da nur fast ein Zehntel der Studienteilnehmer einer zusätzlichen Chemotherapie unterzogen worden sind.

Die Auswertung der Cox–Regression ergibt einen p–Wert, der unter 0,05 liegt, so dass eine Signifikanz für den prognostischen Faktor vollständige Resektion nachgewiesen worden ist. Dieses bedeutet, dass ein Unterschied für den Parameter Resttumorgewebe beziehungsweise für die vollständige Resektion vorhanden ist. Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist der Vorteil für vollständige Resektion graphisch dargestellt *(siehe Graphik 1)*. Nach zehn Monaten leben noch ca. 85% der Patienten, die einer vollständigen Resektion unterzogen worden sind. Dagegen leben ca. 70% der Studienteilnehmer mit unvollständiger Resektion. Der große Benefit für die Patienten mit vollständiger Resektion wird noch deutlicher, wenn das Überleben nach zwanzig Monaten betrachtet wird. Es leben dann circa 40% der Studienteilnehmer ohne Resttumorgewebe und circa 10% der Patienten, die nicht vollständig reseziert worden sind. Patienten, die mehr als 24 Monate überlebt haben, finden sich ausschließlich in der Gruppe der vollständigen Resizierten.



Graphik 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur vollständigen Resektion

Abschließend ist festzustellen, dass ein Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit für die vollständige Resektion sowohl in der univarianten als auch in der multivarianten Auswertung nachgewiesen worden ist. Die Hazard-Ratio beträgt für die Patientengruppe mit vollständiger Resektion 1,752 im Vergleich zu den nicht vollständig Resezierten *(siehe Tabelle 8)*.

Das Ergebnis ist aussagekräftig, da die beiden zu vergleichenden Gruppen eine Homogenität außer in der Altersstruktur und der Verteilung des Karnofsky-Performance-Score aufweisen, auch wenn keine Randomisierung zur der hier behandelten Fragestellung durchgeführt worden ist. Zudem beinhaltet diese Studie die weltweit größte systematische und prospektive Datenerhebung zu der Fragestellung der Rolle der vollständigen Resektion bei Patienten mit Glioblastoma multiforme. Aus diesem Grund ist der Studie die Stufe IIb nach evidenzbasierter Medizin zuzuordnen *(siehe Tabelle 2)*.

3.2.2.2. Problemdarstellung der untersuchten Studie

Wie im vorherigen Abschnitt dargestellt, sind die gebildeten Subgruppen homogen. Die Differenzen bestehen im Alter, im Karnofsky-Performance-Score, in der Infiltration in die sprachbildenden Areale sowie in der präoperativen Tumorgröße *(siehe Tabelle 6)*. Aus diesem Grund werden diese unterschiedlichen Subgruppen mit Hilfe der Cox-Regression multivariant betrachtet. Die Ergebnisse werden anhand von Hazard-Ratios dargestellt. Zudem ist der p-Wert angegeben, um die Signifikanz der Auswertung aufzuzeigen *(siehe Tabelle 8)*.

Aus *Tabelle 8* ist ersichtlich, dass das präoperative Tumorvolumen, das bei den Patienten mit unvollständiger Resektion nach *Tabelle 6* im Median 6,2cm³ größer ist, die Gesamtüberlebenszeit nicht beeinträchtigt. Der p-Wert ist über 0,05 und die Hazard-Ratio beträgt 1,003. Aus diesem Grund besteht trotz der ursprünglichen Differenz in den Untergruppen für die Auswertung der Rolle der vollständigen Resektion kein Einfluss. Somit stellt die präoperative Tumorgröße keinen prognostischen Faktor dar und die unterschiedliche Verteilung ist innerhalb der Subgruppen ohne Relevanz.

Auch die Infiltration in die sprachbildenden Areale besitzt keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit, da Unterschiede ausschließlich bei der präoperativen Einstufung der Nähe zu dem Sprachgebiet bestanden haben. Postoperativ existieren in der Verteilung der beiden Gruppen der Vollständigresezierten und der Patienten mit Resttumorgewebe keine signifikanten Unterschiede *(siehe Tabelle 6)*. Dieses Ergebnis wird durch die multivariante Auswertung unterstützt. Der p-Wert liegt über 0,05 und die Hazard-Ratio nimmt einen Wert von 1,149 an *(siehe Tabelle 8)*. Aus diesen Gründen kann die Infiltration in die sprachbildenden Areale als prognostischer Parameter ausgeschlossen werden.

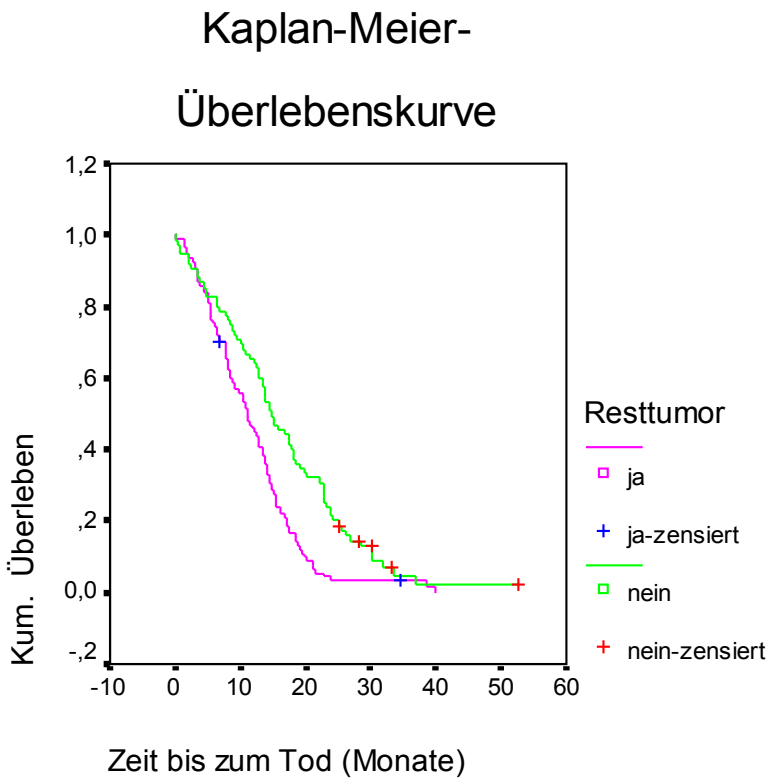
Neben dem Vorteil, den die Studienteilnehmer ohne Resttumorgewebe im Vergleich zu den Patienten mit unvollständiger Resektion besitzen *(siehe 3.2.2.1.)*, besteht bei der Altersverteilung und der Bewertung des Allgemeinzustandes mit Hilfe des Karnofsky-Performance-Score ein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. Die p-Werte liegen unter 0,05, so dass eine Signifikanz besteht. Patienten, die unter 60 Jahre alt sind, besitzen eine 1,536fach höhere Überlebenschance. Auch ein höherer Karnofsky-Performance-Score beeinflusst das Überleben positiv. Die Hazard-Ratio beträgt für die Studienteilnehmer mit einem KPS bis einschließlich 80% 0,624 im Vergleich zu den Patienten, die einen KPS über 80% besitzen *(siehe Tabelle 8)*. Somit beeinflussen sowohl das Alter als auch der Karnofsky-Performance-Score die Gesamtüberlebenszeit, auch wenn die vollständige Resektion beziehungsweise die Existenz von Resttumorgewebe nach der Operation den prognostisch relevantesten Parameter darstellt.

Tabelle 8: Hazard-Ratios für die Parameter der differierenden Subgruppen

Prognostische Parameter	**DF**	**p-Wert**	**Hazard-Ratio**	**Unterer 95% KI**	**Oberer 95% KI**
Alter <= 60 vs. > 60	1	0,0090	1,536	1,113	2,119
KPS 70,80 vs. 90,100	1	0,0174	0,624	0,423	0,920
Präoperatives Tumorvolumen	1	0,4789	1,003	0,996	1,010
Infiltration ins Sprachgebiet ja/nein	1	0,3858	1,149	0,840	1,571
Resttumor ja/nein	1	0,0009	1,752	1,258	2,438

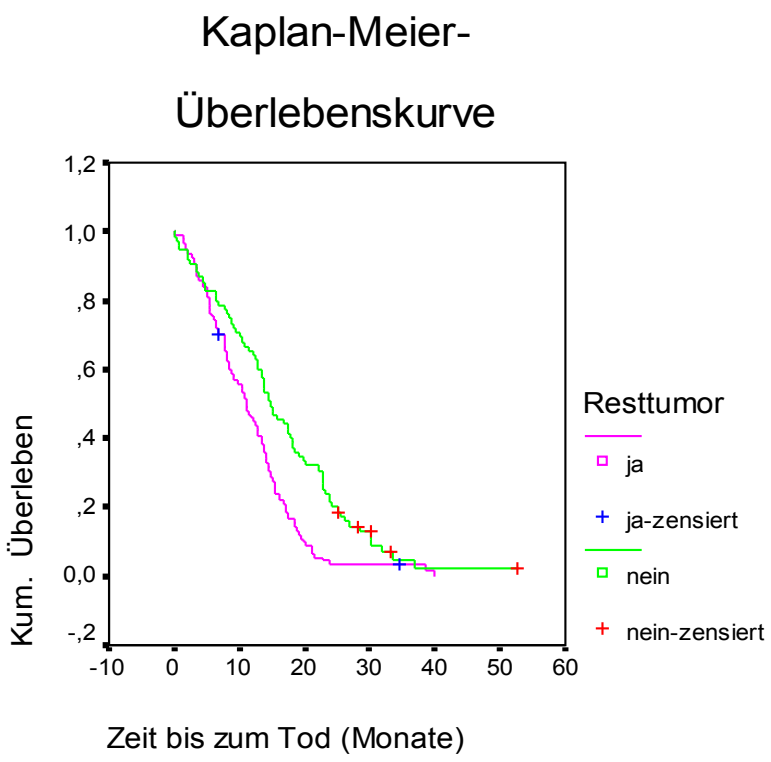
Aus diesem Grund werden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, die die Rolle der vollständigen Resektion innerhalb der Untergruppen betrachten *(siehe Graphik 2 bis 5)*. Dazu sind insgesamt vier verschiedene Gruppen gebildet worden, um unter Berücksichtigung aller anderen Faktoren das postoperative Resttumorgewebe beziehungsweise die vollständige Resketion bewerten zu können. Diese Gruppen sind einerseits in Patienten über und bis einschließlich 60 Jahre und aufgeteilt worden. Andererseits ist die Grenze des Karnofsky-Performance-Score bei 80% festgelegt worden *(siehe Tabelle 6)*.

Aus den *Graphiken 2* und *3* ist anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ersichtlich, dass bei den beiden Studiengruppen, die entweder über 60 Jahre sind oder ein Alter bis einschließlich 60 Jahre besitzen, ein Benefit bezüglich der vollständige Resektion vorhanden ist. Dies bedeutet, dass sich die vollständige Resektion trotz der unterschiedlichen Verteilung der Altersstruktur innerhalb der gebildeten Gruppen vollständige/unvollständige Resektion positiv auf die Überlebenszeit auswirkt *(siehe Tabelle 6)*.



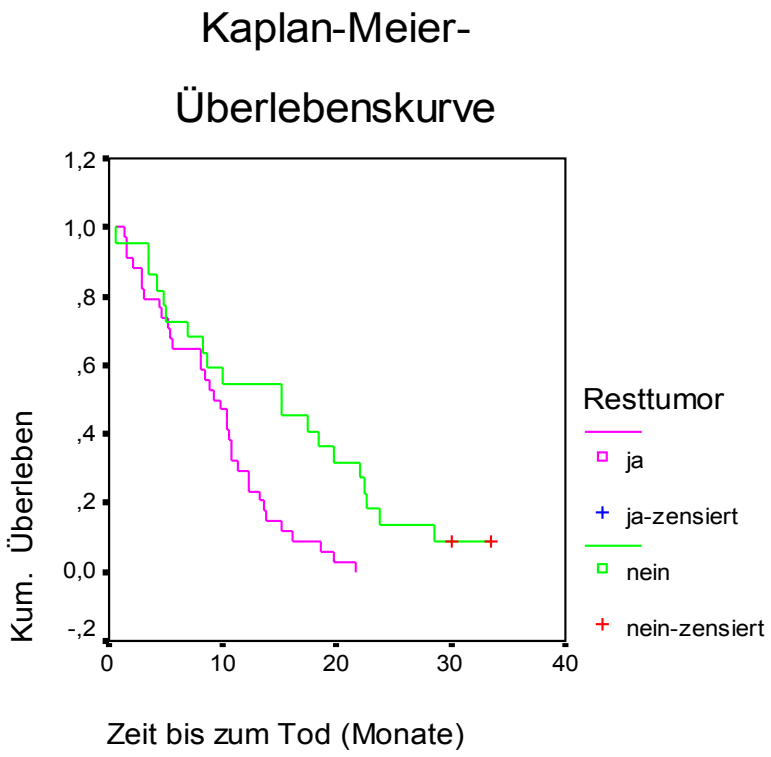
Graphik 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur vollständigen Resektion,

Patienten im Alter bis einschleißlich 60 Jahre

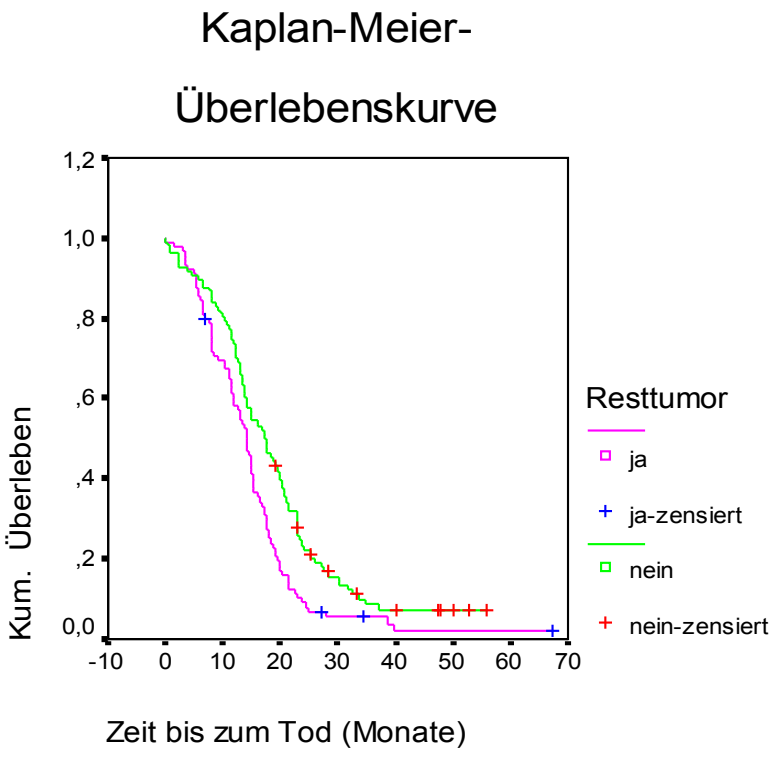


Graphik 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur vollständigen Resektion, Patienten im Alter über 60 Jahre

Die *Graphik 4* und die *Graphik 5* zeigen, dass auch in diesen Subgruppen die vollständige Resektion das Gesamtüberleben fördert. Dazu sind die Patienten in zwei Gruppen mit einem Karnofsky-Performance bis einschließlich 80% beziehungsweise über 80% eingeteilt worden *(siehe Tabelle 6)*. Somit ist bewiesen, dass die Patienten mit vollständiger Resektion ein Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu den Patienten besitzen, die keiner vollständigen Resektion unterzogen worden sind. Dieses Ergebnis gilt auch trotz unterschiedlicher Verteilung innerhalb der Untergruppen bei Studienbeginn.



Graphik 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur vollständigen Resektion, Patienten mit einem KPS bis einschließlich 80%



Graphik 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur vollständigen Resektion, Patienten mit einem KPS über 80%

Abschließend ist festzustellen, dass neben der Existenz von Resttumorgewebe sowohl das Alter als auch der Karnofsky-Performance-Score als prognostische Faktoren in dieser Studie einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzen. Die vollständige Resektion stellt den wichtigsten prognostischen Parameter dar, da die Hazard-Ratio mit 1,752 den höchsten Wert aufweist *(siehe Tabelle 8)*.

Weiterhin sind die Differenzen, die ursprünglich innerhalb der Gruppen vollständige/unvollständige Resektion vorhanden gewesen sind, in diesem Abschnitt betrachtet worden. Die Ergebnisse der Auswertung bestehen darin, dass sowohl das präoperative Tumorvolumen als auch die Infiltration in die sprachbildende Areale keine Relevanz bezüglich des Überlebens besitzen. Das Alter und der Karnofsky-Performance-Score hingegen wirken sich auf die Lebenszeiten aus *(siehe Tabelle 8)*. Die vollständige Resektion besitzt auch bei der Betrachtung der Subgruppen sowohl für das Alter und als auch für den Karnofsky-Performance-Score einen positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit.

3.2.3. Andere prognostische Parameter

In diesem Abschnitt der Dissertation werden die anderen prognostisch relevanten Faktoren betrachtet, die ebenfalls einen Einfluss auf das Gesamtüberleben besitzen können. Dazu werden die medianen Überlebenszeiten angegeben, um einen eventuellen Vorteil bezüglich der Lebenszeitverlängerung aufzuzeigen. Daneben werden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve die Ergebnisse graphisch dargestellt. Die prognostischen Parameter bestehen in einer Auswahl, zu denen der Karnofsky-Performance-Score sowie das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und -lokalisation, das Geschlecht und die adjuvante Therapie zählen. Diese sind in *Abschnitt 2.2.2.* anhand der Literaturaufbereitung bereits umfassend dargestellt worden.

3.2.3.1. Prognostischer Parameter: Karnofsky-Performance-Score

Da ein KPS-Wert über 70% als Einschlusskriterium bei der Erhebung der Studie bestanden hat, befinden sich die Patienten in einem relativ guten Allgemeinzustand, so dass nicht die gesamte Spanne des Karnofsky–Performance–Score bewertet werden kann. Im Abschnitt *2.2.2.1.* ist jedoch schon aufgrund der vorhandenen Literatur aufgezeigt worden, dass der KPS prognostisch relevant ist. Je höher der KPS ausfällt, desto besser ist auch die Überlebenschance für den Patienten, wobei in den aufgearbeiteten Studien häufig eine Grenze des Karnofsky–Performance–Score von 80% zur Bestimmung der Prognose gesetzt wird *(siehe 2.2.2.1.)*. Aus diesem Grund werden in der Dissertation zwei Gruppen verglichen, die bei einem KPS-Wert von 80% geteilt worden sind.

Bei 77,4% der betrachteten Patienten ist ein so guter Allgemeinzustand vorhanden, dass sie in die Gruppe mit einem KPS–Wert von über 80% fallen. Knapp ein Viertel besitzen folglich einen Karnofsky–Performance-Score zwischen 70% und 80% *(siehe Tabelle 9)*. Die mediane Überlebenszeit beträgt für die Patienten mit einem KPS von mehr als 80% 14,7 Monate und für die Studienteilnehmer mit einem Karnofsky-Performance-Score von 70% bis 80% 10,0 Monate. Dieser Benefit ist auch aus der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ersichtlich *(siehe Graphik 6)*.

Der Karnofsky-Performance-Score ist daher für die Prognose der Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme relevant. Dies ist nicht nur anhand der medianen Überlebenszeit und der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve, sondern auch in *Tabelle 8* aus *Abschnitt 3.2.2.2.* anhand der Hazard-Ratio von 0,624 für die Studienteilnehmer mit einem KPS bis einschließlich 80% nachgewiesen worden.

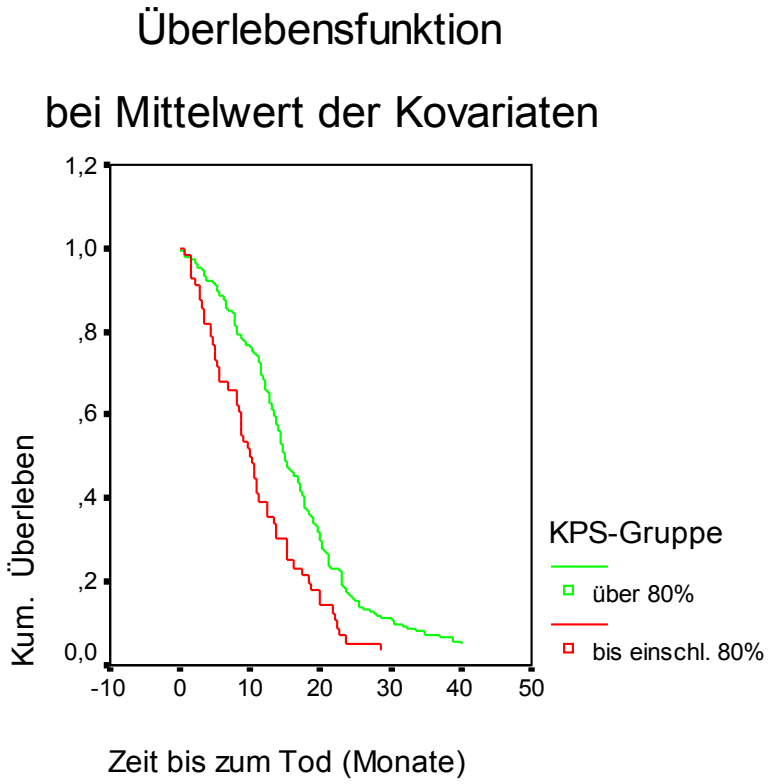
Damit ist auch in dieser Studie eindeutig belegt, dass sich ein hoher KPS und somit ein guter Allgemeinzustand positiv auf die Gesamtüberlebenszeit auswirken. Dieses Ergebnis ist signifikant, da der p-Wert 0,0174 beträgt *(siehe Tabelle 8)*.

Tabelle 9: Mediane Überlebenszeit der Subgruppen: Karnofsky-Perfotrmance-Score

Mediane Überlebenszeit: KPS

Zeit bis zum Tod (Monate)

KPS-Gruppe	Anzahl	Gesamt anzahl in %	Median	Minimum	Maximum
bis einschl 80 %	55	22,6%	10,0000	,60	30,10
über 80 %	188	77,4%	14,7000	,00	67,20
Insgesamt	243	100,0%	13,7500	,00	67,20



Graphik 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Karnofsky-Performance-Score

3.2.3.2. Prognostischer Parameter: Alter

Zur Bewertung der medianen Überlebenszeit in Bezug auf die Altersverteilung, sind zwei Altersgruppen gebildet worden. Die erste Gruppe schließt Patienten bis zu einem Alter von einschließlich 60 Jahren ein, während die zweite Gruppe die Studienteilnehmer über 60 Jahre beinhaltet. Bei der Literaturrechereche ist ein Vorteil für die jüngere Patientengruppe nachgewiesen worden *(siehe 2.2.2.2.)*.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten sind zu 67,6% über 60 Jahre alt. Circa ein Drittel weisen ein Alter von 18 bis einschließlich 60 Jahren auf *(siehe Tabelle 10)*. Die Patienten, die ein Alter bis einschließlich 60 Jahre besitzen, überleben im Median 17,6 Monate. Dagegen liegt die mediane Überlebenszeit bei den Studienteilnehmern mit einem Alter über 60 Jahren bei 12,8 Monaten *(siehe Tabelle 10)*. Damit überleben Patienten in der jüngeren Gruppe im Median 4,8 Monate länger. Dieses ist auch anhand der *Graphik 7* plastisch dargestellt.

Das Alter stellt einen prognostisch relevanten Parameter bei Patienten mit Glioblastoma multiforme dar. Dieses Ergebnis wird mit der Hazard-Ratio von 1,536 in *Tabelle 8* aus dem *Abschnitt 3.2.2.2.* unterstützt. Die circa 1,5fache bessere Überlebenschance gilt für die Studienteilnehmer im Alter von 18 bis einschließlich 60 Jahren im Vergleich zu der Gruppe mit den Patienten über 60 Jahre.

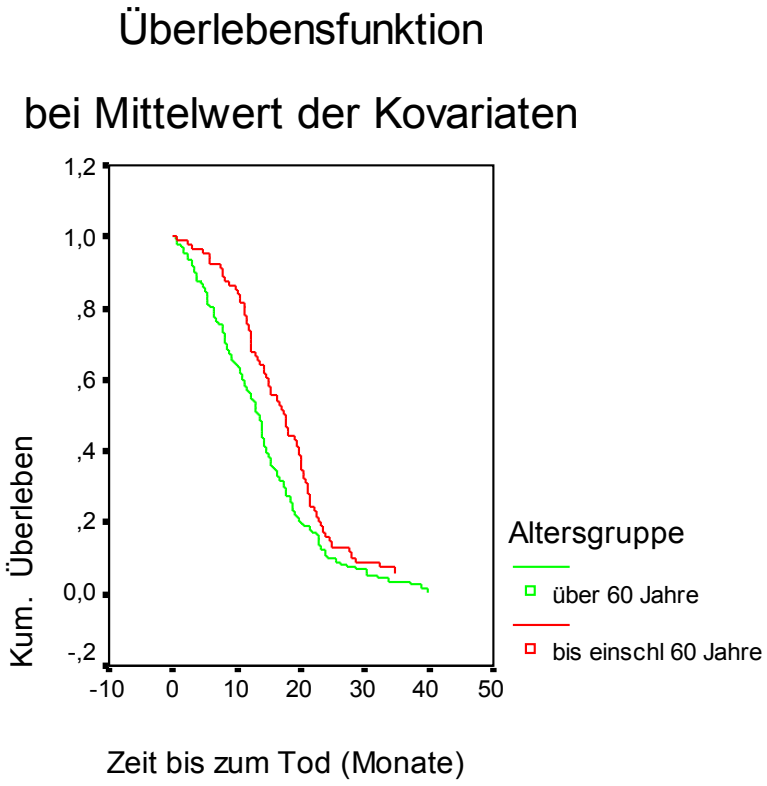
Somit ist auch in dieser Studie belegt, dass das Alter als Einflussfaktor für die Gesamtüberlebenszeit gilt. Jüngere Patienten leben länger. Dieses Ergebnis ist signifikant und aussagekräftig, da der p-Wert unter 0,05 liegt *(siehe Tabelle 8)*.

Tabelle 10: Mediane Überlebenszeit der Subgruppen: Alter

Mediane Überlebenszeit : Alter

Zeit bis zum Tod (Monate)

Altersgruppe	Anzahl	Gesamtanzahl in %	Median	Minimum	Maximum
bis einschl 60 Jahre	123	49,4%	17,6000	,70	67,20
über 60 Jahre	120	50,6%	12,8000	,00	52,70
Insgesamt	243	100,0%	13,7500	,00	67,20



Graphik 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Alter

3.2.3.3. Prognostischer Parameter: Histologie

In diesem Abschnitt der Dissertation werden die Histologie und der WHO–Grad behandelt. Dazu werden insgesamt 251 Patienten und nicht 243 Studienteilnehmer wie in den anderen Abschnitten betrachtet, da diese postoperativ einen WHO-Grad III Tumor wie zum Beispiel das anaplastische Asrtozytom aufgewiesen haben, so dass nur noch Studienteilnehmer mit einem Glioblastom an den anderen Auswertungsverfahren der prognostischen Parameter teilgenommen haben *(siehe 3.1.3.1.)*.

Von den Studienteilnehmer besitzen 96,8% ein Glioblastoma multiforme, ein Glioblastoma gigantocellulare oder ein Gliosarcoma und 3,2% ein anaplastisches Astrozytom. Folglich ist die Gruppe mit einem WHO-Grad III Tumor mit acht Patienten so gering, dass sich die Patientendaten aufgrund der unterschiedlichen Verteilung für eine Auswertung nicht eignen *(siehe Tabelle 11 und Graphik 8)*. Aus diesem Grund ist zu der Histologie beziehungsweise zum WHO-Grad keine Auswertung erfolgt.

Tabelle 11: Häufigkeiten: WHO-Grad

WHO-Grad

	Häufigkeit	Prozent
Grad IV	243	96,8%
Grad III	8	3,2%
Gesamt	251	100%

Graphik 8: Kreisdiagramm: WHO-Grad

3.2.3.4. Prognostischer Parameter: Tumorgröße und Tumorlokalisation

Der prognostische Parameter Tumorgröße ist als Tumorvolumen bei Diagnosestellung definiert worden. Die präoperative Tumorgröße besitzt keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Dieses ist in *Abschnitt 3.2.2.2.* anhand der Hazard-Ratio von 1,003 und einem p-Wert von über 0,05 nachgewiesen worden *(siehe Tabelle 8)*. Auch in der Literaturaufbereitung sind einige Autoren zu dem Ergebnis gekommen, dass sich das präoperative Tumorvolumen nicht auf die Überlebenszeit auswirkt *(siehe 2.2.2.4.)*. Aus diesem Grund wird auf die mediane Überlebenszeit und die graphische Darstellung verzichtet.

Die Tumorlokalisation kann in dieser Dissertation nicht komplett diskutiert werden, da ein Einschlusskriterium bei der Datenerhebung darin bestanden hat, dass ausschließlich Patienten mit einem supertentorialen Glioblastom aufgenommen worden sind *(siehe 3.1.2.)*. Daher werden an dieser Stelle die Tumorlokalisation innerhalb der Hemisphären und die Mittellinienverschiebung bewertet. Daneben wird auf die Infiltration in die sprachbildenden Areale und deren Prognose bezüglich der Überlebenszeit eingegangen.

Ein Glioblastom weisen 36,2% der Patienten auf, das in der linken Hemisphäre lokalisiert ist. Dementsprechend liegt bei circa zwei Dritteln der Studienteilnehmer ein rechtsseitig gelegener Tumor vor. In dem *Abschnitt 2.2.2.4.* ist trotz der Bewertung der einzelnen Studien, die die Lokalisation als prognostischen Parameter für die Überlebenszeit betrachtet haben, nicht eindeutig geklärt worden, ob die Lokalisation einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzt.

Die medianen Überlebenszeiten differieren um 0,6 Monate bei den beiden Gruppen, so dass aufgrund des minimalen Unterschiedes in der Überlebenszeit kein Benefit für die Lokalisation ersichtlich wird *(siehe Tabelle 12)*. Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Verteilung innerhalb der Hemisphären unterstützt *(siehe Graphik 9)*.

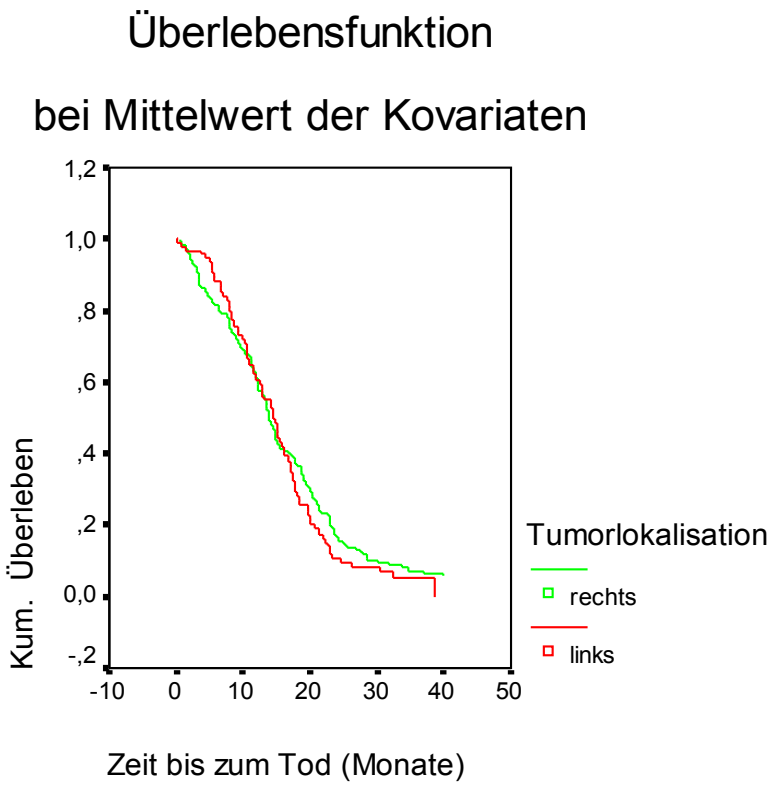
Somit ist nachgewiesen worden, dass die Tumorlokalisation innerhalb der Hemisphären bei Patienten mit einem Glioblastom keinen prognostisch relevanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzt.

Tabelle 12: Mediane Überlebenszeit der Subgruppen: Tumorlokalisation

Mediane Überlenszeit: Tumorlokalisation

Zeit bis zum Tod (Monate)

Hemisphäre	Anzahl	Gesamt anzahl in %	Median	Minimum	Maximum
links	88	36,2%	14,3000	,10	33,10
rechts	155	63,8%	13,7000	,00	67,20
Insgesamt	243	100,0%	13,7500	,00	67,20



Graphik 9: Lokalisation: Hemisphäre

Die Verteilung der Mittellinienverschiebung ist in dieser Studienpopulation nahezu ausgeglichen nach Magnetresonanztomographie *(siehe Tabelle 13)*.

In der Literatur ist der Einfluss der Mittellinienverschiebung nicht geklärt, da in den vorhandenen Studien dieser potentielle prognostische Parameter nicht betrachtet worden ist *(siehe 2.2.2.4.)*.

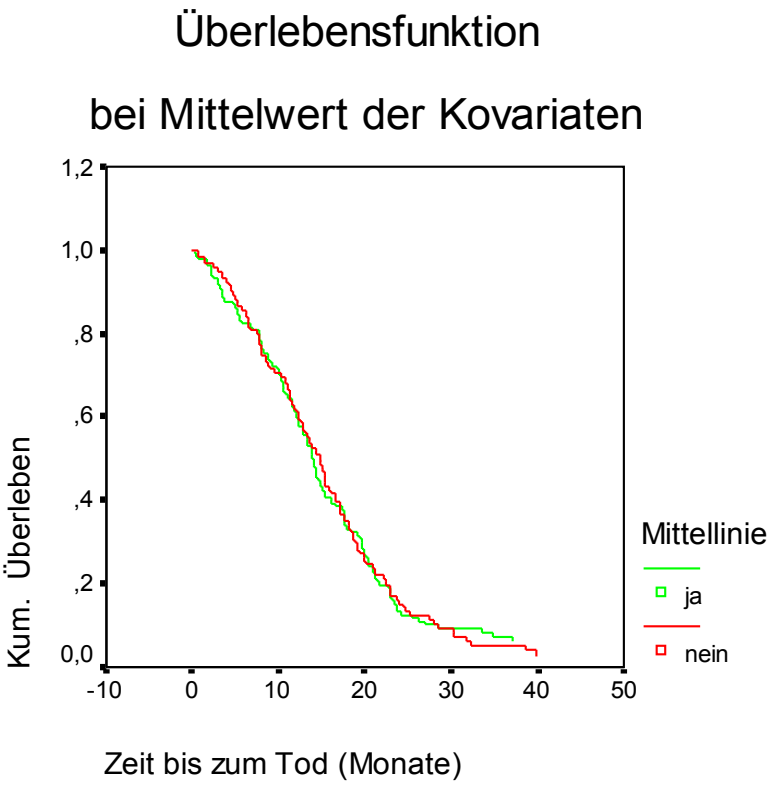
Für die erste Gruppe liegt eine mediane Überlebenszeit von 13,7 Monaten vor. Die Patienten, die keine Mittellinienverschiebung besitzen, leben im Median 14,2 Monate *(siehe Tabelle 13)*. Da die Differenz der medianen Überlebenszeiten minimal schwanken, nämlich um 0,5 Monate, liegt keine prognostische Relevanz für die Gesamtüberlebenszeit vor. Dies wird auch in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Mittellinienverschiebung deutlich *(siehe Graphik 10)*

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit der Subgruppen: Mittellinienverschiebung

Mediane Überlebenszeit: Mittellinienverschiebung

Zeit bis zum Tod (Monate)

Mittellinienverschiebung	Anzahl	Gesamt anzahl in %	Median	Minimum	Maximum
nein	117	48,1%	14,2000	,00	52,70
ja	126	51,9%	13,7000	,10	67,20
Insgesamt	243	100,0%	13,7500	,00	67,20



Graphik 10: Lokalisation: Mittellinienverschiebung

Die Infiltration in die sprachbildenden Areale wirkt sich nicht auf die Gesamtüberlebenszeit aus. Dieses ist in *Abschnitt 3.2.2.2.* anhand der Hazard-Ratio von 1,149 und einem p-Wert von über 0,05 nachgewiesen worden *(siehe Tabelle 8)*. Die Rolle der Infiltration ins Sprachgebiet ist in der Literatur nicht ausreichend geklärt worden *(siehe 2.2.2.4.)*. Da der Einfluss der Infiltration in die sprachbildenden Areale auf die Gesamtüberlebenszeit in dem *Abschnitt 3.2.2.2.* dargestellt worden ist, sind weder die mediane Überlebenszeit noch die Kaplan-Meier-Überlebenskurve an dieser Stelle aufgeführt.

3.2.3.5. Prognostischer Parameter: Geschlecht

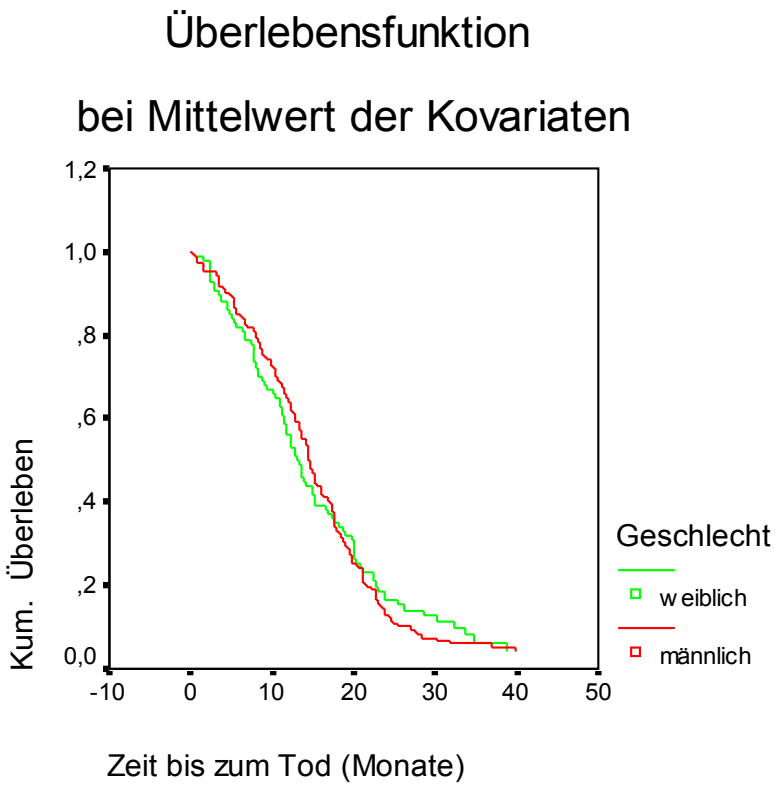
Der prognostischen Parameter Geschlecht ist in der Literatur noch nicht dezidiert behandelt worden *(siehe 2.2.2.5.)*. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind zu 62,9% männlich und zu 37,1% weiblich *(siehe Tabelle 14)*. Die mediane Überlebenszeit beträgt für das männliche Geschlecht 14,3 Monate. Frauen überleben im Median 12,8 Monate. Aufgrund der unterschiedlichen Größe der beiden Untergruppen und der minimalen Überlebenszeitdifferenz von circa einem Monat ist nicht belegt, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzt. *(siehe Tabelle 14)*. Dieses zeigt auch die Kaplan-Meier-Überlebenskurve (siehe *Graphik 11)*.

Tabelle 14: Mediane Überlebenszeit der Subgruppen: Geschlecht

Mediane Überlebenszeit: Geschlecht

Zeit bis zum Tod (Monate)

Geschlecht	Anzahl	Gesamt anzahl in %	Median	Minimum	Maximum
männlich	153	62,9%	14,3000	,00	67,20
weiblich	90	37,1%	12,8000	,60	50,00
Insgesamt	243	100,0%	13,7500	,00	67,20



Graphik 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Geschlecht

3.2.3.6. Prognostischer Parameter: Adjuvante Therapien

In der Literaturaufbereitung ist anhand von vielen Studien eindeutig nachgewiesen worden, dass die adjuvanten Therapien eine Lebenszeitverlängerung bewirken. Dazu zählen sowohl die fraktionierte Radiotherapie als auch die Kombination aus Chemo- und Radiotherapie *(siehe 2.2.2.6.)*. Zudem hat die Cochrane Collaboration zu diesem Thema einen systematischen Review:*„Chemotherapy for High-Grade Glioma“* im Jahr 2005 verfasst. In diesem Review wird der Vorteil für die adjuvante Chemotherapie bezüglich der Überlebenszeit belegt.

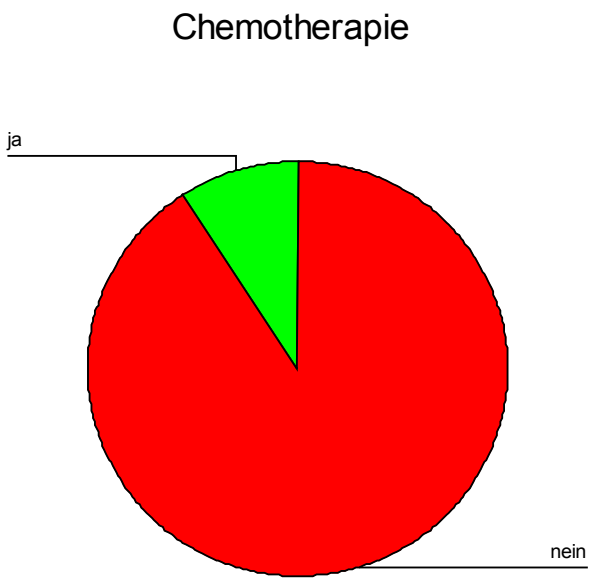
Da nur unter 10% der gesamten Studienteilnehmer eine zusätzliche Chemotherapie erhalten haben, ist diese Gruppe mit 22 Patienten so klein, dass sich die Patientendaten aufgrund der unter-

schiedlichen Verteilung für eine Auswertung nicht eignen. Aus diesem Grund ist zu den adjuvanten Therapieformen keine Auswertung erfolgt *(siehe Tabelle 15 und Graphik 12)*.

Tabelle 15: Häufigkeiten: Chemotherapie

Chemotherapie

	Häufigkeit	Prozent
nein	221	91,9%
ja	22	9,1%
Gesamt	243	100%



Graphik 12: Kreisdiagramm: Chemotherapie

4. DISKUSSION

In diesem Abschnitt der Dissertation wird zuerst auf die generellen Probleme, die sich bei der Literaturaufbereitung ergeben haben, eingegangen (*siehe 4.1.*). Daraufhin wird das Studiendesign, das die Grundlage dieser Dissertation bildet, ausführlich diskutiert und mit den Studien aus der Literatur verglichen (*siehe 4.2.*).

Nach der Problemdarstellung bei der Literaturaufbereitung und der Bewertung des Studiendesigns werden die Ergebnisse aus der Literaturaufbereitung *(siehe Kapitels 2)* und aus der Datenauswertung *(siehe Kapitel 3)* zusammenfassend dargestellt und anschließend diskutiert. Dazu werden die einzelnen potentiellen prognostischen Faktoren miteinander verglichen. Zu diesen zählt als relevantester Parameter die vollständigen Resektion (*siehe 4.3., 4.3.1. und 4.3.2.*). Weiterhin werden der Karnofsky-Performance-Score und das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und Tumorlokalisation, das Geschlecht sowie die adjuvanten Therapieformen betrachtet (*siehe 4.4., 4.4.1., 4.4.2.*).

4.1. Bewertung der Literaturaufbereitung

Wie schon in *Abschnitt 2.2.* erläutert, haben sich bei der Literaturaufbereitung einige Probleme ergeben. Einerseits besitzen die Ergebnisse aufgrund der wenig differenzierten Erhebungskriterien kaum valide Aussagekraft, da die Bewertungskriterien der evidenzbasierten Medizin *(siehe Tabelle 2)* nicht immer vollständig angewandt werden können. Die Studien besitzen maximal die EBM-Stufe III *(siehe Tabelle 3 und Tabelle 4)*, da meist retrospektive Patientendatensammlungen ausgewertet worden sind. Zudem sind viele Ergebnisse durch univariate Auswertungsmethoden entstanden, wodurch keine potentielle Zusammenhänge zwischen den einzelnen prognostischen Faktoren aufgezeigt werden können. Daraus resultiert das Problem, dass die Ergebnisse schwierig zu vergleichen sind.

Zudem ist aufgrund der unterschiedlichen Definition der vollständigen Resektion bei den einzelnen Autoren keine wirkliche Vergleichbarkeit vorhanden. Die Definition der vollständigen Resektion besitzt eine Spannbreite von der MRT-Darstellung mit einem 98%igen Nachweis der Tumorentfernung (vgl. Lacroix M et al., 2001) bis hin zu keinen Angaben für die vollständige Resektion (vgl. Bricolo A et al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Hall WA, 1998; Kreth FW et al.; 1993; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Obesweger A et al., 1995; Walker MD et al., 1978; Wong ET et al., 1999; Yoshida J et al., 1994).

Weiterhin ist in den aufbereiteten Studien nicht auf die Beziehung der Tumorlokalisation zum Sprachgebiet eingegangen worden *(siehe 2.2.2.4.)*. Bei einer Nähe zum Sprachgebiet oder sogar bei seiner Infiltration wird nicht so radikal operiert, wie es möglich wäre, um die Sprachbildung des Patienten zu erhalten (*siehe 1.2.1.)*. Obwohl aufgrund dieser Rücksichtnahme Therapieentscheidungen getroffen werden, ist dieses nicht in den Studien dezidiert behandelt worden.

Problematisch ist außerdem, dass aufgrund des embryonalen Charakters des Glioblastoma multiforme ein diffuses und schnell infiltrierendes Wachstum stattfindet, so dass eine 100%ige Tumorresektion trotz weiter entwickelter Operationstechniken nicht erreicht werden kann *(siehe 1.2.1.)*. Diese Thematik hat Kelly PJ 2004 in seinem Leitartikel: „Technology in the Resection of Gliomas and the Definition of Madness“ sehr transparent dargestellt.

4.2. Bewertung des Studiendesigns

In die prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppel–blind gestalteten, nationalen, multizentrischen, von medac GmbH gesponserte Phase–III–Studie in dem Zeitraum von Oktober 1999 bis Juli 2004 322 Patienten in die Studie aufgenommen worden.

Von den ursprünglich 322 Studienteilnehmern haben 243 Patienten mit einem malignen Glioblastom die Kriterien der Datenerhebung für die Fragestellung der Rolle der vollständigen Resektion erfüllt (*siehe 3.1.1. und 3.1.2.)*. Davon sind 122 Patienten (50,2%) einer vollständigen Resektion unterzogen worden und 121 Patienten (49,8%) sind unvollständig reseziert worden. Die vollständige Resektion ist anhand einer frühen post-operativen MRT überprüft worden *(siehe 3.2.2.)*.

Die Therapie der 243 Studienteilnehmer hat aus einer anfänglichen Kortisontherapie mit Dexamathason zwei Tage vor der Operation, einer größt möglichen Tumorresektion und einer darauf folgenden fraktionierten Radiotherapie von 60 Gray bestanden. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich eines Vorteils für die adjuvante Chemotherapie vorgelegen haben, hat diese als Standardtherapie keine Anwendung gefunden. Bei Progression hat es keine Einschränkungen in der Therapieform gegeben. So sind Patienten zum Beispiel erneut operiert worden. Knapp ein Zehntel der Patienten haben eine zusätzliche Chemotherapie erhalten.

Obwohl zu der Fragestellung des Benefits der vollständigen Resektion keine Randomisierung stattgefunden hat, sind die beiden hier zu betrachtenden Gruppen (vollständige Resektion und unvollständige Resektion) nicht nur annähernd gleich groß, sondern weisen auch in fast allen prognostisch relevanten Kovarianten identische Merkmale auf *(siehe 3.2.2.)*. Unterschiede bestehen in der Altersverteilung, im Karnofsky-Performance-Score und in der Infiltration in die sprachbildenden Areale bei den Subgruppen. Weiterhin differieren die medianen präoperativen Tumorvolumina *(siehe Tabelle 6)*.

Trotz der Unterschiede hat die Studie für die Fragestellung der vollständigen Resektion die Stufe IIb nach evidenzbasierten Kriterien erreicht *(siehe 2.1.1.)*.Dies liegt unter anderem in den strikten Erhebungskriterien begründet *(siehe 3.1.1.)*.

Darüber hinaus ist als multivariate Auswertungsmethoden das Cox-Regressionsmodell *(siehe 3.1.2. und 3.1.3.)* angewandt worden, um relevante Korrelationen und Kausalitäten zwischen prognostischen Parametern identifizieren zu können. Um die Gültigkeit der statistischen Tests zu gewährleisten und die Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen, ist der p-Wert angegeben *(siehe 3.1.4.)*. Zudem stellt die Studie mit 243 auszuwertenden Patienten die weltweit größte systematische und prospektive Datenerhebung zum Thema der Resektion bei Patienten mit Glioblastoma multiforme dar.

Dagegen sind die Studien, die in der Literaturaufbereitung ausgewertet worden sind, weniger valide, da die Bewertungskriterien der evidenzbasierten Medizin nicht immer vollständig angewandt werden konnten. Einerseits sind viele Studien vor der Definition der evidenzbasierten Medizin entstanden und andererseits haben die Autoren nicht unbedingt Wert auf eine systematische Aufarbeitung der Patientendaten nach Ausschlusskriterien gelegt. Dazu zählen unter anderem die nicht immer vollständigen präoperativen Informationen zu den anderen prognostischen Parametern. Daraus resultiert, dass die vollständige Resektion nicht immer fehlerfrei bewertet werden kann.

Fast alle Studien bestehen aus retrospektiven und unselektiven Patientendatensammlungen ohne Erhebungskriterien, bei denen nach prognostischen Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit gesucht worden ist. Die Arbeit von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003 stellt eine Ausnahme dar, weil sie durch ihren prospektiven Charakter und der Randomisierung die Stufe Ib nach evidenzbasierter Medizin erreicht.

Aus den ausgeführten Gründen wird häufig nur maximal die EBM-Bewertungsstufe III bei der Literaturaufbereitung für der Fragestellung der Rolle der vollständigen Resektion erreicht, wodurch die Aussagekraft dieser Studien eingeschränkt ist *(siehe Tabelle 3* und *Tabelle 4)*.

4.3. Bewertung der vollständigen Resektion

In diesem Abschnitt wird zuerst das Ergebnis der Literaturaufbereitung zu dem Parameter vollständige Resektion behandelt (*siehe 4.3.1.*). Daraufhin werden die Ergebnisse der Datenauswertung und die Problematiken, die sich bei der Auswertung des prognostischen Parameters vollständige Resektion ergeben haben, nochmals ausführlich dargestellt (*siehe 4.3.2.*).

4.3.1. Ergebnis der Literaturaufbereitung

Da eine 100%ige Tumorentfernung nicht möglich ist *(siehe 4.1.)*, sind Kritiker der vollständigen Resektion der Meinung, dass eine Biopsie zur Diagnosesicherung und der Einsatz von adjuvanten Therapieformen wie Chemo- und Radiotherapie ausreiche (vgl. Athanassiou H et al., 2005; Couldwell WT et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Ostertag CB et Warnke PC, 1999; Walker MD et al., 1978). Die Autoren begründen ihre Ansicht damit, dass der Tumor embryonalen Charakter aufweise, wodurch einerseits nie eine vollständige Resektion aufgrund der diffusen Infiltration erreicht werden könne und andererseits gerade die adjuvanten Therapien aufgrund des schnellen Wachstums vielversprechende Optionen darstellen.

Dennoch ist die zytoreduktive Resektion auch bei Kritikern unumstritten, wenn auf diese Weise die neurologischen Ausfälle verringert und die Symptomatik des Hirndruckes vermieden werden können.

Dagegen kommt die Cochrane Collaboration in dem Review von 2005: „Biopsy versus resection for malignant glioma“ zu dem Ergebnis, dass sich die vollständige Resektion im Vergleich zur Biopsie positiv auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt. Sie begründet ihr Ergebnis mit der Studie von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003. Diese Studie ist mit einer Patientenzahl von 30 Personen erhoben worden. Dabei sind nach Randomisierung 15 Studienteilnhemer vollständig reseziert und 15 biopsiert worden. Vuorinen V et al. weisen nach, dass die Resektion im Vergleich zur Biopsie die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Die Hazard-Ratio beträgt für die Resektion im Vergleich zu der Biopsie 2,8, so dass Patienten mit vollständiger Resektion eine fast dreimal höhere Chance besitzen zu überleben.

Ein Nachteil dieser Studie liegt jedoch in der kleinen Patientenzahl und in dem Alter der Studienteilnehmer. Die Patienten sind alle älter als 60 Jahre. Somit kommt die Cochrane Collaboration zu dem Schluss, dass weitere randomisierte klinische Studien mit weitaus größeren Patientenzahlen folgen müssen, um eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die vollständige Resektion und damit ihren allgemeinen Nutzen zu beweisen.

Trotzdem besitzt die Studie von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003 nach evidenzbasierten Medizin die Stufe Ib und ist somit nach der Literaturrecherche die aussagekräftigste Studie *(siehe Tabelle 3 und Tabelle 4)*. Insgesamt ist eine neue Richtung aufgezeigt und in einer prospektiven Studie nachgewiesen worden, dass die vollständige Resektion die Überlebenszeit verlängert.

4.3.2. Ergebnis der Datenauswertung

Die Bildgebung durch die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie zur Tumorgrenzenbestimmung wurde in den letzten Jahrzehnten optimiert (vgl. Albert FK et al., 1994; Simpsons JR, 1993), wodurch schon während der Operation das Ausmaß der Resektion besser bestimmt und kontrolliert werden kann. Hierbei stellt die Bildgebung durch die Magnetresonanztomographie den Goldstandard dar. Weiterhin ist nachgewiesen worden, dass eine Tumorentfernung von mindestens 98 Prozent ein Benefit für die Gesamtüberlebenszeit besitzt (vgl. Simpsons JR et al.,1993, Lacroix M et al., 2001).

Die vollständige Resektion ist in der untersuchten Phase-III-Studie dadurch definiert, dass mit Hilfe einer postoperativen Magnetresonanztomographie, die innerhalb der ersten 72 Stunden durchgeführt wurde, kein Tumorgewebe nachgewiesen weren kannte. Weiterhin sind die Patienten jeweils nach drei, sechs, neun, zwölf, fünfzehn und achtzehn Monaten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersucht worden, um ein eventuelles Rezidiv und damit eine Progression möglichst zeitnah nachweisen zu können (vgl. medac research, 2005).

Das Ergebnis der Cox-Regressionsauswertung zeigt, dass für Patienten mit einer vollständigen Resektion ein Benefit im Vergleich zu den Studienteilnehmern besteht, bei denen nur ein Teil reseziert werden konnte. Die mediane Überlebenszeit für die Studienteilnehmer mit vollständiger Resektion beträgt 16,7 Monate und Patienten mit Resttumorgewebe überleben im Median 11,8 Monate (*siehe 3.2.2.1. und Tabelle 7)*. Die Hazard–Ratio nimmt hinsichtlich des Parameters vollständige im Vergleich zu einer unvollständigen Resektion einen Wert von 1,752 an *(siehe3.2.2.2. und Tabelle 8)*. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit vollständig durchgeführter Resektion ein fast halb so großes Sterberisiko aufweisen im Vergleich zu der anderen Patientengruppe.

Dieses Ergebnis ist aussagekräftig, auch wenn zu der Fragestellung der vollständigen Resektion keine Randomisierung stattgefunden hat. Einerseits stellt die Studie mit 243 Teilnehmern die weltweit größte, prospektive Patientendatensammlung dar und besitzt deshalb nach evidenzbasierten Kriterien die Stufe IIb (*siehe 2.1.1.*).

Andererseits sind die Erhebungskriterien so strikt gewählt worden, dass die beiden auszuwertenden Gruppen große Ähnlichkeiten in den präoperativen prognostisch relevanten Parametern besitzen. Unterschiede bestehen lediglich in der Altersverteilung, in dem Karnofsky-Performance-Score und dem präoperative Tumorvolumen sowie in der präoperativen Infiltration in die sprachbildenden Areale (*siehe Tabelle 6*).

Die Differenzen innerhalb der Gruppen sind im *Abschnitt 3.2.2.2.* ausführlich dargestellt worden, um potentielle systematische Fehler aufdecken zu können. Zusammengefasst resultiert aus der Problemaufarbeitung, dass die Infiltration in die sprachbildenden Areale und das präoperative Tumorvolumen keine signifikanten Prognosefaktoren darstellen. Dagegen wirkt sich sowohl das Alter als auch der Karnofsky-Performance-Score auf die Gesamtüberlebenszeit aus (*siehe Tabelle 8*). Aus diesem Grund sind innerhalb der Subgruppen zusätzlich Kaplan-Meier-Überlebenskurven ausgewertet worden, um die Rolle der vollständigen Resektion dezidiert zu bewertet. Das Ergebnis zeigt, dass innerhalb aller Untergruppen ein Benfit bezüglich der Gesamtüberlebenszeit für die vollständige Resektion besteht (*siehe Graphik 2 bis Graphik 5*).

Somit ist nachgewiesen worden, dass die vollständige Resektion mindestens einen ebenso großen Stellenwert bei der Prognose der Gesamtüberlebenszeit besitzt wie das Alter und der Karnofsky-Performance-Score. Die Hazard-Ratio für die vollständige Resektion beträgt 1,752. Bei der Altersverteilung liegt der Wert bei 1,536. Der Karnofsky-Performance-Score wirkt sich auf die Lebenszeit mit einer Hazard-Ratio 1,602 aus (*siehe Tabelle 8*). Dieses Ergebnis wird auch von einigen Studien in der Literatur gestützt (vgl. Albert FK et al., 1994, Keles GE et al., 1999, Lacroix M et al., 2001, Simpson Jr et al., 1993). Auch Vuorinen V et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 nachgewiesen, dass die vollständige Resektion ein Vorteil bezüglich der Gesamtüberlebenszeit darstellt (*siehe 4.3.1.*). Obwohl in dieser Studie biopsierte Patienten mit Studienteilnehmern verglichen worden sind, die einer vollständigen Resektion unterzogen worden sind, und die Studie mit einer geringen Patientenzahl von 30 Personen durchgeführt worden ist, besitzt die Studie von Vuorinen V et al. laut der Cochrane Collaboration aus ihrem Review von 2005: „Biopsy versus resection for malignant glioma“ nach evidenzbasierten Medizin die Stufe Ib.

Ein Problem, das in dieser Dissertation nicht diskutiert werden kann, besteht darin, dass einzelne Chirurgen bei gleicher Tumorgröße und Morphologie unterschiedlich reseziert haben. So ist ein Kriterium für das Zurücklassen von Resttumorgewebe die Nähe zu den sprachbildenden Arealen gewesen, die den Resektionsgrad nach der subjektiven Beurteilung des operierenden Chirurgen beeinflusst haben. 23% der Chirurgen haben mit der Operation aufgehört trotz sichtbarer Tumorreste.

4.4. Bewertung der anderen prognostischen Parameter

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturaufbereitung und der Datenauswertung der anderen prognostischen Faktoren diskutiert, die einen potentiellen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit besitzen. Dazu zählen der Karnofsky-Performance-Score und das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und -lokalisation, das Geschlecht sowie die adjuvanten Therapieformen. Zuerst werden die Ergebnisse diskutiert, die bei der Literaturaufbereitung dargestellt worden sind (*siehe 2.2.2.*). Anschließend werden die Ergebnisse der Datenauswertung betrachtet und mit der vorhandenen Literatur verglichen (*siehe 4.4.2.*).

4.4.1. Ergebnis der Literaturaufbereitung

In dem *Abschnitt 2.2.2.* sind der Karnofsky-Performance-Score und das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und -lokalisation, das Geschlecht sowie die adjuvanten Therapieformen als prognostisch relevante Parameter für die Gesamtüberlebenszeit bewertet worden. Das Ergebnis der Literaturrecherche besteht darin, dass keine generellen Aussagen zu den potentiellen Einflussfaktoren Geschlecht sowie Tumorvolumen und -lokalisation getroffen werden können *(siehe 2.2.2.4. und 2.2.2.5.)*.

Die anderen untersuchten Parameter beeinflussen die Überlebenszeit. So wirkt sich ein höherer Karnofsky-Performance-Score sowie ein jüngeres Alter, ein Tumor WHO-Grad III und die Kombination aus Radio- und Chemotherapie positiv auf das Gesamtüberleben aus *(siehe 2.2.2.1., 2.2.2.2., 2.2.2.3. und 2.2.2.6.)*.

In der Literaturaufbereitung ist nachgewiesen worden, dass sowohl ein hoher KPS-Wert als auch ein relativ niedriges Alter die Überlebenszeit verlängern (vgl. Albert FK et al., 1994; Ammirati M et al., 1987; Athanassiou H et al., 2005; Bricolo A et al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Forsting M et al., 1993; Halperin EC et al., 1996; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Lacroix M et al., 2001; Obesweger A et al., 1995; Pierga JY et al., 1999; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Simpsons JR et al., 1993; Stummer W et al., 2000; Vecht CJ et al., 1990; Walker MD et al., 1978).

Walker MD et al. haben im Jahr 1978 in ihrer Studie aufgezeigt, dass Patienten mit einem KPS-Wert zwischen 90% und 100% eine Gesamtüberlebenszeit im Median von 33 Wochen besitzen. Dagegen leben Patienten mit einem Karnofsky–Performance–Score zwischen 50% und 80% im Median 25 Wochen. In der Studie von Halperin EC et al. aus dem Jahr 1996 ist eine Hazard-Ratio für das Überleben von 1,342 für Patienten mit einem KPS über 90% im Vergleich zu jenen, die unter 90% liegen, angegeben.

Athanassiou H et al. haben in ihrer Studie von 2005 nachgewiesen, dass das Alter prognostische Relevanz aufweist. Patienten bis einschließlich 50 Jahren besitzen eine höhere Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard-Ratio von 1,86 im Vergleich zu der anderen Patientengruppe, die über 50 Jahre alt sind.

Zwei Probleme sind bei der Aufbereitung aufgetreten, die bisher in der Literatur nicht ausreichend betrachtet worden sind. Das eine Problem besteht darin, dass aufgrund der Multimorbidität eine Korrelation zwischen niedrigen Karnofsky–Performance–Score und hohen Alter vorhanden sein kann *(siehe 2.2.2.2.)*. So ist ein hoher KPS-Wert meist mit einem relativ niedrigen Alter verbunden. Dennoch sind viele Autoren auf die vorhandene Beziehung in ihren Studien nicht eingegangen, weswegen die Parameter Karnofsky-Performance-Score und Alter nicht unabhängig voneinander betrachtet worden sind.

Das zweite Problem, dass bei der Literaturaufbereitung deutlich wird, besteht darin, dass gerade ältere Patienten aufgrund eines relativ niedrigen KPS-Wertes nicht vollständig reseziert, sondern nur biopsiert werden. Da dieses Problem in der Literatur nicht berücksichtigt worden ist, sind viele Autoren zu der Erkenntnis gekommen, dass die vollständige Resektion die Gesamtüberlebenszeit positiv beeinflusst (vgl. Ammirati M et al., 1987; Devaux BC et al., 1993; Kiwit CJW, 1996; Obesweger A et al., 1995; Simpsons JR et al., 1993; Vecht CJ et al., 1990), ohne dabei die prognostisch relevanten Parameter Karnofsky-Performance-Score und Alter in ihre Auswertung mit einfließen zu lassen *(siehe 2.2.2.1. und 2.2.2.2.)*.

Auch die Histologie beziehungsweise der Tumorgrad wirken sich auf die Überlebenszeit aus (vgl. Ammirati M et al., 1987; Couldwell WT et al., 1996; Devaux BC et al., 1993; Halperin EC et al., 1996; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Vecht CJ et al., 1990; Wissoff JH et al., 1998; Wong ET et al., 1999; Yoshida J et al., 1994). Wissoff JH et al. und Halperin EC et al. haben in ihren Studien festgestellt, dass die Hazard-Ratio 1,8 in Bezug auf das Überleben für die Diagnose des anaplastischen Astrozytoms (AA) im Vergleich zum Glioblastoma multiforme (GBM) beträgt.

In der Literatur ist valide nachgewiesen worden, dass die Gesamtüberlebenszeit mit der adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zum Verzicht auf diese verlängert wird (vgl. Albert FK et al., 1994; Devaux BC et al., 1993; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Obesweger A et al., 1995; Pierga JY et al., 1999; Vecht CJ et al., 1990; Vuorinen V et al., 2003; Walker MD et al., 1978). Albert FK et al. geben in ihrer Studie für die Radiotherapie eine Hazard-Ratio von 0,258 zu versterben an.

Die adjuvante Chemotherapie verlängert ebenfalls die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit malignen Gliomen (vgl. Athanassiou H et al., 2005; Couldwell WT et al., 1996; Huncharek M et Maroon J, 1998; Obesweger A et al., 1995; Stupp R et al., 2005; Walker MD et al., 1978; Yoshida J et al., 1994). Couldwell WT et al. und Walker MD et al. haben nachgewiesen, dass die Chemotherapie allein die Prognose unabhängig von dem Ausmaß der Resektion verbessert. Zu diesen Ergebnissen ist jedoch weder eine Hazard-Ratio noch ein relatives Risiko angegeben. Dagegen haben Halperin EC et al. 1996 festgestellt, dass sich die Chemotherapie nicht lebensverlängernd auswirkt.

In vielen Studien ist bei der Kombination aus Radio- und Chemotherapie nachgewiesen worden, dass sich im Vergleich zur separaten Radiotherapie die Kombinationstherapie positiv auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt (vgl. Afra D et al., 1983; Athanassiou H et al., 2005; E.O.R.T.C.-Brain Tumor Group, 1981; Glioma Meta-Analysts Trialists (GMT) Group, 2002; Green SB et al., 1980; Hildebrand J, 1994; Medical Research Council Brain Tumour Working Party, 2001; Solero CL, 1979; Stupp R et al., 2005; Trojanowski T et al., 1988; Walker MD et al., 1978 und 1980; Weir B et al., 1976). Dieses Ergebnis ist von der Cochrane Collaboration in ihrem systematischen Review aus dem Jahr 2005: „Chemotherapy for High-Grade-Glioma“ mit einer Hazard-Ratio von 0,85 für die Kombinationstherapie im Vergleich zur isolierten Radiotherapie bestätigt worden.

Inwieweit sich die Infiltration in die sprachbildenden Areale auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt, ist von den Autoren der ausgewerteten Studien nicht betrachtet worden. Somit kann an dieser Stelle keine Aussage zu dem Einfluss der Nähe zum Sprachgebiet getroffen werden *(siehe 2.2.2.4. und 4.1.)*

4.4.2. Ergebnis der Datenauswertung

In dem *Abschnitt 3.2.3.* sind der Karnofsky-Performance-Score und das Alter, die Histologie, die Tumorgröße und -lokalisation, das Geschlecht sowie die adjuvanten Therapieformen als prognostisch relevante Parameter für die Gesamtüberlebenszeit bewertet worden.

Das Ergebnis der Datenauswertung zeigt, dass weder das präoperative Tumorvolumen noch die Infiltration in die sprachbildenden Areale einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit besitzen (*siehe 3.2.2.2.*). Die Hazard-Ratio nehmen jeweils für die betrachteten Parameter den Wert 1,003 beziehungsweise 1,149 an (*siehe Tabelle 8*). Weiterhin bestehen auch bei dem Geschlecht, der Tumorlokalisation (rechte oder linke Hemisphäre) und bei der Mittellinienverschiebung und keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens (*siehe 3.2.3.4. und 3.2.3.5.*). Auch in der Literatur ist nicht valide nachgewiesen worden, dass sich das Tumorvolumen, die -lokalisation und das Geschlecht auf die Gesamtüberlebenszeit auswirken (*siehe 2.2.2.4., 2.2.2.5. und 4.4.1.*).

Dagegen gilt in der Literatur die Tatsache als unumstritten, dass sich sowohl die Histologie als auch die adjuvanten Therapien auf die Überlebenszeit auswirken (*siehe 2.2.2.3., 2.2.2.6. und 4.4.1.*). Wissoff JH et al. und Halperin EC et al. haben in ihren Studien festgestellt, dass die Hazard-Ratio 1,8 in Bezug auf das Überleben für die Diagnose des anaplastischen Astrozytoms (AA) im Vergleich zum Glioblastoma multiforme (GBM) beträgt. Von der Cochrane Collaboration in ihrem systematischen Review aus dem Jahr 2005: „Chemotherapy for High-Grade-Glioma“ ist mit einer Hazard-Ratio von 0,85 nachgewiesen worden, dass die Kombinationstherapie aus Chemo- und Radiotherapie im Vergleich zur isolierten Radiotherapie die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Da die Größe der einzelnen Gruppen in dieser Studie zu beiden erwähnten prognostisch relevanten Parameter stark variieren, ist keine Auswertung in dieser Dissertation erfolgt (*siehe 3.2.3.3. und 3.2.3.6.*).

Weitere Ergebnisse der Datenauswertung bestehen darin, dass sich sowohl ein hoher Karnofsky-Performance-Score als auch ein niedriges Alter positiv auf die Gesamtüberlebenszeit auswirken (*siehe 3.2.3.1. und 3.2.3.2.*). Die Hazard-Ratio beträgt für Patienten unter 60 Jahren 1,537 im Vergleich zu der älteren Altersgruppe. Die Studienteilnhemer mit einem KPS von 70% oder 80% besitzen eine 0,624fache geringe Überlebenschance im Vergleich zu den Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Score über 80% (*siehe Tabelle 8*).

Auch in der Literatur ist nachgewiesen worden, dass sowohl der Karnofsky-Performance-Score als auch das Alter die Gesamtüberlebenszeit beeinflussen (*siehe 2.2.2.1. und 2.2.2.2.*). Ein hoher KPS-Wert und ein relativ niedriges Alter verlängern die Überlebenszeit (vgl. Albert FK et al., 1994; Ammirati M et al., 1987; Athanassiou H et al., 2005; Bricolo A et al., 1990; Devaux BC et al., 1993; Forsting M et al., 1993; Halperin EC et al., 1996; Kiwit JCW et al., 1996; Kowalczuk A et al., 1997; Kreth FW et al., 1993; Lacroix M et al., 2001; Obesweger A et al., 1995; Pierga JY et al., 1999; Quigley MR et Maroon JC, 1991; Simpsons JR et al., 1993; Stummer W et al., 2000; Vecht CJ et al., 1990; Walker MD et al., 1978).

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass die vollständige Resektion mindestens einen ebenso großen Stellenwert bei der Prognose der Gesamtüberlebenszeit besitzt wie das Alter und der Karnofsky-Performance-Score. Die Hazard-Ratio für die vollständige Resektion beträgt 1,752 (*siehe Tabelle 8*). Sowohl das Alter mit einer Hazard-Ratio von 1,536 als auch der Karnofsky-Performance-Score mit einer Hazard-Ratio von 1,602 beeinflussen das Überleben in der untersuchten Studie nicht so stark wie der prognostische Parameter vollständige Resektion.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der von medac-GmbH initiierten, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppel–blind gestalteten, nationalen, multizentrischen Phase–III–Studie ist die seit Jahrzehnten kontrovers diskutierte Rolle der zytoreduktiven Chirurgie in der Therapie bei Patienten mit Glioblastoma multiforme unter Berücksichtigung anderer prognostischer Parameter mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells ausgewertet worden.

Obwohl zu der Fragestellung des Benefits der vollständigen Resektion keine Randomisierung stattgefunden hat, sind die beiden hier zu betrachtenden Gruppen (vollständige Resektion und unvollständige Resektion) nicht nur annähernd gleich groß, sondern weisen auch in fast allen prognostisch relevanten Kovarianten identische Merkmale auf *(siehe 3.2.2.)*. Trotz der Unterschiede hat die Studie für die Fragestellung der vollständigen Resektion die Stufe IIb nach evidenzbasierten Kriterien erreicht *(siehe 2.1.1.)*. Dies liegt in den strikten Erhebungskriterien begründet (*siehe 3.1.1.*). Zudem stellt die Studie mit 243 ausgewerteten Patienten die weltweit größte, prospektive Datensammlung zu der Fragestellung der vollständigen Resektion dar.

Das Ergebnis zeigt einen eindeutigen Vorteil für die vollständige Resektion mit einer Hazard-Ratio von 1,752 bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (*siehe Tabelle 8*). Daneben beeinflussen der Karnofsky-Performance-Score und das Alter die Überlebenszeit, wenn auch diese beiden Parameter keine so große Auswirkungen wie die vollständige Resektion besitzen (*siehe 3.2.2.2.*).

Somit ist valide nachgewiesen, dass die vollständige Resektion einen generellen Benefit aufweist. Dieses Ergebnis wird durch die Studie von Vuorinen V et al. aus dem Jahr 2003 gestützt, bei der die Autoren zu dem Ergebnis gelangen, dass Patienten mit Biopsie im Vergleich zu der Gruppe mit vollständiger Resektion ein fast dreifach erhöhtes Sterberisiko besitzt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Afra D, Kocsis B, Dobay J, Eckhardt S (1983) Combined Radiotherapy and Chemotherapy with Dibromducitol and CCNU in the Postoperative Treatment of Malignant Gliomas. *Journal of Neurosurgery, Volume 59: 106 – 110*

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging after Resection of Malignant Glioma: Objective Evaluation of Residual and its Influence of Regrowth and Prognosis. *Neurosurgery, Volume 34, Number 1: 45-61*

Altman DG, Bland JM (1998) Time to Event (Survival) Data. *British Medical Journal, Volume 317: 468 – 469*

Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric I, Mikhael M (1987) Effect of the Extent of Surgical Resection on Survival and Quality of Life in Patients with Supratentorial Glioblastomas and Anaplastic Astrocytomas. Neurosurgery*, Volume 21, Number 2: 201 – 206*

Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y (1987) Reoperation in the Treatment of Recurrent Intracranial Malignant Gliomas. Neurosurgery*, Volume 21, Number 59: 607 – 614*

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P (2005) Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal of Clinical Oncology, Volume 23, Number 10: 2372-2377*

Barker FG 2nd, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, et. al. (1996) Radiation Response and Survival Time in Patients with Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neurosurgery, Volume 84, Number 3: 422-426*

Bleehen NM, Stenning SP (1991) A Medical Research Council Trial of two Radiotherapy Doses in the Treatment of Grade 3 and 4 Astrocytoma. *British Journal of Cancer, Volume 64: 769-774*

Bender R, Ziegler A, Lange S (2002) Multiple Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschr, Volume 127: T8-T11*

Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, Gerosa M, Grosslercher JC, Talacchi A, Vitale M (1990) Experience in „Radical“ Surgery of Supratentorial Gliomas in Adults. *Journal of Neurosurgical Sciences, Volume 34, Number 3-4*

Chang CH, Schoenfeld D, Salazar OM, Perez-Tamyo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y (1983) Comparision of Postoperative Radiotherapy and Combined Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy in the Multidisciplinary Management of Malignant Gliomas. *Cancer, Volume 52: 997-1007*

Clarke MJ (1995) Ovarian Ablation: Why the Early Breast Cancer Trialists´ Group Individual Patient Data Overview Was Needed. *Controlled Clincal Trials, Volume 16: 3S: 67S*

Couldwell WT, Hinton DR, Surnock AA, DeGiorgio CM, Weiner LP, Apuzzo J, Masri L, Law RE, Weiss MH (1996) Treatment of Recurrent Malignant Gliomas with Chronic Oral High-Dose Tamoxifen: *Clinical Cancer Research, Volume 2, Number 4: 619-622*

Cox DR (1972) Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B, Volume 34: 187-220*

DeAngelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG (1998) Malignant Glioma: Who Benefits from Adjuvant Chemotherapy. *Annals of Neurology, Volume 44: 691 – 695*

Dempsey MF, Condon BR, Hadley DM (2005) Measurement of Tumor „Size“ in Recurrent Malignant Glioma: 1D,2D, or 3D. *American Journal of Neuroradiology, Volume 26: 770 – 776*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2005) Maligne Gliome

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2003) Leitlinie „Maligne Gliome“

Devaux BC, O`Fallon JR, Kelly PJ (1993) Resection, Biopsy and Survival in Malignant Glial Neoplasm: A Retrospective Study of Clincal Parameters, Therapy and Outcome. *Journal of Neurosurgery, Volume 78: 762-766*

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C (1994) Identifying Relevant Studies for Systematic Review. *British Medical Journal, Volume 309: 1286 – 1291*

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1990) Treatment of Early Breast Cancer Volume. 1 Worldwide Evidence 1985-1990. *Oxford University Press, Oxford*

E.O.R.T.C. Brain Tumor Group (1981) Evaluation of CCNU, VM-26 plus CCNU and Procarbazine in Supratentorial Brain Gliomas. *Journal of Neurosurgery, Volume 55: 27 – 31*

Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS et al. (1993) Meta-Analysis of Radiation Therapy with and without Adjuvant Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. *Cancer, Volume. 71: 2585 – 2597*

Forsting M, Albert FK, Kunze S, Adams HP, Zenner D, Sartor K (1993) Extirpation of Glioblastomas: MR and CT Follow-up of Residual Tumor and Regrowth Patterns. *American Journal of Neuroradiology, Volume 14: 77-87, Januar / Februar*

Glioma Meta-analysts Trialists (GMT) Group (2002) Chemotherapy in Adult High-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Induvidual Patient Data from 12 Randomised Trials. *The Lancet, Volume 359: 1011 – 1018*

Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander Jr E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Mealey Jr J, Odom GL (1983) Comparisions of Carmustine, Procarbazine and High-Dose Methylprednisolon as Additions to Surgery and Radiotherapy for the Treatment of Malignant Glioma. *Cancer Treatment Reports, Volume 67, Number 2: 121-132*

Grossman SA (2005) Management of Glioblastoma multiforme. *American Society of Clinical Oncology. 1092 – 9118 / 05 / 180-186*

Hall WA (1998) The Safety and Efficacy of Stereotactic Biopsy for Intracranial Lesions. *Cancer, Volume 82, Number 9: 1749-1755*

Halperin EC, Herndon J, Schold SC, Brown M, Vick N, Cairncross JG, MacDonald DR, Gaspar L, Fischer B, Dropcho E, Rosenfeld S, Morowitz R, Piepmeier J, Hait W, Byrne T, Salter M, Imperato J, Khandekar J, Paleologos N, Burger P, Bentel GC, Friedman A (1996) A Phase-III-Randomized Prospective Trial of External Beam Radiotherapy, Mitmycin C, Carmustine and 6-Mercaptopurine for the Treatment of Adults with Anaplastic Glioma in Brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physic, Volume 34, Number 49: 793-802*

Hess KR (1999) Extent of Resection as a Prognostic Variable in the Treatment of Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology, Volume 42: 227-231*

Hildebrand J, Sahmoud T, Migolet F, Brucher JM, Afra D (1994) Adjuvant Therapy with Dibromducitol and BCNU Increases Survival of Adults with Malignant Gliomas. *Neurology, Volume 44: 1479-1483*

Huncharek M, Muscat J (1998) Treatment of Recurrent High Grade Astrocytomas; Results of a Systemic Review of 1415 Patients. *Anticancer Research, Volume 18: 1303-1312*

Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observation. *Journal of the American Statistical Association, Volume 53: 457 – 81*

Keles GE, Anderson B, Berger MS (1999) The Effect of Extent of Resection on Time to Tumor Progression and Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme of the Cerebral Hemisphere. *Surgical Neurology, Volume 52, Number 4: 371-379*

Kelly PJ (2004) Technology in the Resection of Gliomas and the Definition of Madness. *Journal of Neurosurgery, Volume 101, Number 2: 284-286; Discussion 286*

Kiwit JCW, Floeth FW, Bock WJ (1996) Survival in Malignant Glioma: Analysis of Prognostic Factors with Special Regard to Cytoreductive Surgery. *Zentralblatt für Neurochirurgie, Volume 57: 76-88*

Kowalczuk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, Masters G, Mullan SF, Mundt AJ, Sweeney P, Vokes VE, Weir BCA, Wollman RL (1997) Quantitave Imaging Study of Extent of Surgical Resection and Prognosis of Malignant Astrocytomas. *Neurosurgery, Volume 41, Number 5*

Krämer W (1991) So lügt man mit Statistik. *Frankfurt: Campus*

Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB (1993) Surgical Resection and Radiation Therapy versus Biopsy and Radiation Therapy in the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neurosurgery, Volume 78: 762-766*

Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IA, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R (2001) A Multivariate Analysis of 416 Patients with GBM: Prognosis, Extent of Resection and Survival. *Journal of Neurosurgery, Volume 95: 190-198*

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2005) Final Study Report: Fluerescence-Guided Resection of Malignant Glioma with 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) Vs. Conventional Resection. *Medac Research*

Medical Research Council Brain Tumour Working Party (2001) Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine and Vincristine in the Adjuvant Treatment of High-Grade Astrocytomas: A Medical Research Council Trial. *Journal of Clinical Oncology, Volume 19, Number 2: 509 – 518*

Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R (2006) Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed GlioblastomaÖ: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology, Volume 24 (16): 2563 - 2569*

Nazzaro JM, Neuwelt EA (1990) The Role of Surgery in the Management of Supratentorial Intermediate and High-Grade Astrocytomas in Adults. *Journal of Neurosurgery, Volume 73: 331-344*

Obesweger A, Ortler M, Ulmer M, Kostron H (1995) Therapy of GBM: A Cumulative Experience of 10 Years. *Acta Neurochirurgica, Volume 137: 29-33*

Obesweger A et al. (1998) Uptake and Kinetics of 14C-Labelled Meta-Tetrahydroxyphenylchlorin and 5 – Aminolaevulinic acid in C6 Rat Glioma Model. *British Journal of Cancer, Volume 78, Number 6: 733-788*

Ostertag CB, Warnke PC (1999) Neuronavigation : Computerassistierte Neurochirurgie. *Nervenarzt, Volume 70: 517-521*

Parmar MKB, Machin D (1995) Survival Analysis: A Practical Approach. *John Wiley & Sons Ltd.*

Pierga JY, Hoang-Xuan K, Feuvret L, Simon JM, Cornu P, Baillet F, Mazeron JJ, Delattre JY (1999) Treatment of Malignant Gliomas in the Eldery. *Journal of Neuro-Oncology, Volume 43: 187-193*

Quigley MR , Maroon JC (1991) The Relationship between Survival and the Extent of the Resection in Patients with Supratentorial Malignant Gliomas. *Neurosurgery, Volume 29, Number 3: 385-387*

Raspe H (1996) Evidence Based Medicine: Modischer Unsinn, Alter Wein in Neuen Schläuchen oder Aktuelle Notwendigkeit. *Zentralblatt ärztlicher Fortbildung, Volume 90: 553-562*

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence-based Medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal, Volume 312: 71 – 72*

Schmacke N (2005) Wie viel Medizin verträgt der Mensch?. *KomPart Verlagsgesellschaft mbG & Co.KG, Bonn Bad Homburg (1. Auflage)*

Simpsons JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF (1993) Survival of Patient with GBM: Results of Three Consecutive RTOG. *Journal of Radiation Oncology, Volume 26: 239-244*

Solero CL, Monfardini S, Brambilla C, Vaghi A, Valagussa P, Morello G, Bonadonna G (1979) Controlled Study with BCNU versus CCNU as Adjuvant Chemotherapy Following Surgery Plus Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme. *Cancer Clinical Trials, Volume 2: 43-48*

Souhami RL, Tobias J (1995) Cancer and its Management. *Blackwell Scientific Publications, Second Edition: Oxford*

Stenning SP, Freedman LS, Bleehen NM (1987) An Overview of Public Results from Randomised Studies of Nitrosoureas in Primary High-Grade Malignant Glioma. *British Journal of Cancer, Volume 56: 89 – 90*

Stewart LA, Parmar MKB (1993) Meta-Analysis of the Literature of Individual Patient Data: Is There a Difference? *The Lancet, Volume 341: 418 – 422*

Stewart LA, Clarke MJ on Behalf of the Cochrane Collaboration Working Party on Meta-Analysis Using Individual Patient Data (1995) Practical Methodology on Meta-Analyses (Overviews) Using Individual Patient Data. *Statistics in Medicine, Volume 14: 2057 – 2079*

Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ (2000) Fluorescence-Guided Resection of GBM by Using 5-Aminolevuline Acid-Induced Porphyrins: A Prospective Study in 52 Consecutive Patients. *Journal of Neurosurgery, Volume 93: 1003 – 1013*

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, for the ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-Guided Surgery with 5-Aminolevulinic acid for Resection of Malignant Glioma: a Randomised Controlled Multicenter Phase III Trial. *Lancet Oncology, Volume 7: 392 - 401*

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Berlanger 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. *The New England Journal of Medicine, Volume 352, Number 10: 987 – 996*

The Cochrane Database of Systematic Review (2005) Biopsy versus Resection for Malignant Glioma. *The Cochrane Library, Volume 3*

The Cochrane Database of Systematic Review (2005) Chemotherapy for High-Grade Glioma. *The Cochrane Library, Volume 3*

Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, Kaminski S, Goscinski I, Reinfus M, Kryszkowski T, Pyrich M, Bielawski A, Leszzczyk C (1998) Post-Operative Radiotherapy and Radiotherapy Combined with CCNU Chemotherapy for Treatment of Brain Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology, Volume 6: 285-291*

van den Bent MJ, Stupp R, Mason W, Mirimanoff RO, Lacombe D, Gorlia T (2005) Impact of Extent of Resection on Overall Survival in Newly-Diagnosed Glioblastoma after Chemo-Irradiation: Further Analysis of EORTC Study 26981. *European Journal of Cancer Supplements, Volume 7 (2): 134*

Vecht CJ, Avezaat CJJ, van Putten WLJ, Eijkenboom WMH, Stefanko SZ (1990) The Influence of the Extent of Surgery on the Neurological Function and Survival in Malignant Glioma. A Retrospective Analysis Influence of Location and Extent of Surgical Resection on 243 Patients. *Journal of Neuorlogy, Neurosurgery and Psychiatry, Volume 53: 466-471*

Vuorinen V, Hinkka S, Färkkliä M, Jääskeläinen J (2003) Debulking or Biopsy of Malignant Glioma in Eldery People-a Randomised Study. *Acta Neurochirurgica, Volume 145: 5-10*

Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealy J, Norrel HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA (1978) Evaluation of BCNU and/or Radiotherapy in the Treatment of Anaplastic Gliomas. *Journal of Neurosurgery, Volume 49: 333 – 343*

Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCatrty CS, Mahaley MS (1980) Randomized Comparisions of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *The New England Journal of Medicine, Volume 303: 1323-1329*

Weir B, Band P, Urtasun R, Blain G, McLean D, Wilson F, Mielke B, Grace M (1976) Radiotherapy and CCNU in the Treatment of High-Grade Supratentorial Astrocytomas. *Journal of Neurosurgery, Volume 45: 129 – 134*

Weiß C (2005) Basiswissen Medizinische Statistik. *Springer, Heidelberg (3. Auflage), Seite 57*

Weiß C (2005) Basiswissen Medizinische Statistik. *Springer, Heidelberg (3. Auflage), Seite 58*

Weiß C (2005) Basiswissen Medizinische Statistik. *Springer, Heidelberg (3. Auflage), Seite 197 bis 199*

Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z (2003) A Phase 3 Trial of Local Chemotherapy with Biodegradable Carmustine (BCNU) Wafers (Gliadel wafers) in Patients with Primary Malignant Glioma. *Neuro-Oncology, Volume 5, Number 2: 79-88*

Westphal M, Ram Z, Riddle V., Hilt D., Bortey E., On Behalf of the Executive Commitee of the Giadel Study Group (2006) Gliadel wafer in Initial Surgery for Malignant Glioma: Long-term Follow-up of a Multicenter Controlled Trial. *Acta Neurochirurgica, Volume 148, Number 3: 269-275*

Wissoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, McGuire-Cullen, P, Turski PA, Sutton LN, Allen JC, Packer RJ, Finlay JL (1998) Current Neurosurgical Management and the Impact of the Extent of Resection in the Treatment of Malignant Gliomas of Childhood: A Report of the Children`s Cancer Group Trial No. CCG-945. *Journal of Neurosurgery, Volume 89: 52-59*

Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckie KA, Kyritis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WKA (1999) Outcomes and Prognostic Factors in Recurrent Glioma: Patients enrolled onto Phase II Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology, Volume 17, Number 8: 2572-2578*

Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, Sugita K (1994) Long-Term Follow-Up Results of 175 Patients with Malignant Glioma: Importance of Radical Tumour Resection and Post-Op Adjuvant Therapy with Interferon, ACNU and Radiation. *Acta Neurochirurgica, Volume 127, Number 1-2: 55 – 59*

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985) Beta-Blockade During and after Myocardial Infarction: An Overview of Randomised Trials. *Progress in Cardiovascular Diseases, Volume 27, Number 5: 335-371*

Ziegler A, Lange S, Bender R (2002) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode-*Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW-Deutsche Medizinische Wochenschr, Volume 127: T 14 – T 16*

Ziegler A, Lange S, Bender R (2002) Der Log–Rank–Test. *Deutsche Medizinische Wochenschr, Volume 127*

Ziegler A, Lange S, Bender R (2004) Überlebenszeitanalyse: Die Cox–Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschr, Volume 129: T1-T3*

7. DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Doktor Uwe Pichlmeier für die Überlassung des Themas und für seine hilfreiche Betreuung. An dieser Stelle möchte ich mich für die Möglichkeit der Veröffentlichung der Ergebnisse bedanken.

Weiterhin möchte ich mich der medac GmbH ganz herzlich danken, die mir die Patientendaten für die Auswertung dieser Dissertation zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Schwester Petra Schumacher und ihrem Freund Malko Steinorth danke ich für ihre Unterstützung.

Schließlich bedanke ich mich auch meinen Eltern Gudrun und Peter Schumacher für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung, die mir mein ganzes Leben lang schon und gerade bei dieser Arbeit sehr geholfen haben. Ohne sie wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Auch bei meiner Großmutter Anneliese Schumacher und meinem verstorbenen Großvater Werner Schumacher bedanke ich mich für alles, was sie je für mich getan haben.

8. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Wiebke Schumacher	
Geburtsdatum	19.10.1981	
Geburtsort	Hamburg	
Nationalität	Deutsch	
Familie	Vater	Peter, geb. am 28.11.1956
	Mutter	Gudrun, geb. Lüdemann am 01.02.1951
	Schwester	Petra, geb. am 20.01.1983

Ausbildungsverlauf

1988 – 1989	Grundschule Wesperloh, Hamburg
1989 – 1992	Grundschule Ulzburg, Henstedt–Ulzburg
1992 – 2001	Gymnasium im Schulzentrum Henstedt–Ulzburg, Henstedt – Ulzburg
Mai 2001	Allgemeine Hochschulreife, Henstedt – Ulzburg
Oktober 2001	Studium für höheres Lehramt mit den Fächern Mathematik und Latein, Hamburg
Januar 2002	Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffiziers-Anwärter, Fürstenau
März bis Juli 2002	Offizierlehrgang, München

Juli bis September 2002	Truppenpraktikum im Standortsanitätszentrum, Boostedt
Oktober 2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin, Hamburg
August 2004	Physikum, Hamburg
seit Oktober 2004	Humanmedizinstudium, klinischer Abschnitt, Hamburg
seit Februar 2008	Praktisches Jahr, Hamburg

9. ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des verwendeten Werkes kenntlich gemacht habe.

Weiterhin versichere ich ausdrücklich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: