

Monika Nagy

Dr. med.

## **Langzeitüberleben nach postoperativer Radiotherapie bei Patienten mit WHO Grad III Gliomen und Vergleich der Therapieergebnisse einer Radiochemotherapie mit Temozolomid versus Standardtherapie bei Patienten mit WHO Grad III Gliomen**

Promotionsfach: Radiologie

Doktormutter: Priv. Doz. Dr. med. Stephanie E. Combs

Patienten mit anaplastischen Astrozytomen haben ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Glioblastoma multiforme. In den meisten Studien werden jedoch WHO Grad III und IV-Tumore nicht getrennt analysiert. Die folgende Studie untersucht das Überleben von Patienten mit WHO Grad III Gliomen nach postoperativer Radiotherapie. Des Weiteren vergleicht sie bei Patienten mit WHO Grad III Gliomen das Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie mit Temozolomid gegenüber der Standardtherapie, einer postoperativen Radiochemotherapie.

Im Zeitraum zwischen Januar 1988 und Januar 2007 erhielten in der radioonkologischen Abteilung der Kopfklinik Heidelberg 191 Patienten mit histologisch gesicherten WHO Grad III Gliomen eine Radiotherapie. Davon wurden 44 Fälle verworfen, da sie keine de-novo-Entstehung eines malignen Glioms aufwiesen, sondern sich aus niedrig malignen Gliomen in hoch maligne Gliome transformierten. Weitere 20 Patienten erhielten zwischen 2004 und 2006 eine begleitende Chemotherapie mit Temozolomid mit einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> an jedem Bestrahlungstag. Um den möglichen Vorteil der Radiochemotherapie aufzuzeigen, wurden die 20 Patienten in einer matched-pair-Analyse mit 40 Patienten verglichen, die ausschließlich eine postoperative Radiotherapie erhielten. Die restlichen 127 Patienten erhielten eine alleinige postoperative Radiotherapie.

Die histologische Klassifikation der Strahlentherapiegruppe beinhaltete reine anaplastische Astrozytome bei 106 Patienten, Mischtumore, sog. anaplastische Oligoastrozytome bei 12 Patienten sowie reine anaplastische Oligodendrogliome bei 9 Patienten. Das Durchschnittsalter der 127 Patienten (70 Männer und 57 Frauen) betrug 48 Jahre (Range 1-77 Jahre). Nach Diagnosesicherung wurde bei 69 Patienten eine Biopsie durchgeführt, bei 39 Patienten eine subtotale und bei 19 Patienten eine totale Resektion. Alle Patienten erhielten

eine postoperative dreidimensional geplante konformale Radiotherapie, die mit einer mittleren Dosis von 60 Gy in konventionellen Fraktionen von 5 x 2 Gy pro Woche appliziert wurde. Eine begleitende Chemotherapie wurde nicht verordnet. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 18 Monate.

Die 60 Patienten der Behandlungsgruppe „Strahlentherapie versus Radiochemotherapie“ (38 Männer und 22 Frauen) waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 7 und 77 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug in der gesamten Gruppe 44,4 Jahre. Nach Diagnosesicherung erhielten alle Patienten eine chirurgische Intervention, die bei 9 Patienten komplett war und subtotal bei 24 Patienten. Lediglich eine Biopsie ergab sich bei 27 Patienten. Auch diese Therapiegruppe erhielt eine postoperative Radiotherapie, die mit einer mittleren Dosis von 60 Gy pro Woche appliziert wurde. Eine Chemotherapie mit Temozolomid wurde bei 20 Patienten begleitend zu jedem Bestrahlungstag in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht.

Das mittlere Gesamtüberleben der 127 Patienten nach einer alleinigen Strahlentherapie lag bei 17 Monaten. Die Überlebensraten nach 1 Jahr betrug 62 %, nach 2 Jahren 40 %. Das mittlere Gesamtüberleben nach kompletter Resektion lag bei 32 Monaten, nach subtotaler Resektion bei 36 Monaten und nach einer Biopsie bei nur 12 Monate. Bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen betrug das Gesamtüberleben 7 Monate, bei Patienten mit Mischtumoren 44 Monate und bei Patienten mit reinen anaplastischen Oligodendrogliomen sogar 47 Monate. Das Alter der Patienten, die Histologie des Tumors und das Ausmaß der neurochirurgischen Resektion hatten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug in dieser Gruppe 9 Monate. Die Überlebensraten lagen bei 64 % nach 6 Monaten, 43 % nach 1 Jahr und 25 % nach 2 Jahren. Das progressionsfreie Überleben nach kompletter Resektion lag bei 18 Monaten, nach subtotaler Resektion bei 13 Monaten und nach einer Biopsie nur bei 6 Monaten. Das Ausmaß der chirurgischen Resektion beeinflusste signifikant das progressionsfreie Überleben, wohingegen das Alter der Patienten und die Histologie des Tumors keine Signifikanz zeigten.

Das mittlere Gesamtüberleben der 60 Patienten in der Therapiegruppe „Strahlentherapie versus Radiochemotherapie“ lag bei 14 Monaten. Die Überlebensraten betrugen nach 1 Jahr 61 % und nach 2 Jahren 36 %. Das Alter der Patienten und die Histologie des Tumors hatten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In dieser Behandlungsgruppe erhielten 20 Patienten eine Radiochemotherapie und 40 Patienten eine alleinige Radiotherapie. Das Gesamtüberleben in der Radiochemotherapie-Gruppe betrug 15 Monate im Vergleich zu 13 Monaten in der Radiotherapie-Gruppe. Die Überlebensraten in der Radiochemotherapie-

Gruppe lagen nach einem bzw. zwei Jahren bei 82 % bzw. 42 % und in der Radiotherapie-Gruppe bei 53 % bzw. 33 %. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 6 Monaten. Die Überlebensraten betragen 64 % nach 6 Monaten und 56 % nach einem Jahr. Das mittlere progressionsfreie Überleben in der Radiochemotherapie-Gruppe ergab 6 Monate verglichen mit 7 Monaten in der Radiotherapie-Gruppe. Die Überlebensraten lagen in der Radiochemotherapie-Gruppe nach 6 Monaten bzw. einem Jahr bei 44 % bzw. 33 % und in der Radiotherapie-Gruppe bei 74 % bzw. 67 %. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Das mittlere Gesamtüberleben nach postoperativer Radiotherapie bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen WHO Grad III zeigt einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit Glioblastoma multiforme. Sie sollten deshalb getrennt voneinander analysiert werden.

Untersuchungen mit Chemotherapeutika wie Temozolomid sind Teil von aktuellen Studien und können das Überleben verbessern. Bei Patienten mit WHO Grad III Gliomen hatte die Radiochemotherapie mit Temozolomid im Vergleich zur Standardtherapie der alleinigen postoperativen Radiotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder auf das progressionsfreie Überleben. Die vorliegenden Daten lassen folgende Schlussfolgerung zu: Die Radiochemotherapie mit Temozolomid hat für Patienten mit WHO Grad III Gliomen keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie einer alleinigen postoperativen Radiotherapie.