

Aus dem Departement für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Die Rolle der Resektion beim höhergradigen Gliom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kaltenstadler, Marlene Amelie Natalie

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Skardelly

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Nägele

Tag der Disputation: 29.09.2021

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1. <u>EINLEITUNG</u>	10
1.1 EINTEILUNG UND HISTOLOGIE DER GLIOME	11
1.2 EPIDEMIOLOGIE	14
1.3 PROGNOTISCHE FAKTOREN	14
1.4 AKTUELLE THERAPIE DES GLIOBLASTOMA MULTIFORME	15
1.5 DIE ROLLE DER CHIRURGISCHEN RESEKTION IM ZEITLICHEN VERLAUF	16
1.6 ÜBERLEBENSZEITANALYSE	18
1.6.1 DAS COX-REGRESSIONS MODELL	19
1.6.2 PARAMETRISCHE REGRESSIONS MODELLE	20
1.7 ZIEL DER ARBEIT	21
2. <u>METHODEN</u>	22
2.1 STUDIENDESIGN	22
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV	22
2.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ANALYTISCHEN METHODEN	24
3. <u>ERGEBNISSE</u>	27
3.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	27
3.2. PRÄDIKTIVE FAKTOREN	30
3.3. KONTINUIERLICHER ZUSAMMENHANG VON RESIDUALVOLUMEN UND ÜBERLEBEN	32
3.4. DIE ENDGÜLTIGEN MODELLE	33
3.4.1. NULLMODELL	34
3.4.2. COX-REGRESSION MIT KONTINUIERLICHEN FAKTOREN	34
3.4.3. COX-REGRESSION MIT KATEGORIALEN FAKTOREN	36
3.4.4. LOGLOGISTISCHES ACCELERATED FAILURE TIME-MODELL MIT KONTINUIERLICHEN FAKTOREN	36
3.4.5. LOGLOGISTISCHES ACCELERATED FAILURE TIME-MODELL MIT KATEGORIALEN FAKTOREN	39
3.4.6. SCORE-MODELL UND INDIVIDUELLE ÜBERLEBENSPRÄDIKTION	41
3.5. MODELLVALIDIERUNG	44

3.5.1. INTERNE VALIDIERUNG	44
3.5.2. EXTERNE VALIDIERUNG	46
4. DISKUSSION	49
4.1 EINORDNUNG DER PRÄDIKTIVEN FAKTOREN IN DIE LITERATUR	49
4.1.1. MOLEKULARE MARKER	50
4.1.2. GEGENÜBERSTELLUNG RESIDUELLES TUMORVOLUMEN UND EXTENT OF RESECTION	51
4.1.3. VENTRIKELINFILTRATION	52
4.1.4. TUMORVOLUMEN	53
4.2 DAS ACCELERATED FAILURE TIME- MODELL IM KONTEXT	56
4.2.1 VERGLEICH MIT DEM REGRESSIONSMODELL VON MARKO ET AL.	56
4.2.2 GEGENÜBERSTELLUNG COX-REGRESSION UND ACCELERATED FAILURE TIME-MODELL	57
4.3 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER ARBEIT	58
4.3.1 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DES STUDIENAUFBAUS	58
4.3.2 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DES ACCELERATED FAILURE TIME -MODELLS	58
4.4 SYNOPSIS	60
5. ZUSAMMENFASSUNG	62
6. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	64
7. LITERATURVERZEICHNIS	65
8. DANKSAGUNG	70

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	-	5-Aminolävulinsäure
Abb	-	Abbildung
AFT	-	Accelerated Failure Time
AVF	-	Absoluter Vorhersagefehler
BTV	-	Biologisches Tumolvolumen
CART	-	Classification and Regression Tree
C-Index	-	Concordance-Index
Df	-	Degrees of freedom
EGFR	-	Epidermal Growth Factor Receptor
EOR	-	Extent of Resection
¹⁸ FET-PET	-	0-(2-[¹⁸ F]Fluoroethyl)-L-Thyrosin PET
GBM	-	Glioblastom
HR	-	Hazard Ratio
IDH	-	Isocitrat-Dehydrogenase
KI	-	Konfidenzintervall
Koeff	-	Koeffizient
KPS	-	Karnofsky Performance Status Scale/ Karnofsky Index
MEP	-	Motorisch evoziertes Potential
MGMT	-	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	-	Magnetresonanztomografie
MVF	-	Medianer Vorhersagefehler
NOS	-	Not otherwise specifies/ Nicht näher bezeichnet
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
PH	-	Proportional Hazard
PTN	-	Pleiotrophin

RCT	- Radiochemotherapie
RT	- Radiotherapie
RTV	- Resttumorvolumen
SCT	- Strahlenchemotherapie
SE	- Standard Error
SEP	- Sensorisch evoziertes Potential
Tab	- Tabelle
TMZ	- Temozolomid
Tp 53	- Tumorsuppressorgen p53
VI	- Ventrikelinfiltration
WHO	- World Health Organisation
ZNS	- Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 GLIOBLASTOM PRÖOPERATIV.....	10
ABBILDUNG 2 GLIOBLASTOM POSTOPERATIV.....	11
ABBILDUNG 3 KONTINUIERLICHER ZUSAMMENHANG VON RESIDUALVOLUMEN UND ÜBERLEBENSZEIT .	32
ABBILDUNG 4 NULLMODELL GESAMTÜBERLEBENSDATEN	34
ABBILDUNG 5 PRÄDIKTION AUS DEM MODELL MIT KONTINUIERLICHEN FAKTOREN	38
ABBILDUNG 6 PRÄDIKTION AUS DEM AFT-MODELL MIT KATEGORIALEN FAKTOREN	40
ABBILDUNG 7 GRAFIK NOMOGRAMM	41
ABBILDUNG 8 ABSOLUTE VERTEILUNG DER ERREICHTEN SCORE-WERTE.....	43
ABBILDUNG 9 ÜBERLEBENSPRÄDIKTION FÜR DAS MEDIANE, 12, 24 UND 60-MONATSÜBERLEBEN ANDHAND DES SCORE-MODELLS.....	44

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 WHO-KLASSIFIKATION DER ASTROZYTOME (LOUIS ET AL. 2016)	12
TABELLE 2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	27
TABELLE 3 ZUSAMMENFASSUNG DER RESEKTIONS-SCHWELLENWERTE.....	31
TABELLE 4 KATEGORISIERUNG DER FAKTOREN ALTER UND RESTTUMORVOLUMEN.....	32
TABELLE 5 KOVARIABLEN IN DER ENDGÜLTIGEN COX-REGRESSION MIT KONTINUIERLICHEN UND KATEGORIALEN FAKTOREN.	35
TABELLE 6 KOVARIABLEN IM LOGLOGISTISCHEN REGRESSIONSMODELL MIT KONTINUIERLICHEN FAKTOREN UND DIE PARAMETER DER INTERNEN MODELLVALIDIERUNG	37
TABELLE 7 VARIABLEN DES AFT MODELLS MIT KATEGORIALER VERTEILUNG UND DIE PARAMETER DER INTERNEN MODELLVALIDIERUNG	39
TABELLE 8 SCORE FÜR DIE INDIVIDUELLE ÜBERLEBENSZEITVORHERSAGE.....	42
TABELLE 9 ÜBERSICHT DER INTERNEN MODELLVALIDIERUNG	46
TABELLE 10 VALIDIERUNG AN DEN EXTERNEN GESAMTDATEN	48

1. Einleitung

„Ich kann nichts schreiben, nicht lesen, kein Wort“ notiert Wolfgang Herrndorf am 4. August 2013 in seinem Internet-Blog „Arbeit und Struktur“ (Herrndorf 2013). Der deutsche Schriftsteller war seit Anfang 2010 an einem Glioblastom, dem häufigsten malignen Hirntumor erkrankt. Die Diagnose ist infaust. Die 5-Jahres-Überlebesrate beträgt 5,1% (Ostrom et al. 2015). Herrndorf überlebt 3,5 Jahre. Er beendet am 26. August 2013, im Alter von 48 Jahren durch einen Kopfschuss sein Leben. Im Rahmen dieser Dissertation soll die Erkrankung zunächst in ihren histologischen und molekularbiologischen Veränderungen, ihrer Epidemiologie, und dem aktuellen Stand der Therapie erörtert werden. Eine umfassende Literaturrecherche soll das Standbein der chirurgischen Resektion im zeitlichen Verlauf herausarbeiten, sowie in Kapitel 1.7 die Forschungsfrage der Arbeit definieren.

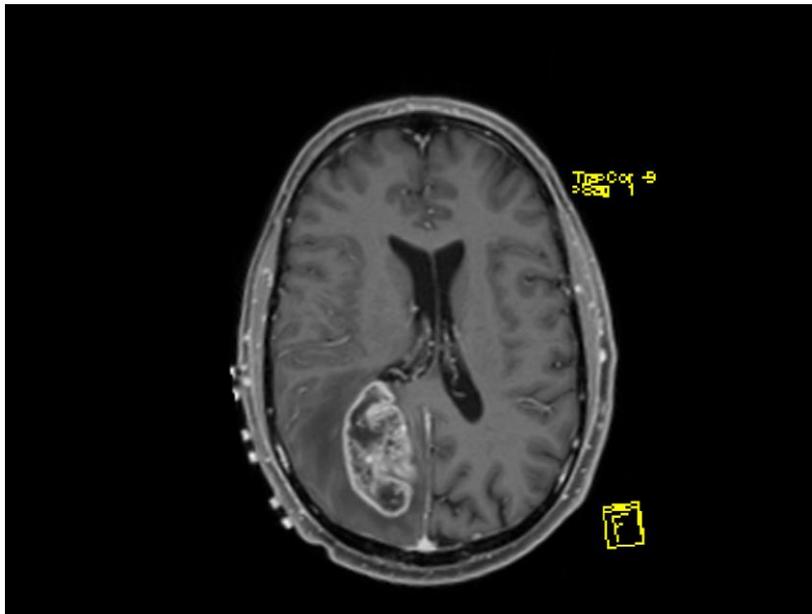


Abbildung 1 Glioblastom präoperativ

Axiale MRT-Schnittbildgebung in T1 mit Kontrastmittel. Oben ist ein Glioblastom-typischer Befund parietookzipital gezeigt mit girlandenförmiger Kontrastmittel-Aufnahme, zentraler Nekrose, umgebendem Ödem. Der Tumor reicht bis an das Hinterhorn des rechten Seitenventrikels heran.

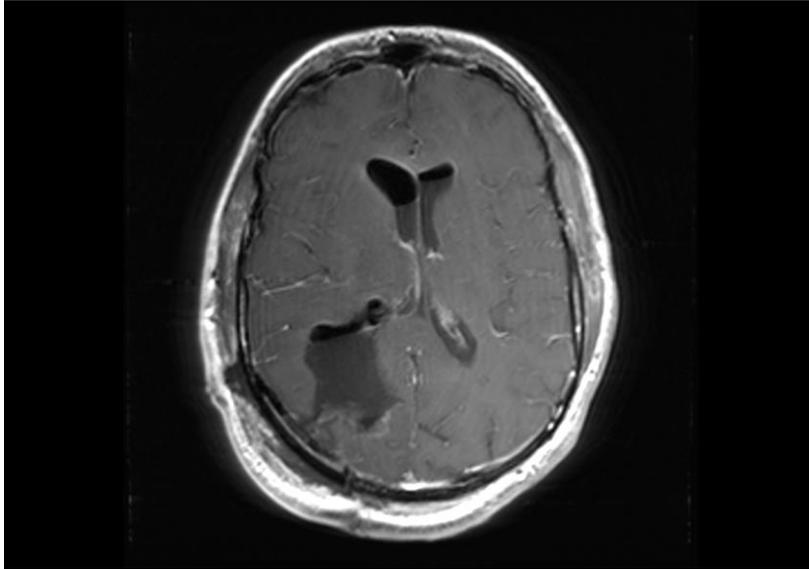


Abbildung 2 Glioblastom postoperativ

Über eine okzipitale Kraniotomie wurde der Tumor reseziert. Der Seitenventrikel wurde eröffnet. Es sind keine Kontrastmittelaufnehmenden Tumorreste erkennbar.

1.1 Einteilung und Histologie der Gliome

Als Gliome werden hirneigene Tumore neuroepithelialen Ursprungs bezeichnet. Die Einteilung erfolgt anhand der histopathologischen Kriterien der zugrundeliegenden Zellen (zelluläre Differenzierung) und Pathogenitätsfaktoren: i) zelluläre und nukleäre Polymorphien ii) Mitoserate; iii) Tumorgewebsnekrosen und mikrovaskuläre Proliferationen (Schlegel U. 2003). Ausschlaggebend für die Nomenklatur ist die Ursprungszelle des Tumors. Dementsprechend unterscheidet man unter anderem Astrozytome, Oligodendrogliome, Oligoastrozytome, Ependymome, Choroid Plexus-, und Mischtumore. In die Kategorie der WHO Grad I Gliome fallen hochdifferenzierte, langsam wachsende Tumore mit guter Prognose, wie beispielsweise das hauptsächlich bei Kindern auftretende Pilozytische Astrozytom. Grad IV Gliome hingegen sind durch eine hohe Proliferationsrate, geringe Zelldifferenzierung und eine ungünstige Prognose gekennzeichnet (Louis et al. 2007).

Tabelle 1 WHO-Klassifikation der Astrozytome (Louis et al. 2016)

WHO Grad	Beispiel	Dignität
I	Pilozytisches Astrozytom Subependymales Riesenzellastrozytom	benigne
II	Diffuses Astrozytom Pleomorphes Xanthoastrozytom	niedriggradig
III	Anaplastisches Astrozytom Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	höhergradig
IV	Glioblastoma multiforme	hochgradig

Die Entstehung des Glioblastoms kann sowohl de novo (primär), als auch durch Entdifferenzierung eines niedriggradigeren Astrozytoms erfolgen (sekundär). Ursprung der sekundären Form sind meist niedriggradige, diffuse Astrozytome oder anaplastische Astrozytome (Ohgaki and Kleihues 2013). Der Übergang zum Glioblastom ist klassischerweise durch das Auftreten von Tumornekrosen und/oder mikrovaskulären Gefäßproliferaten gekennzeichnet. De novo entstandene Glioblastome sind in der Regel Tumoren des Alters und machen mit zirka 90% den Hauptanteil aus. Sekundäre Glioblastome hingegen sind seltener und treten gehäuft bei jüngeren Patienten auf (Ohgaki and Kleihues 2013).

Aus histologischer Sicht zeigen beide die glioblastom-typischen Malignitätskriterien wie Zellpleomorphie, Zellkernatypien, Tumorzellnekrosen und mikrovaskuläre Proliferationen (Komori 2017).

In molekularbiologischen Untersuchungen konnten in beiden Formen unterschiedliche genetische Veränderungen nachgewiesen werden. Für das primäre Glioblastom typisch sind Mutationen im EGFR-, und PTN-Gen sowie auf dem Chromosom 10. TP53-, und IDH1- Mutationen konnten hingegen häufig bei

sekundären Glioblastomen festgestellt werden (Ohgaki and Kleihues 2013; Louis et al. 2016).

Patienten mit IDH1-mutierten Glioblastomen zeigen eine mehr als doppelt so lange Überlebenszeit im Vergleich zur IDH-Wildtyp Variante des Glioblastoms (Ohgaki and Kleihues 2013). Schon in den Vorläuferformen des sekundären Glioblastoms wurden gehäuft IDH1 Mutationen nachgewiesen (Yan et al. 2009). Nach der 2016 durch die WHO veröffentlichten Klassifikation der ZNS-Tumoren werden daher aktuell folgende Glioblastom Gruppen unterschieden (Louis et al. 2016):

1. IDH-Wildtyp (etwa 90% der Fälle): Entspricht in weiten Teilen den de novo entstandenen Tumoren. Tritt vor allem in höherem Lebensalter (mittleres Erkrankungsalter 62 Jahre) auf und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (mittleres Überleben bei maximaler Therapie ca. 15 Monate).
2. IDH-Mutiert (etwa 10% der Fälle): Entspricht in weiten Teilen den sekundär entstandenen Tumoren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 44 Jahren niedriger und die mittlere Überlebenszeit unter maximaler Therapie beträgt ca. 31 Monate.
3. Non-Other-Specified (NOS): Tumoren, bei denen eine Erhebung des IDH-Status nicht erfolgt bzw. nicht möglich ist.

Diese deutlichen klinisch-prognostischen Unterschiede zeigen, dass es sich bei den IDH-mutierten und IDH-Wildtyp-Glioblastomen um zwei grundlegend unterschiedliche Entitäten handelt.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz primärer Tumore des zentralen Nervensystems liegt in den Vereinigten Staaten bei ca. 22/100 000 pro Jahr, wobei 32,8% auf maligne Tumoren fallen (Dolecek et al. 2012). Das Glioblastom ist mit einem Anteil von 46,1% der häufigste Vertreter maligner Hirntumoren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, wobei Männer 1,6mal häufiger betroffen sind als Frauen. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt etwa 14 Monate (DoleLacroix and Toms 2014; Louis et al. 2016).

1.3 Prognostische Faktoren

Zu den Faktoren, die einen Einfluss auf die Überlebenszeitprognose haben, zählen unter anderem das Patientenalter, die neurologische Betroffenheit des Patienten und radiologische Charakteristika wie Ausprägung der Tumornekrose und Intensität der Kontrastmittelaufnahme (Lacroix et al. 2001).

Als Score, der die Ausprägung der neurologischen Symptomatik und ihre Auswirkung auf die Selbständigkeit des Patienten beschreibt, wird der Karnofsky-Index/ Karnofsky-Performance-Score (KPS) verwendet. Ein niedriger Karnofsky-Performance-Score, ebenso wie ein höheres Erkrankungsalter führen zu einer insgesamt schlechteren Prognose (Lacroix et al. 2001; Ostrom et al. 2015).

Auch die Tumorlokalisation- und Ausbreitung spielen in Hinblick auf die Resektabilität eine entscheidende prognostische Rolle. Auf den genauen Stellenwert der Chirurgie wird unter 1.4 und 1.5 eingegangen.

Durch ein entsprechendes multimodales Therapie-Regime kann eine Überlebenszeit von im Median 15 Monaten für das IDH-Wildtyp Glioblastom erreicht werden, im Vergleich zu etwa 9 Monaten bei alleiniger Strahlen-, oder Chemotherapie (Wick et al. 2012; Louis et al. 2016). Die individuellen Therapiemodalitäten finden daher ebenso Einzug in die Datenerhebung dieser Studie.

Neben der bereits erwähnten IDH-Mutation gilt die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) als weiterer molekularer Marker für ein besseres Outcome. MGMT ist ein Enzym des Zellkerns, welches für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich ist. Die in der Chemotherapie des Glioblastoms verwendete Gruppe der Alkylanzien führt zu einer Methylierung von DNA-Bausteinen und damit in hohen Konzentrationen zu Strangbrüchen. Das hierzu gehörende Zytostatikum Temozolomid bewirkt vor allem eine Methylierung an der O6-Position des Guanins. Durch die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase wird dieser Effekt wiederum aufgehoben und das Zytostatikum verliert an Wirksamkeit (Stupp et al. 2009). Liegt bei einem Patienten aber eine methylierte MGMT-Promotorregion und damit eine Inaktivierung des Enzyms vor, resultiert ein deutlich besseres Ansprechen auf die Chemotherapie mit Alkylanzien (Stupp et al. 2009; Stupp et al. 2005).

1.4 Aktuelle Therapie des Glioblastoma multiforme

Die Therapie beruht auf drei Grundpfeilern: i) chirurgische Resektion; ii) Bestrahlung und iii) Chemotherapie. Für die individuelle Therapiezusammensetzung und -Planung ist ein interdisziplinärer Austausch essentiell, wobei die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung des einzelnen Patienten eine maßgebende Rolle spielt.

Die Chirurgie stellt hierbei für gewöhnlich das erste Standbein dar, da neben der Zytoreduktion durch die histologische und molekulargenetische Analyse des Gewebes erst eine sichere Diagnose ermöglicht werden kann. Vergleicht man das Outcome inoperabler Tumoren mit teil-, oder komplettresezierenden, so zeigt sich ein deutlicher Nachteil für die erste Gruppe (Stupp et al. 2009). Eine postoperative Bestrahlung des Tumorfeldes führt ebenfalls unabhängig zu einem signifikant längeren Überleben (Laperriere, Zuraw, and Cairncross 2002; Stupp et al. 2009), und ist seit Jahrzehnten festes etabliertes Standbein in der Therapie hochgradiger Gliome.

In der adjuvanten Chemotherapie finden Nitrosoharnstoffe und weitere alkylierende Zytostatika ihren Platz (Stewart 2002; Stupp et al. 2009). Unter letzterem ist vor allem das Alkylanz Temozolomid zu nennen, durch dessen Verwendung ein deutlicher überlebenszeitverlängernder Effekt nachgewiesen werden konnte (Stupp et al. 2009). Alkylanzien vermindern die Aktivität der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT), welche für die DNA-Reparatur der durch Chemo- und Strahlentherapie angegriffenen Zellen verantwortlich ist (Tolcher et al. 2003; Stupp et al. 2005). Zudem arretiert Temozolomid die Tumorzellen zwischen der prämitotischen G2- und der mitotischen M-Phase des Zellzyklus, welches als radiosensitivster Zeitpunkt gesehen wird (Stupp et al. 2009). Daraus resultiert ein synergistischer Effekt aus Strahlen- und Chemotherapie und ein vermehrtes Ansprechen auf die adjuvante Therapie. Bis zu sechs Zyklen Temozolomid gehören heute zum Standardregime der postoperativen Erhaltungstherapie (Stupp et al. 2005).

1.5 Die Rolle der chirurgischen Resektion im zeitlichen Verlauf

Durch die operative Tumorentfernung wird zum einen eine Reduktion der Tumorzelllast angestrebt. Zum anderen kann so eine histologische Diagnose gesichert und eine Dekompression des umliegenden Gewebes erreicht werden. Die Ansicht über das Ausmaß des Einflusses der Tumorsektion ist seit vielen Jahren ein ständiger Punkt der Debatte. M. Lacroix et al. zeigten 2001 mit ihrer Arbeit einen der ersten Quantifizierungen des Überlebensvorteils durch operative eine Tumorreduktion. Sie stellten eine signifikant längere Überlebenszeit ab einem Resektionsausmaß von 98% des Tumorgewebes fest. In Zahlen gesprochen, stand hier ein mittleres Überleben von 13 Monaten bei Patienten, bei denen 98% oder mehr der malignen Anteile des Tumors entfernt werden konnten, einem mittleren Überleben von 8,8 Monaten bei geringer ausgefallener Resektion gegenüber (Lacroix et al. 2001). Konsekutiv etablierte sich in den Folgejahren in vielen Zentren eine „Alles-oder-Nichts“-Herangehensweise, bei der lediglich die Totalresektion als signifikant überlebenszeitverlängernd

angesehen wurde. Zehn Jahre später konnten Sanai et al. in einer größer angelegten Studie einen Überlebenszeitvorteil bereits ab einem Resektionsausmaß von 78% nachweisen, sowie einer schrittweisen Verlängerung dieser mit steigendem Resektionsausmaß (Sanai et al. 2011). Erst 2014 stellten Marko et al. die bis heute geltende Prämisse der maximal sicheren Resektion, sowie des kontinuierlichen Zusammenhangs zwischen Resektionsausmaß und Überleben, in den Raum. Unter maximal sicherer Resektion versteht man die maximal mögliche Reduktion des Tumolvolumens, ohne dadurch neue neurologische Defizite zu provozieren. Postoperativ neu aufgetretene neurologische Defizite wirken sich nachweislich negativ auf die Überlebenszeit aus (McGirt et al. 2009). Hierfür wurde ein komplexes mathematisches Modell der parametrischen Überlebenszeitanalyse, die Accelerated Failure Time (AFT) verwendet. Marko et al. zeigten, dass ihr verwendetes Modell eine genauere Überlebenszeitvorhersage liefert, als bisher in der Literatur angewandte Modelle (Marko et al. 2014).

Neben dem Wissen um eine Prognoseverbesserung durch eine frühzeitige Resektion, ist es auch der chirurgische Fortschritt, der die Trendwende der langen Zeit praktizierten „Watch and Wait“-Strategie hin zur Maximierung des Resektionsausmaßes mit gleichzeitiger Minimierung der Morbidität, auch bei niedriggradigeren Gliomen, möglich macht.

Dem Chirurgen steht hierfür eine Reihe präoperativer und intraoperativer Hilfsmittel zur Verfügung. Mittel anatomischer und funktioneller Neuronavigation beispielsweise können Hirnläsionen präzise lokalisiert werden. So können Position und Ausdehnung der Kraniotomie optimal bestimmt werden und zu Beginn der Operation der Tumor in seiner Lagebeziehung zu eloquenten Arealen dargestellt werden. Intraoperativer Ultraschall ermöglicht Echtzeit-Informationsgewinn über die Lokalisierung von Resttumorgewebe. Ein intraoperatives MRT bietet diese Möglichkeit in deutlich besserer Auflösung und Zuverlässigkeit. Die Handhabung ist jedoch deutlich komplexer und deutlich teurer. Zudem kommen standardmäßig fluoreszenzgestützte Verfahren mit 5-

Aminolävulinsäure (5-ALA) zum Einsatz. Durch diese kann Tumorgewebe über die im MRT schrankengestörten Anteile hinaus dargestellt und reseziert werden. In Wachoperationen werden eloquente Regionen und Faserbahnen durch motorisch (MEPs) und sensorisch evozierte Potentiale (SEPs), sowie Brainmapping identifiziert und geschont. Zusammenfassend steht dem Chirurgen heute eine Bandbreite an verlässlichen Verfahren zur Verfügung, um eine sichere Maximierung der Tumorsektion zu erreichen.

1.6 Überlebenszeitanalyse

Setzt man sich mit der Analyse von Überlebenszeit-Datensätzen auseinander, muss man zunächst einige Interessenspunkte definieren. Dazu gehört zum einen die Überlebensfunktion $S(t)$ selbst. Sie bildet die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem beliebigen Zeitpunkt t ab (Hedderich J., Sachs L., 2016, S.838ff).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Hazard-Funktion $h(t)$. Sie beschreibt die Rate der zu einem beliebigen Zeitpunkt auftretenden Ereignisse. Der Wert der Hazard-Funktion ist streng genommen keine Wahrscheinlichkeit, stellt aber ein Maß für das Risiko des Auftretens des Ereignisses dar. Aus mathematischer Sicht spiegelt sich die Hazard-Funktion $h(t)$ in der Steigung/dem Abfall der Überlebensfunktion $S(t)$ wider (George, Seals, and Aban 2014).

Davon abzugrenzen ist das Hazard-Ratio. Hierbei werden die Hazard-Rates einer prädiktiven Variablen in zwei unterschiedlichen Ausprägungen zueinander in Relation gesetzt. Ein Hazard-Ratio größer 1 bedeutet, dass das Ereignis eine höhere Auftrittswahrscheinlichkeit hat (George, Seals, and Aban 2014)

1.6.1 Das Cox-Regressions Modell

Das in der Überlebenszeitanalyse am häufigsten angewandte Modell ist das der Cox-Regression. Die Beziehung zwischen den prädiktiven Variablen und der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wird durch die Hazard Funktion $h(t)$ beschrieben. Hierbei wird angenommen, dass die prädiktiven Variablen einen multiplikativen Effekt auf das Hazard haben und dass dieser Effekt über die Zeit konstant ist.

Mathematisch lässt sich die Cox-Regression folgendermaßen fassen:

$$h(t; x) = h_o(t)e^{\sum_{i=1}^n \beta_i X_i}$$

(Kleinbaum D, Klein M, 1996, S.94)

X_1, X_2, \dots, X_n sind die Werte der Einflussvariablen, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ die Regressionskoeffizienten der jeweiligen Einflussvariable. Die Regressionskoeffizienten spiegeln die Gewichtung der Einflussvariablen wider. Verändert sich der Wert von X_y , also das Risikoprofil eines Patienten, so sind die Koeffizienten β maßgebend für die Änderung des Hazards (Ziegler A. et al. 2006). Das Baseline-Hazard wird durch $h_o(t)$ beschrieben. Es bezeichnet das Hazard des beobachteten Ereignisses zu einem Zeitpunkt t wenn alle Einflussvariablen gleich null sind (Kleinbaum D., Klein M., 1996, S.96).

Eine wichtige Bezugsgröße in der Cox-Regression ist das Hazard Ratio (HR). Es ist definiert als Quotient der Hazard-Funktionen zweier Gruppen X und X^* . Dies erlaubt eine vom Baseline-Hazard und von der Zeit unabhängige Definition:

$$HR = \frac{h(t, X^*)}{h(t, X)} = \frac{h_o(t)e^{\sum_{i=1}^n \beta_i X_i^*}}{h_o(t)e^{\sum_{i=1}^n \beta_i X_i}} = e^{\sum_{i=1}^n \beta_i (X_i^* - X_i)} = konst.$$

(Kleinbaum D., Klein M., 1996, S.101,108)

Gleichzeitig ist diese Konstanz des Hazard Ratio eine zentrale Annahme im Cox-Regressions-Modell und ihre Überprüfung elementar, um eine der Fragestellung gerecht werdende statistische Analyse durchzuführen und ein verlässliches Ergebnis zu erhalten.

Die Annahme der proportionalen und konstanten Hazards beispielsweise mithilfe der Schoenfeldt-Residuen überprüft werden (Hedderich J., Sachs L., 2016, S. S862f.). Die Schoenfeldt-Residuen beschreiben grafisch die Abweichungen der beobachteten Werte einer Einflussgröße von den vom Modell vorhergesagten. Zeigen die Werte einen horizontalen Verlauf möglichst nahe der Nulllinie, so ist die Annahme eines proportionalen Risikos berechtigt. (Hedderich J., Sachs L., 2016, S862f)

1.6.2 Parametrische Regressions-Modelle

Neben dem Cox-Regressions-Modell spielen in der Überlebenszeitanalyse parametrische Überlebenszeit-Modelle eine wichtige, aber bis dato nicht weit verbreitete Rolle. Die Voraussetzung hierfür ist die Annahme einer bestimmten Überlebenszeit-Verteilung. Dies können beispielsweise Exponential-, oder loglogistische Verteilungen sein.

Mathematisch lässt sich die Accelerated-Failure-Time (AFT) folgendermaßen ausdrücken:

$$T = e^{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n} \times \varepsilon$$

Das Accelerated Failure Time-Model bezieht sich also direkt auf die Überlebenszeit T und beschreibt den Einfluss der Prädiktoren auf diese. Somit kann eine Beschleunigung oder eine Verzögerung der Variablen β auf die Überlebenszeit erfasst werden. Ein direkter überlebenszeitverlängernder,- oder

verkürzender Effekt einer Einflussgröße kann so leichter beurteilt werden (George, Seals, and Aban 2014).

1.7 Ziel der Arbeit

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Das Ziel der Arbeit ist es einerseits den Einfluss der Resektion bei höhergradigen, IDH-Wildtyp Glioblastomen (WHO-Grad IV) zu bestimmen und den von Marko et al. im Accelerated-Failure-Time (AFT) postulierten kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Überlebenszeit zu überprüfen.

Darüber hinaus wollten wir das Modell verbessern, indem wir i) methodisch, „zensierte“ Daten mit einfließen lassen und ii) das Modell um wichtige bis dato nicht berücksichtigte Prädiktoren des Überlebens wie die molekularen Marker MGMT-Methylierung und IDH-Mutationen aber auch klinische Marker ins Modell mit aufnehmen. Außerdem soll das Modell hinsichtlich der Fähigkeit verlässliche Aussagen für eine Überlebenszeitvorhersage evaluiert werden. Die Gegenüberstellung mit der etablierten Cox-Regressionsanalyse soll gezogen werden und abschließend ein zuverlässiges Nomogram für die Überlebensprädiktion erstellt werden.

2. Methoden

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission für medizinische Studien der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Projektnummer 115/2015BO2) (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

2.1 Studiendesign

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Diese retrospektive, multizentrische Studie soll den Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Überlebenszeit bei neu diagnostizierten IDH-Wildtyp Glioblastom-Patienten erörtern. Zur Analyse der Überlebenszeiten und der prädiktiven Faktoren wurden uni-, sowie multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt und ein Accelerated Failure Time -Modell erstellt. Es erfolgten jeweils interne Kreuzvalidierungen der einzelnen Modelle. Das (Pseudo-) Bestimmtheitsmaß R^2 und der Concordance (C-)Index wurden als Maß für die prädiktive Aussagekraft der Modelle gesehen und stellten somit ein Vergleichspunkt der Modelle untereinander dar. Anhand der Koeffizienten im Accelerated Failure Time -Modell wurden die prädiktiven Faktoren zu einem Score zusammengefasst und auch hieraus ein auf diesem Score basierendes Accelerated Failure Time- Modell entwickelt. Die Validierung der endgültigen Überlebenszeit-Modelle erfolgte anhand von drei externen Datensätzen.

2.2 Patientenkollektiv

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, älter als 18 Jahre, die mit einem neudiagnostiziertem Glioblastom in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Der erfasste Zeitraum erstreckt sich von Januar 2006 bis zum Dezember 2015.

Folgende Parameter wurden dabei erhoben:

- Geschlecht
- Alter bei Diagnosestellung
- Tumorlokalisierung
- Tumorausbreitung
- Prä-, und postoperatives Tumolvolumen
- Ventrikelinfiltration
- Infiltration eloquenter Areale (primär motorischer, sensorischer und visueller Kortex beiseits, sowie die Broca- und Wernicke-Sprachareale und der inferioren Parietallappen „Geschwinds“-Region der dominanten Hemisphäre)
- Operationsdauer
- Molekulare Marker (IDH-Mutation und MGMT-Methylierung)
- Karnofsky Performance Index
- Postoperative Defizite
- Therapieregime (Radiotherapie, Radiochemotherapie)
- Behandlung mit Glucokortikoiden
- Zeit bis zur Progression
- Zeitpunkt der letzten Vorstellung
- Todeszeitpunkt

Das Resttumolvolumen wurde anhand von innerhalb 72h nach Operation akquirierten MRT-Bildern bemessen. Das Tumolvolumen wurde anhand von T1 gewichteten Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel bestimmt. Ausschlaggebend hierfür war die Differenz aus T1 mit Kontrastmittel und T1 ohne Kontrastmittel. Für die volumetrische Analyse wurde die Software Brainlab (Brainlab AG, München) verwendet.

Patienten mit IDH-Mutation, unvollständig zu erhebenden Daten (z.B. fehlende prä- oder postoperative MRT-Bildgebung, fehlende molekulare Marker) oder Teilnahme an klinischen Studien wurden ausgeschlossen.

Zwischen 2006 und 2014 wurden insgesamt 392 Glioblastom-Patienten mit IDH-Wildtyp Nachweis in der Neurochirurgischen Uniklinik Tübingen behandelt. Davon wurden 48 Patienten aufgrund von inkompletten MRT-Datensätzen und 13 wegen fehlendem MGMT-Status ausgeschlossen. Zusätzlich befanden sich 36 Patienten in prospektiv laufenden Studien, sodass sich eine Gesamtzahl von 303 Patienten mit vollständigen Datensätzen ergab und in die Studie miteinbezogen werden konnten.

Identische Einschlusskriterien wurden auf die Datensätze zur externen Validierung des Modells angewendet. Zur Validierung wurden drei Datensätze herangezogen. Zum einen die Daten von 62 Patienten, welche im Jahr 2015 an der Universität Tübingen behandelt wurden, zum anderen 132 bzw. 59 Patientendaten aus den Unikliniken München und Mannheim.

2.3 Zusammenfassung der analytischen Methoden

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Zunächst erfolgte die Selektionierung möglicher Einflussvariablen auf die Überlebenszeit, welche dann bei der Erstellung des Überlebenszeitmodells miteinbezogen werden sollten. Hierzu wurden univariate Cox-Regressionsanalysen aller erhobenen Variablen durchgeführt. Die Testung der Variablen erfolgte sowohl in ihrer kontinuierlichen Form als auch in kategorialer Gruppierung.

Für die Kategorisierung der Variablen wurden aus der Literatur bekannte Einteilungen verwendet (Lacroix et al. 2001; Li et al. 2016; Sanai et al. 2011; Stupp et al. 2009):

Alter: ≤ 50 versus 50 bis < 70 versus > 70 [Jahre]

Karnofsky Performance Score: < 90 versus $90 \leq x$)

Extent of Resection (80%, 95%, 98%, 100%)

Residuelles Tumolvolumen (≤ 1 ; $1 < x \leq 10$; < 10) [cm³]

Eine Klassifizierung mittels einer *Classification und Regression Tree* (CART)-Analyse erfolgte, wenn in der Literatur keine ausreichenden Belege für eine sinnvolle Kategorisierung bekannt waren bzw. mehrere Kategorien zur Verfügung standen.

Die Lage des Tumors zeigte in der univariaten Cox-Regression einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zur Reduktion der Dimensionen erfolgte eine Dichotomisierung in „guter“ und „schlechter“ Tumorsektabilität. In die Kategorie „schlecht“ fielen hierbei Tumoren mit Lokalisation im Thalamus, im Hirnstamm, in den Basalganglien, im Dieencephalon und bei multilokulärem Befall.

Die Variablen mit signifikanten (p -Wert $\leq 0,2$) Hazard-Ratios wurden für die Erstellung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse herangezogen. Da das Cox-Regressionsmodell über die Zeit konstante und zueinander proportionale Risiken voraussetzt, wurde diese Annahme durch die Rho-Statistik bzw. in graphischer Form durch die Verteilung der Schoenfeldt-Residuen geprüft. Es erfolgte die interne Kreuzvalidierung des Modells mit den Daten der Modellbildung. Ein Maß für die prädiktive Aussagekraft der Modelle stellen R^2 und der C-Index dar.

Die Erstellung des Accelerated Failure Time-Modells wurde anhand der Cox-Modelle durchgeführt. Die Annahme einer log-logistischen Verteilung der Daten wurde getestet und bestätigt. Auch hier erfolgte eine interne Kreuzvalidierung. Die aus dem Modell berechneten Zeiten wurden mit den beobachteten

Überlebenszeiten verglichen (Residuen) und die mittlere Abweichung als Maß für die Aussagekraft des Modells berechnet.

Anhand des finalen Accelerated Failure Time -Modells mit kategorialen Variablen wurden die untersuchten Faktoren in einem Score zusammengefasst und gewichtet. Mit der Verteilung dieser Score-Werte wurde eine erneute log-logistische Regressionsanalyse durchgeführt und mit dem ursprünglichen Modell verglichen. Dies sollte ein Maß für die Passgenauigkeit des Scores liefern.

Abschließend erfolgte die Validierung des Accelerated Failure Time-Modells mit 1) kategorialen Faktoren und 2) dem berechneten Score. Hierfür wurden die drei externen Datensätze je einzeln verwendet, sowie einmal alle Validierungsdaten zusammengefasst.

Für die statistische Analyse wurden JMP (SAS Institute Inc., Cary., NC) und R (R Core Team, Vienna, Austria) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Von den 303 zur Verfügung stehenden Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse 254 (84%) verstorben, 26 (8,5%) am Leben und 23 (7,5%) Lost-to-follow-up. Die mediane Überlebenszeit betrug 15 Monate (95% KI 13-16) und die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress 8,4 Monate (95% KI 7,4-9.2). Eine Darstellung der gesamten Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 2. (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika (n=303)				
Charakteristikum	Anzahl	%		
Geschlecht				
Weiblich	141	47 %		
Männlich	162	53 %		
Alter bei Diagnose				
Median	62			
Quantile_10	48			
Quantile_90	77			
Mittel	62			
SD	12			
≤50	44	14 %		
50-70	175	58 %		
>70	84	28 %		
Resektion				
Total	162	54 %		
Subtotal	86	28 %		
Biopsie	55	18 %		
RTV (cm³)				
Median	0.7			
Quantile_10	0			
Quantile_90	17			
Mittel	6			
			SD	14
			≤1	165 55 %
			>1-≤10	95 31 %
			>10	43 14 %
			EOR (%)	
			Median	3
			Quantile_10	0
			Quantile_90	100
			Mean	24
			SD	38
			0	90 30 %
			>0 - ≤5	77 25 %
			>5 - ≤20	48 16 %
			>20	72 24 %
			missing	16 5 %
			Resezierbarkeit	
			gut	252 83 %
			schlecht	51 17 %
			Ventrikelinfiltration	
			Nein	123 41 %
			Ja	180 59 %
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Fortsetzung		
Charakteristikum	Anzahl	%
Seite		
Rechts	143	47 %
Links	146	48 %
bilateral	14	5 %
Tumor Lokalisation		
frontal	50	16%
präzentral	14	5 %
postzentral	5	2 %
zentral (prä- & postzentral)	16	5 %
frontotemporal	9	3 %
parietal	19	6 %
parietotemporal	13	4 %
parietookzipital	9	3 %
temporofronto- insulär	16	5 %
temporookzipital	12	4 %
okzipital	5	2 %
dienzephal	11	4 %
Hirnstamm	1	<1 %
> 2 Lobi	19	6 %
multizentrisch	28	9 %
temporal	61	20 %
insulär	4	1 %
Basalganglien	6	2 %
Thalamus	5	2 %
Eloquenz		
nicht eloquent	207	68 %
zentral (motoric/sensoric)	39	13 %
Broca-Sprachareal	13	4 %
Wernicke-Sprachareal	15	5 %
Infer.parietal Lobus	12	4 %
"Geschwind's" Region		
Primär visueller Kortex	16	5 %
Fehlend	1	<1 %
Fortsetzung auf der nächsten Seite		

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Fortsetzung		
Charakteristikum	Anzahl	%
KPS		
Median	80	
Quantile_10	60	
Quantile_90	90	
Mean	74	
SD	15	
100%	25	8 %
90%	99	33 %
80%	99	33 %
70%	39	13 %
<70	16	13 %
Präoperativ		
Steroide		
Nein	203	67 %
Ja	95	31 %
fehlend	5	2 %
Postoperative		
Defizite		
Nein	237	78 %
Ja	49	16 %
fehlend	17	6 %
Rezidiv Operation		
Ja	57	19 %
Nein	148	49 %
fehlend	98	32 %

3.2. Prädiktive Faktoren

Durch die univariate Analyse ergaben sich als signifikante prädiktive Faktoren auf das Überleben: Alter, Resttumorvolumen (RTV), MGMT-Methylierung, Extent of Resection, Therapieregime (Radiotherapie oder Radiochemotherapie), Resezierbarkeit, Ventrikelinfiltration und Karnofsky Performance Score (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Für Operationsdauer, Tumorlokalisation, Infiltration eloquenter Areale und präoperative Behandlung mit Glukokortikoiden konnte kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Aus den in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren erfolgte die multivariate Modellbildung nach dem Ansatz einer Cox-Regression. Die Überprüfung der Rho-Statistik und der Schönfeldt-Residuen bestätigte die Annahme proportionaler Hazards. Alter, residuelles Tumorvolumen (RTV), MGMT-Methylierung, Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie, Resezierbarkeit und Ventrikelinfiltration resultierten als signifikante Einflussgrößen mit p-Werten $< 0,2$ (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Eine Übersicht über die jeweiligen Koeffizienten, Standardfehler und Signifikanzwerte zeigt Tabelle 5. Der Faktor KPS lag mit einem p-Wert von 0,580 über dem akzeptierten Signifikanzniveau und wurde deshalb im Verlauf in den endgültigen Modellen nicht mehr miteinbezogen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Zudem erfolgte eine Kategorisierung der Faktoren Alter und Residualvolumen, um die Anwendbarkeit zu vereinfachen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Hierfür wurden zunächst verschiedene Schwellen der Faktoren im Rahmen einer Cox-Regression getestet. Die Auswahl der finalen Einteilung erfolgte anhand des R^2 -Werts, des C-Index und der Hazard Ratios mit ihren Standardfehlern und Signifikanzniveaus. Tabelle 3 zeigt einen Überblick der Kategorisierung des Resttumorvolumens. Markiert ist hierbei die endgültige Einteilung.

Bemerkenswert ist die Verbesserung durch Berücksichtigung des residuellen Tumolvolumens anstatt des Extent of Resection.

Tabelle 3 Zusammenfassung der Resektions-Schwellenwerte. Abkürzungen: Koeff, Koeffizient; SE, standard error; df, degrees of freedom (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

	Schwellenwerte	Koeff	se (Koeff)	p	df	R ²	C
1.	0				7	0,329	0,726
	> 0	0,194	0,160	0,226			
2.	≤ 1				7	0,356	0,736
	> 1	0,498	0,135	< 0,001			
3.	0				8	0,358	0,735
	< 1	-0,132	0,190	0,488			
	≥ 1	0,424	0,170	0,012			
4.	≤ 1				8	0,393	0,745
	≤ 10	0,290	0,150	0,053			
	> 10	1,22	0,201	< 0,001			
5.	0				10	0,395	0,746
	≤ 0,2	-0,127	0,250	0,384			
	≤ 1	-0,025	0,212	0,905			
	≤ 10	0,237	0,180	0,189			
	> 10	1,165	0,235	< 0,001			
6.	≤ 10				8	0,423	0,746
	<10 ≤20	-0,4717	0,1905	0,013			
	>20	-0,7840	0,1498	< 0,001			
7.	≤ 98%				7	0,359	0,742
	> 98%	0,707	0,175	< 0,001			

8.	0%						
	≤ 95%	0,050	0,166	0,764	8	0,359	0,743
	> 95%	0,741	0,211	< 0,001			
9.	> 80%	0,701	0,175	< 0,001	7	0,359	0,742
	≤ 80%						

Zusätzlich erfolgte die Einteilung des Alters in <50, 50-70 und > 70. So ergibt sich als finale Kategorisierung die folgende:

Tabelle 4 Kategorisierung der Faktoren Alter und Resttumorvolumen (RTV)

<i>Alter [Jahre]</i>	<50	50-70	> 70
<i>RTV [mm³]</i>	<10	10-20	>20

3.3. Kontinuierlicher Zusammenhang von Residualvolumen und Überleben

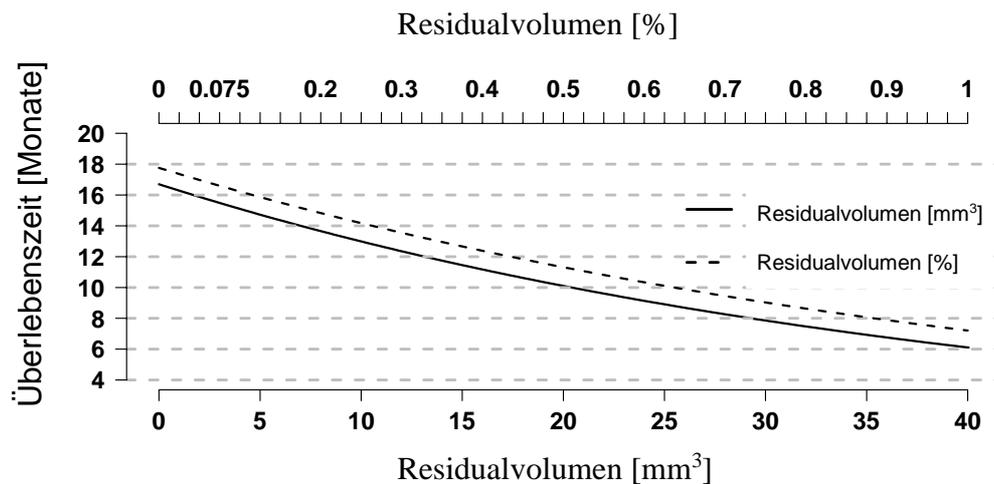


Abbildung 3 Kontinuierlicher Zusammenhang von Residualvolumen und Überlebenszeit (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die Analyse des Zusammenhangs von Gesamtüberleben und absolutem Residualvolumen (RTV) bzw. relativem Residualvolumen (EOR) zeigte eine kontinuierliche und annähernd lineare Beziehung (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Veranschaulicht wird dies durch oben gezeigte Grafik. Die Kurven von Extent of Resection und Resttumorvolumen verlaufen dabei parallel mit einem geringen Überlebensvorteil des relativen Residualvolumens (EOR). Dies könnte bedeuten, dass das präoperative Tumorvolumen ebenfalls einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben könnte.

3.4. Die endgültigen Modelle

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die Modellbildung erfolgt je anhand der 303 zur Verfügung stehenden Fälle. Zunächst wird ein Nullmodell erstellt, welches als Referenz zur Beurteilung der späteren Regressionsmodelle dient. Daraufhin wird ein Modell in der Cox-Regression mit den in der vorhergegangenen univariaten Analyse signifikanten Kovariablen gebildet. Dem schließt sich eine Kategorisierung der Kovariablen und die erneute Bildung einer gleichwertigen Cox-Regressionsanalyse an. Nun werden unter Einbezug derselben Faktoren bzw. ihrer Kategorisierung zwei Accelerated-Failure-Time Modelle erstellt. Abschließend erfolgt die Gewichtung dieser Faktoren zu einem Score und die Bildung eines Accelerated Failure Time-Überlebenszeit-Prädiktionsmodells aus diesem Score.

3.4.1. Nullmodell

Zunächst wird ein Nullmodell erstellt, welches die Variabilität in den Überlebenszeiten ohne Berücksichtigung von prädiktiven Faktoren beschreibt. Dieses dient als Referenz zur Beurteilung der späteren Regressionsmodelle.

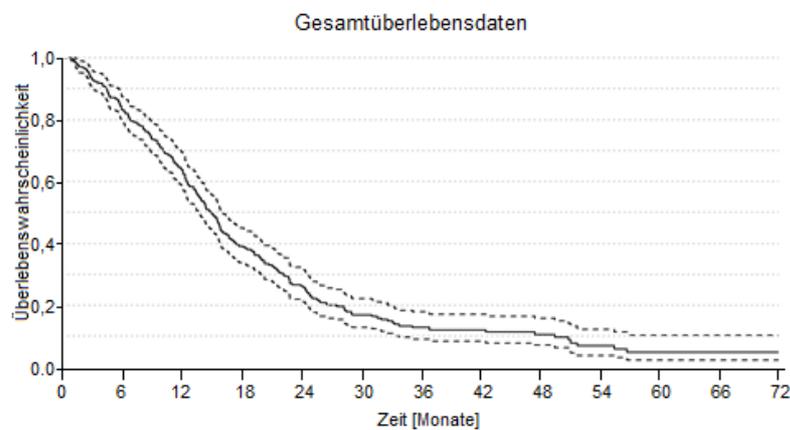


Abbildung 4 Nullmodell Gesamtüberlebensdaten (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

3.4.2. Cox-Regression mit kontinuierlichen Faktoren

Das Modell wurde mit sieben Faktoren nach dem Ansatz einer Cox-Regression erstellt. Rho-Statistik und Schönfeldt-Residuen bestätigten die Annahme proportionaler Risiken. Die Signifikanzniveaus, Koeffizienten und Standardfehler der Faktoren sind in Tabelle 5 aufgelistet. Mit $C = 0,746$ und $R^2 = 0,393$ lässt sich auf eine gute Anpassungsgüte des Modells schließen.

Tabelle 5 Kovariablen in der endgültigen Cox-Regression mit kontinuierlichen und kategorialen Faktoren. Abkürzungen: RTV, Resttumorvolumen; ST, Strahlentherapie; SCT, Strahlenchemotherapie; VI, Ventrikelinfiltration; Df, degrees of freedom (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Faktor	Cox-Regression mit kontinuierlichen Faktoren			Kategorisierung	Cox-Regression mit kategorialen Faktoren		
	Koeff	SE	p		Koeff	SE	p
Alter	0,0299	0,0080	< 0,001	50-70	0,496	0,211	0,018
				>70	0,859	0,271	0,002
RTV	0,0237	0,0045	< 0,001	10-20	0,500	0,291	0,086
				>20	1,578	0,255	< 0,001
MGMT	0,7221	0,1508	< 0,001		0,672	0,151	< 0,001
ST	-0,3747	0,2715	0,168		-0,439	0,274	0,101
SCT	-0,8378	0,2913	0,004		-1,033	0,292	< 0,001
VI	0,4693	0,1401	0,001		0,446	0,141	0,002
Resezierbarkeit	0,4173	0,1780	0,019		0,310	0,185	0,093
Df	7				8		
C-Index	0,746				0,744		
R ²	0,393				0,410		

3.4.3. Cox-Regression mit kategorialen Faktoren

Für die Faktoren Alter und Resttumorvolumen wird die unter 3.2 beschriebene Kategorisierung vorgenommen. Die Annahme proportionaler Hazards wird erneut durch die Rho-Statistik und Schönfeldt-Residuen geprüft und bestätigt. Die einbezogenen Faktoren waren alle auf einem Signifikanzniveau $< 0,2$. Koeffizienten, Standardfehler und p-Werte sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Das resultierende Cox-Regressions-Modell liefert einen R^2 -Wert von 0,410 und einen C-Index von 0,744. Sie unterscheiden sich also nur geringfügig von denen der unter 3.3.1 beschriebenen Cox-Regression. Im Folgenden wird dieser Modellansatz also als gleichwertig angesehen.

3.4.4. Loglogistisches Accelerated Failure Time-Modell mit kontinuierlichen Faktoren

In dieses Modell werden die sieben Faktoren aus dem Modellansatz der Cox-Regression miteinbezogen. Die einzelnen Faktoren und ihre Koeffizienten, Standardfehler, sowie Signifikanzwerte sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Ein Maß für den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Überlebenszeit stellen im Accelerated Failure Time-Modell die Koeffizienten dar. Wie unter 1.6.2 bereits erläutert, erfassen diese im Accelerated Failure Time-Modell eine Beschleunigung bzw. Verzögerung der Variablen auf die Überlebenszeiten. Durch die Transformation in eine Exponentialfunktion führen Werte < 0 zu einer Verzögerung, wirken sich also nachteilig aus und Werte > 0 bedeuten eine vorteilhafte Beschleunigung.

Am Beispiel der Variable „MGM, unmethyliert“ bedeutet dies exemplarisch, dass der Exponent $\exp(-0,4316) = 0,65$ zu einer um den Faktor 0,65 verkürzten Überlebenszeit führt.

Tabelle 6 Kovariablen im loglogistischen Regressionsmodell mit kontinuierlichen Faktoren und die Parameter der internen Modellvalidierung; Abkürzungen: RTV, Resttumorvolumen; Df, Degrees of Freedom; MVF, medianer Vorhersagefehler [Monate] (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

<i>Faktor</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p</i>
Konstante	4,1685	0,3978	<0,0001
Alter	- 0,0183	0,0050	0,0002
RTV	- 0,0127	0,0032	0,0001
MGMT, unmethyliert	- 0,4316	0,0849	<0,0001
Radiotherapie	0,1295	0,1616	0,4229
Radiochemotherapie	0,3884	0,1761	0,0274
Ventrikelinfiltration	- 0,3478	0,0823	<0,0001
Resezierbarkeit, schlecht	- 0,3321	0,1095	0,0024
<i>Interne Modellvalidierung</i>			
Df	7		
R ²	0,404		
C	0,748		
X ²	156,41		
MVF	-1,188		

Die Annahme einer loglogistischen Verteilung ließ sich graphisch bestätigen. Die Hazardfunktion verläuft unimodal. Das Risiko steigt also zunächst steil an und fällt dann stetig wieder ab, ohne erneut anzusteigen.

Für die Prädiktion in diesem Modell ergibt sich folgende Grafik:

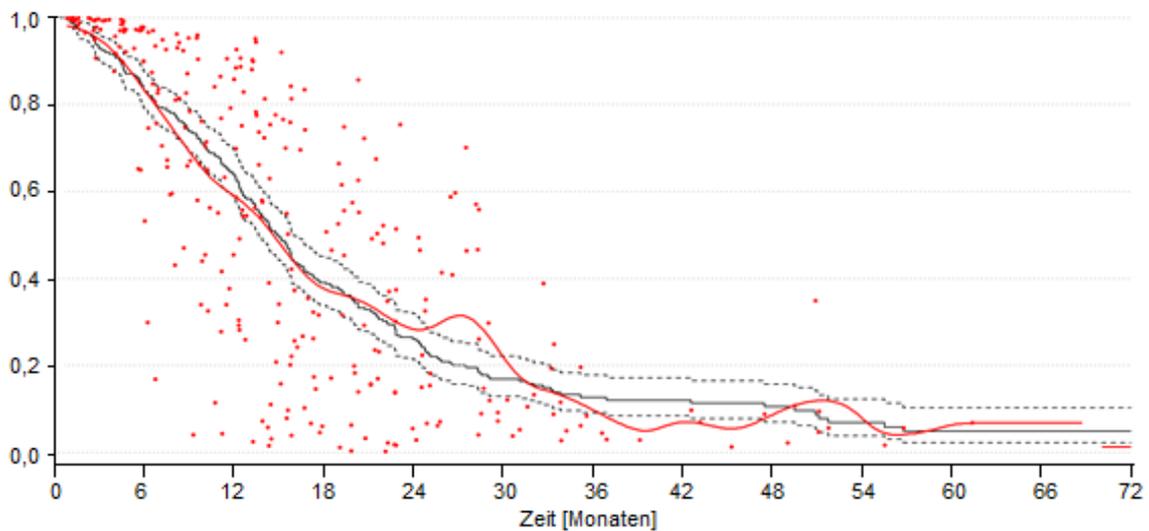


Abbildung 5 Prädiktion aus dem Modell mit kontinuierlichen Faktoren (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die individuellen Überlebenswahrscheinlichkeiten werden aufgrund der entsprechenden Faktorkonstellationen mit den Modellkoeffizienten berechnet. Der Kurvenverlauf wird anschließend durch eine nichtparametrische Regression und eine Kerndichteschätzung (Smoothing) bestimmt. In schwarz abgebildet ist die Kaplan-Meier-Schätzung. Ein Vergleich der beiden Kurvenläufe zeigt eine recht gute Annäherung des Prädiktionsmodells an diese. Eine individuelle Vorhersage lässt sich daraus jedoch nicht sicher ableiten, da einzelne Werte große Abweichungen zeigen.

3.4.5. Loglogistisches Accelerated Failure Time-Modell mit kategorialen Faktoren

Es erfolgte wie unter 3.2 erläutert die Einteilung in die fünf Kategorien Alter, Resttumorvolumen (RTV), MGMT-Status, Therapieregime und Ventrikelinfiltration. Die Koeffizienten, Standardfehler und Signifikanzen der jeweiligen kategorialen Faktoren sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7 Variablen des AFT Modells mit kategorialer Verteilung und die Parameter der internen Modellvalidierung; Abkürzungen: RTV, Resttumorvolumen; Df Degrees of Freedom; MVF medianer Vorhersagefehler [Monate] (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

<i>Faktor</i>		<i>Koeffizient</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p</i>
Konstante		3,240	0,205	<0,0001
Alter	50-70	-0,306	0,117	0,009
	>70	-0,480	0,162	0,003
RTV	10-20	-0,472	0,191	0,013
	>20	-0,784	0,150	<0,0001
MGMT, unmethyliert		- 0,413	0,083	<0,0001
Radiotherapie		0,151	0,157	0,335
Radiochemotherapie		0,491	0,170	0,004
Resezierbarkeit		-0,227	0,107	0,033
Ventrikelinfiltration		- 0,3516	0,0810	<0,0001
<i>Interne Modellvalidierung</i>				
Df			9	

R ²	0,423
C	0,749
X ²	166
MVF	-0,945

Der berechnete R²-Wert für dieses Modell beträgt 0,423 und stellt den höchsten Wert unter den bisherigen Analysen dar. Dieses Modell hat also die größte Passgenauigkeit und wird als finales Überlebenszeitmodell weiterverwendet. Es soll im Folgenden für die Berechnung eines Scores verwendet werden, anhand dessen die Überlebenszeit eines Patienten im klinischen Setting möglichst genau vorhergesagt werden können soll.

Grafisch lässt sich die Prädiktion wie folgt darstellen:

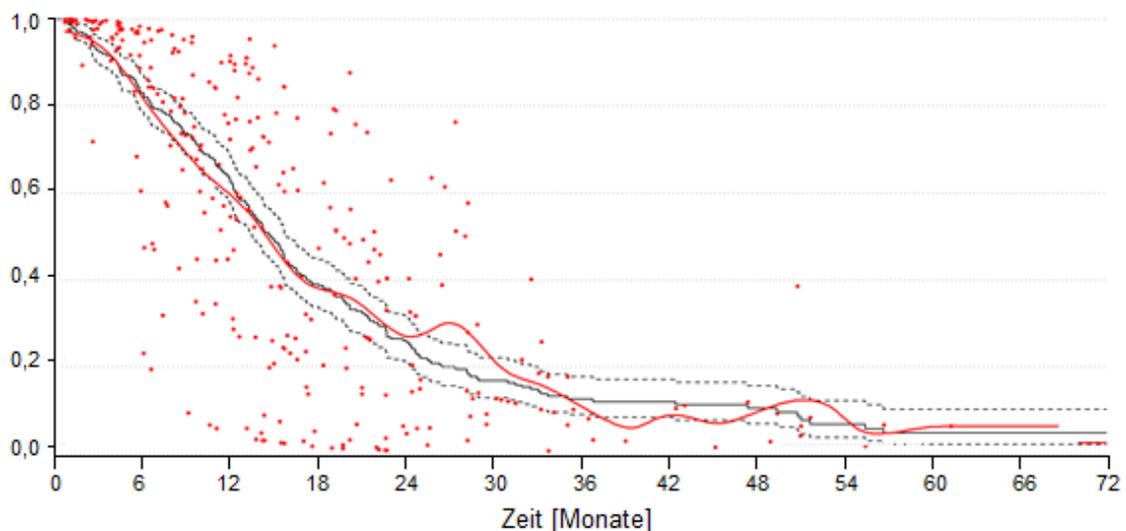


Abbildung 6 Prädiktion aus dem AFT-Modell mit kategorialen Faktoren (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Auch hier zeigt der Kurvenverlauf eine gute Annäherung an die Kaplan-Meier-Kurve des Nullmodells.

3.4.6. Score-Modell und individuelle Überlebensprädiktion

Das Modell mit kategorialen Faktoren unter 3.3.6 bildet mit seinen Modellkoeffizienten die Grundlage für die Gewichtung der Faktoren zu einem Score.

Zunächst wurde hierfür der Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Überlebenszeit mithilfe eines Nomogramms dargestellt.

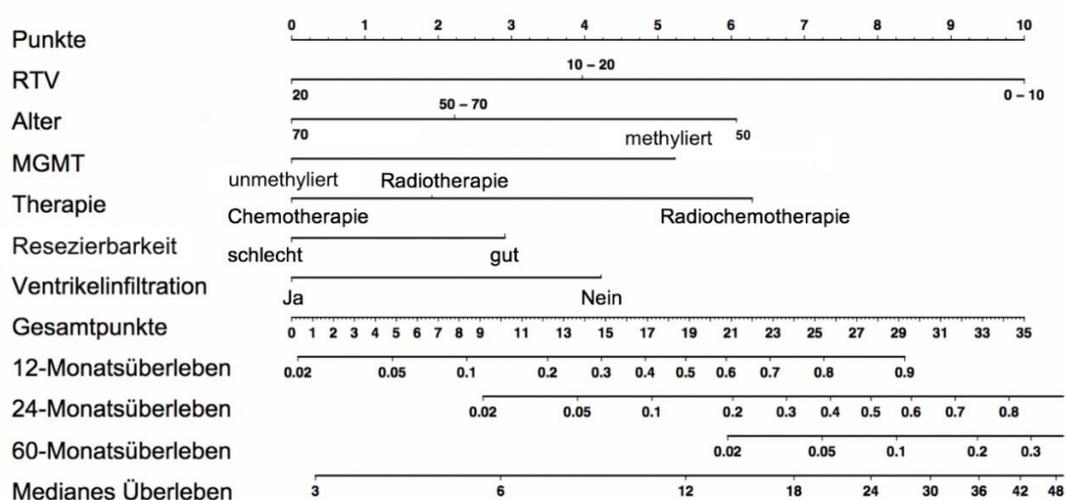


Abbildung 7 Grafik Nomogramm (Skradelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die Gewichtung des Scores erfolgte dann in direktem Bezug auf das Nomogramm. Die maximal erreichbare Punktezahl des Scores beträgt 34, die schlechteste 0.

Tabelle 8 Score für die individuelle Überlebenszeitvorhersage (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

		Score-Wert
<i>Alter</i>	<50	6
	50-70	2
	>70	0
<i>Resttumorvolumen</i>	<10	10
	10-20	4
	>20	0
<i>MGMT-Status</i>	Methyliert	5
	Unmethyliert	0
<i>Ventrikelinfiltration</i>	Ja	0
	Nein	5
<i>Therapieregime</i>	Chemotherapie	0
	Radiotherapie	2
	Radiochemotherapie	6
<i>Resezierbarkeit</i>	gut	3
	schlecht	0
<i>Gesamt</i>		Max. 34
		Min. 0

Der kleinste erreichte Score-Wert war 2, der höchste 33. Der Mittelwert lag bei 18,4 mit einer Standardabweichung von 7,4. Abb. 7 zeigt die absolute Verteilung der jeweiligen Score-Werte.

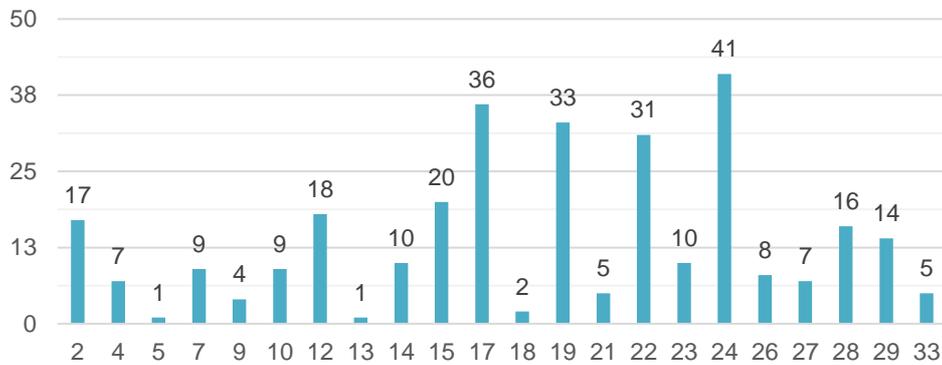


Abbildung 8 Absolute Verteilung der erreichten Score-Werte

Mit diesem Score erfolgte die erneute Bildung eines loglogistischen Regressionsmodells. Der Faktor „Score“ war hierbei statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und mit einem R^2 -Wert von 0,423 zeigt sich ein vergleichbares Ergebnis mit dem Modell aus kategorialen Faktoren (3.3.5.). Der C-Index liegt bei 0,748. Der Score scheint also den Einfluss der unterschiedlichen Faktoren gut zu beschreiben.

Grafisch lässt sich die Überlebenszeitvorhersage nun folgendermaßen darstellen:

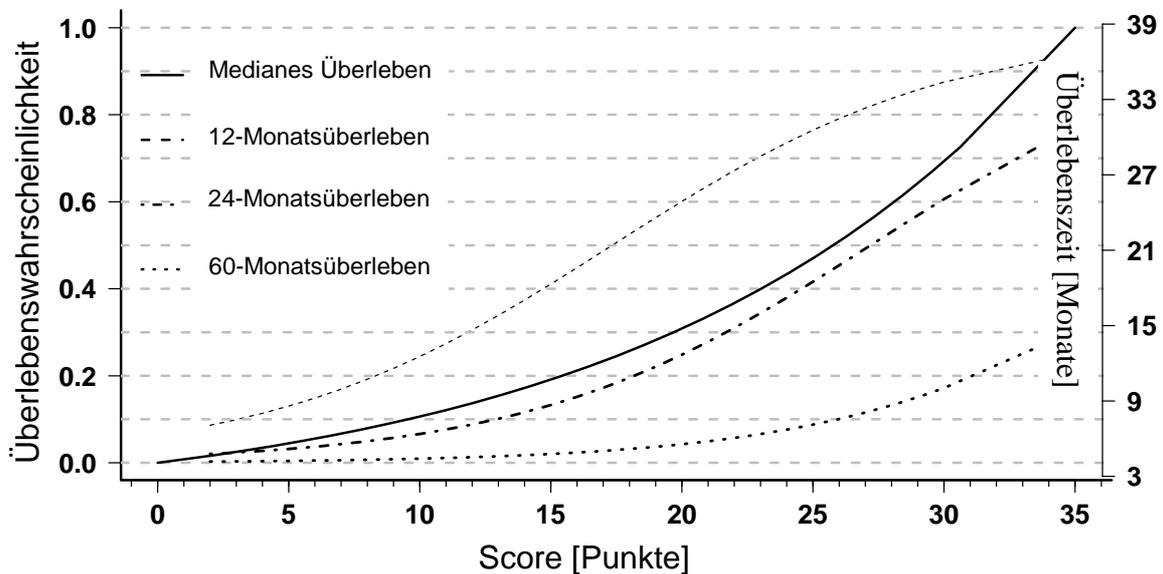


Abbildung 9 Überlebensprädiktion für das mediane, 12, 24 und 60-Monatsüberleben anhand des Score-Modells (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die Zusammenfassung zu einem Score, der alle signifikanten Einflussfaktoren berücksichtigt, ermöglicht eine einfach zugängliche Prognosestellung. Sie berücksichtigt das individuelle Profil eines Patienten und kann sowohl für den Patienten selbst, als auch als Entscheidungshilfe in der Therapieplanung hinzugezogen werden.

3.5. Modellvalidierung

3.5.1. Interne Validierung

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Zunächst erfolgte die interne Validierung der Modelle. Hierfür wurde zum einen die statistische Signifikanz gegen das Nullmodell (χ^2) getestet und zum anderen die Signifikanz der Einflussvariablen berechnet. χ^2 für die Modelle mit

kontinuierlichen bzw. kategorialen Faktoren war 156 bzw. 166. Ergänzt wurde die interne Validierung durch 20fache Kreuzvalidierung.

Als Maß der Anpassungsgüte der Modelle wurde R^2 bestimmt. R^2 zeigt den Anteil des Modells, der mit dem beobachteten Überleben aus dem Nullmodell übereinstimmt. Die finalen Modelle zeigen Werte von $R^2 = 0,404$ für das Modell mit kontinuierlichen Variablen, $R^2 = 0,423$ für das kategoriale Modell und $R^2 = 0,423$ für das Score-Modell. Das bedeutet, dass die Modelle mit ihren prädiktiven Faktoren je zirka 40% der Variabilität der Überlebenszeiten erklären.

Als weiteres Maß für die prädiktive Aussagekraft der Modelle wurde der Concordance-Index (C-Index) bestimmt. Er beschreibt den Anteil all jener Fallpaare, bei denen ein höheres vorhergesagtes Risiko auch mit einer kürzeren beobachteten Überlebenszeit einhergeht. Der C-Index sollte für ein gutes Modell größer als 70% sein (Hosmer et al. 2000). Die C-Indizes hatten Werte von $C = 0,748$ im Modell mit kontinuierlichen Variablen, $C = 0,749$ im kategorialen Modell und $C = 0,748$ im Score-Modell.

Um die Genauigkeit der individuellen Überlebensvorhersage zu überprüfen, wurden die beobachteten Überlebenszeiten mit den aus dem Modell berechneten verglichen. Die statistische Analyse dieser Residuen ergab einen medianen Vorhersagefehler (MVF) von -1,19 Monaten im Modell mit kontinuierlichen Faktoren und von -0,945 Monaten im kategorialen Modell. Insgesamt zeigte sich eine Tendenz beider Modelle zum Unterschätzen längeren Überlebens.

Tabelle 9 Übersicht der internen Modellvalidierung (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

		Überlebenszeitmodell mit		
		Kontinuierlichen Faktoren	Kategorialen Faktoren	Score
Validierung	n	303	303	304
	R^2	0,404	0,423	0,423
	C	0,748	0,749	0,748
	X^2	156,41	161,71	161,80
Residuen	Minimum	-32,5	-23,8	
	1. Quartil	-5,45	-5,43	
	Median	-1,19	-0,944	
	3. Quartil	3,53	3,23	
	Maximum	58,0	62,5	

3.5.2. Externe Validierung

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die externe Validierung wurde anhand von drei zusätzlichen Datensätzen durchgeführt. Zunächst wurde je ein neues Modell mit den ausgewählten Variablen erstellt und die einzelnen Faktoren erneut auf ihre Signifikanz hin geprüft. X^2 , R^2 , C-Index und Kreuzvalidierung wurden zur Prüfung der internen Validität berechnet. Daraufhin erfolgte die Überlebensvorhersage aus den

Referenzmodellen mit kategorialen Faktoren bzw. dem Score und die Analyse der Residuen.

Beispielhaft wird die Modellvalidierung anhand der Zusammenfassung aller drei externen Datensätze dargestellt. Dadurch wird die höchste Fallzahl erreicht ($n = 253$) und eine bessere Vergleichbarkeit in Signifikanz, Anpassungsgüte und prädiktiver Aussagekraft erreicht.

Die in der Modellbildung einbezogenen Faktoren waren alle statistisch signifikant. Die Prüfung der internen Validität ergab für das kategoriale Modell $R^2 = 0,271$ und $C = 0,686$, sowie $R^2 = 0,239$ und $C = 0,679$ für das Score-Modell. Im Vergleich zu den ursprünglichen Modellen unter 3.3.5 und 3.3.6 fallen diese Werte etwas geringer aus, liegen aber dennoch im Bereich einer guten Anpassungsgüte und sind vergleichbar mit dem von Marko et al. 2014 publizierten Modell. Sie erreichten in ihrem finalen Modell ein R^2 von 0,307 und einen C-Wert von 0,69 (Marko et al. 2014). Dies zeigt, dass die einbezogenen Faktoren und deren Gewichtung auch an neuen Daten zu einem reproduzierbar guten Überlebenszeitmodell führt.

Die Auswertung der Residuen ergab einen medianen Vorhersagefehler von -2,63 Monaten im Vergleich mit dem ursprünglichen kategorialen Modell von -0,945 und von -2,78 im Vergleich zum Score-Modell unter 3.4.6. Die Werte der medianen Abweichungen aus vorhergesagter und tatsächlicher Überlebenszeit fallen somit geringfügig höher aus als bei der internen Validierung der ursprünglichen Modelle. Sie liegen mit einer Differenz von 1,68 Monaten, beispielhaft für das kategoriale Modell, noch in einer ähnlichen Größenordnung. Zieht man hier den Vergleich mit dem von Marko et al. erreichten medianen Vorhersagefehler von 4,42 Monaten, lässt sich eine Reduktion des medianen Vorhersagefehlers um 40% feststellen (Marko et al. 2014).

Tabelle 10 Validierung an den externen Gesamtdaten (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

		Modell mit kategorialen Faktoren	Score-Modell
Validierung	<i>n</i>	253	253
	<i>R</i> ²	0,271	0,239
	<i>C</i>	0,686	0,679
	<i>X</i> ²	79,70	79,17
Residuen	<i>Minimum</i>	-23,55	-23,98
	<i>1. Quartil</i>	-7,87	-8,035
	<i>Median</i>	-2,634	-2,782
	<i>Mittel</i>	-1,808	-1,839
	<i>3. Quartil</i>	4,027	4,252
	<i>Maximum</i>	31,73	31,780

Die Analyse der Residuen zeigt auch hier, dass im Modell langes Überleben eher unterschätzt wird, und dass individuelle Abweichungen hoch sein können.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde die Cox-Regression als non-parametrisches Regressionsmodell und das parametrische Regressionsmodell *Accelerated failure time* (AFT)-Modell verwendet, um die individuelle Überlebenszeit von Patienten mit primären Glioblastom vorherzusagen. Das Modell zeigt eine deutlich höhere Modellgüte und prädiktive Aussagekraft als bisher publizierte Vergleichsmodelle. Als mögliche Gründe werden zusätzlich zur Verwendung eines parametrischen Modells hierfür die Berücksichtigung der molekularen Marker, Mutation der Isozitatdehydrogenase (IDH) und Methylierung der *O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase* (MGMT), sowie das Einbeziehen bildmorphologischer und chirurgischer Aspekte gesehen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Zudem konnte ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen residuellem Tumolvolumen und Überlebenszeit gezeigt werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Dies unterstützt das chirurgische Konzept einer maximalen Resektion im Sicheren und steht im Gegensatz zu der in der Vergangenheit häufig publizierten Schwellenwert-basierten Resektion. Die im Modell berücksichtigten Faktoren sollen nun im Lichte der Literatur diskutiert werden. Das AFT-Modell soll hinsichtlich seiner Möglichkeiten und Grenzen betrachtet werden. Abschließend wird auf die Stärken und Limitationen der Arbeit eingegangen werden.

4.1 Einordnung der prädiktiven Faktoren in die Literatur

Von den initial 13 erhobenen Faktoren erwiesen sich sieben als signifikant einflussnehmend auf die Überlebenszeit in der Primärbehandlung des Glioblastoms. Diese waren Alter, residuelles Tumolvolumen, Radiotherapie, Chemotherapie, MGMT-Status, Resektabilität und Ventrikelinfiltration (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Alter, Radiotherapie, Chemotherapie und der

Methylierungsstatus der MGMT haben sich in den letzten Jahren als bekannte und reproduzierbare Einflussgrößen des Gesamtüberlebens etabliert (Li et al. 2016; Sanai et al. 2011; Stupp et al. 2009).

Wesentliche Unterschiede zur Modellbildung von Marko et al. sind die Berücksichtigung der molekularen Marker (IDH-Status und Methylierungsstatus der MGMT), radiologischer Marker und des residuellen Tumorzvolumens anstatt des Extent of Resection in dieser Arbeit (Marko et al. 2014, Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

4.1.1. Molekulare Marker

Patienten mit IDH-Mutation weisen durchschnittlich eine deutlich längere Überlebenszeit auf, als Patienten mit Nachweis eines IDH-Wildtypes. Die Differenz der Überlebenszeit der beiden Gruppen liegt im Mittel bei 16 Monaten (Louis et al. 2016). Dadurch, dass nur die prognostisch schlechtere Gruppe, die 90% der Fälle ausmacht (Louis et al. 2016), berücksichtigt wurde, lies sich hinsichtlich der Überlebensprognose ein homogeneres Patientenkollektiv schaffen. Das kann als einer der Gründe für die höhere Prädiktionsstärke unseres Modells gesehen werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Ein weiterer Grund hierfür könnte die Berücksichtigung der MGMT-Promotor-Methylierung sein (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Glioblastompatienten mit methyliertem MGMT weisen im Gegensatz zu Patienten mit unmethyliertem MGMT ein deutlich besseres Ansprechen auf eine Radiotherapie und/oder Chemotherapie durch Alkylanzien auf (Stupp et al. 2009). Die Differenz der medianen Überlebenszeit der beiden Subgruppen von GBM-Patienten liegt im Mittel bei knapp 12 Monaten (Stupp et al. 2009).

4.1.2. Gegenüberstellung residuelles Tumolvolumen und Extent of Resection

In dieser Studie erwies sich die Einflussgröße Resttumorvolumen dem Extent of Resection (EOR) überlegen und es konnte dadurch ein genaueres Modell erstellt werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Es gibt zahlreiche retrospektive Studien, die nahelegen, dass ein maximaler Extent of Resection mit einem verlängerten progressionsfreien und Gesamt-Überleben assoziiert ist (Sanai et al. 2011; Lacroix et al. 2001; Li et al. 2016; Marko et al. 2014; Dea et al. 2012). Hingegen gibt es wenige Arbeiten, die sich dabei auf das Resttumorvolumen beziehen (Chaichana et al. 2014; Grabowski et al. 2014).

Bezieht man sich auf den Extent of resection, macht man keine Aussage über das verbliebene Resttumorvolumen, welches durch die adjuvante Therapie noch gezielt therapiert werden muss. Das residuelle Tumolvolumen eines totalresezierten (EOR > 98%) sehr großen Tumors kann höher ausfallen als das eines subtotal resezierten, kleineren Tumors. Das maximal gemessene Tumolvolumen dieser Studie liegt bei 152,2 cm³. Ein Resektionsausmaß von 98% bedeutet an diesem Beispiel ein residuelles Tumolvolumen von 3,0 cm³. Das liegt noch über dem Bereich der minimal gemessenen Tumorumfänge (Min. 0,7 cm³). Somit wäre das residuelle Tumolvolumen eines entsprechend großen Tumors größer als eines kleinen, nichtresezierten Glioms, hätte aber durch alleinige Betrachtung des Extent of Resection die bessere Überlebensprognose.

Studien, die gezielt diese Fragestellung untersuchen, legen eine Favorisierung des Resttumorvolumens hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft nahe (Grabowski et al. 2014; Xing and Wang 2018). Auch in dieser Studie konnte durch die Verwendung des residuellem Tumolvolumens anstatt Extent of Resection in der Modellbildung ein höhere Anpassungsgüte erreicht werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

4.1.3. Ventrikelinfiltration

Ungeachtet des oben genannten Diskussionspunkts konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass eine maximale Resektion ein starker Prädiktor für das Überleben ist. Die Infiltration der Ventrikel zeigte sich in der uni- und multivariaten Analyse, sowie in den finalen Modellen als prognostisch ungünstiger Faktor mit $p < 0,001$ (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Dies konnte auch in vergangenen Studien festgestellt werden (Adeberg et al. 2014). Nun stellt sich die Frage, ob eine Ventrikelinfiltration die intraoperative Eröffnung dieser rechtfertigt, um eine maximale Resektion zu erreichen, oder ob die damit verbundenen Risiken den durch die Maximierung der Resektion gewonnenen Effekt auf die Überlebenszeit relativieren.

Die operative Eröffnung der Ventrikel birgt aus neurochirurgischer Sicht vor allem zwei Risiken. Zum einen wird eine ependymale Tumorausssaat, und zum anderen die Entwicklung eines postoperativen Hydrocephalus befürchtet (Fischer et al. 2014). Beide Aspekte werden mit einer reduzierten Lebensqualität und einem kürzeren Überleben in Verbindung gebracht (Adeberg et al. 2014). Studien konnten durch univariate Analysen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Ventrikeleröffnung und reduzierter Überlebenszeit feststellen (Adeberg et al. 2014; Elliott et al. 1994). Hierbei wurden allerdings keine der weiteren etablierten prognostischen Faktoren berücksichtigt. Behling et al. untersuchten diese Fragestellung mittels einer multivariaten Regression. Ein negativer Einfluss einer Ventrikeleröffnung auf das Überleben konnte, unter der adäquaten Behandlung der gegebenenfalls daraus resultierenden Komplikationen, nicht nachgewiesen werden. Außerdem stellten sie in diesem Zusammenhang keine Erhöhung der neurologischen Morbidität oder eine zeitliche Verzögerung der adjuvanten Therapie durch einen gegebenenfalls längeren Klinikaufenthalt fest (Behling et al. 2017). In der Zusammenschau der Studienlage und der Bewertung dieser Studie, lässt sich festhalten, dass eine intraoperative Ventrikeleröffnung zum Zweck einer maximalen Tumorresektion durchgeführt werden sollte, insofern chirurgisch vertretbar.

4.1.4. Tumorzvolumen

In dieser Studie konnte ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen residuellem Tumorzvolumen und Überlebenszeit gezeigt werden (Skardelly M, Kaltenstadler M, 2021). Dies unterstützt die Ergebnisse von Marco et al., welche als erste eine kontinuierliche negativ korrelierende Beziehung der beiden Faktoren nachweisen konnten (Marco et al. 2014). Im Gegensatz dazu gab es in der Vergangenheit zahlreiche Studien, die verschiedene Schwellenwerte des Extent of Resection postulierten (Lacroix et al. 2001; Li et al. 2016; Sanai et al. 2011; Chaichana et al. 2014). Daraus resultierten auch unterschiedliche klinische Empfehlungen für die chirurgische Tumorzresektion. Diese Studie schließt sich dem Ergebnis von Marco et al. an und zeigte einen kontinuierlichen Zusammenhang (Marco et al. 2014, Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass chirurgisch eine maximale Resektion im Sicheren das angestrebte Ziel sein sollte.

Stellt man sich die Frage, wie es zu den unterschiedlichen Studienergebnissen kommt, wird man auf die jeweils verwendete statistische Methodik aufmerksam. Nicht parametrische Modelle, zu denen die häufig angewandte Cox Regression gehört, verlieren durch die Einteilung in dichotome oder kategoriale Variablen an Information. Ein Regressionsmodell wie die Accelerated Failure Time greift hingegen auf den vollen Informationsgehalt von metrischen Daten zurück. Es kann damit Zusammenhänge erfassen, die in einem nicht-parametrischen Modell verloren gehen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Vergleicht man die beiden Modellansätze bezüglich ihres Ergebnisses und dessen Interpretation, fällt folgendes auf: Das Ergebnis einer Cox-Regression ist ein Hazard und hilft dabei, einen positiven, überlebensverlängernden oder negativen, überlebenszeitverkürzenden Effekt nachzuweisen. Einen direkten Nachweis des Ausmaßes dieses Effekts kann es aber nicht erbringen. Genau hier liegt der Vorteil des Accelerated Failure Time-Modells. Durch ein Accelerated Failure Time-Modell wird die Überlebenszeit beschrieben, die der

Einfluss einer Variablen mit sich bringt. Dadurch lassen sich auch Konstellationen im komplexen multivariaten Zusammenhang mit einem einfachen, intuitiven Ergebnis darstellen.

Das von Marko et al. (Marko et al. 2014) und in dieser Studie verwendete Modell der Accelerated Failure Time entspricht einer parametrischen log-logistischen Regression. Wie bereits erläutert, stützt sich diese auf die volle Information aus metrischen Daten und ermöglicht individuelle Überlebenszeitvorhersagen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Es macht eine direkte Visualisierung des Zusammenhangs von residuellem Tumolvolumen und Überleben möglich. Ein kontinuierlicher Zusammenhang kann somit mit einem metrischen Modell leichter erfasst und erkannt werden.

Gegen einen stufenweisen Zusammenhang spricht auch die Beobachtung, dass das wahre biologische Tumolvolumen (BTV) nicht dem in den meisten Studien berücksichtigtem Resttumolvolumen entspricht (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Letzteres wird in der Regel als Gadolinium aufnehmendes Gewebe in einer 24 bis 72 Stunden postoperativ akquirierten MRT-Bildgebung definiert. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass sich das eigentliche Tumolvolumen nicht auf das Gadolinium-aufnehmende Gewebe beschränkt (Roessler et al. 2012; Suchorska et al. 2015; Suero Molina, Schipmann, and Stummer 2017). Die Gadolinium-Aufnahme spiegelt lediglich die von einer Schrankenstörung betroffenen Zellenverbände wider. Glioblastome entstehen zum einen durch Entdifferenzierung aus niedriggradigeren Gliomen, welche noch keine Schrankenstörung aufweisen. Aber auch bei de novo entstandenen Glioblastomen ist vorstellbar, dass es Tumoranteile gibt, die eben gerade noch keine Schrankenstörung zeigen. Durch alleinige Betrachtung des Gadolinium-aufnehmenden Gewebes werden also mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht alle Tumoranteile abgebildet.

Suchorska et al. definierten das biologische Tumor Volumen (BTV) als 0-(2-[¹⁸F]fluoroethyl-)L-Thyrosin PET (¹⁸FET-PET) positives Gewebe. Sie zeigten,

dass dieses deutlich größer ausfallen kann, als das rein Gadolinium-aufnehmende Tumolvolumen. Das biologische Tumolvolumen ist mit der Überlebenszeit und einem längeren progress-freien Intervall assoziiert. Das präoperative biologische Tumolvolumen spielt vor allem bei irresektablen Tumoren eine Rolle. Im Fall einer Resektion ist das postoperative biologische Tumolvolumen ausschlaggebend und kann sich deutlich vom Kontrastmittelaufnehmenden Volumen unterscheiden. Ein postoperativ gemessenes residuelles Tumolvolumen von annähernd 0 cm³ kann einem biologischen Tumolvolumen von bis zu 9,5 cm³ entsprechen (Suchorska et al. 2015). Die Betrachtung des postoperativen biologischen Tumorumfanges spricht gegen die Relevanz der Verwendung von prozentualen Extent of Resection-Stufen auf der Basis der Kontrastmittelaufnahme (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Diese Beobachtung wird durch Studien mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) gestützt. 5-ALA wird in der Gliomchirurgie als Fluoreszenzmarker genutzt und zeigte in Studien eine Tumordinfiltration über das Gadolinium-aufnehmende Volumen hinaus. Roessler et al. postulierten, dass mit 5-ALA eine sensitivere Erfassung des residuellen Tumorumfanges möglich ist als mit dem ¹⁸FET-PET. Genauer gesagt konnte hier gezeigt werden, dass das biologische Tumolvolumen eines Glioblastoms über das ¹⁸FET-PET positive Gewebe hinausgeht (Roessler et al. 2012).

Es gibt also zahlreiche Hinweise darauf, dass das biologische Tumolvolumen über das in den meisten Studien einbezogene residuelle Tumolvolumen hinausgeht. Die jeweils postulierten Schwellenwerte existieren folglich in dieser Form überhaupt nicht. Resektionen, die in die Kategorien Komplettresektion, Extent of Resection > 98%, Extent of Resection >78%, Extent of Resection 70% (Lacroix et al. 2001; Sanai et al. 2011; Chaichana et al. 2014; Kreth et al. 2013) eingeteilt wurden hatten ein größeres biologisches Resttumolvolumen, als in den jeweiligen Studien angenommen. Die Patienten profitieren dennoch von einer Resektion. Dies spricht gegen die klinische Relevanz der Resektionsstufen. Es spricht dagegen, eine Operation nicht durchzuführen, wenn ein bestimmtes

Resektionsausmaß chirurgisch nicht erreicht werden kann. Die Zusammenschau dieser Studien unterstützt das Konzept der maximal sicheren Resektion (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

4.2 Das Accelerated Failure Time- Modell im Kontext

4.2.1 Vergleich mit dem Regressionsmodell von Marko et al.

Das 2014 von Marko et al. publizierte Überlebenszeitmodell wurde ebenfalls nach dem Ansatz einer log-logistischen Regressionsanalyse erstellt. Als Einflussfaktoren wurden hier Alter, Karnofsky Performace Score, Extent of Resection, Radiotherapie und Chemotherapie mit Temozolomid gesehen (Marko et al. 2014). Sie erzielten in ihrem Modell ein R^2 von 0,310 und einen medianen absoluten Vorhersagefehler (AVF) von 4,37 Monaten. Vergleicht man dies mit den entsprechenden Parametern unserer beiden finalen Modelle, lässt sich eine Verbesserung des R^2 -Werts um zirka 36,4% auf $R^2 = 0,423$ und eine Verminderung des medianen absoluten Vorhersagefehlers um zirka 78,2 % auf 0,95 Monate feststellen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Das spricht für eine höhere Anpassungsgüte und eine stärkere prädiktive Aussagekraft unseres Modells (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Vergleicht man die Güteparameter der externen Modellvalidierung, lässt sich eine Verbesserung des absoluten Vorhersagefehlers von 4,42 auf 2,63 Monaten für das finale Regressionsmodell und von 4,42 auf 2,78 Monate für das Score-Modell feststellen. Das entspricht einer prozentualen Verbesserung um 40,5% bzw. 37,1% (Skardelly M, Kaltenstadler M, 2021).

4.2.2 Gegenüberstellung Cox-Regression und Accelerated Failure Time-Modell

Vergleicht man die beiden Modellansätze hinsichtlich ihrer jeweiligen Modellgüte, lässt sich feststellen, dass die Unterschiede in diesen Parametern klein ausfallen. In der Cox-Regressionsanalyse mit kontinuierlichen Faktoren ergeben sich Werte für $R^2 = 0,393$ und $C = 0,743$. Dem gegenüber steht ein $R^2 = 0,404$ und $C = 0,748$ im entsprechenden Modell der loglogistischen Regressionsanalyse. Für die Modelle mit kategorialen Faktoren fallen die Ergebnisse ähnlich aus und können anhand der Tabelle 5 unter 3.4.2, sowie der Tabelle 7 unter 3.4.5 nachvollzogen werden. Sie unterscheiden sich also nicht wesentlich in ihrer Anpassungsgüte und prädiktiven Aussagekraft. Der Unterschied liegt in dem was sie aussagen. Eine Cox-Regression ist eine Überlebensfunktion $S(t)$, deren Funktionswert das Hazard zu einer bestimmten Zeit t darstellt (George, Seals, and Aban 2014). Sie ist also ein Maß für das Risiko einer Person zu einem beliebigen Zeitpunkt t zu versterben. Ein Accelerated Failure Time-Modell hingegen ermöglicht die direkte Beurteilung der Überlebenszeit T und den Einfluss der prädiktiven Faktoren auf diese (George, Seals, and Aban 2014). Die Interpretation dieses Modells ist somit leichter zugänglich und der Einfluss der Faktoren kann direkt visualisiert werden und es können Vorhersagen getroffen werden. In dieser Arbeit wurde die Cox-Regression angewandt, um mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben zu ermitteln, die im späteren Accelerated Failure Time -Modell Verwendung finden sollten. Mit dem Ansatz eines Accelerated Failure Time -Modells sollte ein zuverlässiges prognostisches Hilfsmittel geschaffen werden, welches individuelle Faktorenkonstellationen berücksichtigt.

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

4.3.1 Stärken und Limitationen des Studienaufbaus

(Skardelly M, Kaltenstadler M 2021)

Die größte Limitation dieser Studie liegt in ihrem retrospektiven Charakter begründet, d.h. die klinischen Daten wurden anhand von medizinischen Dokumenten erfasst und nicht nach präzisen, definierten Studienprotokollen. Die Patienten wurden demzufolge weder randomisiert noch hinsichtlich der prognostischen Faktoren stratifiziert, um den Effekt des Extent of Resection bzw. residuellem Tumolvolumen auf das Überleben zu untersuchen. Eine prospektive Studie mit einer Randomisierung des Extent of Resection wäre ethisch nicht vertretbar. Die möglicherweise ungleiche Verteilung der anderen Einflussfaktoren wurden bestmöglich durch die multivariate Analyse berücksichtigt.

Im Anschluss an die Modellerstellung wurde die interne Stabilität des Modells mittels Kreuzvalidierung getestet. Die Anwendbarkeit und prädiktive Aussagekraft des Modells wurde an einem unabhängigen, externen Patientenkollektiv geprüft und bestätigt. Die in der Modellerstellung einbezogenen Patientenkohorte deckte die gesamte Bandbreite der Glioblastom-Patienten ab. Es gab keine Einschränkungen bezüglich des neurologischen Status, des Alters, des Extent of Resection bzw. residuellem Tumolvolumens oder der postoperativen Therapie. In vergleichbaren prospektiven Studien sind diese dagegen häufig zu finden (Gorlia et al. 2008; Gittleman et al. 2017).

4.3.2 Stärken und Limitationen des Accelerated Failure Time -Modells

Auf einige der Vorteile und Möglichkeiten des Accelerated Failure Time-Modells wurde im Laufe der Arbeit bereits eingegangen. Die wichtigsten hiervon, wie auch die Limitationen des Modells sollen nun betrachtet werden.

Wie bereits erläutert, bezieht ein parametrisches Modell wie die Accelerated Failure Time die volle Information aus den zur Verfügung stehenden Daten. Es macht somit die direkte Visualisierung von Zusammenhängen zweier Variablen möglich. In dieser Studie konnte dadurch der direkte Zusammenhang zwischen residuellem Tumolvolumen und Überleben gezeigt werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Im Gegensatz dazu stehen nicht-parametrische Modelle, wie die Cox-Regression, die durch Dichotomisierung oder Kategorisierung an Information verlieren und somit ursprüngliche Zusammenhänge in der Datenverteilung gegebenenfalls nicht mehr erfasst werden können.

Das Accelerated Failure Time-Modell selbst ist in seiner Erstellung statistisch komplex, das Ergebnis dafür umso intuitiver. Der Funktionswert ist die Überlebenszeit selbst. Die Interpretation fällt, insbesondere im multivariaten Zusammenhang damit leichter, als die eines Hazards.

Die Gewichtung der einzelnen Faktoren zu einem Score ermöglicht die Zusammenfassung des komplexen Accelerated Failure Time -Modells zu einem einfach handzuhabenden, klinischen Werkzeug (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Durch die Verwendung dieses additiven Scores lässt sich die Auswirkung eines hinzukommenden oder wegfallenden Einflussfaktors auf die Überlebenszeit direkt ablesen.

Wie unter 4.2.1 bereits gezeigt, konnte in den finalen Modellen eine Verbesserung der Prädiktion um zirka 40% im Vergleich zu Marko et al. erreicht werden (Marko et al. 2014, Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Der Vergleich der Residuen ergab geringe mediane und mittlere Abweichungen der Vorhersagen. Die Analyse der Residuen ergab jedoch auch, dass die Abweichungen des Einzelnen hoch sein können. Zudem zeigte sich eine Tendenz des Modells zum Unterschätzen langer Überlebenszeiten. Die Überlebensprädiktion ist somit trotz genauem Modell für den einzelnen Patienten nach wie vor nicht ausreichend zuverlässig (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Im Kontext von kleinen, nicht randomisierten Studien kann das Modell als Normierung dienen und so gegebenenfalls trotz kleiner Patientenkohorte zu validen Ergebnissen führen. Aus diesem Grund könnte das hier vorgestellte Modell auch als prognostisches Hilfsmittel in Phase I und II Studien mit kleinen Patientenkohorten darstellen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

4.4 Synopsis

Es konnte ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen residuellem Tumolvolumen und Überlebenszeit gefunden werden (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021). Dies unterstützt den chirurgischen Ansatz einer maximal sicheren Resektion, wie ihn bereits Marko et al. postulierten (Marko et al. 2014). Dies steht im Gegensatz zu den in den letzten Jahrzehnten publizierten unterschiedlichen Schwellenwerten zur Resektion.

Durch die Berücksichtigung der molekularen Marker MGMT und IDH, sowie einer möglichst exakten Volumetrie und dem Einbezug des chirurgischen Aspekts der Ventrikelinfiltration und der Resektabilität konnte ein zuverlässiges Accelerated Failure Time-Überlebenszeitmodelle erstellt werden. Dieses stellt mit Hinblick auf die aktuelle Literatur eine deutliche Verbesserung zu bisher publizierten Modellen dar (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Die Verwendung des Accelerated Failure Time-Ansatzes ermöglicht eine Visualisierung und intuitive Interpretation der Überlebenszeitanalysen, auch im multivariaten Zusammenhang. Zudem können individuelle Vorhersagen getroffen werden. Genau darin besteht der Vorteil dieser Methodik im Vergleich zu herkömmlich häufig verwendeten Cox-PH-Regressionsanalyse (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

Die Zusammenfassung und Gewichtung der prädiktiven Faktoren zu einem Score macht eine einfache klinische Anwendbarkeit möglich. Das erstellte Score-Modell ist bezüglich der Modellgüte und seiner prädiktiven Aussagekraft gleichwertig mit dem vorhergehenden finalen Accelerated Failure Time-Modell. Somit kann mithilfe dieses Modells eine auf das individuelle Profil des Patienten zugeschnittene mittlere Überlebenszeitprognose getroffen und in die personalisierte Therapieplanung mit einbezogen werden. Eine exakte individuelle Prognose kann aus dem Ergebnis allerdings nicht abgeleitet werden, da die Abweichung eines Einzelnen sehr hoch sein kann. Im Kontext von kleinen, nicht randomisierten Studien kann das Modell als Normierung dienen und so als prognostisches Hilfsmittel beispielsweise in Phase I und II Studien mit kleinen Patientenkohorten dienen (Skardelly M, Kaltenstadler M 2021).

5. Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme ist mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von aktuell ca. 16 Monaten eine infauste Diagnose. Die Primärtherapie des Glioblastoms ist multimodal und stützt sich auf die Resektion mit kombinierter Chemo- und Strahlentherapie. Die Rolle der Resektion ist seit mehreren Dekaden in der Diskussion und ein Schwellenwert-basiertes Vorgehen ist seit langem vorherrschend in der klinischen Anwendung.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Einfluss der Resektion bei IDH-Wildtyp Glioblastomen (WHO-Grad IV) zu bestimmen und den von Marko et al. im Accelerated-Failure-Time (AFT) postulierten kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Überlebenszeit zu überprüfen. Darüber hinaus sollte durch die Berücksichtigung zusätzlicher Prädiktoren und klinischer sowie molekularer Marker wie der Methylierung der MGMT und dem Vorliegen von IDH-Mutationen ein in seiner Prädiktion genaueres Modell erstellt werden.

In der retrospektiven, multizentrischen Studie wurden 303 Patienten mit neu diagnostiziertem IDH-Wildtyp Glioblastom einbezogen, die zwischen 2006 und 2014 im Universitätsklinikum Tübingen operiert worden waren. Die Relation von Überleben und Residualvolumen wurde untersucht und ein Überlebenszeitmodell auf dem Boden einer Accelerated Failure Time wurde erstellt. Die Stabilität des Modells wurde durch 20fache Kreuzvalidierung bestätigt und Prädiktionsstärke an einem externen Patientenkollektiv von 253 Patienten getestet.

Ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Extent of Resection bzw. residuellem Tumolvolumen und Überleben konnte gezeigt werden. Dies unterstützt das Konzept der maximalen Resektion im Sicheren. Unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben waren Resttumolvolumen, Alter, MGMT-Methylierung, Therapieregime, Resezierbarkeit und Ventrikelinfiltration. Mit diesen Faktoren konnte ein Accelerated Failure Time-Modell ($R^2 = 0,423$; $C -$

Index = 0,749) erstellt werden, das mit einem medianem Vorhersagefehler (MVF) von -2,63 Monaten eine deutliche Verbesserung um ca. 40% im Vergleich zu bislang publizierten Modellen darstellt (MVF= 4,42). Als mögliche Gründe hierfür können die Einbeziehung klinischer und chirurgischer Aspekte, einer möglichst genauen Volumetrie und die Berücksichtigung der molekularen Marker MGMT und IDH gesehen werden.

Zudem wurden die einzelnen Faktoren zu einem Score gewichtet und ein weiteres Accelerated Failure Time-Modell daraus erstellt. Dieses ist in seiner Anwendbarkeit leicht zugänglich und ermöglicht eine einfache Prognosestellung anhand der individuellen Faktorenkonstellationen. Auch dieses Modell stellt mit einem medianen Vorhersagefehler von -2,78 eine relevante Besserung der Prädiktionsstärke dar. Somit kann mithilfe dieses Modells eine auf das individuelle Profil des Patienten zugeschnittene mittlere Überlebensprognose getroffen werden. Eine exakte individuelle Prognose kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, da die Abweichung des Einzelnen hoch sein kann. Im Kontext von kleinen, nicht randomisierten Studien kann das Modell als Normierung dienen und so als prognostisches Hilfsmittel beispielsweise in Phase I und II Studien mit kleinen Patientenkohorten dienen.

6. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter der Betreuung von PD Dr. med Marco Skardelly durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD. Dr. med Marco Skardelly.

Die Datenerhebung erfolgte in Kooperation mit Frau Elena Dangel, Frau Julia Gohde, Herrn PD Dr. med Marco Skardelly und durch mich. Die für die Studie benötigte Volumetrie der prä- und postoperativen Bildgebung wurde nach Anleitung durch Herrn PD Dr. med Marco Skardelly von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde durch Herrn Jürgen Hedderich (Medistat GmbH, Kieler Straße 15, 24119 Kronshagen) und Herrn PD Dr. med Marco Skardelly durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte eigenständig durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med Marco Skardelly. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgte durch mich in Rücksprache mit Herrn PD Dr. med Marco Skardelly. Die Zusammenschau und der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autoren erfolgten durch mich.

Die vorliegende Dissertationsschrift habe ich selbstständig verfasst und keine weiteren als die gekennzeichneten Hilfsmittel und Quellen benutzt. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet.

Regensburg, den

7. Literaturverzeichnis

- Adeberg, S., L. König, T. Bostel, S. Harrabi, T. Welzel, J. Debus, and S. E. Combs. 2014. 'Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90: 886-93.
- Behling, F., M. Kaltenstadler, S. Noell, J. Schittenhelm, B. Bender, F. Eckert, G. Tabatabai, M. Tatagiba, and M. Skardelly. 2017. 'The Prognostic Impact of Ventricular Opening in Glioblastoma Surgery: A Retrospective Single Center Analysis', *World Neurosurg*, 106: 615-24.
- Chaichana, K. L., I. Jusue-Torres, R. Navarro-Ramirez, S. M. Raza, M. Pascual-Gallego, A. Ibrahim, M. Hernandez-Hermann, L. Gomez, X. Ye, J. D. Weingart, A. Olivi, J. Blakeley, G. L. Gallia, M. Lim, H. Brem, and A. Quinones-Hinojosa. 2014. 'Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma', *Neuro Oncol*, 16: 113-22.
- Dea, N., M. P. Fournier-Gosselin, D. Mathieu, P. Goffaux, and D. Fortin. 2012. 'Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma?', *Can J Neurol Sci*, 39: 632-7.
- Dolecek, Therese A., Jennifer M. Propp, Nancy E. Stroup, and Carol Kruchko. 2012. 'CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009', *Neuro-Oncology*, 14: v1-v49.
- Elliott, J. P., G. E. Keles, M. Waite, N. Temkin, and M. S. Berger. 1994. 'Ventricular entry during resection of malignant gliomas: effect on intracranial cerebrospinal fluid tumor dissemination', *J Neurosurg*, 80: 834-9.
- Fischer, C. M., M. C. Neidert, D. Peus, N. H. Ulrich, L. Regli, N. Krayenbuhl, and C. M. Woernle. 2014. 'Hydrocephalus after resection and adjuvant radiochemotherapy in patients with glioblastoma', *Clin Neurol Neurosurg*, 120: 27-31.
- George, B., S. Seals, and I. Aban. 2014. 'Survival analysis and regression models', *J Nucl Cardiol*, 21: 686-94.
- Gittleman, H., D. Lim, M. W. Kattan, A. Chakravarti, M. R. Gilbert, A. B. Lassman, S. S. Lo, M. Machtay, A. E. Sloan, E. P. Sulman, D. Tian, M. A. Vogelbaum, T. J. C. Wang, M. Penas-Prado, E. Youssef, D. T. Blumenthal, P. Zhang, M. P. Mehta, and J. S. Barnholtz-Sloan. 2017. 'An

independently validated nomogram for individualized estimation of survival among patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology RTOG 0525 and 0825', *Neuro Oncol*, 19: 669-77.

Gorlia, T., M. J. van den Bent, M. E. Hegi, R. O. Mirimanoff, M. Weller, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, K. Belanger, A. A. Brandes, A. Allgeier, D. Lacombe, and R. Stupp. 2008. 'Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3', *Lancet Oncol*, 9: 29-38.

Grabowski, M. M., P. F. Recinos, A. S. Nowacki, J. L. Schroeder, L. Angelov, G. H. Barnett, and M. A. Vogelbaum. 2014. 'Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma', *J Neurosurg*, 121: 1115-23.

Hedderich J., Sachs L., 2016, Statistische Modellbildung. In: Angewandte Statistik. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, https://doi.org/10.1007/978-3-662-45691-0_8

Herrndorf, Wolfgang, 'Arbeit und Struktur' 2010, <https://www.wolfgang-herrndorf.de/2013/07/zweiundvierzig/>, (Zugriff 03.09.2019)

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression (2nd Edition). New York, NY: John Wiley & Sons; 2000.

Kleinbaum D., Klein M., 1996, 'Survival Analysis: A Self-Learning Text', Statistics in the Health Sciences, Springer Verlag New York.

Komori, T. 2017. 'The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision', *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 57: 301-11.

Korn E., Simon R., 1990, 'Measures of explained variation for survival data', *Statistics in Medicine*, Vol. 9, 487-503

Kreth, F. W., N. Thon, M. Simon, M. Westphal, G. Schackert, G. Nikkhah, B. Hentschel, G. Reifenberger, T. Pietsch, M. Weller, and J. C. Tonn. 2013. 'Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy', *Ann Oncol*, 24: 3117-23.

Lacroix, M., D. Abi-Said, D. R. Fournay, Z. L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F. Lang, I. E. McCutcheon, S. J. Hassenbusch, E. Holland, K. Hess, C. Michael, D. Miller, and R. Sawaya. 2001. 'A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival', *J Neurosurg*, 95: 190-8.

Lacroix, M., and S. A. Toms. 2014. 'Maximum safe resection of glioblastoma multiforme', *J Clin Oncol*, 32: 727-8.

- Laperriere, Normand, Lisa Zuraw, and Gregory Cairncross. 2002. 'Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review', *Radiotherapy and Oncology*, 64: 259-73.
- Li, Y. M., D. Suki, K. Hess, and R. Sawaya. 2016. 'The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?', *J Neurosurg*, 124: 977-88.
- Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues. 2007. 'The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system', *Acta Neuropathol*, 114: 97-109.
- Louis, David N., Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, and David W. Ellison. 2016. 'The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', *Acta Neuropathologica*, 131: 803-20.
- Marko, N. F., R. J. Weil, J. L. Schroeder, F. F. Lang, D. Suki, and R. E. Sawaya. 2014. 'Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery', *J Clin Oncol*, 32: 774-82.
- McGirt, M. J., D. Mukherjee, K. L. Chaichana, K. D. Than, J. D. Weingart, and A. Quinones-Hinojosa. 2009. 'Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme', *Neurosurgery*, 65: 463-9; discussion 69-70.
- Ohgaki, H., and P. Kleihues. 2013. 'The definition of primary and secondary glioblastoma', *Clin Cancer Res*, 19: 764-72.
- Ostrom, Q. T., H. Gittleman, J. Fulop, M. Liu, R. Blanda, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan. 2015. 'CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012', *Neuro Oncol*, 17 Suppl 4: iv1-iv62.
- Roessler, K., A. Becherer, M. Donat, M. Cejna, and I. Zachenhofer. 2012. 'Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography ((18)F-FET PET) in glioblastoma surgery', *Neurol Res*, 34: 314-7.
- Sanai, N., M. Y. Polley, M. W. McDermott, A. T. Parsa, and M. S. Berger. 2011. 'An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas', *J Neurosurg*, 115: 3-8.

- Schlegel U., Weller M., Westphal M. 2003. *Neurookologie* (Georg Thieme Verlag: Stuttgart).
- Skardelly M, Kaltenstadler M, Behling F, Mäurer I, Schittenhelm J, Bender B, Paulsen F, Hedderich J, Renovanz M, Gempt J, Barz M, Meyer B, Tabatabai G, Tatagiba MS. A Continuous Correlation Between Residual Tumor Volume and Survival Recommends Maximal Safe Resection in Glioblastoma Patients: A Nomogram for Clinical Decision Making and Reference for Non-Randomized Trials. *Front Oncol.* 2021 Dec 13;11:748691. doi: 10.3389/fonc.2021.748691. PMID: 34966669; PMCID: PMC8711700
- Stewart, L. A. 2002. 'Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials', *Lancet*, 359: 1011-8.
- Stupp, R., M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi, C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross, R. O. Mirimanoff, Research European Organisation for, Tumour Treatment of Cancer Brain, Groups Radiation Oncology, and Group National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. 2009. 'Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial', *Lancet Oncol*, 10: 459-66.
- Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, Research European Organisation for, Tumor Treatment of Cancer Brain, Groups Radiotherapy, and Group National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. 2005. 'Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma', *N Engl J Med*, 352: 987-96.
- Suchorska, B., N. L. Jansen, J. Linn, H. Kretschmar, H. Janssen, S. Eigenbrod, M. Simon, G. Popperl, F. W. Kreth, C. la Fougere, M. Weller, J. C. Tonn, and Network German Glioma. 2015. 'Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM', *Neurology*, 84: 710-9.
- Suero Molina, E., S. Schipmann, and W. Stummer. 2017. 'Maximizing safe resections: the roles of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MR imaging in glioma surgery-review of the literature', *Neurosurg Rev.*
- Tolcher, A. W., S. L. Gerson, L. Denis, C. Geyer, L. A. Hammond, A. Patnaik, A. D. Goetz, G. Schwartz, T. Edwards, L. Reyderman, P. Statkevich, D. L.

- Cutler, and E. K. Rowinsky. 2003. 'Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules', *Br J Cancer*, 88: 1004-11.
- Wick, W., M. Platten, C. Meisner, J. Felsberg, G. Tabatabai, M. Simon, G. Nikkhah, K. Papsdorf, J. P. Steinbach, M. Sabel, S. E. Combs, J. Vesper, C. Braun, J. Meixensberger, R. Ketter, R. Mayer-Steinacker, G. Reifenberger, and M. Weller. 2012. 'Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 13: 707-15.
- Xing, Y., and X. Wang. 2018. 'Which Parameter Is More Important for the Prognosis of New-Onset Adult Glioblastoma: Residual Tumor Volume or Extent of Resection?', *World Neurosurg*, 116: e444-e51.
- Yan, H., D. W. Parsons, G. Jin, R. McLendon, B. A. Rasheed, W. Yuan, I. Kos, I. Batinic-Haberle, S. Jones, G. J. Riggins, H. Friedman, A. Friedman, D. Reardon, J. Herndon, K. W. Kinzler, V. E. Velculescu, B. Vogelstein, and D. D. Bigner. 2009. 'IDH1 and IDH2 mutations in gliomas', *N Engl J Med*, 360: 765-73.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Erstellung und Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben. Meiner Familie, meinem Partner, meinen Freunden, meinem Doktorvater und allen die sonst daran beteiligt waren. Hier zu nennen sind vor allem Frau Elena Dangel und Frau Julia Gohde für die gemeinsame Datenerhebung, sowie Herrn Jürgen Hedderich für die statistische Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Marco Skardelly, ohne den diese Arbeit nie entstanden wäre. Ich habe ihn als Betreuer und Doktorvater mit seinem freundlichen Gemüt und seiner Geduldhaftigkeit sehr zu schätzen gelernt. Er stand mir stets mit seiner Expertise, gutem Ratschlag, Mithilfe und letztlich mit seiner Zeit zur Seite. Er begleitete und leitete mich von der Konzeption bis zum Abschluss der Promotion. Hierfür möchte ich mich noch einmal von ganzem Herzen bedanken.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern, sowie meinen Geschwistern mit ihren Familien, die mir immer mit Verständnis, Unterstützung und Motivation begegnet sind und mir den nötigen Rückhalt gegeben haben. In Gedenken auch an meine Großeltern, die dieses Ereignis zwar nicht mehr mit uns feiern dürfen, die aber immer ein Teil von mir bleiben werden.

Und das Beste zum Schluss: Ich danke meinem Partner, für alles was er mir gibt.