



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Stratifizierte Analyse von Wirkung und Nebenwirkung der  
begleitenden und adjuvanten Chemotherapie beim Glioblastoma  
Multiforme**

Autor: Julian Emanuel Gehweiler  
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Glioblastoma multiforme stellt den häufigsten primären und aggressivsten malignen Hirntumor des erwachsenen Menschen dar. Obwohl das Glioblastom prinzipiell in jedem Alter auftreten kann, ist es eher eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Auch bleibt trotz kleinerer Änderungen in der Behandlung des Glioblastoms, die Prognose weiterhin infaust. Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme retrospektiv, nicht nur in Bezug auf das therapiespezifische Outcome (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und auf prognostische Faktoren zu untersuchen, sondern auch auf hämatologische Nebenwirkungsmuster unter der Chemotherapie mit Temozolomid.

In Übereinstimmung mit der Literatur konnte in der univariaten Analyse gezeigt werden, dass ein junges Patientenalter, ein hoher Karnofsky Performance Status, eine Tumorresektion, eine suffiziente Bestrahlung und eine begleitende und/oder adjuvante Chemotherapie signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert war ( $p < 0.001$ ). Neben der Bestätigung der prognostischen Relevanz dieser bereits etablierten Faktoren waren ein normwertiger Hämoglobinwert während ( $p = 0.002$ ), direkt nach ( $p < 0.001$ ) und zwei Wochen nach dem Bestrahlungsende ( $p < 0.001$ ), eine normwertige Thrombozytenzahl vor ( $p < 0.001$ ), während ( $p = 0.028$ ), direkt nach ( $p < 0.001$ ) und zwei Wochen nach der Strahlentherapie ( $p < 0.001$ ), eine normwertige Leukozytenzahl vor ( $p = 0.029$ ) und zwei Wochen nach der Bestrahlung ( $p = 0.001$ ), sowie eine erniedrigte Leukozytenzahl während der Bestrahlung ( $p = 0.034$ ) mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden.

In der multivariaten Analyse, bezogen auf alle vier Messzeitpunkte, stellte sich ein KPS von 90-100 ( $p = 0.010$ ), die Durchführung einer Tumorresektion ( $p < 0.001$ ) sowie der Einsatz einer Chemotherapie ( $p < 0.001$ ) als unabhängige prognostisch günstige Faktoren dar. Ein erniedrigter Hämoglobinwert nach der Bestrahlung ( $p < 0.001$ ), eine Thrombozytose während ( $p = 0.001$ ) und nach ( $p = 0.009$ ) der Bestrahlung, eine Thrombopenie nach der Bestrahlung ( $p < 0.001$ ), sowie eine Leukozytose zwei Wochen nach der Bestrahlung ( $p < 0.001$ ) stellten sich hierbei als prognostisch ungünstige Faktoren heraus. Eine Leukopenie während der Bestrahlung war mit einem signifikant längeren Überleben verbunden ( $p < 0.001$ ). In einer zweiten multivariaten Analyse, die sich nur auf den Zeitraum der Bestrahlung bezog, stellte sich eine Tumorresektion ( $p < 0.001$ ), der Einsatz einer Chemotherapie ( $p < 0.001$ ), sowie das Auftreten einer Leukopenie während der Bestrahlung ( $p = 0.002$ ) als unabhängige prognostisch günstige Faktoren heraus. Ein erniedrigter Hämoglobinwert während der Bestrahlung ( $p = 0.002$ ) und eine erniedrigte Thrombozytenzahl nach der Bestrahlung ( $p = 0.002$ ) waren unabhängig mit einer ungünstigen Prognose verbunden.

Bei älteren Patientenkollektiven wird aufgrund der Furcht vor Nebenwirkungen auf eine chemotherapeutische Behandlung oft verzichtet. Daher wurde in der vorliegenden Analyse das lokal etablierte alternative Schema einer metronomischen Low-Dose Chemotherapie (LD-TEM/CEL) untersucht und mit dem klassischen standard-dosierten Temozolomid-Schema (SD-TEM) verglichen. Bei dem LD-TEM/CEL Schema erhalten Patienten eine tägliche, niedrig dosierte Temozolomid- und Celecoxibgabe begleitend zu und adjuvant nach der Bestrahlung. Es zeigte sich, dass die Überlebensdauer unabhängig vom Chemotherapieschema mehr als verdoppelt wurde (Alleinige EBRT: 4.2 Monate; EBRT + LD-TEM/CEL: 8.5 Monate; EBRT + SD-TEM: 10.8 Monate;  $p < 0.008$ ). Obwohl das Patientenkollektiv, welches mittels metronomischer LD-TEM/CEL Chemotherapie behandelt wurde signifikant älter war (LD-TEM/CEL: 62%  $\geq 75$  Jahre, SD-TEM: 22%  $\geq 75$  Jahre;  $p < 0.001$ ), einen signifikant niedrigeren Karnofsky Performance Status aufwies (LD-TEM/CEL: 50% KPS  $< 70$ , SD-TEM: 28% KPS  $< 70$ ;  $p = 0.049$ ) und signifikant mehr Komorbiditäten besaß (LD-TEM/CEL:

73%  $\geq$  4 Komorbiditäten, SD-TEM 37%  $\geq$  4 Komorbiditäten;  $p = 0.002$ ), gab es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben der beiden Gruppen. Unter Beachtung der Limitationen einer retrospektiven Analyse unterstützen unsere Daten, dass eine metronomische Chemotherapie mit LD-TEM/CEL äquieffektiv zum SD-TEM-Schema zu sein scheint und eventuell sogar besser toleriert wird. Dieses Low-Dose Schema kann daher eine Alternative zum etablierten Stupp-Schema für ältere und/oder gebrechliche Patienten darstellen, die für eine Standard-Chemotherapie mit standarddosiertem Temozolomid nicht in Frage kommen.