

Aus der Klinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Emmanouil Fokas

Effektivität und Sicherheit der Re-Bestrahlung bei Rezidiven des Glioblastoma multiforme

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Ömer Radwan
aus Berlin

promoviert am 17.02.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität zu Köln (2026)

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. E. Celik
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A.-K. Meissner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Jiaqi Fan

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde mittels eigenständiger Datenakquise durch Durchsicht der Anmeldungsbücher der Ambulanz der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie sowie der Akten im Archiv der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie und des Zentralarchivs der Uniklinik Köln erstellt. Die Vorlage der Excel-Tabelle mit den zu erfassenden Parametern wurde von Herrn Dr. Eren Celik zur Verfügung gestellt. Genauere Informationen zur Krankengeschichte wurden aus der elektronischen Akte in ORBIS ermittelt. Fehlende Daten zur Bestrahlung wurden aus dem Planungssystem Eclipse™ der Firma Varian Medical Systems, Inc. ermittelt. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Software Python (Version 3.10.2) durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin Jiaqi Fan.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.12.2024

Danksagung

Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet. Lorem ipsum dolor sit amet, consetetur sadipscing elitr, sed diam nonumy eirmod tempor invidunt ut labore et dolore magna aliquyam erat, sed diam voluptua. At vero eos et accusam et justo duo dolores et ea rebum. Stet clita kasd gubergren, no sea takimata sanctus est Lorem ipsum dolor sit amet.

Widmung

Für meine Eltern.

Für meine Großeltern, die ihre Heimat verließen, um ihren Kindern eine bessere Zukunft zu ermöglichen. Für Tamara.

Für alle jungen Menschen, deren Träume in dieser Gesellschaft kleingeredet werden.

Für unsere Geschwister, die unter den Augen der ganzen Welt unterdrückt werden.

Für unsere Geschwister in Palästina.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	99
2. EINLEITUNG	100
2.1. Glioblastom: Definition und Epidemiologie	10
2.2. Klassifizierung, Histopathologie und Molekulargenetik	10
2.3. Klinik	11
2.4. Diagnostik	12
2.5. Therapie bei Erstdiagnose	12
2.5.1. Operative Therapie	13
2.5.2. Strahlentherapie	14
2.5.3. Systemische Chemotherapie	15
2.5.4. Ältere PatientInnen	16
2.5.5. Alternative Therapieoptionen	17
2.6. Nachsorge und Diagnostik des Rezidivs	17
2.7. Das Rezidiv	19
2.7.1. Epidemiologie und Prognosen	19
2.7.2. Therapie des rezidierten Glioblastoms	19
2.7.3. Operative Therapie	19
2.7.4. Strahlentherapie	21
2.7.5. Chemotherapie	26
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. Patientenkollektiv	29
3.1.1. Datenakquise	29
3.1.2. Einschlusskriterien	29
3.1.3. Ausschlusskriterien	29
3.2. Dokumentation	30

3.3.	Datenauswertung	31
4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Patientenkollektiv	32
4.2.	Rezidiv-Therapie	32
4.3.	Toxizität der Rezidiv-Therapie	33
4.4.	Überleben	34
5.	DISKUSSION	35
5.1.	Charakteristika der Re-Bestrahlung	36
5.1.1.	Rezidivmuster	36
5.1.2.	Zeitintervall zwischen Radiotherapien	36
5.2.	Therapieassoziierte Toxizität	36
5.2.1.	Radionekrose	38
5.3.	Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben beim Rezidiv	39
5.4.	Prognostische Faktoren	40
5.5.	Limitationen der Arbeit	42
6.	LITERATURVERZEICHNIS	44
7.	ANHANG	52
7.1.	Abbildungsverzeichnis	52
7.2.	Tabellenverzeichnis	53

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT = 3D-konformale Radiotherapie

BED = Biologisch effektive Dosis

cm³ = Kubikzentimeter

CT = Computertomographie

CTV = Klinisches Zielvolumen

DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie

EGFR = Epithelial growth factor receptor

EQD2 = äquivalente Dosis zur konventionellen Fraktionierung mit Einzeldosis von 2 Gy

FET-PET = O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin-Positronenemissionstomographie

FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery

GBM = Glioblastom

GTV = Gross Tumor Volume

Gy = Gray

IGRT = Bildgeführte Radiotherapie

IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie

kg = Kilogramm

KPS = Karnofsky Performance Status

m² = Quadratmeter

MGMT = O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

mg = Milligramm

mm = Millimeter

MRT = Magnetresonanztomographie

NCI = National Cancer Institute

OS = Gesamtüberleben

PFS = Progressionsfreies Überleben

PRS = Überleben nach Rezidiv

PTV = Planungszielvolumen

R1-Resektion = Resektion mit mikroskopischem Residualtumor

RN = Radionekrose

rGBM = rezidiertes Glioblastom

rHGG = rezidierte höhergradige Gliome, WHO-Grad 3 und 4 inklusive Glioblastom

SEER = Survival, Epidemiology, and End Results

TMZ = Temozolomid

TTF = Tumortherapiefelder

VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

ZNS = Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Die Diagnose Glioblastom ist trotz leitliniengerechter Therapie, bestehend aus Operation und Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie, sprich kombinierter Radiochemotherapie, mit einer hohen Rezidiv-Rate und kurzen Überlebenszeiten verbunden. Daher kommt der Rezidiv-Therapie große Bedeutung zu, um die Prognose für betroffene Patienten zu verbessern. Eine standardisierte Rezidiv-Therapie besteht nicht und wird aufgrund der Datenlage zu Rezidiv-Behandlungen und insbesondere der Rezidiv-Bestrahlung diskutiert. Speziell bei der Re-Bestrahlung des Gehirns mit Einschluss relevanter Strukturen bei hohen Gesamtdosen ist die Sicherheit und Effektivität der Behandlung nicht ausreichend untersucht, wodurch behandelnde Zentren aggressivere Therapieansätze nur bedingt und für selektierte Patienten einsetzen. (1,2)

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität einer Re-Bestrahlung mit höheren Gesamtdosen. Ebenso wurden prognostische Faktoren für ein längeres Überleben nach Re-Bestrahlung analysiert. Dazu wurden Daten zur Therapie von 60 PatientInnen gesammelt, die im Zeitraum 20.04.2012 bis 30.04.2020 in der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln mit einem rezidivierten Glioblastom nach der WHO-Klassifikation von 2016 re-bestrahlt wurden. Dabei wurde eine mediane Gesamtdosis von 50 Gy appliziert. Folgende Ergebnisse wurden durch die Arbeit erzielt: Das Patientenüberleben bei rezidivierten Glioblastomen war signifikant mit der applizierten Strahlendosis, dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus sowie dem klinischen Status der Patienten assoziiert. Ebenso beeinflusst ein hohes BED10 > 60 Gy das Überleben nach der Re-Bestrahlung positiv. Außerdem konnte festgestellt werden, dass eine Dosisescalation bei normofraktionierten und moderat hypofraktionierten Bestrahlungsschemata zur Re-Bestrahlung bis zu einem EQD2 von 120 Gy und ein großer Saum zwischen GTV und PTV hauptsächlich moderate therapieassoziierte Nebenwirkungen und selten schwergradige Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) zur Folge hatten.

Die Datenlage in Bezug auf die Rezidiv-Therapie des Glioblastoms bedarf insbesondere im Gebiet der Strahlentherapie weiterer Untersuchungen der Effektivität und Sicherheit einer Re-Bestrahlung. Die große Sorge, durch vermehrte Toxizität mehr Schaden als Nutzen bei PatientInnen anzurichten, die ohnehin eine kurze Lebenserwartung haben, ist weiterhin sehr ausgeprägt. In Anbetracht der Tatsache, dass die Entwicklung hochmoderner Bestrahlungstechniken fortschreitet und immer präzisere Therapien ermöglicht werden, könnten Dosisescalationen in der Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Diese Arbeit zeigt auf, dass eine Dosisescalation sicher möglich ist. Für zukünftige Fortschritte in puncto Rezidiv-Therapie bei Glioblastomen ist eine Standardisierung in der Forschung nötig, um eine bessere Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit zu ermöglichen. Die European Society

for Radiotherapy and Oncology und die Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) veröffentlichten hierzu Richtlinien zur Definition, Dokumentation und klinischen Arbeit zur Re-Bestrahlung. Die Implementierung von Immuntherapien und zielgerichteter molekularer Pharmakotherapie kann in Zukunft weitere Veränderungen in der Rezidiv-Therapie herbeibringen. (3)

2. Einleitung

2.1. Glioblastom: Definition und Epidemiologie

Das Glioblastom (GBM) stellt mit einem Anteil von 49,1 % den häufigsten malignen Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS) dar und macht 58,4 % aller Gliome aus. (4) Als aggressivster primärer Hirntumor beim Erwachsenen (5) und häufigstes Gliom (3,4) macht das Glioblastom 14,3 % aller primären Hirntumore aus. (4,5)

Die Inzidenz beträgt 3,23 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (2014-2018). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 6,8 % und ist damit für alle malignen ZNS-Tumore am niedrigsten, während das 1-Jahres-Überleben bei 42,5 % liegt. Die Inzidenz steigt mit steigendem Alter, sodass die höchste Inzidenz in der Gruppe der 75- bis 84-Jährigen liegt und das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 65 Jahren. Glioblastome treten 1,6-mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. (4)

Die mediane Überlebensrate, ungeachtet der ausgeschöpften Therapiemöglichkeiten, liegt bei 8 Monaten und ist damit im Vergleich aller primär malignen Hirntumoren am niedrigsten. (4)

2.2. Klassifizierung, Histopathologie und Molekulargenetik

Neben der neuropathologischen Gewebeuntersuchung gewinnt die Bestimmung molekularer Parameter immer mehr an Bedeutung, sodass in der 2016 veröffentlichten WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore erstmals molekulare Parameter zusätzlich zur histologischen Untersuchung zwecks Tumordiagnose integriert wurden.

Nach WHO-Klassifikation von 2016 gehört das Glioblastom zu der Gruppe diffuser Gliome und wurde als ZNS-Tumor Grad IV eingestuft. Eine weitere Unterteilung erfolgte in Glioblastom des IDH-Wildtyps, was etwa 90 % der Fälle ausmacht und in Glioblastom, IDH-mutiert, was etwa 10 % aller Fälle ausmacht. IDH-Wildtypen treten im Median im Alter von 62 Jahren auf, während IDH-mutierte Glioblastome im Median bereits im Alter von 44 Jahren auftreten. (6) Glioblastome mit IDH-Mutation korrelieren neben jüngerem Alter auch mit einer besseren Prognose. Beispielsweise ist das mediane Gesamtüberleben etwa doppelt so lang bei PatientInnen mit IDH-Mutation im Vergleich zu IDH-Wildtypen (31 vs. 15 Monate bei Therapie aus operativer Resektion, Radiotherapie und Chemotherapie) (5,6) Die IDH-Bestimmung ermöglicht eine Differenzierung zwischen den zwei Tumorentitäten bei sonst gleicher histologischer Darstellung. (7) Die zunehmende Beachtung des Mutationsstatus führte dazu,

dass in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021 fortan die IDH-mutierten Glioblastome als IDH-mutierte Astrozytome, WHO-Grad 4 definiert werden und somit von den Glioblastomen des IDH-Wildtyps stärker abgegrenzt werden. In der Nomenklatur wurden die römischen Zahlen durch arabische Zahlen ersetzt. (8) Dies verdeutlicht, dass trotz histologischer Ähnlichkeit sowohl ein klinischer als auch ein biologischer Unterschied zwischen beiden Entitäten vorliegt. (1)

Klinisch lässt sich das GBM in primäres und sekundäres GBM unterteilen. Primäre Glioblastome entstehen ohne Vorläuferläsion, während es sich bei sekundären Glioblastomen um Glioblastome handelt, welchen histologisch ein Gliom WHO-Grad II oder III vorausgeht. Diese korrelieren mit jüngerem Alter. Die Bedeutung dieser klinischen Einteilung ist jedoch sekundär. (5)

Der Vollständigkeit halber wird hier noch erwähnt, dass nach aktueller WHO-Klassifikation von 2021 in der Nomenklatur die Zusätze NOS und NEC verwendet werden. NOS kennzeichnet, dass histologische oder molekulare Parameter fehlen und eine genaue Zuordnung zum WHO-Typ nicht möglich ist. NEC beschreibt Diagnosen, welche seitens der Pathologie nicht nach WHO-Kriterien gestellt wurden, da beispielsweise die verschiedenen Untersuchungsergebnisse nicht gänzlich übereinstimmen und somit eine Definition nach WHO-Kriterien nicht möglich ist. (6,8)

Ein weiterer molekularer Marker findet sich im Zusammenhang mit dem O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gen (MGMT-Gen), welches für MGMT, ein DNA-Reparatur-Protein, codiert. Bei einer Methylierung des MGMT-Promotors kommt es zur Geninaktivierung und somit zu einer fehlenden MGMT-Wirkung. Das Vorliegen einer MGMT-Promotor-Methylierung ist ein positiver prädiktiver molekularer Marker für das Ansprechen auf das Chemotherapeutikum Temozolomid und stellt den molekularen Parameter mit dem größten Einfluss auf die therapeutische Entscheidungsfindung in neu diagnostiziertem GBM dar. (5,9) Eine MGMT-Methylierung liegt in etwa 45 % aller Glioblastome vor. (10)

Das Glioblastom ist ein stark vaskularisierter Tumor und ist histologisch unter anderem durch eine Überexpression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) charakterisiert. (11) VEGF wird mittels monoklonaler Antikörper als Angriffspunkt in der Therapie genutzt. (10) Mutationen im TERT-Promotor sind ein negativ prognostischer Faktor für das OS. Mutationen im EGFR (epithelial growth factor receptor), genauer EGFRvIII, lassen sich in knapp einem Viertel aller IDH-Wildtypen nachweisen und sind mit Tumorprogression assoziiert. Dies wird bereits in klinischen Studien als potenzieller therapeutischer Angriffspunkt diskutiert. (5)

2.3. Klinik

Das klinische Symptombild bei der Erstdiagnose des Glioblastoms kann sich abhängig von der Lokalisation sehr unterschiedlich manifestieren. Grundsätzlich können sich jegliche Symptome einer intrakraniellen Raumforderung präsentieren. Zu den unspezifischen

Symptomen gehören u.a. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle oder das organische Psychosyndrom. Bei eloquenter Lage treten fokale neurologische Symptome, wie zum Beispiel eine Hemiparese oder Sprachstörung, auf. Durch das schnelle Tumorwachstum kann es zu einer schlagartigen Manifestation der Symptome kommen, sodass bei Erstdiagnose häufig Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks vorliegen, die sich nebst oben genannter Symptome in Form von Hemiparesen und Hemianopsien manifestieren können. Als tumorassoziierte Komplikationen kann es unter anderem zu Hirnblutungen und thrombotischen Ereignissen in Form einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie kommen. (12,13)

2.4. Diagnostik

Die Erstdiagnose erfolgt in der Regel durch notfallmäßige CT-Untersuchungen mit nachgeschalteter MRT-Bildgebung und folgt meist auf das Erstaufreten von Krampfanfällen oder die Entwicklung neurologischer Defizite. Die MRT ist dabei sensitiver als die CT mit Kontrastmittelanreicherung. Daher wird vom CT lediglich in akuten Situationen, wie dem Verdacht auf eine Hirnblutung, oder bei fehlender Durchführbarkeit einer MRT, wie beispielsweise bei Zustand nach Herzschrittmacher-Implantation, primär Gebrauch gemacht. In der MRT erscheint das GBM als Masse mit erhöhter Kontrastmittelaufnahme im Randbereich sowie zentraler Hypointensität in T2-gewichteten und FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) Bildern als Ausdruck zentraler Nekrose. Oft ist dabei ein perifokales Ödem vorzufinden. (1,5) Aufgrund der heterogenen Darstellung der Glioblastome in der MRT-Bildgebung bleibt eine Gewebeprobe jedoch unabdinglich. (14)

Gewebeproben können mittels Biopsie stereotaktisch oder offen gewonnen werden. Des Weiteren kann das Gewebe im Rahmen einer mikrochirurgischen Tumorresektion akquiriert werden. Insbesondere stereotaktische Biopsien werden bei PatientInnen mit multifokalem Erkrankungsbild sowie bei nicht resektablen Tumoren durchgeführt. Allerdings besteht bei Biopsien das Risiko, nicht genügend Gewebematerial für molekularbiologische Analysen und somit Probenfehler zu erhalten. (5) Ebenso wird eine stereotaktische Probengewinnung bei PatientInnen in reduziertem Allgemeinzustand bevorzugt angewandt. (1)

2.5. Therapie bei Erstdiagnose

Bis 2005 bestand die Standardtherapie bei Erstdiagnose eines GBMs aus größtmöglicher Resektion und adjuvanter Strahlentherapie. Die Standardtherapie änderte sich 2005 durch die Phase-III-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem National Cancer Institute of Canada (NCIC), als die bis dahin standardisierte alleinige Strahlentherapie mit einem Konzept aus Strahlentherapie mit konkomitanter sowie adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ) bei Erstdiagnose eines Glioblastoms verglichen wurde. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Alter von 18 bis 70 Jahren und einen

klinischen Status in Form des WHO Performance Status von maximal 2. PatientInnen mit einem Wert von 2 sind symptomatisch und verbringen weniger als 50 % der Zeit in ihrem Bett. Dabei lag in der Studiengruppe mit Chemotherapie die mediane Überlebenszeit bei 14,6 Monaten und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 26,5 % im Vergleich zu der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie, bei der die mediane Überlebenszeit bei 12,1 Monaten und das 2-Jahres-Überleben bei 10,4 % lag. Außerdem war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gruppe mit Strahlentherapie und TMZ mit 6,9 Monaten im Vergleich zu 5,0 Monaten bei alleiniger Strahlentherapie verlängert. (15) Seitdem ist dieses Schema die Standardtherapie bei Erstdiagnose eines Glioblastoms (Stupp-Schema).

Analog zu dieser Studie haben sich in den USA die Überlebensraten in ähnlicher Weise verändert. Eine Analyse der Tumordaten aus dem Survival, Epidemiology, and End Results (SEER)-Programm des National Cancer Institute (NCI) mit der Intention, Verzerrungen durch Ausschlusskriterien der Studie zu minimieren und realistischere Prognosen seitens der Ärzte zu ermöglichen, ergab, dass das mediane Gesamtüberleben (OS) zwischen 2000 und 2003 von PatientInnen, bei denen eine Tumoresektion sowie eine Bestrahlung durchgeführt wurde, bei 12,0 Monaten lag. Im Zeitraum von 2005-2008 lag die Zahl bei 14,2 Monaten, dabei zeigend, dass sich durch das neue Therapieregime das OS in der Bevölkerung ebenfalls verlängerte. (16)

Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) besteht die Primärtherapie bei Erstdiagnose aus Resektion oder Biopsie, gefolgt von Radiotherapie der erweiterten Tumorregion mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie mit TMZ. (1) Dabei profitieren insbesondere PatientInnen mit Methylierung des MGMT-Gens von einer Therapie mit TMZ, da in dieser Gruppe ein 2-Jahres-Überleben von 46 % festgestellt werden konnte. Im Vergleich dazu lag das 2-Jahres-Überleben in der Patientengruppe, die ebenfalls mit Strahlentherapie plus TMZ behandelt wurde, aber keine MGMT-Methylierung vorwies, bei 13,8 %. Das 2-Jahres-Überleben bei PatientInnen mit MGMT-Methylierung, welche lediglich eine alleinige Strahlentherapie erhielten, lag bei 22,7 %. (9)

2.5.1. Operative Therapie

Die operative Therapie des GBMs erfolgt analog der Leitlinie der DGN offen mittels mikrochirurgischer Technik. Um iatrogen herbeigeführte Funktionsschäden zu minimieren, wird das Monitoring funktionell wichtiger Hirnareale mittels motorisch oder somatosensorisch evozierter Potenziale, Mappings und Monitorings in Lokalanästhesie empfohlen. (1)

Die operative Resektion sollte, wenn sicher durchführbar, komplett erfolgen. (5) Dabei zeigte sich, dass unter anderem das OS von PatientInnen mit kompletter Resektion signifikant länger war als bei der Patientenkohorte mit inkompletter Resektion. Dabei sollte angestrebt werden, neben der in der T1-Gewichtung kontrastmittelreicheren Region, zusätzlich die in der T2-Flair-Gewichtung auffälligen Bereiche zu resektieren, da dies zu einem längeren OS führen könne,

ohne dabei zu einer erhöhten postoperativen Morbidität zu führen. (17) Intraoperativ wird dabei fluoreszenzgesteuert mittels 5-Aminolävulinsäure gearbeitet, da dies sowohl die Rate an Komplettresektionen als auch die Rate an progressionsfreiem Überleben nach 6 Monaten erhöht. (18) Eine Komplettresektion sollte ebenfalls bei PatientInnen ab einem Alter von 65 Jahren angestrebt werden. (19) Darüber hinaus wird intraoperativ Gebrauch von MRT-Bildgebung gemacht, um die Operationsergebnisse zu verbessern. Grundsätzlich gilt dennoch, dass der Erhalt neurologischer Funktionen größere Priorität genießt als eine komplette Resektion. (1)

Eine postoperative MRT-Bildgebung sollte 24–48 Stunden nach OP erfolgen, da es nach 48-72 Stunden zu einer typischen Kontrastmittelanreicherung an den Resektionsrändern kommt. Durch die frühe Bildgebung wird vermieden, fälschlicherweise eine postoperative Veränderung zu diagnostizieren. (20)

2.5.2. Strahlentherapie

Die postoperative Bestrahlung erfolgt standardmäßig analog des Stupp-Schemas normofraktioniert und mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in Fraktionen von 1,8-2,0 Gy. (21)

Eine Reproduzierbarkeit der Bestrahlungsposition in verschiedenen Sitzungen wird durch eine Helm-Fixierung des Kopfes sowie bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) erreicht. Zwecks Bestrahlungsplanung wird idealerweise eine aktuelle kontrastmittelverstärkte MRT-Bildgebung oder alternativ eine kontrastmittelverstärkte CT verwendet. (1,13) Bei der Festlegung der Zielvolumina wird unter Berücksichtigung benachbarter Risikostrukturen durch eine 3-D-Bestrahlungsplanung eine zielgerichtete Applikation der Dosis erzielt. Je nach Tumorlokalisierung müssen die Toleranzdosen der Risikostrukturen, wie beispielsweise des N. opticus, des Auges oder des Hirnstamms beachtet werden. Der Tumor selbst wird in der Bestrahlungsplanung als Gross Tumor Volume (GTV) definiert. Das GTV wird anhand der postoperativen Resektionshöhle sowie der Kontrastmittelanreicherungen in der T1-gewichteten MRT-Bildgebung bestimmt. Das perifokale Ödem wird dabei nicht eingeschlossen. Bei der Planung werden prä- und postoperative MRT-Aufnahmen verglichen, um zwischen operationsbedingten Gefäßveränderungen und Residualtumor zu differenzieren. (22) Das klinische Zielvolumen (CTV) wird durch die kontrastmittelaufnehmenden Bereiche in der präoperativen Bildgebung sowie den Bereich der Resektionshöhle in postoperativer Bildgebung definiert. Das CTV sollte das GTV mit einem Abstand von 5–20 mm umgeben, um mikroskopische Tumordinfiltrationen in das Nachbargewebe einzuschließen und wird durch FLAIR-Sequenzen in der MR-Bildgebung bestimmt. Der Sicherheitsabstand kann bei Nähe zu anatomischen Strukturen wie die Falx oder den Ventrikel verringert werden. (1,13,22) Zum CTV wird zusätzlich das Planungszielvolumen (PTV) von 3–5 mm ergänzt, um eine größere Sicherheit bei Lagerungsungenauigkeiten und Ungenauigkeiten durch Wechsel von CT- auf MRT-Bildgebung zu gewährleisten. (22)

Die Bestrahlung sollte idealerweise innerhalb von 3-5 Wochen postoperativ begonnen werden und mit möglichst kurzen Unterbrechungen erfolgen. Die Bestrahlungspausen sollten nicht länger als vier Tage betragen. (1) Bei Inoperabilität besteht die Indikation zur primären Strahlentherapie mit gegebenenfalls begleitender systemischer Therapie. (13)

Gewebe	Maximaldosis
Chiasma opticum	< 55 Gy
Cochlea	< 45 Gy
Hirn	< 72 Gy
Hirnstamm	< 54 Gy
Hypophyse	< 50 Gy
Kornea	< 40 Gy
Linse	< 4 Gy
Nervus opticus	< 55 Gy
Retina	< 45-50 Gy
Rückenmark	< 45–50 Gy
Temporallappen	< 65 Gy
Tränendrüse	< 40 Gy

Tabelle 1: Darstellung der Dosisbeschränkungen für ausgewählte Gewebestrukturen bei konventionell fraktionierter Strahlentherapie (23)

2.5.3. Systemische Chemotherapie

Die konkomitante Gabe von TMZ erfolgt mit einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche täglich und die adjuvante Gabe erfolgt in bis zu sechs Zyklen mit einer Dosis von 150 – 200 mg/m² Körperoberfläche. Dabei besteht ein Zyklus aus 4 Wochen bei einer TMZ-Gabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. TMZ wirkt als Alkylanz und die Einnahme erfolgt oral. (15) Nach der

neuen Leitlinie werden adjuvant sechs Zyklen bei Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4 empfohlen und bei Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 4 (ehemals Glioblastom, IDH-mutiert, WHO-Grad IV) sind bis zu 12 Zyklen empfohlen. Somit wird unabhängig vom MGMT-Promotormethylierungsstatus eine Therapie mit TMZ durchgeführt. (1)

Häufigste Nebenwirkung ist die Myelosuppression in Form von Thrombozytopenie und kann eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch notwendig machen. Während der Therapie sind insbesondere hämatologische, hepatische sowie nephrologische Laborparameter regelmäßig zu kontrollieren. (1)

2.5.4. Ältere PatientInnen

In vielen der randomisierten Studien liegt das Durchschnittsalter bei knapp 55 Jahren, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 65 Jahren liegt. Des Weiteren werden häufig PatientInnen über einem gewissen Alter aus Studien ausgeschlossen. Somit sind ältere PatientInnen in solchen Studien unterrepräsentiert. (5,24)

In Bezug auf die Wahl der Therapie wird eine Differenzierung zwischen älteren (> 70 Jahre) und jüngeren (\leq 70 Jahre) PatientInnen mit therapeutischer Konsequenz durchgeführt. Dies beruht auf der Auffassung, dass ältere PatientInnen ein erhöhtes Risiko für Toxizitäten mit sich bringen. (12) Die Bestimmung einer genauen Altersgrenze ist jedoch eher vage und erfolgt gemeinsam mit Betrachtung des klinischen Status der PatientInnen mithilfe des Karnofsky Index. (1)

Bei dieser vulnerableren Gruppe nimmt der MGMT-Methylierungsstatus eine große Rolle bei der Therapiefindung ein. Somit wird bei älteren PatientInnen ohne MGMT-Promotormethylierung oder mit unbekanntem Methylierungsstatus eine alleinige Strahlentherapie empfohlen. Die Bestrahlung kann hypofraktioniert durchgeführt werden, um die Belastung durch ein verkürztes Bestrahlungszeitfenster zu reduzieren. Beispielsweise kann eine Gesamtdosis von 40,05 Gy in 15 Fraktionen appliziert werden. (1,12,19,25) Eine stärkere Hypofraktionierung mit Applikation von 5 Gy in 5 Fraktionen zeigt zwar ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das Überleben, ist aber wahrscheinlich aufgrund möglicher langfristiger neurokognitiver Nebenwirkungen, welche sich erst manifestieren, wenn es durch bessere Therapiemöglichkeiten zu längerem OS der PatientInnen kommt, nicht empfehlenswert. (21)

PatientInnen mit Methylierung des MGMT-Promotors sollten eine systemische Therapie mit Temozolomid und abhängig vom Allgemeinzustand auch kombiniert eine Strahlentherapie erhalten, da dies in Studien das OS verlängerte. Die TMZ-Gabe soll über einen Zeitraum von 12 Monaten oder bis zum Progress erfolgen. (1,21,24)

2.5.5. Alternative Therapieoptionen

Als weitere, recht neue, Therapiemöglichkeit sind die Tumortheraiefelder (TTF) anzuführen. TTF sollen dabei selektiv antimitotisch und apoptotisch auf Zellen des GBMs wirken, indem wechselnde elektrische Felder niedriger Intensität mit einer Frequenz von 200 kHz appliziert werden. Dabei werden Elektroden auf den rasierten Schädel platziert. Diese sollten so lange wie möglich platziert bleiben, jedoch mindestens für 18 Stunden pro Tag. In einer Phase 3 Studie konnte gezeigt werden, dass TTF zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie mit TMZ bei PatientInnen mit Erstdiagnose eines GBMs das mediane PFS und OS im Vergleich zur standardisierten alleinigen adjuvanten TMZ-Gabe verlängern konnten. Das mediane PFS lag bei der Testgruppe mit TTFs bei 6,7 Monaten und in der Kontrollgruppe ohne TTFs bei 4,0 Monaten. Das mediane OS lag in der Testgruppe bei 20,9 Monaten und in der Kontrollgruppe ohne TTFs bei 16,0 Monaten. (26)

Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch umstritten. Insbesondere die Lebensqualität während der Behandlung, die Auswertung und Interpretation der Daten, die Einschlusskriterien sowie das Kosten-Nutzen-Verhältnis stehen in der Kritik. (27,28)

In einer randomisierten Studie mit PatientInnen mit neu diagnostiziertem Glioblastom mit MGMT-Promotormutation wurde die Wirkung einer Radiochemotherapie mit TMZ mit einer Kombination aus Lomustin und TMZ verglichen. Das OS war zwar deutlich verlängert (48,1 Monate vs. 31,4 Monate bei TMZ), jedoch zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das PFS. (29) In den Leitlinien wird eine zusätzliche Gabe von Lomustin zwar nicht explizit empfohlen, als Option für Patienten mit gutem Funktionsstatus und erhöhter Methylierung des MGMT-Promotors kann eine Lomustin-Gabe durchgeführt werden. Mit der Gabe von Bevacizumab hingegen kann zwar das PFS verlängert werden, nicht jedoch das OS. Auch hier besteht keine Empfehlung und Zulassung für neu diagnostizierte GBMs. (1)

2.6. Nachsorge und Diagnostik des Rezidivs

Eine Nachsorge in Form von Kontrollbildgebung sollte alle 3 Monate durchgeführt werden. (1) Seit 2010 werden die RANO-Kriterien zur Beurteilung der MRT-Befunde angewandt, welche die im Jahr 1990 eingeführten Macdonald-Kriterien ablösen. (5)

Die neueren RANO-Kriterien bieten dabei unterschiedliche Vorteile im Rahmen der Diagnostik und objektiven Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Dabei ist insbesondere der Fokus auf die Unterscheidung zwischen Pseudoresponse und Pseudoprogression ein Vorteil, deren Inzidenz aufgrund neuer und erweiterter Therapiemöglichkeiten, wie der konkomitanten Gabe von TMZ bei Bestrahlung oder Antikörpern gegen VEGF wie Bevacizumab, gestiegen ist. (20) Grundsätzlich zeigt sich bei 20-30 % der bestrahlten PatientInnen in der ersten MRT-Bildgebung nach Bestrahlung das Vorliegen verstärkter kontrastmittelanreichernder Läsionen, welche im Verlauf zurückgehen. Dieses als Pseudoprogression definierte Phänomen wird

durch eine erhöhte Permeabilität des tumorösen Gefäßsystems ausgelöst. (20) Dies ist wahrscheinlich Folge der Bestrahlung und könnte durch die Gabe von TMZ verstärkt werden. Vermutet wird eine entzündliche Reaktion auf die Therapie mit Entstehung eines Ödems und Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke, wodurch die verstärkte Kontrastmittelanreicherung im MRT entsteht. Die Symptomatik ist in der Regel vielseitig und passager. (5) Die Unterscheidung eines Progresses von einem Pseudoprogess ist dahingehend relevant, als dass die Therapie bei einem Progress voreilig verändert oder gar abgesetzt werden könnte. Ebenfalls ist das PFS, welches große Bedeutung in der klinischen Forschung hat, aussagekräftiger und verlängert, wenn der Pseudoprogess nicht fälschlicherweise als echter Progress gewertet wird. (20)

Um diese Problematik zu berücksichtigen, werden mittels der RANO-Kriterien verstärkte Kontrastmittelanreicherung in den ersten 12 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie lediglich dann als Progress klassifiziert, wenn der Großteil der neuen Anreicherung außerhalb des initialen Bestrahlungsfeldes liegt. Alternativ ist eine histopathologische Untersuchung zum Nachweis eines Progresses in diesem Zeitraum geeignet. (20)

Bei Verdacht auf Pseudoprogession werden MRT-Untersuchungen in verkürzten Abständen empfohlen. Auch die Durchführung einer O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin-Positronenemissionstomographie (FET-PET) kann bei der Unterscheidung von Pseudoprogession und früher Progression nach Radiochemotherapie hilfreich sein. (30,31) Im Vergleich zu konventionellen MRT-Untersuchungen zeigte die FET-PET-Untersuchung signifikant höhere Spezifität zur Detektion früher Tumorprogession bei Gliomen. Insbesondere zeigte sich diese Überlegenheit bei sehr früher Bildgebung und während adjuvanter systemischer Therapie. (32,33) Allerdings sind PET-Untersuchungen noch kein Standarddiagnostikum bei Glioblastom-PatientInnen. (5)

Young et al. (2011) untersuchten den Nutzen konventioneller MRT-Bildgebung zur Diagnosestellung von Pseudoprogession und frühem Progress bei Glioblastomen und analysierten dabei 11 MRT-Zeichen. Dabei zeigte sich mit subependymaler Anreicherung und einer Sensitivität von 38,1 % lediglich eines dieser Zeichen als prädiktiver Faktor für frühe Progression. (34)

Eine Differenzierung zwischen Tumorprogession und strahlentherapeutisch induzierter Nekrose ist radiologisch nicht immer möglich, sodass in bis zu 15 % der Fälle bei Rezidiv-Resektion Gewebnekrosen in der pathologischen Untersuchung festgestellt wurden. (35)

Die Pseudoresponse wird ebenfalls in den RANO-Kriterien berücksichtigt. Dabei handelt es sich um einen schnellen und deutlichen Rückgang der Kontrastmittelanreicherung, welche bereits ein oder zwei Tage nach Bestrahlung auftreten kann und bei 25-60 % der PatientInnen auftritt. Ursache für Pseudoresponse ist insbesondere Bevacizumab. Dabei handelt es sich voraussichtlich eher um eine Normalisierung der Permeabilität pathologisch verstärkter

tumoröser Gefäße als um einen tatsächlichen antitumorösen Effekt. Somit ist bei der Interpretation der Bildgebung bei Einnahme solcher Medikamente Vorsicht geboten. (20) Abschließend gesagt wurden mit den RANO-Kriterien die Parameter T2/FLAIR-Sequenzen sowie die Gabe von Glukokortikoiden in die diagnostische Nachsorge implementiert. Die RANO-Kriterien stellen heute das beste standardisierte Mittel zur Beurteilung von Response und Progression bei Glioblastom dar. (31)

2.7. Das Rezidiv

2.7.1. Epidemiologie und Prognosen

Das mediane OS bei Ersttherapie nach Stupp-Schema liegt bei 14,6 Monaten, wobei 61,1 % der PatientInnen 12 Monate überleben und 26,5 % der PatientInnen nach 24 Monaten noch am Leben sind. Das progressionsfreie Überleben liegt im Median bei 6,9 Monaten, wobei nach 12 Monaten 26,9 % und nach 24 Monaten 10,7 % der PatientInnen progressionsfrei bleiben. Folglich erleben 89,3 % der PatientInnen innerhalb von zwei Jahren einen Progress und 73,5 % versterben in selbigem Zeitraum. (15) Das 6-Monats-Überleben nach Re-Bestrahlung liegt bei 73 % und das 12-Monats-Überleben bei 36 %.(2)

2.7.2. Therapie des rezidivierten Glioblastoms

Grundsätzlich gilt bei der Therapiewahl des rezidivierten Glioblastoms (rGBM), dass bislang keine standardisierte Therapie festgelegt wurde. Einer der vielen Gründe sind insbesondere die mangelnden Studiennachweise. Viele klinische Studien wurden lediglich einarmig durchgeführt, wodurch aufgrund des Mangels an Kontrollgruppen und randomisierten Studien keine zuverlässige Interpretation der Daten möglich ist. (31) Bei Progress sollte die bisherige Therapie abgesetzt werden, da man sich die Progression insbesondere durch eine Selektion therapieresistenter, genetisch eigenständiger Tumorzellen durch die vorangegangene Therapie erklärt. Somit scheint die Therapiewahl bei Progression unter anderem von der zurückliegenden Therapie abhängig zu sein. (1,5) Es sollte eine individualisierte Indikationsstellung für ein erneutes operatives Vorgehen, systemische Therapie und Strahlentherapie erfolgen. Ebenso sollte der Einschluss in eine Studie erwogen werden. Die Therapieoptionen werden in einem multidisziplinären Rahmen, wie beispielsweise einem Tumorboard, beurteilt. (1,36) Die klinische Entscheidung wird dabei anhand der bisherigen Therapie, des Patientenalters, des KPS, des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus sowie der Form des Progresses getroffen. (1,21)

2.7.3. Operative Therapie

Die bereits thematisierte Problematik der schlechten Datenlage zeigt sich auch bezüglich der Effektivität einer erneuten operativen Herangehensweise, sodass diese kontrovers diskutiert

wird. (5) Die Studien bestehen meist aus einer kleinen Anzahl an Studienteilnehmern, es mangelt an adäquaten Kontrollgruppen und sie leiden unter Selection Bias. (31)

Eine Resektion bei Rezidiv wird bei 20-30 % der PatientInnen durchgeführt, vornehmlich bei symptomatischen PatientInnen mit begrenzten Läsionen. Der zeitliche Abstand zur Erstresektion beträgt dabei in der Regel mindestens 6 Monate. (10,12,21) Des Weiteren kann eine frühe Re-OP bei Progression nach bekanntem Resttumor nach initialer Resektion in Betracht gezogen werden. (1)

Eine operative Resektion sollte bei gutem Allgemeinzustand der PatientInnen sowie geringer Wahrscheinlichkeit für intra- und postoperative Komplikationen erfolgen. Der Allgemeinzustand sollte postoperativ so gut sein, dass eine systemische Therapie oder eine Bestrahlung gut tolerierbar ist. (5,12) Prognostische Faktoren für die Resektion sind Alter, MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, KPS, Tumorzellen, Resektionsstatus und Tumorklassifikation. (31) Günstige Faktoren sind dabei Vollresektion, Alter unter 70 Jahren, ein kleines Tumorzellen (< 50 cm³) sowie ein KPS über 80 %. Die Beteiligung eloquenter Hirnstrukturen geht mit schlechterem postoperativem Überleben einher. (37–39) Park et al. (2013) erarbeiteten einen vereinfachten prognostischen Score, welcher KPS und eine ependymale Beteiligung einschließt, der als praktischer Wegweiser zur Indikationsstellung zur Reoperation dienen soll. (40)

Eine Auswertung der prospektiven DIRECTOR Studie zeigte, dass eine Re-Resektion bei rGBM das PFS sowie das Überleben nach Rezidiv (post-recurrence survival = PRS) nicht signifikant verlängert. Allerdings konnte bei genauerer Betrachtung der PatientInnen mit Re-OP in der postoperativen Bildgebung festgestellt werden, dass eine Komplettresektion bei Rezidiv einen großen Benefit hat. So lag das PRS bei PatientInnen mit Vollresektion bei 12,9 Monaten und bei Teilresektion lediglich bei 6,5 Monaten. Ebenfalls wurde bei PatientInnen mit Vollresektion eine bessere Lebensqualität festgestellt. Darüber hinaus war bei den PatientInnen, die eine Teilresektion erhielten, das PRS niedriger als bei den PatientInnen, die nicht operiert wurden (6,5 vs. 9,8 Monate, p = 0,052). Die Lebensqualität war vergleichbar. Demnach ist eine Re-Resektion dann erstrebenswert, sobald eine Vollresektion möglich ist. (39)

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kleinerem Residualvolumen nach Reoperation (0-3 cm³) und längerem OS bei Reoperation konnte ebenfalls in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit 97 PatientInnen aus dem Jahr 2014 gezeigt werden. (41) Eine weitere retrospektive Studie konnte zeigen, dass eine erneute Resektion bei Rezidiv das Gesamtüberleben signifikant verlängern kann. (35)

Die Rate neu aufgetretener, permanenter postoperativer neurologischer Defizite nach Re-Resektion beträgt 7,6 %. (42)

Die operative Gewinnung des Tumorgewebes bei Rezidiv kann abgesehen vom therapeutischen Gesichtspunkt auch einen diagnostischen Wert haben, indem die Abklärung der Differentialdiagnose Radionekrose, der Nachweis molekularer Marker zur Festlegung weiterer therapeutischer Optionen sowie die Bestätigung der Histologie bei Erstdiagnose erfolgen kann. (31)

All den Daten zum Trotz wird die Indikation zur Reoperation bei Rezidiv aufgrund der aktuell dennoch eher schlechten Datenlage nur individuell von den jeweiligen Zentren mit Beachtung des Patientenwillens gestellt. (43)

In einer weiteren retrospektiven Analyse von PatientInnen nach Vollresektion bei rGBM wurde bei 20 der 26 PatientInnen ein erneuter Progress diagnostiziert. 70 % dieser Rezidive wiesen direkten Kontakt zur Resektionshöhle vor. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. (36,44) Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die Tumorzellen das Gewebe über die Resektionsränder hinaus infiltrieren und intraoperativ nicht dargestellt beziehungsweise reseziert werden können. Daher sollte die Resektion eine systemische Therapie nicht ersetzen. Die infiltrierenden Zellen können trotz intraoperativer und radiologisch nachgewiesener Vollresektion die Tumorprogression rasant vorantreiben. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein erneuter Progress im Bereich des ersten Rezidivs sowie der Resektionshöhle auftritt und es besteht die Indikation für eine Bestrahlung nach Vollresektion. (5,36)

2.7.4. Strahlentherapie

Die Re-Bestrahlung bei rGBM ist aus verschiedenen Gründen ein Thema, bei dem es keine generelle Empfehlung zu den genauen Therapiemodalitäten gibt. Wie mehrere Arbeiten herausstellten, ist die Datenlage ausbaufähig. Bis dato leiden die häufig retrospektiven Studien unter Selection Bias und es mangelt an prospektiven und randomisierten Studien. (5,31) Auch findet sich, dass in einigen Studien bei Betrachtung des Gesamtüberlebens OS keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Glioblastomen, sprich Gliomen, die sich erst im Rahmen des Progresses als Glioblastom manifestieren, erfolgte. (45,46)

Eine Meta-Analyse verschiedener Studien zu Re-Bestrahlung bei rGBM aus dem Jahr 2018 beurteilte die Qualität von 35 Studien aus dem Zeitraum 1998-2018 anhand des „Newcastle-Ottawa scoring system“. Dabei zeigten lediglich circa 43 % eine gute Qualität. Ebenfalls variierten die Bestrahlungsschemata stark. Lediglich in 14 dieser Studien wurde ein EQD2, welches zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Bestrahlungsregimes berechnet wurde, von 40 Gy oder mehr angewandt, wobei das höchste EQD2 in einer Studie bei 54 Gy lag. Darüber hinaus wurde in vielen Studien lediglich eine Re-Bestrahlung ohne simultane systemische Therapie durchgeführt. (2)

Zwecks individualisierter Indikationsstellung zur Re-Bestrahlung können beispielsweise mit KPS, Alter, Lokalisation und Größe des Zielvolumens verschiedene prognostische Parameter

herangezogen werden. (36,43) Die fragliche Wirksamkeit einer solchen erneuten Bestrahlung steht dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen durch die kumulierte Bestrahlungsdosis des Hirngewebes aus Initial- und Rezidiv-Bestrahlung gegenüber. Dabei stellen Radionekrose und neurokognitive Beeinträchtigungen wahrscheinliche Komplikationen dar. (5)

Während bei Erstdiagnose standardisiert nach Stupp-Schema mit einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt wird, sind die verabreichten Dosen bei der Re-Bestrahlung weniger einheitlich. Sie liegen meist zwischen 30 und 36 Gy mit Fraktionen von 2-3,5 Gy. (31) Die besagte Meta-Analyse berechnete beim Vergleich von 33 Studien die mediane Bestrahlungsdosis mit 24 Gy bei medianer Fraktionsgröße von 12 Gy. Das mediane EQD2 lag bei 36 Gy. Die Rate an starker therapieassoziierter Toxizität (Grad 3 – 4) lag zwischen 4 % und 10 %, wobei diese nicht einheitlich gemeldet wurden. (2)

Bezüglich des idealen zeitlichen Abstands der Re-Bestrahlung zur Erstbestrahlung gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Obwohl teils ein Intervall von unter 6 Monaten empfohlen wird, scheint ein Intervall von über 6 respektive 12 Monaten bevorzugt angewandt zu werden. (1,5,31,36,47,48)

In der Arbeit von Straube et al. wurde das Progressionsverhalten bei PatientInnen nach Vollresektion bei rGBM analysiert. Sie empfehlen zur sicheren Re-Bestrahlung, dass für das GTV die Resektionshöhle sowie alle kontrastmittelanreichernden Läsionen eingeschlossen werden. Das CTV soll mit einem Saum von 5–10 mm und einen Saum von 1–3 mm für das PTV definiert werden. (36)

2.7.4.1. Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (hfSRT)

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Studien zu hypofraktionierter Re-Bestrahlung durchgeführt. Der Vorteil der Hypofraktionierung liegt in der verkürzten Therapiedauer, was insbesondere bei PatientInnen mit klinischen Einschränkungen einen klaren Vorteil darstellt. Auf der anderen Seite birgt die höhere tägliche Dosis ein potentiell erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen. (46)

Das Auftreten therapiebedingter Komplikationen wurde in den Studien unterschiedlich definiert und teilweise gar nicht erfasst. Die Rate dieser lag bei bis zu 10,5 %. (43) Unter den analysierten Studien wurde in einem Fall eine Rate an Radionekrose von 12,5 % bestimmt, wobei es sich dabei lediglich um einen Fall in einer sehr kleinen Kohorte von 8 PatientInnen handelte. (49) Fogh et al. berichteten von keiner Toxizität Grad 3 oder höher bei der hypofraktionierten Rezidiv-Bestrahlung von 147 HGG-PatientInnen. (48)

Bisherige Studien zur Hypofraktionierung bei Re-Bestrahlung sind in verschiedenen Schemata durchgeführt worden und machen einen Vergleich nur bedingt möglich. Einerseits ist die Patientenzahl teils sehr klein. Die kleinste Studie hatte lediglich 9 PatientInnen mit rGBM untersucht. Nur 2 der in Tabelle 2 aufgelisteten Arbeiten untersuchten mehr als 50 PatientInnen. So wurde meist eine mediane Fraktionsdosis von 3 – 7 Gy gewählt. Die mediane

Gesamtdosis beläuft sich zwischen 25 und 42 Gy. Auch das Gesamtüberleben wurde unterschiedlich definiert, so wurde beispielsweise das OS in verschiedenen Studien jeweils ab Start des Einschlusses zu den Studien, Beginn der Re-Bestrahlung sowie Ende der Re-Bestrahlung definiert. Das OS ab Start der Re-RT lag in der Studie mit der größten Kohorte bei 11 Monaten (n = 105). Hier ergab sich keine Toxizität Grad 3 oder höher. (48) Eine genauere Auflistung ist in Tabelle 2 zu sehen.

In der ersten prospektiven, randomisierten multi-institutionellen Studie zur Re-Bestrahlung mit moderner RT-Technik zum Nachweis der Sicherheit der Re-Bestrahlung wurde eine Re-Bestrahlung mit gleichzeitiger Gabe von Bevacizumab mit alleiniger Gabe von Bevacizumab bei insgesamt 170 PatientInnen verglichen. Das Bestrahlungsschema bestand aus 10 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 35 Gy. Dabei ergab sich zwar ein verlängertes PFS für die Gruppe, welche Radiotherapie mit Bevacizumab erhielt, jedoch kein verlängertes OS im Vergleich zur Kohorte, die keine Bestrahlung erhielt. (50)

Ein kleineres Zielvolumen scheint gemeinsam mit jungem Alter ein positiver prognostischer Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens zu sein, während ein größeres Zielvolumen zu vermehrter Toxizität führt. Die Analyse verschiedenster Studien spricht dafür, dass ein EQD2 < 50 Gy bei einem Tumorzvolumen von < 35 ml optimal bezüglich der Toxizität ist (< 3,5 % starke Toxizität). (43,48)

Arbeit	Patientenkollektiv (n)^a	Median OS²	Mediane Gesamtdosis	Fraktionsgröße
Tsien et al. 2023 (50)	86	10,1 Monate (Einschluss Studie)	35 Gy	3,5 Gy
Minniti et al. 2015 (51)	42	9 Monate (n.a.)	25 Gy	5 Gy
Miwa et al. 2014 (52)	21 (lokale Rezidive)	11 Monate (ab Start der RT)	25–35 Gy	5-7 Gy (immer 5 Fraktionen)
Greenspoo et al. 2014 (53)	31	9 Monate (n.a.)	25–35 Gy	5–7 Gy (immer 5 Fraktionen)
Fogh et al. 2010 (48)	105	11 Monate (ab Start der RT)	35 Gy	3,5 Gy
Fokas et al. 2009 (54)	53	9 Monate (ab Ende RT)	30 Gy	Median 3 Gy [2 – 5]
Vordermark et al. 2005 (55)	9	7,4 Monate	30 Gy	Median 5 Gy

Tabelle 2: medianes Überleben von PatientInnen mit rezidiviertem GBM WHO-Grad IV nach hypofraktionierter Re-Bestrahlung. a: Aufgelistet sind nur Patientenzahlen mit GBM, auch wenn vereinzelt in Studien HGG eingeschlossen wurde

2.7.4.2 Konventionell fraktionierte Strahlentherapie (CFRT)

Betrachtet man bisherige Arbeiten zu konventionell fraktionierter Strahlentherapie, so fällt auf, dass auch hier nur eine geringe Anzahl an Arbeiten veröffentlicht wurde. Häufig handelt es sich um Studien zu hochgradigen Gliomen, welche Fälle mit GBM einschließen. Nicht jede dieser Arbeiten berichtet jedoch explizit die Daten zu GBM. In Tabelle 3 sind insgesamt sechs Veröffentlichungen aufgelistet, welche entweder nur rGBM einschlossen oder zumindest das Gesamtüberleben entsprechend des histologischen Befundes angaben. Die Daten zur Kohorte von Combs et al. (2012) wurden ebenfalls in der neueren Arbeit von Combs et al. (2018) genutzt und um weitere Daten erweitert, sodass es sich lediglich um fünf unabhängige Arbeiten handelt, die zu dieser Bestrahlungstechnik zur Verfügung stehen.

Dabei wurden meist Gesamtdosen im Bereich von 36 – 39,6 Gy genutzt. Das mediane OS, welches, wie auch bei Arbeiten zu hfSRT, unterschiedlich definiert wurde, lag zwischen 6,9 und 11,5 Monaten.

Combs et al. (2005) berichten bei einer Gesamtdosis von 36 Gy bei 59 PatientInnen und einem medianen Tumorzvolumen von 49,3 ml eine geringe Toxizitätsrate (\geq Grad 3) von 1,7 %. Das mediane OS lag bei 8 Monaten. (56)

Ein Vorteil der CFRT liegt insbesondere in der Möglichkeit, größere Bestrahlungsvolumina zu applizieren, da das Risiko für Toxizitäten durch die kleinere Fraktionsdosis reduziert werden kann. Die Metaanalyse von Scoccianti et al. kommt zu der abschließenden Empfehlung, dass abhängig von der Größe des Tumorzvolumens unterschiedliche Bestrahlungstechniken gewählt werden sollten. Dabei wird für Volumina \leq 12,5 ml radiochirurgische Verfahren mit einem EQD2 $<$ 65, beispielsweise mit einer Einzeldosis von 12 – 15 Gy, nahegelegt. Für Volumina zwischen 12,5 und 35 ml wird eine hfSRT mit einer Gesamtdosis von 25 Gy in 5 Fraktionen (EQD2 $<$ 50 Gy) und für Volumina zwischen 35 und 50 ml eine CFRT mit Gesamtdosis von 36 Gy (EQD2 = 36) postuliert. (43)

Zur besseren Einschätzung der Wirkung in Relation zu den zu erwartenden Nebenwirkungen werden weitere prospektive Studien mit größeren Kohorten benötigt. Dazu ist eine Standardisierung der Verfahren im Rahmen der Re-Bestrahlung notwendig. (3)

Autoren	Patienten-kollektiv (n) ^a	Medianes OS2	Mediane Gesamtdosis (Gy)
Baehr et al. 2020 (57)	40	9,5 Monate (nach RT)	39,6

Combs 2018 (45)	500 (aber auch sekundäre GBM)	7,5 Monate (nach RT)	36
Flieger et al. 2014 (58)	52	9,1 Monate (n.a.)	36
Magnuson et al. 2014	23	6,9 Monate (ab Progress)	54
Wick et al. 2014 (59)	84	11,5 Monate (Ab Randomisierung)	36
Combs 2012 (47)	89	8 Monate (nach RT)	36

Tabelle 3: medianes Überleben von PatientInnen mit rezidiviertem GBM nach normofraktionierter Re-Bestrahlung. a: aufgelistet sind nur Patientenzahlen mit GBM, auch wenn vereinzelt in Studien HGG eingeschlossen wurde

2.7.4.3 Komplikationen der Strahlentherapie

Die Abwägung potenzieller Komplikationen mit dem Nutzen einer Hirnbestrahlung, insbesondere bei einer Re-Bestrahlung, ist bei der Therapieentscheidung ausschlaggebend. Da Glioblastome zu 90 % lokal rezidivieren, überlappen die Bestrahlungsfelder häufig. Die Möglichkeit einer Re-Radiatio hängt auch davon ab, ob sich eloquente Strukturen, wie Hirnstamm oder Sehnerven, in näherer Umgebung des Zielvolumens befinden und inwieweit diese bereits bei der Erstbestrahlung bestrahlt wurden. (13,43)

Dadurch, dass die Komplikationen heterogen und sowohl zeitlich, in Bezug auf Auftreten und Dauer, als auch in ihrer Intensität stark variieren können, ist deren Erfassung in Studien erschwert. So können beispielsweise Schläfrigkeit oder Apathie bereits während der Bestrahlung auftreten oder erst Monate nach Beendigung eben dieser. Kognitive Einschränkungen können Spätfolgen einer Bestrahlung sein und die Lebensqualität stark verschlechtern. (60)

Mit der Bestrahlung des Hirngewebes assoziierte Komplikationen werden nach RTOG und EORTC in akute sowie chronische Toxizitäten unterteilt. Akute Toxizitäten treten während der Bestrahlung oder innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlungsende auf und können sich beispielsweise in Form von Fatigue, Hautirritationen und Hirnödem zeigen. Ein Rückgang dieser Nebenwirkungen ist regelhaft zu erwarten. Chronische Nebenwirkungen treten über 90 Tage nach der Bestrahlung auf, sind meist irreversibel und haben daher einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität. Sie können sich in Form von Wundheilungsstörungen durch Fibrose, Gewebsatrophie, Nekrosen sowie Auftreten sekundärer maligner Geschehen manifestieren. Spezifische Folgen bei Bestrahlung von Hirngewebe sind Kognitive Beeinträchtigungen sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. (13,61)

Die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute der Vereinigten Staaten unterteilt therapieinduzierte Nebenwirkungen in 5 Grade ein. Dabei beschreibt Grad 1 milde Symptome, Grad 2 moderate Symptome mit dem Bedarf nicht-invasiver Behandlung, Grad 3 beschreibt starke Symptomatik mit Indikation zur Hospitalisierung, Grad 4 lebensbedrohliche Symptome mit akutem Interventionsbedarf und Grad 5 den Therapie-assoziierten Exitus. Grundsätzlich sind in der Strahlentherapie Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher bei weniger als 5 % der PatientInnen zu beobachten. (61,62)

Die Gewebeveränderungen nach Bestrahlungstherapie sind in der bildgebenden Diagnostik nicht sicher von differentialdiagnostisch zu beachtender Pseudotumorprogression oder Tumorprogress zu differenzieren. Pseudo-Progression tritt meist 1-3 Monate nach Therapie auf, während sich die Radionekrose, welche als strahleninduzierte Gewebenekrose definiert ist, nach 3-6 Monaten oder mindestens 6 Monate bis mehrere Jahre nach der Bestrahlung manifestiert. Eine Differenzierung ist aufgrund niedriger Spezifität in der MRT-Bildgebung nicht sicher möglich. Das Auftreten einer Strahlennekrose variiert je nach Studie meist zwischen 5 und 40 %, was durch die unterschiedlichen Bestrahlungsparameter in den jeweiligen Studien und die Art der Nachsorge zu erklären ist. (61,63)

Bei fraktionierter Re-Bestrahlung des Hirns mit einer Gesamtdosis von 120 Gy beträgt das Risiko für das Entstehen einer Radionekrose 5 %, bei Gesamtdosen von 150 Gy 10 %. Risikofaktoren für das Auftreten einer Radionekrose sind Fraktionen über 2 Gy, hohe Gesamtstrahlendosis, großes Bestrahlungsvolumen, zwei Fraktionen täglich sowie die Gabe von Chemotherapie. (64)

Bei der Interpretation solcher Risiken muss die ohnehin kurze Lebenserwartung bei rGBM und die damit verbundene Problematik, Langzeitfolgen zu beobachten, beachtet werden. Diese Langzeitfolgen von einem möglichen Progress abzugrenzen, erweist sich zudem als schwierig. (61)

2.7.5. Chemotherapie

Während mit dem Stupp-Schema auch bezüglich der Chemotherapie eine Standardtherapie für die Behandlung bei der Erstdiagnose des Glioblastoms gegeben ist, so fehlt eine klare Empfehlung für eine systemische Therapie bei rGBM. (65) Grund dafür ist abermals eine unzureichende Studienlage. (31) Das Erwägen zwischen Nutzen der Therapie und möglichen therapieinduzierten Komplikationen und damit verbunden einer verringerten Lebensqualität sollte im Licht dessen betrachtet werden, dass ein Progress des rGBM der stärkste Prädiktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität ist. (36)

In Europa werden nach einer Progression des GBM häufig Nitrosoharnstoffe und eine Rechallenge mit TMZ angewandt. (21)

Häufig eingesetzte Alkylantien sind insbesondere die Nitrosoharnstoffe Lomustin (CCNU) und Carmustin. (66) Das Gesamtüberleben bei Monotherapie mit Lomustin liegt zwischen 7,1-8,6 Monaten, das PFS lediglich bei 1,5-1,6 Monaten. (67,68) Eine Rechallenge mit TMZ ist ebenfalls eine Option. (65) Ein Review aus dem Jahr 2018 verglich retrospektive Studien, welche die Kombination einer Bestrahlung mit einer Chemotherapie untersuchten. Die Bestrahlungsschemata sowie das Chemotherapeutikum variieren zwischen den Studien teilweise sehr. In Kombination mit TMZ zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 9,7-12 Monaten und ein PFS von 4-7 Monaten. Da sich diese Werte nicht signifikant von denen einer alleinigen RT unterscheiden, lässt sich bei aktueller Studienlage keine klare Empfehlung für die zusätzliche Gabe von TMZ aussprechen. (43) Die Therapie mit TMZ sollte eher PatientInnen mit Methylierung des MGMT-Promotors vorbehalten sein. Das PFS lag in der Gruppe mit MGMT-Methylierung bei 3,2 Monaten und bei PatientInnen ohne MGMT-Methylierung bei 1,8 Monaten. (65) Hinsichtlich der durch die systemische Therapie bedingten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenien die primär relevante dosislimitierende Nebenwirkung bei der Gabe von TMZ. Für die Gruppe der Nitrosoharnstoffe sind Leukopenien und Thrombozytopenien typisch und können wiederum eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Therapie möglich machen. Des Weiteren werden unter Carmustin pulmonale Fibrosen berichtet. (21)

Die charakteristische Expression von VEGF beim hochvaskularisierten GBM als Angriffspunkt ist Zustand aktueller Forschung, da die Hemmung von VEGF die Neovaskularisierung in GBM hemmen kann. (11,12) Regorafenib ist ein Inhibitor verschiedener Kinasen, welche unter anderem an Tumorangiogenese (VEGFR1-3, TIE2) und Onkogenese (u.a. KIT, RET und BRAF-Gene) beteiligt sind. Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Regorafenib gegenüber Lomustin wurde bei PatientInnen mit rGBM in einer randomisierten Studie verglichen. Dabei ergab sich, dass das Gesamtüberleben in der Gruppe mit Regorafenib mit 7,4 Monaten signifikant länger war als das OS der Gruppe, die mit Lomustin behandelt wurde (5,6 Monate). Höhergradige Komplikationen (Grad 3-4) waren bei Regorafenib allerdings häufiger (56 % vs. 40 %). (11)

In verschiedenen Studien bei Erstdiagnose GBM konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab, einem Antikörper gegen VEGF, zu TMZ zwar das PFS um 3,4-4,4 Monate verlängert und die Lebensqualität länger aufrechterhalten konnte, es jedoch zu keiner signifikanten Veränderung des Gesamtüberlebens kam. Dabei traten in der Gruppe mit Bevacizumab verstärkt höhergradige Komplikationen auf. (20,69,70) Die Gabe von Bevacizumab lindert die durch das Hirnödem und den erhöhten intrakraniellen Druck bedingten Symptome. (36) Ähnliche Ergebnisse wurden zur Kombination von Bevacizumab mit Lomustin bei rGBM beschrieben. Das mediane Gesamtüberleben war in der Kombinationsgruppe zwar länger als in der Kontrollgruppe mit Monotherapie-Lomustin (9,1 vs.

8,6 Monaten), dies war jedoch nicht signifikant verändert. Das PFS wurde bei Gabe mit Bevacizumab um 2,7 Monate auf insgesamt 4,2 Monate verlängert, eine Verschlechterung der Lebensqualität oder neurokognitiver Funktionen wurde nicht berichtet. (67) In Kombination mit Bevacizumab wurde in einer Studie von Flieger et al. ein PFS von 5,1 Monaten im Vergleich zu einem PFS von 3,4 Monaten bei alleiniger Strahlentherapie beobachtet. Die mediane Überlebensdauer ab Rezidiv war in der Gruppe mit Bevacizumab mit 9,3 Monaten insgesamt um 3,2 Monate verlängert. Die mediane Dosis der Strahlentherapie betrug 36 Gy. Jedoch ist zu beachten, dass insgesamt lediglich 45 PatientInnen untersucht wurden und 7 davon kein Bevacizumab erhielten. (58) Minniti et al. verglichen RT mit Bevacizumab oder Fotemustin, einem Nitrosoharnstoff, bei insgesamt 54 PatientInnen und schlossen neben GBM auch Gliome WHO Grad III ein und beobachteten ähnliche Ergebnisse. Das mediane PFS sowie das Gesamtüberleben waren in der Gruppe mit Bevacizumab verlängert (6 vs. 4 und 11 vs. 8,3 Monate). (51)

Insgesamt lässt sich für eine Kombination von Bevacizumab mit einer Bestrahlung keine klare Empfehlung aussprechen, da eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu alleiniger RT nicht in repräsentativen Studiendesigns nachgewiesen werden konnte und es zu einer Erhöhung des Risikos für hochgradige Komplikationen kommt. Bevacizumab scheint primär zur Symptomkontrolle geeignet zu sein. Zudem liegt seitens der Europäischen Union keine Zulassung für Bevacizumab zur Rezidiv-Behandlung vor. Eine grundsätzliche Gabe von systemischer Therapie bei Bestrahlung ist nach aktueller Studienlage nicht empfehlenswert. (1,43)

2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit liegt in der Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der Re-Bestrahlung bei Rezidiven des Glioblastoma multiforme und, nach neuer WHO-Definition, des IDH-mutierten Astrozytoms Grad 4. Besonderer Fokus soll auf das Gesamtüberleben, das Auftreten von höhergradigen unerwünschten Nebenwirkungen sowie die Entwicklung von Radionekrosen gelegt werden.

Das Patientenkollektiv wurde in der Zeitspanne vom 20.04.2012 bis 30.04.2020 in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie in der Uniklinik Köln behandelt. Das Follow-Up wurde bis zum 31.12.2020 erfasst. In diesem Zeitfenster entsprachen 60 PatientInnen all unseren Einschlusskriterien und ihre Daten wurden anschließend ausgewertet.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Datenakquise

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv Daten und Ergebnisse klinischer und bildgebender Befunde (MRT, CT, FET-PET) der am Universitätsklinikum Köln wegen rGBM behandelten PatientInnen für den Zeitraum von 01.01.2012 bis 30.04.2020 ermittelt und ausgewertet. Infrage kommende PatientInnen wurden in den Anmeldebüchern der Poliklinik für Strahlentherapie sowie der digitalen Dokumentation der Patientenanmeldung identifiziert. Dabei wurden vorab sämtliche PatientInnen mit den Diagnosen Glioblastom, rezidiviertes Glioblastom, Hirntumor sowie Astrozytom eingeschlossen. Genauere Informationen zur Krankengeschichte wurden aus der elektronischen Akte in ORBIS ermittelt und anschließend alle PatientInnen selektiert. Daraufhin wurden weitere Daten aus den Patientenakten im Zentralarchiv der Uniklinik zu Köln sowie aus dem Archiv der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie gesammelt. Fehlende Daten zur Bestrahlung wurden aus dem Planungssystem Eclipse™ der Firma Varian Medical Systems, Inc. ermittelt.

Vom 20.04.2012 bis 30.04.2020 wurden insgesamt 60 PatientInnen mittels re-RT bei rGBM therapiert. Sämtliche Patientenzustimmungen zur wissenschaftlichen Verwendung der therapielevanten Daten lagen vor Start der Re-RT vor.

3.1.2. Einschlusskriterien

Patientendaten wurden bis zum 31.12.2020 gesammelt. Es wurden PatientInnen eingeschlossen, die sich zwischen dem 01.01.2012 und dem 30.04.2020 zur Rezidiv-Bestrahlung eines rezidivierten Glioblastoms in der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln befanden. Somit war ein Follow-Up von mindestens 8 Monaten gegeben. Das Follow-Up musste zumindest durch einen Arztbrief einer Fachabteilung der Uniklinik Köln dokumentiert sein. Weitere Einschlusskriterien waren die histologische Diagnose Glioblastom WHO Grad IV bei Erstdiagnose und Rezidiv. Es wurden lediglich PatientInnen eingeschlossen, welche eine CFRT ohne nennenswerte Unterbrechung erhielten. Bei externer Erstbestrahlung lagen diese Bestrahlungspläne stets vor. Alle PatientInnen hatten vor Re-Bestrahlung einen KPS von mindestens 50 %. Des Weiteren waren alle PatientInnen volljährig.

3.1.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle PatientInnen, die ein extrazerebrales Glioblastom vorwiesen. Ebenso wurden PatientInnen mit fehlendem Follow-Up sowie brachytherapeutisch oder mittels Cyberknife und Gamma Knife radiochirurgisch behandelte PatientInnen ausgeschlossen.

3.2. Dokumentation

Die Dokumentation wurde in einer Tabelle des Programms Excel durchgeführt. Es wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Details zum Therapieregime bei Erstdiagnose sowie bei der Rezidivbehandlung dokumentiert. In Bezug auf die Initialtherapie wurde das Datum der Erstdiagnose ermittelt, wobei diese stets histologisch mittels Biopsie oder im Nachgang durch Untersuchung des Operationspräparats bestimmt wurde. Im Rahmen der Mutationsanalyse wurden der MGMT- sowie der IDH-Mutationsstatus festgehalten. Weiterhin wurden genaue Informationen zu dem Behandlungsschema bestehend aus Operation, Strahlentherapie sowie adjuvanter und konkomitanter Chemotherapie dokumentiert.

Bezüglich des Rezidivs wurde die Lokalisation des Rezidivs dokumentiert. Dazu wurden zwei Kategorien definiert und zwischen lokalem und distantem Rezidiv unterschieden. Lokale Rezidive präsentierten sich mit direkter Angrenzung zur Resektionshöhle des resezierten Ersttumors oder, wenn keine Resektion bei der initialen Therapie durchgeführt wurde, als Progress des initialen Tumolvolumens. Distanter Rezidive wurden als neu aufgetretene Herde ohne direkten Kontakt zur Resektionshöhle respektive zum ursprünglichen Tumolvolumen definiert. In den Fällen, in denen sowohl lokale als auch distante Tumorherde auftraten, wurde die Lokalisation als lokal definiert.

Zur Rezidiv-Therapie wurden Daten zur operativen Therapie, der Re-Bestrahlung inklusive konkomitanter Chemotherapie sowie die adjuvante Chemotherapie ermittelt. Die Bestrahlung erfolgte mittels 3D-konformaler Radiotherapie (3D-CRT) oder intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT). Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der adjuvanten Therapie wurde auf eine genaue Auswertung der Daten zur Anzahl der Chemotherapiezyklen verzichtet. Die primäre Nachsorge erfolgte durch Nachkontrollen in der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie sowie der Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde in dieser Arbeit als Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Patiententod definiert. Das Überleben nach Re-Bestrahlung (OS2) wurde als Zeitraum zwischen Beginn der Re-Bestrahlung bis zum Patiententod definiert. Das Progressionsfreie Überleben nach der initialen Therapie (PFS) wurde als Zeitraum von Erstdiagnose bis Rezidivdiagnose definiert. Das Progressionsfreie Überleben nach Re-Bestrahlung (PFS2) wurde als Zeitraum zwischen Beginn der Re-Bestrahlung und Diagnose eines Progresses oder Ausscheiden der PatientInnen durch Tod definiert. Verlaufsuntersuchungen wurden durch MRT-Bildgebung unter Anwendung der RANO-Kriterien durchgeführt und interdisziplinär in Form eines Tumorboards evaluiert. Der Zeitpunkt des Patiententodes wurde primär über die elektronische Akte und die analoge Akte im Archiv der Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie sowie im Zentralarchiv der Uniklinik Köln ermittelt. Ergänzend erfolgte die Ermittlung durch Kontaktaufnahme mit den jeweiligen niedergelassenen Hausärzten ebenjener PatientInnen.

Zwecks Analyse des gesundheitlichen Zustandes wurde der KPS vor Rezidiv-Bestrahlung dokumentiert. Nach der Rezidiv-Bestrahlung wurden sämtliche Arztbriefe und Untersuchungsbefunde aus den Patientenakten nach therapieassoziierten Nebenwirkungen nach CTCAE Version 5.0 gesucht und deren Ausprägung dokumentiert. Die Nebenwirkungen wurden lediglich dann in die Analyse eingeschlossen, wenn sie bei mindestens 5 % der PatientInnen, sprich bei 3 PatientInnen, vorlagen. Dabei wurden sowohl Strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen wie Alopezie, Fatigue, Lethargie, Nausea, Kopfschmerzen, Radiodermatitis, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen und Radionekrose als auch Nebenwirkungen durch die operative sowie systemische Therapie wie Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Krampfanfall, Muskelschwäche, Dysarthrie und Dysphagie erfasst. Insbesondere eine höhergradige Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) wurde analysiert. Darüber hinaus erfolgte eine Unterteilung in frühes und spätes Auftreten. Die Grenze wurde mit 3 Monaten definiert, frühes Auftreten war demnach definiert als Auftreten ≤ 3 Monaten und spätes Auftreten > 3 Monate nach Ende der Re-Bestrahlungstherapie. Radionekrosen wurden mittels MRT oder Biopsie diagnostiziert.

Die biologische Äquivalenzdosis (BED) und die Äquivalenzdosis (EQD) wurden mithilfe des linearquadratischen Modells berechnet. Als BED des Glioblastoms wählten wir einen α/β -Wert von 10 (BED₁₀). (71) Sofern das PTV überlappend war, entsprach die Kumulativdosis aus Erst- und Rezidiv-Bestrahlung der Summe des EQD in 2-Gy-Fractionen beider Bestrahlungsregime. Das Zeitintervall zwischen Erst- und Rezidiv-Bestrahlung wurde als Zeitraum zwischen letztem Tag der Erst-Bestrahlung und erstem Tag der Rezidiv-Bestrahlung definiert.

3.3. Datenauswertung

Die Durchführung einer univariaten Analyse erfolgte zwecks Screenings der mit OS2 und PFS2 assoziierten Risikofaktoren mit folgenden Variablen: Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung ≥ 60 , KPS ≥ 90 %, Zeitintervall zwischen den beiden Bestrahlungen \geq median, O(6)-methylguanin-DNA methyltransferase (MGMT) – Methylierungsstatus, operative Resektion vor Re-Bestrahlung, Einnahme von Chemotherapie, Einnahme von Temozolomid, BED₁₀ der Re-Bestrahlung \geq median, PTV \geq median und Toxizität \geq Grad 3. Als zusätzliche Variable für PFS2 wurde die Durchführung der Re-Bestrahlung mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) oder 3D-Konformationsbestrahlung hinzugezogen.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Software Python (Version 3.10.2). Für Überleben und PFS wurden Häufigkeitstabellen angelegt und zur Auswertung Kaplan-Meier-Kurven genutzt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Log-Rank-Tests verglichen. Die multivariate Analyse wurde mittels Cox-Regressionsanalyse mit ausgewählten

Variablen, welche einen p-Wert von $< 0,15$ in der univariaten Analyse vorwiesen, durchgeführt. Daten zu PatientInnen und Therapiemodalitäten sowie ein Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Radionekrose wurden mithilfe des Python-Pakets „tableone“ analysiert. (72) Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum April 2012 bis April 2020 wurden in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Köln insgesamt 60 PatientInnen mit der Diagnose rGBM re-bestrahlt. Dabei waren 30 PatientInnen (50 %) weiblich und 30 (50 %) männlich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 54,5 Jahren. Die jüngste Patientin war zu diesem Zeitpunkt 19 Jahre alt, die älteste Patientin 77 Jahre.

Bei allen PatientInnen erfolgte eine histologische Diagnosesicherung durch eine Operation oder Biopsie. Auf molekulargenetischer Ebene wurde bei 35 PatientInnen ein IDH-Wildtyp nachgewiesen, wobei eine Mutation lediglich bei 2 PatientInnen bestimmt werden konnte. Bei 23 PatientInnen (38,3 %) lag dementsprechend ein unklarer IDH-Mutationsstatus vor. Mit 46,7 % (28 PatientInnen) konnte bei fast der Hälfte der PatientInnen eine MGMT-Promotor-Methylierung ermittelt werden, während bei 32 PatientInnen keine Veränderung des MGMT-Promotors vorlag. Die Gruppe mit Promotor-Methylierung war im Median jünger als die Gruppe ohne Methylierung (53,5 vs. 56,5 Jahre).

Im Rahmen der Initialtherapie wurden in 93 % der Fälle ($n = 56$) operative Resektionen durchgeführt. Davon erfolgten 87,5 % ($n = 49$) als Vollresektion. Bei den verbliebenen vier PatientInnen wurde die immunhistologische Tumorbestimmung mittels Biopsie erreicht.

Alle PatientInnen erhielten bei Erstbestrahlung eine normofraktionierte Dosis von 60 Gy in 2 Gy Fraktionen ($n = 55$) oder 59,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen ($n = 3$). Zwei PatientInnen erhielten eine Dosis von 59,2 Gy in 2 x 1,6 Gy Fraktionen täglich. Insgesamt erhielten 90 % der PatientInnen ($n = 54$) eine adjuvante Chemotherapie, 52 dieser PatientInnen erhielten als systemische Therapie TMZ. Insgesamt wurden die Chemotherapeutika Temozolomid, Nitrosoharnstoffe, Bevacizumab und in 3 Fällen „andere“ Chemotherapeutika angewandt. 37 PatientInnen (62 %) erhielten mindestens 4 Zyklen adjuvanter Chemotherapie.

4.2. Rezidiv-Therapie

Die Tumorprogression ereignete sich zum Großteil lokal (86,7 %). 63 % der PatientInnen ($n = 38$) unterzogen sich einer operativen Rezidivresektion. 25 der 38 Resektionen, also 66 % aller Resektionen, erfolgten als Vollresektion. Als Rezidiv-Therapie wurde eine Radiochemotherapie bei 25 PatientInnen (42 %) und eine adjuvante Chemotherapie bei 35 PatientInnen (58,3 %) durchgeführt. Dabei kamen Temozolomid (21), Nitrosoharnstoffe (12)

oder Bevacizumab (4) und in einem Fall zusätzlich ein weiteres Chemotherapeutikum zum Einsatz.

Der mediane Zeitabstand zwischen Erst- und Re-Bestrahlung lag bei 16,0 Monaten. Das mediane Alter bei Re-Bestrahlung betrug 56 Jahre (49,8-66,0 Jahre). Bei Re-Bestrahlungsbeginn war die jüngste Patientin 21 Jahre und die älteste 79 Jahre alt. PatientInnen mit Nachweis der MGMT-Promotor-Methylierung waren bei Re-Bestrahlung im Median 54,5 Jahre alt, während die Gruppe der PatientInnen ohne Methylierung im Median 56,5 Jahre alt war. Der klinische Zustand der PatientInnen wurde mittels des KPS quantifiziert. Dabei präsentierten sich vor Re-Bestrahlung 33 PatientInnen (55 %) mit einem KPS von 90 – 100 %, 43 PatientInnen (71,7 %) wiesen einen KPS von mindestens 80 % vor. Sechs PatientInnen (10 %) hatten einen KPS von unter 70.

52 der 60 PatientInnen (86,7 %) erlitten ein lokales Rezidiv und erhielten eine Re-Bestrahlung mit Überlappung der Bestrahlungsfelder von Erst- und Re-Bestrahlung. Die Zeit zwischen beiden Bestrahlungen lag im Median bei 16,0 Monaten (9,7 – 29,0 Monate). Die Re-RT erfolgte meist normofraktioniert (78,3 %) mit einer medianen Dosis von 50 Gy und größtenteils mittels IMRT (70 %). Hypofraktionierte Schemata wurden mit Fraktionsgrößen von 2,4 Gy – 3,4 Gy appliziert. Die BED₁₀ betrug im Median 59,5 Gy (42,5–72 Gy). Das mediane GTV und mediane PTV betragen 22,5 ml (1–113,4 ml) beziehungsweise 156,9 ml (21,8–223,1 ml).

4.3. Toxizität der Rezidiv-Therapie

Durch die Rezidiv-Therapie induzierte früh aufgetretene milde Toxizitäten (Grad 1-2) jeglicher Art wurden bei insgesamt 47 PatientInnen (78,3 %) festgestellt. Dabei präsentierten die PatientInnen insbesondere die Symptome Alopezie (26), Fatigue (19), Nausea (8), Gedächtnisstörungen (7), Krampfanfall (7), Radiodermatitis (6), Cephalgien (5), Thrombozytopenie (5) sowie Lethargie (3). Frühe hochgradige Toxizitäten (Grad 3-4) manifestierten sich bei insgesamt 7 PatientInnen (12 %), darunter Muskelschwäche (4), Dysphasie (2), Thrombozytopenie (2) und Leukozytopenie (1).

Eine späte Toxizität zeigte sich bei insgesamt 17 PatientInnen, wobei es sich bei zwei PatientInnen (3,3 % der Gesamtzahl an PatientInnen) um höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3–4) handelte. 12 PatientInnen zeigten weder frühe noch späte therapieassoziierte Nebenwirkungen. Das mediane Alter dieser Gruppe lag zum Zeitpunkt des Starts der Re-Bestrahlung bei 56,5 Jahren und der mediane KPS bei 90 %. Eine detailliertere Auflistung ist in Tabelle 5 zu finden.

Radionekrosen wurden bei 9 PatientInnen (15 %) diagnostiziert. In 2 Fällen erfolgte eine histologische Diagnosesicherung, während die Diagnose in 7 Fällen mittels MRT-Bildgebung gestellt wurde. Sämtliche Radionekrosen präsentierten sich klinisch asymptomatisch oder mit milder Symptomatik (Grad 1-2). Höhergradige (\geq Grad 3) Radionekrosen (RN), welche eine

medizinische Intervention erforderlich machen, wurden nicht dokumentiert. Das mediane Alter der PatientInnen mit RN lag zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung bei 57 Jahren. Das Zeitintervall zwischen letztem Tag der Re-Bestrahlung und Diagnose der RN war im Median 3,2 Monate (1,0 – 11,3 Monate). In den beiden Fällen mit histologischem Nachweis erfolgte dieser nach 5,6 beziehungsweise 8,3 Monaten. Der mediane Wert für das kumulierte EQD2 für die PatientInnen mit RN lag bei 110 Gy, welcher im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv mit 107,9 Gy (range: 45,9–120 Gy) minimal höher war. Insgesamt 43 PatientInnen wurden mit einem kumulativen EQD2 von über 100 Gy bestrahlt, von denen es bei 14 % (n = 6) zu einer Radionekrose kam.

In Bezug auf die Zielvolumina zeigte sich bei den PatientInnen mit RN im Vergleich zu dem Rest des Patientenkollektivs ein größeres medianes GTV (42,9 vs. 20,6 ml) sowie ein größeres medianes PTV (225,2 ml vs. 155,2 ml). Höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3-4) wurden bei PatientInnen mit RN häufiger festgestellt (33 % vs. 8 %). Alle PatientInnen mit RN wurden mittels IMRT bestrahlt und wiesen einen längeren zeitlichen Abstand zwischen beiden Bestrahlungen auf (22,6 vs. 14,0 Monate). Bei Betrachtung von Alter, KPS, IDH- und MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, Fraktionsgröße, Resektionsstatus oder systemischer Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Darüber hinaus zeigte sich kein Überlebensnachteil bei PatientInnen mit RN (medianes OS bei PatientInnen mit RN vs. ohne RN: 35,0 vs. 28,7 Monate; medianes OS2: 14,0 vs. 9,7 Monate). Das mediane PFS2 war ebenfalls verlängert (6,4 vs. 3,9 Monate). Eine genauere Auflistung ist in Tabelle 6 zu sehen.

4.4. Überleben

Zum Ende der Datenakquise am 31.12.2020 waren keine PatientInnen mehr am Leben. Das mediane OS und das mediane OS2 lagen bei 31,1 (Konfidenzintervall 95 %: 24,1 – 35,4) Monaten und 9,9 (Konfidenzintervall 95 %: 8,7 – 12,5) Monaten (Figur 1). Zur Bestimmung prognostischer Faktoren für das OS2 wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. In der univariaten Analyse zeigten ein guter klinischer Zustand in Form von KPS (≥ 90 %) zum Zeitpunkt der Re-Bestrahlung, das mediane Zeitintervall zwischen den beiden Bestrahlungen, Vorhandensein einer MGMT-Promotor-Methylierung und ein $BED_{10} \geq 59,5$ Gy eine Signifikanz bei einem p-Wert $< 0,15$. In der multivariaten Analyse konnte eine Signifikanz für die Faktoren KPS ($p = 0,03$), MGMT-Promotor-Methylierung ($p = 0,05$) und einer Strahlendosis bei Re-RT/ $BED_{10} \geq 59,5$ Gy ($p = 0,02$) bestätigt werden. (Tabelle 4, Figure 2)

Innerhalb des medianen Follow-Up-Zeitraumes von 5,4 Monaten (range: 0,6 – 33,6 Monate) wurde bei 50 PatientInnen eine Tumorprogression nach Re-Bestrahlung festgestellt. Die Diagnostik erfolgte größtenteils mittels MRT-Bildgebung. Das mediane PFS2 lag bei 4,9 (CI 95 %: 3,9 – 5,9) Monaten. 9 PatientInnen, bei denen eine frühe Tumorprogression innerhalb von 2 Monaten nach Re-RT mittels MRT-Bildgebung diagnostiziert wurde, zeigten ein weiteres

Überleben von über 6 Monaten (range: 6,0 – 22,2 Monate). Bei diesen PatientInnen wurde die systemische Chemotherapie in 7 Fällen fortgeführt, während die anderen beiden keine adjuvante systemische Therapie erhielten. Bei Betrachtung aller analysierten Faktoren wie Alter, KPS, zeitliches Intervall zwischen beiden Bestrahlungen, MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, Resektionsstatus und Re-RT-Bestrahlungsdosis zeigte sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das PFS2.

5. Diskussion

Ein Vergleich mit anderen Studien zu rezidierten Glioblastomen zeigt, dass die Patientenkollektive Ähnlichkeiten aufweisen. So weist die vorliegende Arbeit jeweils einen weiblichen und männlichen Geschlechtsanteil von 50 % auf. Eine ähnliche Verteilung lag bei Tsien et al. (2023) mit 89 Männern (52,4 %) und 81 Frauen (47,6 %) vor. (50) Ebenso bei Combs et al. (2005), welche 172 PatientInnen mit rezidierten Gliomen einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie unterzogen. Hier lag der Anteil weiblicher Patientinnen bei 46 %.(56)

Das mediane Alter bei Initiation der Re-RT betrug in der vorliegenden Kohorte 56 Jahre und deckt sich mit den Werten der Metaanalyse von Kazmi et al. (2019) sowie der Studie von Combs et al. (2005), welche Werte von 53 Jahren und 55 Jahren ermittelten. (2,56)

In Bezug auf den klinischen Status der PatientInnen zu Beginn der Re-RT präsentierten sich 55 % der PatientInnen mit einem KPS von mindestens 90 % und insgesamt 90 % der PatientInnen wiesen einen KPS von 70 % oder mehr vor. Der mediane KPS lag bei 90 %. Diese Werte ähneln denen aus der Studie von Suchorska et al. (2016), bei denen 57 % der PatientInnen einen KPS von mindestens 90 % aufwiesen, jedoch beziehen sich diese Werte auf den klinischen Zustand vor Rezidiv-Operation. (39) Die Patientenkollektive in den Analysen von Straube et al. (2017) sowie Miwa et al. (2014) waren mit einem medianen KPS von 80 % im Vergleich klinisch etwas stärker beeinträchtigt. Azoulay et al. (2017) behandelten in ihrer großen Kohorte 180 PatientInnen mit rGBM, von denen 93,9 % einen KPS von mindestens 70 % hatten. In der Studie von Miwa et al. hatten 76 % der PatientInnen einen KPS von mindestens 70 %. (35,36,52)

Die Rate der PatientInnen mit vorliegender MGMT-Promotor-Methylierung lag bei 46,7 %, was sich ebenfalls mit den 45 % bei Hegi et al., 45,9 % von Wick et al., 49,6 % bei Azoulay et al. und 48,5 % bei Brennan et al. deckt. (9,35,67,73)

Insgesamt zeigt sich im Vergleich mit anderen Studien, dass unser Patientenkollektiv sowohl bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters, des klinischen Status als auch in Bezug auf molekularbiologische Parameter den Patientenkollektiven anderer, ähnlicher Studien entspricht und somit repräsentativ ist.

5.1. Charakteristika der Re-Bestrahlung

Die Meta-Analyse von Kazmi et al. zeigt die starke Heterogenität zwischen verschiedenen Studien zur Re-Bestrahlung bei rGBM sehr gut auf. Sie fanden 50 Studien, die zwischen 1998 und 2018 ausschließlich die Re-Bestrahlung von rezidierten Glioblastomen untersuchten. 35 dieser Studien verwendeten extern applizierte Strahlentherapie. Die mediane Gesamtdosis betrug 24 Gy und die mediane Fraktionsgröße 12 Gy. Das mediane EQD2 bei einem α/β von 10 Gy lag bei 36 Gy. (2) Das Review von Minniti et al. (2021) kommt zu der Aussage, dass das mediane kumulierte EQD2 bei CFRT grundsätzlich niedriger ist als bei hfSRT und stereotaktischer Radiochirurgie. (74)

5.1.1. Rezidivmuster

85 % der PatientInnen (n = 51) entwickelten Lokalrezidive mit direkter Angrenzung an die Tumormasse beziehungsweise die Operationshöhle bei Erstdiagnose. In anderen Studien zur Re-Bestrahlung von rGBM wird von einer ähnlichen Rate an Lokalrezidiven berichtet. Combs et al. (2005) therapierten in ihrer Kohorte unter anderem 59 PatientInnen mit rGBM. Dabei waren circa 90 % der Rezidive lokal. (56) Azoulay et al. (2017) zeigten ähnliche Werte bei 69 mit Re-OP behandelten PatientInnen, wobei der Anteil lokaler Rezidive 82,6 % betrug. (35) Laut Fokas et al. beträgt die Lokalrezidivrate bei Glioblastomen etwa 90 %. (54) In dem Patientenkollektiv von Straube et al. (2017) hingegen lag der Anteil lokaler Rezidive bei lediglich 61,5 %, was durch die vergleichsweise kleine Patientenzahl erklärbar sein könnte (n = 26). In der großen Analyse der französischen Datenbank für Glioblastome lag die Rate an Lokalrezidiven bei 88,5 % (n = 299) bei einer Gesamtzahl von 338 PatientInnen. (75) Folglich ist das Rezidivmuster in der vorliegenden Studie mit anderen Studien vergleichbar.

5.1.2. Zeitintervall zwischen Radiotherapien

Das mediane Zeitintervall zwischen Erst- und Rezidiv-Bestrahlung betrug in dieser retrospektiven Studie 16 Monate und ist damit deutlich länger als in anderen Studien zur Re-Bestrahlung von Glioblastomen. In der Meta-Analyse von Kazmi et al. (2019), welche Studien mit konventionellen Bestrahlungsschemata sowie Brachytherapien einschloss, lag der Zeitabstand im Median bei 12 Monaten. (2) Auch in den Analysen von Combs et al. betrug die Zeit bei WHO IV Gliomen im Median 12-12,9 Monate. (45,47) In der Arbeit von Miwa et al. lag der mediane Zeitabstand zwischen Erstbestrahlung und Studienteilnahme bei 12 Monaten. (52)

5.2. Therapieassoziierte Toxizität

Die Daten zur therapieassoziierten Toxizität bei Re-Bestrahlung des rGBM variieren stark. Zum einen bestehen Unterschiede zwischen retrospektiven und prospektiven Studiendesigns. So wurde in manchen Arbeiten nicht von Nebenwirkungen berichtet. (56) In retrospektiven Analysen war die Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zu prospektiven Studien deutlich

niedriger, sodass dies vermutlich durch ungenaue Dokumentation zu erklären ist. In den meisten retrospektiven Studien lag die Rate an höhergradiger Toxizität (Grad 3-4) unter 5 % und die Rate an Radionekrosen zwischen 0 % und 9 %. (2,48,56,74)

Nach hypofraktionierter Bestrahlung liegt die Rate an höhergradiger Toxizität (Grad 3-4) zwischen 0 und 6%. Zu beachten ist hier, dass beispielsweise bei Fogh et al. trotz der großen Kohorte von 147 PatientInnen lediglich ein Patient betroffen war. (48,54,55)

Auch bei der Anwendung von konventionellen Fraktionierungs-Konzepten wurden unterschiedliche Werte berichtet. So gab es bei Combs et al. (2012) ausgenommen eines Patienten mit Radionekrose keine weitere höhergradige Toxizität bei einer Patientenzahl von 233 (89 PatientInnen mit Glioblastom, 38 %). (47) Flieger et al. re-bestrahlten rHGG mit simultaner Gabe von Bevacizumab und berichteten von 7% höhergradiger Toxizität (n = 4), wobei es sich in einem Fall um Thrombozytopenie handelte, welche höchstwahrscheinlich auf die Gabe von Bevacizumab zurückzuführen ist. (58) Kaul et al. analysierten Daten zur Re-RT von 198 PatientInnen mit HGG und meldeten dabei 15 PatientInnen (7,6 %) mit akuter Grad 3 – 4 Toxizität. Daten zu späteren Nebenwirkungen wurden nicht gesammelt. (46) In einer weiteren neueren Arbeit von Baehr et al. (2020) wurden bei 7,5 % (n = 3) der PatientInnen mit rGBM eine akute Toxizität von Grad 3 beobachtet. Das Auftreten von Grad 1-2 wurde mit 65 % (n = 26) ebenfalls dokumentiert. Die Rate späterer höhergradiger Nebenwirkungen lag bei 10 %. (57)

Laut der Meta-Analyse von Kazmi et al. bestehe kein signifikanter Zusammenhang zwischen hoher Gesamtdosis (≥ 36 Gy) und niedriger Gesamtdosis (< 36 Gy) und Überleben sowie therapieassoziierte Toxizität. Darüber hinaus würde in prospektiven Studien häufiger über eine Toxizität berichtet, was durch die vermehrte Anwendung konkomitanter Chemotherapien oder genauerem Follow-Up in solchen Studiendesigns bedingt sein könnte. (2)

Bei Betrachtung prospektiver Studien zeigt sich die Schwierigkeit mit kleinen Patientenkohorten und wiederum teils ungenauer Dokumentation. Bei Studien mit Einschluss höhergradiger Gliome wurde, wie auch bei retrospektiven Studiendesigns, keine Differenzierung des Auftretens der Nebenwirkungen in Bezug auf die Histologie durchgeführt. Miwa et al. berichteten bei Re-Bestrahlung von rGBM mit Gesamtdosen von 25–35 Gy in hypofraktioniertem Schema in 9,5 % (n = 2) der Fälle von Radionekrosen (Grad 2 und Grad 4), und keiner anderweitigen höhergradigen Akut- und Spättoxizität (Grad 3-4). Andere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. (52) Møller et al. untersuchten eine Kohorte aus 31 PatientInnen mit rezidierten HGG, wobei 81 % Glioblastome waren. Hier wurden diejenigen PatientInnen bezüglich Spätfolgen in Betracht gezogen, die 10 Wochen nach Re-RT keinen Krankheitsprogress zeigten. Dabei handelte es sich um 7 PatientInnen, von denen 3 (43 %) Spätfolgen von Grad 3–4 entwickelten. In der Analyse fand keine Differenzierung in Bezug auf die Histologie statt. (76)

5.2.1. Radionekrose

Die Daten zu Radionekrose lesen sich ebenfalls recht heterogen. Meta-Analysen zur Sicherheit der Re-Bestrahlung des Hirns berichteten, dass bei einem kumulierten EQD2 bis 96 Gy ($\alpha/\beta = 2$ Gy) keine Fälle von Radionekrose auftreten. Das Risiko für RN bei einem kumulierten EQD2 von < 101 Gy liegt bei 0 – 3 %. Nach hypofraktionierter Bestrahlung mit kumuliertem EQD2 von 102 – 130 Gy beträgt das Risiko 7 – 13 %. (74) Miwa et al. und Minniti et al. berichteten von 9,5 % ($n = 2$) und 5 % ($n = 3$), während Combs et al. (2012) lediglich einen Fall bei insgesamt 233 PatientInnen beschrieben. (51,52) In einigen Arbeiten wurden keine Radionekrosen berichtet. (46,54,55) In der Analyse von Baehr et al. wurde in zwei Fällen der Verdacht auf Radionekrose geäußert, wobei sich in der histologischen Analyse jeweils ein Progress herausstellte. (57) In einer weiteren prospektiven Arbeit, in der 34 PatientInnen mittels fraktionierter Radiochirurgie bestrahlt wurden, fanden sich bei 13 % ($n = 4$) der PatientInnen Radionekrosen vom Grad 3 oder 4. Das kumulative EQD2 betrug zwischen 104 Gy und 139 Gy. (53)

In jüngeren Studien zur Re-Bestrahlung bei rGBM wurden vermehrt hypofraktionierte Bestrahlungsschemata auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht.

Zur Analyse der therapieassoziierten Toxizität wurden in der vorliegenden Arbeit möglichst viele verschiedene Nebenwirkungen im Anschluss an die Rezidiv-Therapie gesammelt. Dabei wurden auch neurologische und hämatotoxische Nebenwirkungen wie beispielsweise Dysarthrie, Gedächtnisstörungen oder Thrombozytopenien dokumentiert. Höhergradige Nebenwirkungen zeigten sich bei 13,3 % und Radionekrosen vom Grad 1 – 2 bei 15 % ($n = 9$) der PatientInnen. In zwei Fällen wurde die Diagnose mittels Biopsie bestätigt, während die anderen Fälle durch MRT-Bildgebung diagnostiziert wurden.

In einer weiteren prospektiven Phase II Studie zur Re-Bestrahlung von rGBM mit normofraktionierter Applikation von 36 Gy wurde bei 50 % der PatientInnen eine schwerwiegende Toxizität nachgewiesen ($n = 13$). (59) Folglich lässt sich eine tatsächliche Korrelation zwischen hohem BED_{10} und großem Saum zwischen GTV und PTV bei Re-Bestrahlung und vermehrter Inzidenz von Toxizitäten und Radionekrosen nur schwierig ableiten. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Studie eine Korrelation mit kürzerem OS2 weder für hochgradige Nebenwirkungen noch für das Vorkommen von Radionekrose ermittelt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kaul et al., welche keine Signifikanz zwischen höherem BED und akuten höhergradigen Toxizitäten (Grad 3 – 4) nachweisen konnten. Dort zeigte sich eine Signifikanz zwischen höherem $BED_{9,32}$ und verlängertem Überleben in der univariaten Analyse, jedoch konnte dies nicht in der multivariaten Analyse bestätigt werden. (46)

5.3. Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben beim Rezidiv

Für unser Patientenkollektiv berechneten wir ein medianes OS von 30,9 Monaten, ein medianes OS2 von 9,8 Monaten und ein medianes PFS2 von 4,5 Monaten. Vergleichbare Werte finden sich in verschiedenen Arbeiten zur Rezidiv-Behandlung mit unterschiedlichen Bestrahlungsschemata. Jedoch muss beachtet werden, dass die Definition des OS2 variiert. Dabei wurde meist vom Beginn der Re-Bestrahlung, zeitweise aber auch ab Diagnose des Rezidivs, ausgegangen (siehe Tabelle 2 und 3).

In ihrer Arbeit zu Re-Bestrahlung bei rezidivierten Gliomen re-bestrahlten Combs et al. (2018) 454 primäre Glioblastome in Form von CFRT mit einer medianen Gesamtdosis von 36 Gy. Das mediane OS2 lag bei 7,5 Monaten. (45) Niyazi et al. verwendeten denselben Datensatz zwecks Entwicklung eines prognostischen Scores zur Vorhersage der Prognose und bestimmten ein OS2 von 8,8 – 9,1 Monaten für die Gruppe mit mittlerer Prognose. (77) Diesem Score nach gehörten die PatientInnen der vorliegenden Arbeit vorwiegend der Gruppe mit mittlerer Prognose an (n = 49, 82 %).

Kohshi et al. führten eine normalfraktionierte Re-Bestrahlung mit einem Gamma-Knife-Gerät, welches eigentlich für Radiochirurgie verwendet wird, in Kombination mit einer hyperbaren Sauerstofftherapie durch. Bei einer medianen Gesamtdosis von 22 Gy und vergleichsweise kleinem medianen Tumolvolumen von 8,7 ml. In der kleinen Kohorte aus 11 Glioblastompatienten wurde ein medianes OS2 von 9 Monaten beschrieben.(78)

Fokas et al. (2009) bestimmten das OS2 mit 9 Monaten. Sie bestrahlten in hypofraktioniertem Schema insgesamt 53 PatientInnen mit einer medianen Gesamtdosis von 30 Gy. (54) Miwa et al. (2014) behandelten 21 PatientInnen mit lokalen Rezidiven mit hypofraktionierter Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 25 – 35 Gy. In dieser kleinen, heterogenen Kohorte mit einem Anteil von 86 % an männlichen Studienteilnehmern lag das OS2 bei 11 Monaten. (52)

Minniti et al. (2015) re-bestrahlten ebenfalls hypofraktioniert rezidivierende Gliome mit einer Gesamtdosis 25 Gy. Bei insgesamt 42 Glioblastom-PatientInnen lag das mediane OS2 bei 9 Monaten und das mediane PFS2 bei 4 Monaten. (51) Vordermark et al. (2005) nutzten ebenfalls hypofraktionierte Bestrahlung mit einer medianen Gesamtdosis von 30 Gy. Das OS2 lag bei 7,4 Monaten (n = 9).

Kaul et al. (2020) analysierten die Daten zur Re-Bestrahlung rezidivierter höhergradiger Gliome zwischen 1997 und 2014. Das mediane OS2 für GBM betrug 6 Monate (n = 133). (46) Im Review von Nieder et al. (2006) wurden Publikationen aus den Jahren 2000 bis 2005 zu Re-Bestrahlung bei rezidivierten HGG verglichen. Das mediane OS2 für rGBM lag demnach bei 34-47 Wochen, was 7,8 bis 10,8 Monaten entspricht. Dabei wird darauf verwiesen, dass die PatientInnen für die jeweiligen Studien stark selektiert wurden. (79) Zwischen diesen ermittelten Werten bewegen sich die Studienergebnisse auch noch Jahre später. In einer

weiteren Analyse zu rezidierten HGG wurde das mOS2 mit 7,0 Monaten bestimmt (n = 31). (76) In der Analyse der französischen Datenbank für Glioblastome (n = 338) wurde das mediane Überleben ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose definiert und war niedriger als in der vorliegenden Studie (11,9 Monate vs. 10,6 Monate). Die Analyse zeigt, dass der Großteil der PatientInnen mit 61 % lediglich eine systemische Therapie erhielt. (75)

Insgesamt zeigt sich, dass die Überlebenszeiten trotz unterschiedlicher Therapieansätze ähnlich sind. Das in unserer Analyse mediane OS2 von 9,8 Monaten liegt im Vergleich aller genannten Studien zu Re-Bestrahlung von rGBM fast am höchsten, lediglich Straube et al. (2017) übertreffen diesen Wert um 3 Monate. Die besseren Werte ergeben sich voraussichtlich insbesondere durch die Vollresektion, dem damit vermutlich einhergehenden besseren klinischen Status bei Diagnose des Rezidivs sowie der kleineren Patientenzahl.

5.4. Prognostische Faktoren

In der vorliegenden Arbeit wurden drei für das OS2 positiv prognostische Parameter in der univariaten und multivariaten Analyse als signifikant bestätigt. Dabei zeigten sich eine Re-Bestrahlung mit $BED_{10} \geq 59,5$ Gy, ein guter klinischer Zustand in Form von KPS (≥ 90 %) und die Methylierung des MGMT-Promotors als prognostisch günstig.

Mit Blick auf bereits veröffentlichte Studien, werden unsere Ergebnisse bestätigt. Ein hoher KPS wurde gleich in mehreren Studien als positiv prognostischer Faktor für das OS2 ermittelt. (10,46,50,52,54,77) Combs et al. (2012) hingegen konnten keine Korrelation zwischen KPS und Überleben nachweisen. (47)

Ähnliche Ergebnisse wurden bezüglich des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus beschrieben. So ist die MGMT-Promotor-Methylierung ein Prädiktor für verlängertes OS bei rGBM. (77,80)

Jüngere Arbeiten zu Re-RT bei rGBM analysierten hauptsächlich die Sicherheit und Wirksamkeit von der hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung oder Radiochirurgie. Arbeiten zur möglichen Bedeutung einer Dosisescalation im Rahmen konventioneller, normofraktionierter Bestrahlungsschemata liegen kaum vor. In manchen Studien zur hypofraktionierten Re-RT mit Fraktionsgrößen $\geq 3,5$ Gy wird keine Signifikanz bezüglich des Einflusses einer Dosisescalation auf das Überleben gefunden oder berichtet. (46,48,76)

Der Einfluss von hohem BED bei rGBM wurde in wenigen Studien analysiert, da die durchgeführten Bestrahlungen selten hohe Dosen erreichten. Kaul et al. bestrahlten rHGG mit einem medianen $BED_{9,32}$ von 58,8 Gy und konnten in der univariaten Analyse eine positive Signifikanz bezüglich des Überlebens zeigen, welche sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigen lassen konnte. Da in dieser Studie auch WHO Grad III Gliome eingeschlossen wurden und die Bestrahlungsschemata sehr heterogen waren, ist nur eine bedingte Übertragbarkeit möglich. (46) Beim Vergleich der vorliegenden Arbeit mit der Analyse von

Combs et al. (2018), welche mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 36 Gy und BED_{10} von 45,61 Gy bestrahlten, zeigt sich das OS2 in unserer Arbeit deutlich verlängert (9,8 Monate vs. 7,5 Monate für WHO Grad IV Glioblastome). (45)

Weitere prognostische Faktoren, welche in der vorliegenden Arbeit nicht als signifikant, jedoch in einzelnen vorigen Arbeiten als signifikant ermittelt wurden, sind die Vollresektion bei Rezidiv, Größe und Lokalisation des Zielvolumens, junges Alter, Zeit zwischen Erst- und Re-Bestrahlung und die Gabe von TMZ. (36,37,46–48,77,81)

Neuere Studien zur Re-Bestrahlung bei rGBM untersuchten häufig Bestrahlungen in Form von Radiochirurgie und hypofraktionierter Bestrahlungsschemata. Eine Korrelation zwischen einer Dosisescalation und Überleben konnte in einigen Studien zu hfSRT mit Fraktionsgrößen $\geq 3,5$ Gy nicht als signifikant nachgewiesen werden oder wurde nicht gemeldet. (46,48,76) Aufgrund der Hypofraktionierung belief sich die BED_{10} in einem großen Teil der Studien auf unter 50 Gy ohne Boost. (48,51,54,55,76) Auch in Studien zu normofraktionierter Re-RT lag die BED unter 50 Gy. (45,57,78) In der vorliegenden Studie wurde zumeist normofraktioniert bestrahlt und eine mediane BED_{10} von 59,5 Gy erreicht. Das mediane GTV beträgt 22,5 ml und das mediane PTV 156,9 ml und zeigt somit einen großen Saum an. Wenn man das Tumolvolumen als Kugel definiert, liegt der Saum bei 16 mm, während in anderen Studien meist ein Saum von 1 – 5 mm gewählt wurde. (43) Damit einhergehend beträgt das mediane PTV in anderen Studien zumeist weniger als 60 ml, hingegen 120,5 ml bei Baehr et al. und 424 ml bei Magnuson et al. (45,48,51,52,54,57,82)

Bei Betrachtung der Überlebenskurven unter dem Gesichtspunkt der verschiedenen applizierten Strahlendosen bei Re-Bestrahlung ($BED_{10} \geq 59,5$ Gy vs. $< 59,5$ Gy), zeigt sich eine verlängerte Überlebensrate bei PatientInnen, die eine höhere Dosis erhielten, bei etwa 10 Monaten nach Beginn der Bestrahlung. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine höhere Strahlendosis bei Re-Bestrahlung zu besserer Lokalkontrolle und verlängertem progressionsfreien Überleben führen könnte. Die weiterführende Analyse zeigte allerdings, dass die Strahlendosis bei Re-Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf das PFS hat.

Die Beurteilung von Therapieansprechen und Lokalkontrolle erfolgte in der vorliegenden Arbeit mittels MRT-Bildgebung. Bei 17 PatientInnen (28 %) erfolgte solch eine Bildgebung mit Nachweis einer Krankheitsprogression früh innerhalb von 2 Monaten nach Ende der Re-Bestrahlung. Dabei zeigten 15 % dieser PatientInnen ($n = 9$) nach dem Nachweis eines frühen Progresses ein langes OS2 (6,0 – 22,2 Monate), ohne dass eine Therapieumstellung umgesetzt wurde. Diese eher widersprüchlichen Daten erklären sich aus unserer Sicht dadurch, dass die Aussagekraft der bildgestützten Nachsorge zu frühem Tumorprogress begrenzt ist. Von dieser Problematik wurde bereits in vorigen Studien berichtet. (32,34,83) Dies deckt sich mit der nachgewiesenen Unterlegenheit der MRT-Bildgebung im Vergleich zu

FET-PET-Bildgebung zur Differenzierung von Pseudoprogression von frühem Progress in der frühen Bildgebung in der Nachsorge. (32,33)

5.5. Limitationen der Arbeit

Limitationen dieser Arbeit liegen in der relativ kleinen Patientenzahl ($n = 60$), dem retrospektiven Studiendesign und der häufig damit verbundenen Unvollständigkeit des Datensatzes. Histopathologisch wurden lediglich die Bestimmungen der MGMT-Promotor-Methylierung sowie des IDH-Mutationsstatus durchgeführt, welche in vielen Fällen nicht klar bestimmt werden konnten. Mindestens 3 PatientInnen hatten eine IDH-Mutation und sind demnach nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021 als Astrozytom oder Oligodendrogliom und nicht mehr als GBM einzuordnen. (8) Da zum Zeitpunkt der Datenakquise noch die WHO-Klassifikation von 2016 gültig war, wurden in dieser Arbeit dementsprechend alle Astrozytome Grad IV als Glioblastom definiert. Folglich ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag nur bedingt sinnvoll, da in dieser Arbeit nach neuer Definition nicht nur Glioblastome eingeschlossen worden sind. Dies gilt so auch für bisher veröffentlichte Arbeiten zur Erst- und Rezidiv-Therapie bei Glioblastom, wie beispielsweise die Arbeit von Stupp et al. (2005), welche das seit Jahren allseits etablierte Behandlungsschema bei Erstdiagnose einführte. Um jegliche Untersuchungsergebnisse bisheriger Arbeiten auf die aktuelle WHO-Klassifikation anwenden zu können, bedarf es weiterer Analysen der Unterkohorten der Patientenkollektive. Jedoch zeigt unsere Arbeit auf, dass dies bei Fehlen der IDH-Bestimmung nicht umsetzbar ist. Darüber hinaus ist die Datenlage für das in der WHO-Klassifikation neu eingeführte Astrozytom Grad 4 nun selbstverständlich ungenügend und bedarf weiterer Untersuchungen. Eine solche Trennung der Krankheitsentitäten nach der aktuellen WHO-Klassifikation ist für zukünftige Arbeiten essenziell.

Eine Analyse des in jüngerer Zeit an Bedeutung gewinnenden Status des TERT-Promotors war aufgrund unvollständiger Daten in dieser Arbeit nicht suffizient möglich und konnte somit nicht in die Auswertung inkludiert werden. Ein zufriedenstellender Vergleich der Ergebnisse zu denen anderer Studien ist nur in wenigen Fällen möglich, da in diesen häufig auch Gliome WHO Grad III beziehungsweise nach neuer Definition Grad 3 eingeschlossen wurden.

In Bezug auf die Rezidiv-Therapie konnte zudem aufgrund der Heterogenität der Daten, der Einfluss des Chemotherapeutikums und der Anzahl der adjuvanten Zyklen auf das Überleben nicht adäquat einbezogen werden. PatientInnen, welche im Verlauf eine Therapie mit Tumortheraiefeldern (TTF) erhielten, wurden nicht gesondert betrachtet. Bezüglich der therapieassoziierten Nebenwirkungen fand keine Unterscheidung zwischen strahlen- und chemotherapeutisch assoziierten Nebenwirkungen statt. Eine Auswertung der zusätzlichen Einnahme von Glukokortikoiden war ebenfalls nicht möglich. Dies kann die Zahl passager aufgetretener Symptome in den Studienergebnissen beeinflusst haben.

Bei Auswertung des Einflusses des prognostischen Faktors KPS auf das OS2 wurde ein KPS von ≥ 90 % verwendet, während in anderen Studien häufiger ein KPS von 70 % als Cut-off genutzt wird. (77)

6. Literaturverzeichnis

1. Wick W. et al., Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.8.2022).
2. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, Koh WY, Vellayappan B. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neuro-oncol* (2019) 142:79–90. doi: 10.1007/s11060-018-03064-0
3. Andratschke N, Willmann J, Appelt AL, Alyamani N, Balermipas P, Baumert BG, Hurkmans C, Høyer M, Langendijk JA, Kaidar-Person O, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making. *Lancet Oncol* (2022) 23:e469–e478. doi: 10.1016/s1470-2045(22)00447-8
4. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-oncology* (2021) 23:iii1–iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200
5. Wirsching H-G, Galanis E, Weller M. Chapter 23 Glioblastoma. *Handb Clin Neurology* (2016) 134:381–397. doi: 10.1016/b978-0-12-802997-8.00023-2
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131:803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
7. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res* (2013) 19:764–772. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-3002
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology* (2021) 23:1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
9. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2005) 352:997–1003. doi: 10.1056/nejmoa043331
10. Leone A, Colamaria A, Fochi NP, Sacco M, Landriscina M, Parbonetti G, Notaris M de, Coppola G, Santis ED, Giordano G, et al. Recurrent Glioblastoma Treatment: State of the Art and Future Perspectives in the Precision Medicine Era. *Biomed* (2022) 10:1927. doi: 10.3390/biomedicines10081927
11. Lombardi G, Salvo GLD, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, Lolli I, Pace A, Daniele B, Pasqualetti F, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed

glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2019) 20:110–119. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30675-2

12. Berlit P. *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg: Springer (2020).

13. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. *Strahlentherapie*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer (2013).

14. Weller M, Bent M van den, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* (2014) 15:e395–e403. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70011-7

15. Stupp R, Mason WP, Bent MJ van den, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2005) 352:987–996. doi: 10.1056/nejmoa043330

16. Johnson DR, O’Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neuro-oncol* (2012) 107:359–364. doi: 10.1007/s11060-011-0749-4

17. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* (2016) 124:977–988. doi: 10.3171/2015.5.jns142087

18. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, Group for the A-GS. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* (2006) 7:392–401. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70665-9

19. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2012) 13:707–715. doi: 10.1016/s1470-2045(12)70164-x

20. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, DeGroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* (2010) 28:1963–1972. doi: 10.1200/jco.2009.26.3541

21. Weller M, Bent M van den, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Rhun EL, Balana C, Chinot O, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* (2017) 18:e315–e329. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30194-8

22. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff R-O, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas.” *Radiother Oncol* (2016) 118:35–42. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.003

23. Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, Macchia G, Buwenge M, Cammelli S, Wondemagegnehu T, et al. Dose–Volume Constraints for Organ At Risk in Radiotherapy (CORSAIR): An “All-in-One” Multicenter–Multidisciplinary Practical Summary. *Curr Oncol* (2022) 29:7021–7050. doi: 10.3390/curroncol29100552
24. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2017) 376:1027–1037. doi: 10.1056/nejmoa1611977
25. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2012) 13:916–926. doi: 10.1016/s1470-2045(12)70265-6
26. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* (2017) 318:2306–2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718
27. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology* (2016) 18:1129–1136. doi: 10.1093/neuonc/nov102
28. Wick W. TTFIELDS: where does all the skepticism come from? *Neuro-oncology* (2016) 18:303–305. doi: 10.1093/neuonc/nov012
29. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann R-D, Krex D, Grauer O, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (2019) 393:678–688. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31791-4
30. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, Reifenberger G, Kebir S, Dorn F, Blau T, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol I* (2015) 42:685–695. doi: 10.1007/s00259-014-2959-4
31. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Crit Rev Oncol Hemat* (2016) 99:389–408. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.018
32. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn J-C. Positron Emission Tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Recurrent Gliomas. *Neurosurgery* (2005) 57:505–511. doi: 10.1227/01.neu.0000171642.49553.b0
33. Lohmann P, Elahmadawy MA, Gutsche R, Werner J-M, Bauer EK, Ceccon G, Kocher M, Lerche CW, Rapp M, Fink GR, et al. FET PET Radiomics for Differentiating

Pseudoprogression from Early Tumor Progression in Glioma Patients Post-Chemoradiation. *Cancers* (2020) 12:3835. doi: 10.3390/cancers12123835

34. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, Holodny AI, Omuro AMP. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* (2011) 76:1918–1924. doi: 10.1212/wnl.0b013e31821d74e7

35. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, Owen S, Panet-Raymond V, Souhami L, Abdulkarim BS. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neuro-oncol* (2017) 132:419–426. doi: 10.1007/s11060-017-2383-2

36. Straube C, Elpula G, Gempt J, Gerhardt J, Bette S, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Meyer B, Combs SE. Re-irradiation after gross total resection of recurrent glioblastoma. *Strahlenther Onkol* (2017) 193:897–909. doi: 10.1007/s00066-017-1161-6

37. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Iacono DD, McNabb A, Bailey NO, Kreisl TN, Iwamoto FM, Sul J, et al. Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* (2010) 28:3838–3843. doi: 10.1200/jco.2010.30.0582

38. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg* (2012) 117:1032–1038. doi: 10.3171/2012.9.jns12504

39. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, Herrlinger U, Ketter R, Schlegel U, Marosi C, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro-oncology* (2016) 18:549–556. doi: 10.1093/neuonc/nov326

40. Park C-K, Kim JH, Nam D-H, Kim C-Y, Chung S-B, Kim Y-H, Seol HJ, Kim TM, Choi SH, Lee S-H, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology* (2013) 15:1096–1101. doi: 10.1093/neuonc/not069

41. Yong RL, Wu T, Mihatov N, Shen MJ, Brown MA, Zaghoul KA, Park GE, Park JK. Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent glioblastoma: Clinical article. *J Neurosurg* (2014) 121:802–809. doi: 10.3171/2014.6.jns132038

42. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, Weyerbrock A, Westermaier T, Senft C, Schucht P, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-oncology* (2016) 18:96–104. doi: 10.1093/neuonc/nov145

43. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, Greto D, Detti B, Simontacchi G, Visani L, Baki M, Poggesi L, Bonomo P, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: a comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hemat* (2018) 126:80–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.024

44. Bonis PD, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, Lauriola L, Maira G, Mangiola A. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* (2013) 115:37–43. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.005

45. Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rödel CM, Eckert F, et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score—report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med* (2018) 7:1742–1749. doi: 10.1002/cam4.1425
46. Kaul D, Pudlitz V, Böhmer D, Wust P, Budach V, Grün A. Reirradiation of High-Grade Gliomas: A Retrospective Analysis of 198 Patients Based on the Charité Data Set. *Adv Radiat Oncol* (2020) 5:959–964. doi: 10.1016/j.adro.2020.06.005
47. Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol* (2012) 52:147–152. doi: 10.3109/0284186x.2012.692882
48. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy: An Effective Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas. *J Clin Oncol* (2010) 28:3048–3053. doi: 10.1200/jco.2009.25.6941
49. Kim B, Soisson E, Duma C, Chen P, Hafer R, Cox C, Cubellis J, Minion A, Plunkett M, Mackintosh R. Treatment of recurrent high grade gliomas with hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy. *Clin Neurol Neurosurg* (2011) 113:509–512. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.02.001
50. Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana EC, Huang J, Algan O, Deb N, Portelance L, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol* (2023) 41:1285–1295. doi: 10.1200/jco.22.00164
51. Minniti G, Agolli L, Falco T, Scaringi C, Lanzetta G, Caporello P, Osti MF, Esposito V, Enrici RM. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas. *J Neuro-oncol* (2015) 122:559–566. doi: 10.1007/s11060-015-1745-x
52. Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using ¹¹C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* (2014) 9:181. doi: 10.1186/1748-717x-9-181
53. Greenspoon JN, Sharieff W, Hirte H, Overholt A, Devillers R, Gunnarsson T, Whitton A. Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: a prospective cohort study. *OncoTargets Ther* (2014) 7:485–490. doi: 10.2147/ott.s60358
54. Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhardt-Cabillic R. Hypofractionated Stereotactic Reirradiation of Recurrent Glioblastomas. *Strahlenther Onkol* (2009) 185:235–240. doi: 10.1007/s00066-009-1753-x
55. Vordermark D, Kölbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flentje M. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *Bmc Cancer* (2005) 5:55. doi: 10.1186/1471-2407-5-55

56. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of Fractionated Stereotactic Reirradiation in Recurrent Gliomas: Long-Term Results in 172 Patients Treated in a Single Institution. *J Clin Oncol* (2005) 23:8863–8869. doi: 10.1200/jco.2005.03.4157
57. Baehr A, Trog D, Oertel M, Welsch S, Kröger K, Grauer O, Haverkamp U, Eich HT. Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme: a critical comparison of different concepts. *Strahlenther Onkol* (2020) 196:457–464. doi: 10.1007/s00066-020-01585-0
58. Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth F-W, Tonn J-C, Fougère C la, Ertl L, Linn J, Herrlinger U, Belka C, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neuro-oncol* (2014) 117:337–345. doi: 10.1007/s11060-014-1394-5
59. Wick W, Fricke H, Junge K, Kobayakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, Deimling A von, Pichler J, et al. A Phase II, Randomized, Study of Weekly APG101+Reirradiation versus Reirradiation in Progressive Glioblastoma. *Clin Cancer Res* (2014) 20:6304–6313. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0951-t
60. Dhermain F, Barani IJ. Chapter 13 Complications from radiotherapy. *Handb Clin Neurology* (2016) 134:219–234. doi: 10.1016/b978-0-12-802997-8.00013-x
61. Ruyscher DD, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* (2019) 5:13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5
62. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. US Department of Health and Human Services (2017). https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
63. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neuro-oncol* (2017) 134:495–504. doi: 10.1007/s11060-017-2375-2
64. Lawrence YR, Li XA, Naqa I el, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation Dose–Volume Effects in the Brain. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* (2010) 76:S20–S27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091
65. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Schnell O, Hau P, Herrlinger U, Sabel MC, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res* (2015) 21:2057–2064. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-2737
66. Chaul-Barbosa C, Marques DF. How We Treat Recurrent Glioblastoma Today and Current Evidence. *Curr Oncol Rep* (2019) 21:94. doi: 10.1007/s11912-019-0834-y
67. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idhahbi A, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2017) 377:1954–1963. doi: 10.1056/nejmoa1707358

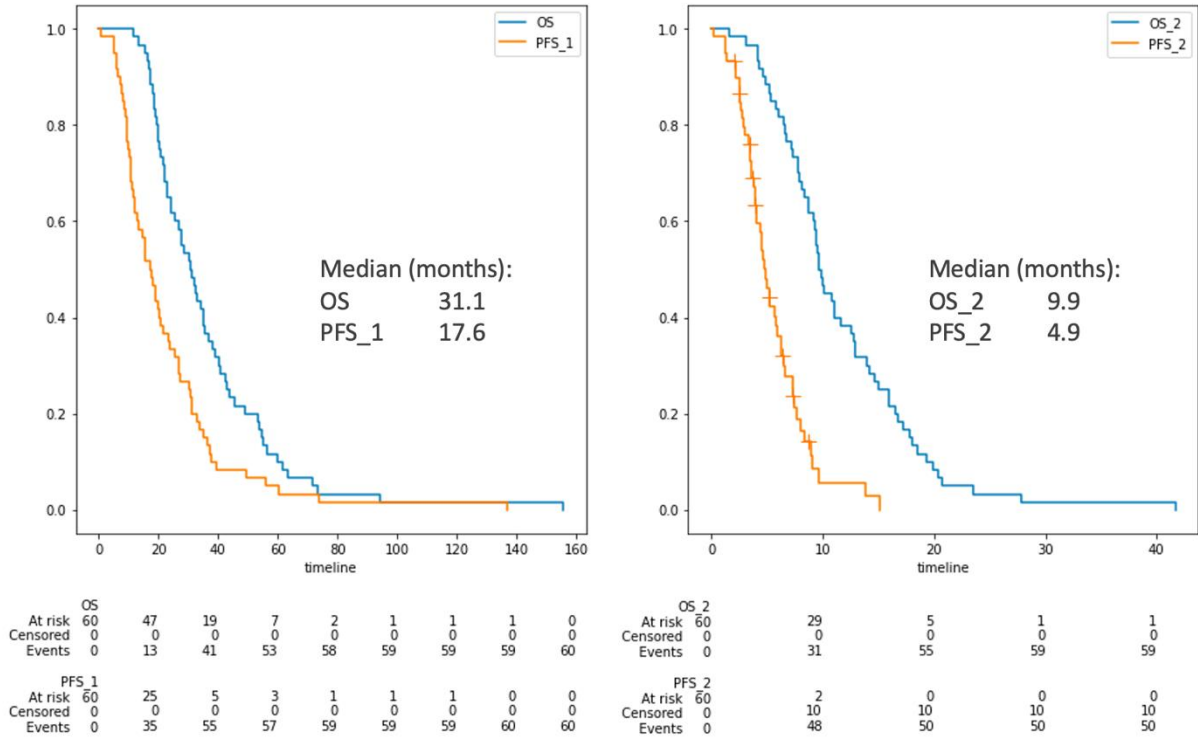
68. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, Bent MJ van den, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, et al. Phase III Study of Enzastaurin Compared With Lomustine in the Treatment of Recurrent Intracranial Glioblastoma. *J Clin Oncol* (2010) 28:1168–1174. doi: 10.1200/jco.2009.23.2595
69. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2014) 370:699–708. doi: 10.1056/nejmoa1308573
70. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New Engl J Medicine* (2014) 370:709–722. doi: 10.1056/nejmoa1308345
71. Qi XS, Schultz CJ, Li XA. An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* (2006) 64:1570–1580. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.022
72. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Mark RG. tableone: An open source Python package for producing summary statistics for research papers. *Jamia Open* (2018) 1:26–31. doi: 10.1093/jamiaopen/ooy012
73. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, et al. The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell* (2013) 155:462–477. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034
74. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarra P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol* (2021) 16:36. doi: 10.1186/s13014-021-01767-9
75. Clavreul A, Autier L, Lemée J-M, Augereau P, Soulard G, Bauchet L, Figarella-Branger D, Menei P, Network F, network C of the F. Management of Recurrent Glioblastomas: What Can We Learn from the French Glioblastoma Biobank? *Cancers* (2022) 14:5510. doi: 10.3390/cancers14225510
76. Møller S, Rosenschöld PM af, Costa J, Law I, Poulsen HS, Engelholm SA, Engelholm S. Toxicity and efficacy of re-irradiation of high-grade glioma in a phase I dose- and volume escalation trial. *Radiother Oncol* (2017) 125:223–227. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.039
77. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix A-L, Bougatf N, Fleischmann DF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, et al. Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis. *Radiother Oncol* (2018) 127:121–127. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.011
78. Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neuro-Oncol* (2007) 82:297–303. doi: 10.1007/s11060-006-9283-1

79. Nieder C, Adam M, Molls M, Grosu AL. Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: Recent advances. *Crit Rev OncolHematol* (2006) 60:181–193. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.06.007
80. Pala A, Schmitz AL, Knoll A, Schneider M, Hlavac M, König R, Wirtz CR, Coburger J. Is MGMT promoter methylation to be considered in the decision making for recurrent surgery in glioblastoma patients? *Clin Neurol Neurosurg* (2018) 167:6–10. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.003
81. Kim HR, Kim KH, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lim DH, Lee J-I. Outcome of salvage treatment for recurrent glioblastoma. *J Clin Neurosci* (2015) 22:468–473. doi: 10.1016/j.jocn.2014.09.018
82. Magnuson W, Robins HI, Mohindra P, Howard S. Large volume reirradiation as salvage therapy for glioblastoma after progression on bevacizumab. *J Neuro-Oncol* (2014) 117:133–139. doi: 10.1007/s11060-014-1363-z
83. Cruz LCH da, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *Am J Neuroradiol* (2011) 32:1978–1985. doi: 10.3174/ajnr.a2397

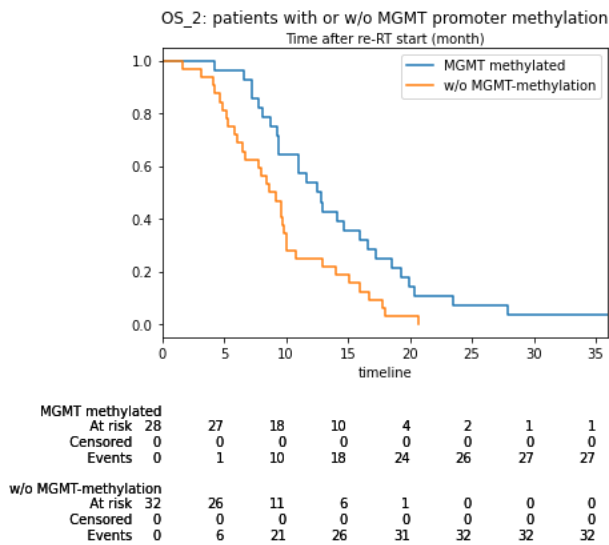
7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, A: OS und PFS_1; B: OS_2 & PFS_2

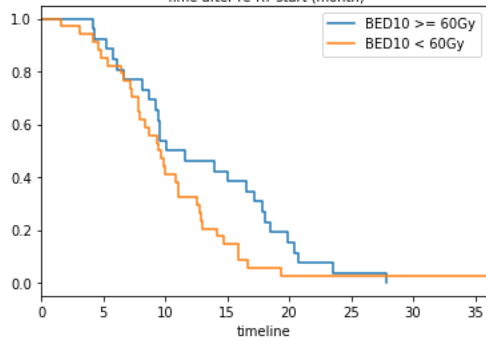


Figur 2A



Figur 2B

OS_2: BED10 of re-irradiation < median vs. >= median (60Gy)
Time after re-RT start (month)



BED10 >= 60Gy		24	14	11	4	1	0	0
At risk	26							
Censored	0	0	0	0	0	0	0	0
Events	0	2	12	15	22	25	26	26
BED10 < 60Gy		29	15	5	1	1	1	1
At risk	34							
Censored	0	0	0	0	0	0	0	0
Events	0	5	19	29	33	33	33	33

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 4: allgemeine Charakteristika der PatientInnen

		Overall	Missing
	n	60	
Gender, n (%)	female	30 (50.0)	0
	male	30 (50.0)	
Age at the time of re-RT, median [Q1,Q3]		56.0 [49.8,66.0]	0
KPS at the time of re-RT, n (%)	100	13 (21.7)	0
	90	20 (33.3)	
	80	10 (16.7)	
	70	11 (18.3)	
	60	4 (6.7)	
KPS >= 90%, n (%)	no	27 (45.0)	0
	yes	33 (55.0)	
IDH, n (%)	mutant	2 (3.3)	0
	unclear	23 (38.3)	
	wild type	35 (58.3)	

MGMT-promotor methylation, n (%)	methyalted	28 (46.7)	0
	no	32 (53.3)	
tumor progression, n (%)	both	6 (10.0)	0
	local relapse	46 (76.7)	
	new lesion	8 (13.3)	
Resection before re-RT, n (%)	no	22 (36.7)	0
	yes	38 (63.3)	
Salvage systemic therapy, n (%)	no	22 (36.7)	0
	yes	38 (63.3)	
Drug of systemic therapy, n (%)	Becacizuma b	4 (10.8)	2
	Nitrosourea	12 (32.4)	
	Temodal	21 (56.8)	

Tabelle 5: Charakteristika der Re-RT; Toxizität der Rezidiv-Therapie

	Overall	Missing
n	60	
time interval		
between 2 courses RT , median [Q1,Q3]	16.0 [9.7,29.0]	0
GTV of re-RT, median [Q1,Q3]	22.5 [10.9,48.6]	9
PTV of re-RT, median [Q1,Q3]	156.9 [95.8,245.7]	0
Dose of re-RT, median [Q1,Q3]	50.0 [40.0,59.4]	0
fraction size, mean (SD)	2.1 (0.4)	0
fraction size, n (%)	hypofractionated	13 (21.7)
	normofractionated	47 (78.3)

BED10, median [Q1,Q3]		59.5 [50.7,70.1]	0
RT technique, n (%)	3D	18 (30.0)	0
	IMRT	42 (70.0)	
Toxicity of the salvage therapy, n (%)	grade 1/2	42 (70.0)	0
	grade 3/4	7 (11.7)	
	no	11 (18.3)	
early toxicity, n (%)	grade 1/2	43 (71.7)	0
	grade 3/4	6 (10.0)	
	no	11 (18.3)	
late toxicity, n (%)	grade 1/2	15 (25.0)	0
	grade 3/4	2 (3.3)	
	no	43 (71.7)	
Radiation necrosis, n (%)	grade 1/2	9 (15.0)	0
	no	51 (85.0)	

Tabelle 6: Patienten- und Therapie-Charakteristika bei PatientInnen mit und ohne Radionekrose

		Radioation necrosis grade 1/2	No radiation necrosis	p	Overall	Missing
n		9	51		60	
Gender, n (%)	female	4 (44.4)	26 (51.0)	1.000	30 (50.0)	0
	male	5 (55.6)	25 (49.0)		30 (50.0)	
Age at the time of tumor progression, median [Q1,Q3]		60.0 [53.0,68.0]	56.0 [49.0,65.5]	0.450	56.0 [49.8,66.0]	0
KPS ≥ 90%, n (%)	no	5 (55.6)	22 (43.1)	0.718	27 (45.0)	0
	yes	4 (44.4)	29 (56.9)		33 (55.0)	
IDH_wt, n (%)	IDH_mutant/unclear	2 (22.2)	23 (45.1)	0.281	25 (41.7)	0
	IDH_wt	7 (77.8)	28 (54.9)		35 (58.3)	

MGMT-promotor methylation, n (%)	methyated	3 (33.3)	25 (49.0)	0.482	28 (46.7)	0
	no	6 (66.7)	26 (51.0)		32 (53.3)	
time_between_RT, median [Q1,Q3]		22.6 [15.6,25.8]	14.0 [9.4,29.0]	0.368	16.0 [9.7,29.0]	0
EQD_cumulated, median [Q1,Q3]		110.0 [94.2,120.0]	107.9 [99.3,112.1]	0.633	107.9 [98.9,113.3]	0
nomo_fraktion, n (%)	no	2 (22.2)	11 (21.6)	1.000	13 (21.7)	0
	yes	7 (77.8)	40 (78.4)		47 (78.3)	
GTV_2, median [Q1,Q3]		42.9 [18.1,85.6]	20.6 [10.9,43.7]	0.262	22.5 [10.9,48.6]	9
PTV_2, median [Q1,Q3]		225.2 [86.0,347.5]	155.2 [99.5,237.0]	0.346	156.9 [95.8,245.7]	0
RT_technique_2, n (%)	3D		18 (35.3)	0.047	18 (30.0)	0
	IMRT	9 (100.0)	33 (64.7)		42 (70.0)	
Resection, n (%)	no	3 (33.3)	19 (37.3)	1.000	22 (36.7)	0
	yes	6 (66.7)	32 (62.7)		38 (63.3)	
salvage systemic therapy, n (%)	Becacizumab		4 (12.1)	0.662	4 (10.8)	2
	Nitrosourea	1 (25.0)	11 (33.3)		12 (32.4)	
	Temodal	3 (75.0)	18 (54.5)		21 (56.8)	
use of temozolomide, n (%)	0.0	6 (66.7)	33 (64.7)	1.000	39 (65.0)	0
	1.0	3 (33.3)	18 (35.3)		21 (35.0)	
toxicity of the salvage therapy, n (%)	grade 1/2	6 (66.7)	36 (70.6)	0.045	42 (70.0)	0
	grade 3/4	3 (33.3)	4 (7.8)		7 (11.7)	
	no		11 (21.6)		11 (18.3)	
OS, median [Q1,Q3]		35.0 [30.4,45.6]	28.7 [20.2,42.6]	0.291	30.9 [20.7,43.1]	0
OS_2, median [Q1,Q3]		14.0 [8.4,17.2]	9.7 [7.0,14.4]	0.282	9.8 [7.3,15.3]	0
PFS_2, median [Q1,Q3]		6.4 [5.2,7.4]	3.9 [2.8,6.1]	0.013	4.5 [3.3,6.4]	0

Tabelle 7: univariate Analyse und multivariate Analyse für OS_2

Variable	p (univariate analysis)	HR	HR CI lower 95%	HR CI upper 95%	p (multivariate analysis)
Gender	0,572869				
Age at time of re-RT (≥ 60)	0,952374				
General condition/ KPS	0,118881	-	-	-	0.03
Time interval between RT (\geq median)	0,002495	0.53	0.28	1.03	0.06
MGMT methylation	0,006471	0.54	0.29	1.01	0.05
Chemotherapy (concurrent or adjuvant)	0,869509				
Chemotherapy with Temozolomide	0,248939				
Resection before re-RT	0,958962				
BED10 \geq median	0,087765	0.51	0.29	0.90	0.02
PTV of re-RT (\geq median)	0,506391				
Therapy toxicity \geq grade3	0,727059				