



## ***Ein neues Therapieschema für Glioblastoma multifome***

***Ergebnis einer Analyse heutiger Behandlungskonzepte  
sowie der Biologie und Genetik des Tumors***

*Ute Linz*

Herausgeber und Vertrieb: Forschungszentrum Jülich GmbH  
Zentralbibliothek  
D-52425 Jülich  
Telefon (02461) 615368 - Telefax (02461) 61-6103  
e-mail: [zb-publikation@fz-juelich.de](mailto:zb-publikation@fz-juelich.de)  
Internet: <http://www.fz-juelich.de/zb>

Redaktion: Institut für Kernphysik  
82 (Diss., Aachen, RWTH, 2003)

Copyright: Forschungszentrum Jülich 2003

Vollständig veröffentlicht im Internet

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:0001-00081](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0001-00081)

Resolving URL: <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn:nbn:de:0001-00081>

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln:  
Erstens durch Nachdenken, das ist der Edelste.  
Zweitens durch Nachahmen, das ist der Leichteste.  
Drittens durch Erfahrung, das ist der Bitterste.

Konfuzius



**Meinem Kleeblatt**

September 2002

**Ein neues Therapieschema für Glioblastoma multiforme**  
Ergebnis einer Analyse heutiger Behandlungskonzepte  
sowie der Biologie und Genetik des Tumor

Seit Jahrzehnten gehört die Behandlung von Glioblastoma multiforme (GBM) zu den großen Herausforderungen innerhalb der Onkologie. Ihre genetische Vielfalt, ihr infiltrierendes Wachstum, die extreme Empfindlichkeit und geringe Regenerationsfähigkeit des umgebenden Hirnparenchyms sowie die selektive Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bestimmen die therapeutischen Schwierigkeiten.

Es wird ein Modell präsentiert, das es ermöglicht, die beobachtbare Vielzahl genetischer Variationen als Defekte redundanter Elemente des gemeinsamen Reaktionswegs der beiden Tumorsuppressoren TP53 and RB zu erklären.

Um eine Antwort für den ausbleibenden Erfolg in der Behandlung von GBMs zu finden, wurden über 100 verschiedene Behandlungsprotokolle analysiert. Ungewöhnliche Fraktionierungsmuster befanden sich darunter, genauso wie intraoperative Bestrahlung, Brachytherapie, die Anwendung von Neutronen oder BNCT, eine Fülle von Chemotherapeutika und neue gen- und immuntherapeutische Ansätze. Daraus entstand der Vorschlag für ein neues Behandlungskonzept, in dessen Mittelpunkt die Kohlenstoff-basierte Ionenstrahltherapie steht. Der Multimodalansatz umfasst auch Operation und adjuvante Therapie. Im Unterschied zur konventionellen Behandlung ist der Algorithmus jedoch abgeändert. Auf einen *in vitro* Chemosensitivitätstest folgt im Fall ausreichender Empfindlichkeit ein Zyklus mit einem Blut-Hirn-Schranken-gängigen Chemotherapeutikum. Daran schließen sich tumorkonforme Ionenstrahltherapie und zytoreduktive Operation an. Durch Verkürzung der gesamten Therapiedauer soll die Effizienz weiter gesteigert werden.

Das vorgeschlagene Behandlungsmodell wird als sicher erachtet. Es wird davon ausgegangen, dass es weniger Intervention erfordert und Überlebensraten bei guter Lebensqualität ermöglicht, die sich mit den bisher besten Ergebnissen messen können.

**A New Treatment Protocol for Glioblastoma Multiforme**  
Results of an Analysis of Contemporary Treatment Schemes,  
Biology and Genetics of the Tumor

For decades, the treatment of glioblastoma multiforme (GBM) has been among the most challenging fields in oncology. Their genetic heterogeneity, infiltrating growth, the high sensitivity and low regeneration capacity of the surrounding brain tissue and the selective permeability of the blood-brain barrier determine the therapeutic difficulties.

A model is presented which explains the multitude of observed genetic variations as defects in redundant elements of the common cellular pathway of the two tumor suppressors p53 and pRB.

To find an answer for the lack of progress in the treatment of GBMs during the last thirty years more than 100 different treatment protocols for GBMs were reviewed. They included unusual fractionation schemes, brachytherapy, intraoperative irradiation, application of neutrons or BNCT, a plethora of chemotherapeutics, as well as novel gene and immunotherapy concepts. This has led to a new proposal with carbon-based ion beam therapy as central element. The multimodality regimen comprises surgery and adjuvant therapy, as well. However, in contrast to conventional treatments the algorithm is changed. The concept envisions an initial in vitro chemosensitivity assay and in case of lacking resistance a chemotherapy step with a BBB permeable drug. Tumor-conform ion beam therapy and a cytoreductive surgical step are to follow. By reducing the overall treatment time, the efficiency should further be increased.

The suggested treatment scheme is considered safe. It is expected to yield survival rates which match at least the best results obtained up to now with less interventions at a good quality of life.

# Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b> .....	<b>1</b>
<b>1 HIRNTUMOREN UND IHRE KLASSIFIZIERUNG</b> .....	<b>2</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIE	2
1.2 KLASSIFIKATIONSSYSTEME	3
<b>2 BIOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG DES GBM</b> .....	<b>8</b>
2.1 PATHOLOGIE	8
2.2 GENETIK	10
2.2.1 <i>GBM-assoziierte Gene und die Regulation des Zellzyklus</i> .....	13
2.3 METASTASIERUNG UND INVASIVITÄT	21
2.3.1 <i>Mechanismus der Invasion</i> .....	23
2.3.2 <i>Multizentrische GBMs</i> .....	26
<b>3 KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG DER GBMS</b> .....	<b>27</b>
3.1 KLINISCHE SYMPTOME	27
3.2 RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK DER GBMS	27
<b>4 THERAPIEVERFAHREN</b> .....	<b>32</b>
4.1 NEUROCHIRURGIE	32
4.2 STRAHLENTHERAPIE	33
4.2.1 <i>Unkonventionelle Fraktionierungsmuster</i> .....	35
4.2.2 <i>Strahlenchirurgie</i> .....	37
4.2.3 <i>Intraoperative Strahlentherapie (IORT)</i> .....	38
4.2.4 <i>Brachytherapie</i> .....	40
4.2.5 <i>Radiosensibilisierung</i> .....	44
4.2.6 <i>Photodynamische Therapie (PDT)</i> .....	48
4.2.7 <i>Hyperthermie</i> .....	49
4.2.8 <i>Schnelle Neutronen</i> .....	52
4.2.9 <i>Borneutroneneinfangtherapie (BNCT)</i> .....	53
4.2.10 <i>Ionenstrahlen</i> .....	55
4.2.11 <i>Pionen</i> .....	57
4.3 CHEMOTHERAPIE	58
4.3.1 <i>Nitrosoharnstoffe</i> .....	59
4.3.2 <i>Platinkomplexe</i> .....	62
4.3.3 <i>Podophyllotoxine</i> .....	63
4.3.4 <i>Vincaalkaloide</i> .....	64
4.3.5 <i>Taxane</i> .....	64
4.3.6 <i>Tetrazine</i> .....	65
4.3.7 <i>Cyclophosphamid</i> .....	66
4.3.8 <i>Sonstige</i> .....	66
4.3.9 <i>Polychemotherapie</i> .....	67
4.4 NEUE ANSÄTZE	68
4.4.1 <i>Angiogenesehemmung</i> .....	69
4.4.2 <i>Immunmodulatoren</i> .....	73
4.4.3 <i>Antikörpertherapie</i> .....	75
4.4.4 <i>Gentherapie</i> .....	77
<b>5 DISKUSSION</b> .....	<b>79</b>
5.1 SUCHE NACH PROGNOSTISCH GÜNSTIGEN FAKTOREN	79

5.1.1	<i>Patientenalter</i> .....	79
5.1.2	<i>Resektionsumfang</i> .....	80
5.1.3	<i>Tumorlokalisation</i> .....	83
5.1.4	<i>Zellbiologische und genetische Marker</i> .....	84
5.2	THERAPEUTISCHE HERAUSFORDERUNGEN	88
5.2.1	<i>Beschränkungen der Chemotherapie</i> .....	88
5.2.2	<i>Chancen einer Gentherapie</i> .....	92
5.2.3	<i>Nutzen und Grenzen der Strahlentherapie</i> .....	94
<b>6</b>	<b>VORSCHLAG EINES NEUEN THERAPIEPROTOKOLLS</b> .....	<b>99</b>
6.1	IONENSTRAHLTHERAPIE ALS ZENTRALES ELEMENT	100
6.2	REIHENFOLGE DER THERAPIEABSCHNITTE	103
<b>7</b>	<b>RISIKEN EINER PRIMÄRTUMOR-ORIENTIERTEN THERAPIE</b> .....	<b>106</b>
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>110</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>133</b>
<b>11</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>134</b>
<b>12</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>135</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AA, AAs	Anaplastische(s) Astrozytom(e)
BED	Biologische Effektivdosis
BNCT	Borneutroneneinfangtherapie
BTCG	Brain Tumor Cooperative Group
CDKN	Cyclin-dependent kinase, Cyclin-abhängige Kinase
CT	Computertomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GBM, GBMs	Glioblastom(e) multiforme
HAMA	Humane Antimaus-Antikörper
IORT	intraoperative Radiotherapie
x-JÜR	x-Jahres-Überlebensrate
KPI	Karnofsky-Performance-Index
LET	Linearer Energietransfer
LOH	Loss of heterozygosity, Heterozygotieverlust
MMPs	Matrixmetalloproteinasen
MRT	Magnetresonanztomographie
NCOG	Northern California Oncology Group
ODG, ODGs	Oligodendrogliom(e)
PET	Positronenemissionstomographie
PDGF(R)	Platelet derived growth factor (receptor)
pfu	Plaque forming unit, Plaque-bildende Einheit
RBE	Relative biological effectiveness, relative biologische Wirksamkeit
SPECT	Single photon emission computed tomography
TCS	Transcranial sonography, transkranieller Ultraschall
TDF	Time-dose-fractionation
TIMPs	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TNF	Tumornekrosefaktor
tPA	(tissue type) Gewebetyp-Plasminogenaktivator
uPA	Urokinasetyp-Plasminogenaktivator

## **Vorwort**

Trotz jahrzehntelanger Anstrengungen ganzer Scharen von Forschern und Klinikern weltweit sind Glioblastome (GBMs) noch immer unheilbare Tumoren. Die Fortschritte in der Behandlung sind allenfalls bescheiden zu nennen. Lag die mittlere Überlebensdauer vor 40 Jahren bei neun Monaten [1], so sind es heute nach Standardtherapie aus Operation und Strahlentherapie zirka zwölf [2-5]. Es scheint, dass sich GBMs allen bekannten Tumorthérapien widersetzen. In 19 von 20 Fällen kommen sie an derselben Stelle wieder, an der sie zuvor chirurgisch entfernt und eventuell aggressiv nachbehandelt wurden [6]. Praktisch kein GBM-Patient wird geheilt [7]. Interdisziplinäre und multizentrische Zusammenschlüsse wie die BTSG (Brain Tumor Study Group), RTOG (Radiotherapy Oncology Group) und ECOG (European Cooperative Group) führten aufwändige, vergleichende Studien durch; ohne nennenswerten Erfolg. Zu den zahlreich existierenden Therapieansätzen kommen ständig neue Varianten hinzu, ohne dass bislang der Versuch unternommen worden wäre, die Verfahren systematisch auf ihre Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Erst auf der Basis einer derartigen Analyse erscheint es sinnvoll, weitere experimentelle Ansätze zu wagen.

Ausgehend von der eigenen Kenntnis des Nutzens von Teilchentherapie und radioaktivem Targeting [8-11] wird in der vorliegenden Arbeit die gesamte Breite des Therapiefeldes für GBMs beleuchtet, um zu prüfen, ob einige Ansätze vielleicht doch einen Weg weisen, auf dem es sich lohnt nach Verbesserungen der bisher völlig unbefriedigenden Therapieergebnisse zu suchen. Ergänzend wird das Augenmerk auf Epidemiologie, Histopathologie, Tumorbilogie und -genetik des Tumors gerichtet, um Fragen nach der Existenz klinisch unterscheidbarer Untergruppen nachzugehen, mögliche Ursachen dafür zu finden, weshalb in ganz seltenen Fällen Patienten jahrelang mit dieser sonst tödlichen Krankheit leben oder eventuell sogar neue Therapieprinzipien zu entdecken.

# 1 Hirntumoren und ihre Klassifizierung

## 1.1 Epidemiologie

Die Häufigkeit primärer Hirntumoren in Europa und den USA wird je nach Quelle (z.B. [12-14]) mit etwa 5-8 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr angegeben. Das entspricht ungefähr 1-2% aller Krebserkrankungen. Betrachtet man die Daten einzelner Länder oder bestimmter ethnischer oder Altersgruppen genauer, so fällt auf, dass es erhebliche Abweichungen von den genannten Mittelwerten gibt. So war 1996 die Inzidenz der Hirntumoren in Griechenland und Schweden etwa um die Hälfte höher als in Deutschland. Verglichen mit den Niederlanden und Frankreich war die altersbereinigte Rate bei Männern sogar doppelt und bei Frauen fast dreimal so hoch. Die bundesrepublikanischen Daten liegen leicht über dem europäischen Durchschnitt [13]. Während viele Länder in den vergangenen drei Jahrzehnten einen deutlichen Anstieg an Hirntumoren vermeldeten, hat Schweden seine hohe Inzidenz von über 12 pro 100 000 schon seit den 1970er Jahren [14-16].

Shugg et al. [17] untersuchten die Häufigkeit von Hirntumoren in Australien von 1978-1992. In diesem Zeitraum beobachteten sie einen Anstieg der GBM-Neuerkrankungen bei den über 75-jährigen Männern von  $3/10^5$  auf  $8/10^5$  und von  $1/10^5$  auf  $3.4/10^5$  bei den Frauen gleichen Alters. Ähnliche Daten gibt es auch aus den USA, allerdings nur bei weißen Amerikanern [18]. Soweit bekannt treten bei Farbigen und Asiaten Hirntumoren seltener auf [16, 19]. Altersbereinigte Häufigkeiten in Georgia ergaben ein Verhältnis von 2.3:1 zwischen Weiß und Schwarz [20]. Eine Studie über die Häufigkeit von Hirntumoren bei verschiedenen ethnischen Gruppen in San Francisco kam zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Japanischstämmigen und Farbigen lag die Erkrankungsrate nur etwa halb so hoch wie bei Weißen gleichen Alters. Gegenüber in Japan lebenden Japanern war die der Japanischstämmigen in den USA allerdings verdoppelt [17].

Eine der wenigen Arbeiten, in der nicht nur die Summe der Hirntumoren, sondern auch einzelne Tumorarten verglichen werden, stammt aus Südafrika [16]. Dort fand man nicht nur eine um fast eine Größenordnung geringere Inzidenz bei farbigen Afrikanern. Die bei Weißen mit Abstand häufigste Tumorgruppe der Gliome kam bei Farbigen nur auf Platz zwei. Meningeome waren mit 3-4 pro Million farbiger Einwohner am häufigsten. Auch bei Mexikanern scheinen Gliome seltener zu sein als beim weißen Durchschnitt. Sie machen etwa ein Drittel und GBMs nur 9% aller ZNS-Tumoren aus [21].

Hirntumoren gehören zu den Krebserkrankungen, die auch Kinder betreffen. Nach den Leukämien stehen sie mit 20-25% oder 2.5 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder und Jahr an zweiter Stelle der Neoplasien im Kindesalter. Unter den soliden Tumoren sind sie die häufigsten [12, 22]. Anders als bei Erwachsenen spielen maligne Gliome und vor allem GBMs (2.5%) keine große Rolle. Es überwiegen die therapeutisch leichter fassbaren Medulloblastome und Ependymome [23].

Wegen ihrer hohen Mortalitätsrate erscheint die Suche nach potentiellen Risikofaktoren für ZNS-Tumoren neben der Erprobung immer komplexerer Therapien eine sinnvolle Maßnahme. In den meisten Fällen ist die Ursache jedoch unbekannt. Nur wenige Tumoren gelten als angeboren oder vererbt [24]. Die in vielen Ländern beobachtete Zunahme an Hirntumoren in den vergangenen Jahrzehnten kann nur teilweise mit verbesserter Diagnostik erklärt werden. Tatsächlich zeigt sich ein ungebrochener Trend, der schon vor der Einführung der Computertomographie eingesetzt hat und seither anhält [18]. Da die Zunahme vor allem auf einen Anstieg an Gliomen und GBMs bei älteren Menschen zurückgeht, wurde vermutet, dass die betroffenen Personen in der Zeit, als die Umwelt- und Arbeitsschutzaufgaben noch geringer waren, mehr Karzinogenen ausgesetzt waren [18]. Pflanzenschutzmittel, Blei und andere Schwermetalle, Nitrosamine, Vinylchlorid, elektromagnetische Strahlung und onkogene Viren (JCV) standen im Verdacht, Hirntumoren auszulösen [14, 25-27]. Auch Ernährungsfaktoren und berufliche Exposition werden im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirntumoren immer wieder genannt. Eine unter dem Stichwort "Elektrosmog" ins Gespräch gebrachte Risikoerhöhung durch eine Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern kann bisher nicht sicher ausgeschlossen werden [28-31]. Ein erhöhtes Risiko für Hirntumoren glaubt man bei Bauern, Zahnärzten, Feuerwehrleuten sowie Arbeitern in der Kunststoff-, Gummi- und Schwerindustrie zu beobachten [32]. Ein kausaler Zusammenhang mit bestimmten Mutagenen scheint bisher jedoch nur für Vinylchlorid gesichert [33].

## **1.2 Klassifikationssysteme**

Es gibt eine Reihe von Klassifikationssystemen für Hirntumoren, z.B. eine Einordnung nach der Lokalisation des Tumors [34, 35], dem Alter der betroffenen Patienten [36] oder der Histologie [37-42]. Für jedes Ordnungsprinzip gibt es gute Gründe. So lassen sich aus der Lage des Tumors nicht nur Rückschlüsse auf die Operabilität ziehen, sondern in erster Näherung auch die in Frage kommenden Tumorarten einschränken. Meningeome entstehen z.B. eher im Bereich des Knochens und der Meningen, Medulloblastome häufiger im Kleinhirn. Ähnliche Beziehungen lassen sich auch für die Einteilung nach dem Patientenalter herstellen. Während primäre intrakranielle Tumoren bei Erwachsenen überwiegend mittel- bis hochgradige Gliome (50-90%) sind, lautet die Reihung bei Kindern nieder- bis mittelgradige Gliome (50-60%), Medulloblastome (10-20%) und Ependymome (5-10%) [43].

Die Nagelprobe für jedes Klassifikationssystem ist, ob es Aussagen zum Wachstumsverhalten eines Tumors erlaubt, d.h. ob es eine Gradierung der Tumoreinheiten ermöglicht, aus der sich Prognosen für eine Therapie oder die Überlebenschancen des Patienten ableiten lassen. Dies erfüllen die biologisch-anatomisch orientierten Ordnungsprinzipien im Einzelfall besser, wenn auch mit viel höherem Aufwand, als die eher pragmatisch begründeten lage- oder altersabhängigen Systeme.

Ein erster Versuch einer systematischen, histologischen Klassifikation von Gliomen - auf diese Tumorfamilie soll sich die Beschreibung im weiteren beschränken - stammt von Bailey und Cushing aus den 1920er Jahren [40]. Sie prägten auch den Ausdruck Glioblastoma multiforme für die bösartigste Form dieser Tumoren. Es folgten um 1950 die Klassifizierungssysteme von Kernohan [39] und Ringertz [38], die auch heute noch ihre Anhänger haben (z.B. [44, 45]). Der Nachteil jedes neu eingeführten Ordnungsprinzips ist, dass dadurch die Vergleichbarkeit mit früheren Studien eingeschränkt wird. Es muss also überzeugende Vorteile bieten, um dieses Manko auszugleichen.

Am häufigsten werden heute das Klassifikationssystem der WHO [37] und das sogenannte St. Anne/Mayo-System [42] verwendet. Beide Systeme basieren auf histogenetischen Überlegungen, d.h. Tumoren werden demjenigen Zelltyp zugeordnet, mit dem sie wesentliche Merkmale teilen und von dem sie sich daher mit großer Wahrscheinlichkeit herleiten [46]. Leider ist eine solche Zuordnung nicht immer zuverlässig möglich, weil manche Tumoren aus weitgehend undifferenzierten Zellen bestehen oder gleichzeitig Merkmale verschiedener Zelltypen zeigen. Gliome, die nur von Astrozyten, Oligodendrozyten oder Ependymzellen abstammen sollen [47], machen da keine Ausnahme. Sie bieten ein weites Spektrum histopathologischer Eigenarten, die nicht immer klar gegeneinander abzugrenzenden Tumorvarianten zuzuordnen sind. 1993 wurde die derzeit gültige WHO-Klassifikation verabschiedet (Tab. 1). Fortschritte bei Immunhistochemie und Molekularbiologie hatten es notwendig erscheinen lassen, die erste Fassung von 1979 [41] zu revidieren.

Innerhalb der Gruppe der astrozytischen Tumoren gibt es zwei wesentliche Neuerungen. Die eine betrifft das GBM, das ursprünglich als embryonaler Tumor des ZNS geführt wurde; die zweite das pleomorphe Xanthoastrozytom, ein hauptsächlich bei Kindern und jungen Erwachsenen auftretender Tumor [48, 49], der heute den Histiozytomen zugeordnet wird. Der regelmäßige Nachweis des astrozytären Markerproteins GFAP (glial fibrillary acidic protein) bei beiden Tumorentitäten führte dazu, dass sie jetzt zur Gruppe der astrozytären Gliome gezählt werden.

Innerhalb der vier Tumorfamilien, aus denen sich nach heutigem Verständnis die Gruppe der Gliome zusammensetzt, stellen die astrozytischen Tumoren das Gros. Sie entstehen hauptsächlich aus neoplastischen Astrozyten. Wenn nicht weiter spezifiziert, handelt es sich um diffus infiltrierende Astrozytome, die die Tendenz haben, weiter zu entarten, anaplastische Züge anzunehmen - vor allem der gemistozytäre Typ - oder sekundär Glioblastome zu bilden. Das pilozytische Astrozytom, der häufigste Hirntumor bei Kindern, bleibt dagegen umschrieben und wächst langsam ohne weitere Dedifferenzierungstendenz meist in der Mittellinie des Gehirns [36]. Das sehr viel seltenere pleomorphe Xanthoastrozytom wurde erstmals 1979 beschrieben [49]. Seinem Namen entsprechend, zeigt es eine ausgeprägte Kern- und Zellvielfalt, weshalb es

gelegentlich als Gliosarkom oder GBM fehlgedeutet wird. Ganz im Gegensatz zu diesen malignen Tumoren ist eine Entartung des Xanthoastrozytoms aber selten.

ODGs kommen überwiegend bei jungen Erwachsenen vor. Wie niedriggradige Astrozytome wachsen sie diffus infiltrierend und zeigen eine Tendenz, progressiv zu entarten. Ependymale Tumoren entwickeln sich aus den (sub)ependymalen Zellen, die die Ventrikel und den Zentralkanal des Rückenmarks auskleiden und aus ependymalen Clustern des Filum terminale im Rückenmark. Langsam wachsend und gut abgegrenzt von benachbarten Strukturen, fallen sie meist erst durch erhöhten Hirndruck auf, wenn sie den Liquorkanal ausgefüllt haben [47].

<b>Tumorfamilie</b>	<b>Tumorentität</b>	<b>Tumorvariante</b>	<b>Tumorgrad</b>
Astrozytische Gliome	pilozytisches Astrozytom		I
	differenzierte Astrozytome	fibrillär gemistozytär	II II
	anaplastische Astrozytome (AAs)		III
	Glioblastom (GBM)	Riesenzellen Gliosarkom	IV
	pleomorphes Xanthoastrozytom		I-III
Oligodendrogliome (ODG)	isomorphes ODG		II
	anaplastisches ODG		III
Ependymale Tumoren	myxopapilläres Ependymom		I
	Ependymom	zellulär papillär klarzellig	II
	anaplastisches Ependymom		III
Mischgliome	Oligoastrozytome		II
	anaplastisches Oligoastrozytom		III

Tab. 1: Klassifikation der Gliome nach WHO (modif. nach [46]).

Neben diesen reinen Formen findet man häufig Gliome, die morphologisch so stark variieren, dass man sie als gemischt bezeichnet. Zum Beispiel lassen sich bei Oligoastrozytomen, den häufigsten gemischten Gliomen, räumlich getrennte Anteile oligodendro- und astrozytischer Zellen unterscheiden. In Oligoependymomen findet man entsprechend Oligodendrozyten und Ependymzellen. Offensichtlich sind die Glia-Vorläuferzellen sehr wandlungsfähig und in der Lage, zu phänotypisch unterschiedlichen Zellen zu transformieren.

WHO Gradierung	WHO Bezeichnung	Histo-pathologie	St.Anne/ Mayo	Histo-pathologie
I	pilozytisches Astrozytom	Diff. hoch A möglich D gering, M gering, E möglich, N fehlt	pilozytisches Astrozytom	bipolare Piloizellen
II	differenziertes Astrozytom	Diff. mäßig A gering D gering M gering E fehlt N fehlt	Astrozytom 1	0 Punkte
			Astrozytom 2	1 Punkt
III	anaplastische Astrozytom (AA)	Diff. variabel A verstärkt D erhöht, M erhöht E gering N fehlt	Astrozytom 3	2 Punkte
IV	GBM	Diff. gering A ausgeprägt D erhöht M stark erhöht E ausgeprägt N vorhanden	Astrozytom 4	≥ 3 Punkte

Tab. 2: Vergleich zwischen WHO- und St. Anne/Mayo-Klassifikationssystem der Astrozytome. Diff: Differenzierungsgrad, A: Zellatypie, M: Mitoserate, D: Zelldichte, E: Endothelproliferation, N: Nekrose

Die WHO-Klassifikation ist das Ergebnis eines Kompromisses; der gemeinsame Nenner vieler, teilweise widersprüchlicher Meinungen und Ansichten. Während im WHO-System alle ZNS-Tumoren klassifiziert wurden, gilt das St. Anne/ Mayo-System nur für Astrozytome, genau genommen sogar nur für diffus invasive Astrozytome bei Erwachsenen [42]. Dass letzteres trotzdem eine weite Verbreitung gefunden hat, liegt daran, dass es eine hohe Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern ermöglicht [46, 50]. Es ordnet nicht nur bestimmte mikroskopisch unterscheidbare Tumoren, sondern liefert auch wertvolle Hinweise über die biologische Wertigkeit der einzelnen Tumorentitäten. Im einzelnen handelt es sich beim St. Anne/Mayo-System um die vier Kriterien Kernatypie, Mitoserate, Endothelproliferation und Nekrose, die nach dem Prinzip "vorhanden/nicht vorhanden" beurteilt werden (s. Tab. 2). Je nachdem, ob keines der Merkmale, eines, zwei oder mindestens drei vorhanden sind, wird ein Tumor als Grad 1, 2, 3 oder 4 eingeordnet.

Das vierstufige Gradierungssystem der WHO berücksichtigt zusätzlich zu den vier St. Anne/Mayo-Kriterien Merkmale der zellulären Differenzierung und die Dichte der Tumorzellen. WHO-Grad I ist definiert als ein prognostisch günstiger, hochdifferenzierter, langsam wachsender Tumor geringer Tumorzelldichte. Hierzu wird das pilozytische Astrozytom gerechnet. Als Grad II werden Astrozytome bezeichnet, wenn sie immer noch gut differenziert erscheinen, aber vermehrt Kernatypien aufweisen. Grad III entspricht einer verstärkten Mitose-

rate und/oder erhöhten Zelldichte und Grad IV zeigt schließlich ausgeprägte Endothelproliferation und immer Nekrose [36].

Das WHO-System verzichtet auf eine strenge Punkteverteilung und scheint daher weniger objektivierbar. In der Praxis gilt es jedoch als gut reproduzierbar und hat eine weite Verbreitung gefunden. Ein Hauptunterschied zwischen dem WHO- und St. Anne/Mayo-System besteht in der Definition des niedrigsten Malignitätsgrades. Grad-1-Astrozytome nach St. Anne/Mayo sind fast unbekannt, denn Tumoren, die keines der vier St. Anne/Mayo-Merkmale zeigen, gibt es so gut wie nicht. Pilozytische Astrozytome, die trotz ihrer relativ niedrigen Malignität häufig das eine oder andere Kriterium erfüllen (z.B. Kernatypie, Endothelproliferation), werden nach der St. Anne/Mayo-Klassifikation als separate Gruppe geführt, nach WHO jedoch als Grad I bezeichnet (s. Tab. 2).

Kritiker des WHO-Systems sehen vor allem die Berücksichtigung von Endothelproliferation und Nekrose als Merkmale für Grad IV-Tumoren überbewertet. Wie schon erwähnt, können die sonst relativ langsam wachsenden pilozytischen Astrozytome pathologische Endothelproliferation zeigen, ohne dass man daraus eine ungünstigere Prognose ableiten dürfte. Was die Nekrose betrifft, muss stets sichergestellt sein, dass es sich um keine iatrogen induzierte Nekrose handelt, z. B. nach Operation, Radio- oder Chemotherapie. Von erheblicher neuro-onkologischer Relevanz ist auch die unter Umständen schwierige Unterscheidung zwischen nekrotischem Oligodendrogliom und GBM, weil ersteres eine deutlich bessere Prognose aufweist [46, 51, 52].

## **2 Biologische Charakterisierung des GBM**

### **2.1 Pathologie**

Wie der Name schon andeutet, handelt es sich beim GBM um einen Tumor mit vielen Gesichtern. GBMs treten in beiden Geschlechtern auf, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind [53, 54]. Es ist überwiegend ein Tumor des fortgeschrittenen Alters mit einem Häufigkeitsmaximum bei den 45-60-jährigen [47]. GBMs bevorzugen die frontale Hirnhemisphäre, gefolgt von temporaler und parietaler Lage. Nur etwa 5% treten im Occipitallappen auf [55, 44, 32]. Infratentoriell findet man das GBM nur sporadisch. Weltweit wurden nur wenige Dutzend GBMs im Kleinhirn beschrieben. Einige davon wurden mit z. T. Jahrzehnte zuvor radiotherapierten Malignomen in Verbindung gebracht [56, 57]. Eine besondere Stellung nehmen GBMs des Hirnstamms ein: Sie gelten als aggressive Tumoren vor allem des Kleinkindalters mit besonders kurzer Überlebenszeit [53]. Von manchen Autoren werden sie separat als maligne Hirnstammgliome geführt, was die Statistik und Prognose der GBMs in der Altersgruppe der ganz jungen Patienten positiv verändert [23].

Makroskopisch zeigt das GBM Bezirke mit und ohne Nekrose oder Hämorrhagie (Abb. 1). Zysten und Verkalkungen können auftreten, die von manchen Autoren als prognostisch günstiges Kriterium gewertet werden [1].

Typisch ist eine rasche Ausbreitung entlang myelinierter Pfade. Häufige Infiltrationen betreffen die Capsula interna, die Fornix, die vordere Kommissur und die Sehbahn [47]. Eine Besonderheit ist die Überschreitung der Mittellinie durch Infiltration des Balkens (Corpus callosum). Die resultierenden Tumoren werden wegen ihrer Symmetrie Schmetterlingsgliome genannt. Sie machen weniger als 10% aller GBMs aus.

Mikroskopisch bieten GBMs im allgemeinen ein irreguläres Leopardfellmuster, in dem sich Mikrovaskularisation, Pseudopalisaden und pleomorphe Kerne abwechseln (Abb. 2). Das zytologische Bild ist hoch variabel. Vielzellige Riesenzellen mit viel eosinophilem Zytoplasma kommen vor, aber auch kleine Zellen mit einem hohen Kern-Zytoplasma-Verhältnis. Die Zahl der mitotisch aktiven Zellen ist erhöht und kann bis zu 25% betragen [59].

Das wesentliche, aber nicht ganz unumstrittene Merkmal für die histologische Diagnose "GBM" ist die Nekrose [60, 61, 52]. Sie kann den größten Teil der Tumormasse ausmachen und ist ein Zeichen für die ungenügende Blutversorgung des rasch wachsenden Zellverbands. Eng mit dem Befund Nekrose ist jedoch auch das Auftreten neuer Blutgefäße verknüpft, wodurch der Tumor offenbar versucht, der Unterversorgung zu begegnen. So einfach beide Merkmale zu erkennen sind, so schwierig ist es manchmal die vitalen Tumorzellen zu identifizieren und zweifelsfrei als GBM-artig einzuordnen. Das ist aber essentiell, weil Nekrose an sich noch kein Hinweis auf hohe Malignität ist.

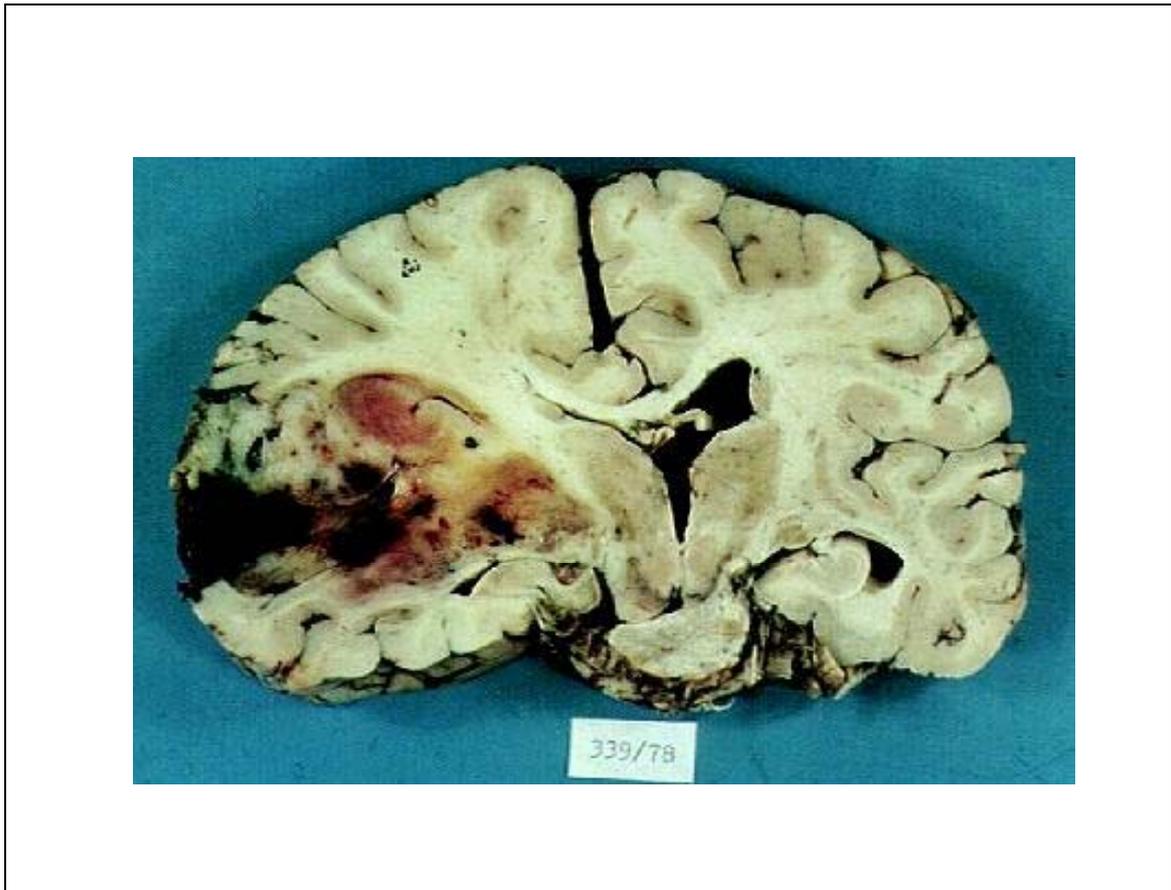


ABB. 1: FRONTALSCHNITT MIT TEMPORALEM GBM. MAKROSKOPISCHER ASPEKT (Quelle [58]).

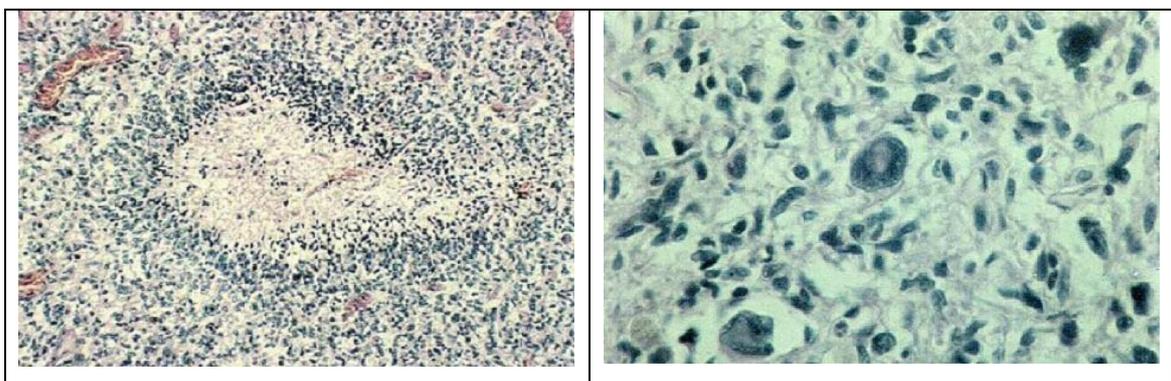


ABB. 2: MIKROSKOPISCHES BILD EINES GBM. ÜBERSICHT UND DETAILVERGRÖßERUNG. (Quelle [58]).

Von welchem Zelltyp sich GBMs ableiten, gilt noch nicht als eindeutig geklärt [50]. Die Präsenz von GFAP (glial fibrillary acidic protein), einem in der Neuropathologie häufig benutzten Markerprotein (fibrilläres Zytoplasmprotein), deutet nur darauf hin, dass es sich beim GBM um ein Gliom handelt. Für eine weitere zweifelsfreie Zuordnung zu einer der drei Vorläuferzellarten fehlen geeignete diagnostische Mittel [62].

Die naheliegende Vermutung, dass Tumoren mit höherer Teilungsrate auch aggressiver sind, bewog zahlreiche Forschergruppen nach einem Zusammenhang zwischen Proliferationsindex und klinischer Prognose zu suchen. Unter den vielen Methoden, die dafür entwickelt wurden, sind die Messung des Einbaus von Bromdesoxyuridin (BUdR) in DNA und der Nachweis des Kern-Antigens Ki-67 die häufigsten. Die Erwartungen wurden enttäuscht. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren durchweg widersprüchlich [63-67]. Inzwischen lässt sich über die Aussagekraft soviel sagen, dass es im statistischen Mittel durchaus eine gute Korrelation zwischen der Anzahl proliferierender Zellen, der histopathologischen Wertigkeit und der klinischen Prognose gibt. Allerdings sind die individuellen Schwankungen zu groß, als dass sich für einzelne Patienten belastbare Aussagen ableiten ließen. Wahrscheinlich sind die Schwankungen darauf zurückzuführen, dass das Netto-Tumorwachstum nicht nur von der Teilungsrate abhängt, sondern auch von der Zellzyklusdauer, der Vaskularisation oder dem Ausmaß des Tumorzellverlusts.

## **2.2 Genetik**

Um 1940 stellte der deutsche Pathologe Hans-Joachim Scherer die Behauptung auf, dass es primäre und sekundäre Formen des GBM gäbe, die mit unterschiedlich langen Überlebenszeiten korrelierten [68]. Seine Hypothese stützte sich allein auf morphologische Beobachtungen seines mikroskopfernen Auges. Heute sind ähnliche Vorstellungen fester Bestandteil aktueller genetischer Modelle über die Entstehung dieser Tumorgattung. Scherer war auch einer der ersten, die erkannten, dass Histologie und Zytologie allein nicht ausreichten, um die Biologie der GBMs zu beschreiben. Trotz enormer methodischer Fortschritte und einer Vielzahl neuer molekularer Erkenntnisse, haben wir von der biologischen Abfolge der Schritte, die zur Entstehung von GBMs führen - wie auch bei anderen Tumoren - noch immer nur ein rudimentäres Bild.

Die Genetik der GBMs ist insgesamt komplex mit einer Reihe von Punktmutationen, Deletionen und Amplifikationen, die zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen. Was danach passiert, d.h. welche funktionellen Auswirkungen die einzelnen genetischen Veränderungen haben, ist umstritten. Veränderungen wurden an praktisch allen Chromosomen inklusive der Geschlechtschromosomen beobachtet [69-71]. Oft handelt es sich jedoch um Einzelbefunde, die sich in größeren Tumorreihen nicht erhärten ließen.

Von Deimling et al. [72-74] untersuchten einige hundert GBMs chromosomal und genetisch. Dabei fanden sie überzufällig häufig eine Reihe von Auffälligkeiten, die sie veranlassten, wie Scherer, zwei Grundtypen von GBMs zu postulieren, in die sich etwa zwei Drittel der von ihnen untersuchten Tumoren einordnen ließen. In Typ I-Tumoren fehlten häufig Abschnitte von Chromosom 10. Daneben fanden sich Mutationen der Chromosomen 9 oder 12. Das wesent-

liche Kennzeichen schien jedoch eine starke Vermehrung des Gens für den Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGFR) auf Chromosom 7 zu sein. Auch bei Typ-II-Tumoren fehlten Chromosom 10 oder Abschnitte davon. Gleichzeitig waren Teile des distalen kurzen Arms von Chromosom 17 (17p) deletiert. Weitere Veränderungen betrafen die Chromosomenabschnitte 9p, 13q oder 19q.

Bei den Veränderungen im Bereich 17p handelt es sich hauptsächlich um Punktmutationen in konservativen Abschnitten des Tumorsuppressorgens TP53 mit oder ohne Deletion der entsprechenden Region auf dem zweiten Allel (zwecks Übersicht s. z.B. [47, 75, 76]). Da sich entsprechende Veränderungen bei Gliomen aller Wertigkeiten finden, liegt es nahe, die TP53-Mutationen im Zusammenhang mit der Initiation der Gliomentstehung oder auch mit frühen Schritten der Progression zu höhergradigen Tumoren zu sehen. Der Verlust von Chromosom 10 und die Amplifikation des EGFR-Gens in Form von extrachromosomalen *Double Minutes* finden sich dagegen viel häufiger bei GBMs als bei anaplastischen und vor allem niedriggradigen Astrozytomen [47, 72, 77, 78]. Beide Ereignisse werden daher eher im Zusammenhang mit einer glioblastischen Dedifferenzierung gesehen [73, 79, 80].

EGFR-Amplifikation und TP53-Mutation werden als Alternativwege angesehen, die beide zum GBM führen. Erstere steht dabei für den direkten Pfad, d.h. Typ I-GBMs werden als primäre Tumoren angesehen, die de novo entstehen. Die durch TP53-Mutationen charakterisierten Typ II-GBMs könnten dagegen sekundär aus niedriggradigen Astrozytomen hervorgegangen sein. Dieses grobe Modell wird inzwischen durch viele unabhängige Beobachtungen grundsätzlich gestützt (z.B. [71, 76, 77, 81-88]).

Die im Verlauf der vorliegenden Arbeit durchgeführte genaue Analyse der GBM-Literatur führte zu Erkenntnissen, die es nahelegen, zwei weitere genetische Untergruppen zu postulieren (s. Abb. 3). In der einen scheint weder Chromosom 10 noch 17p verloren gegangen zu sein. Stattdessen findet man als Hauptmerkmal eine Häufung von vermutlich unverändertem p53-Protein (WT-p53). Alternativ könnte es sich um überexprimiertes p53 handeln, das zumindest in den gut konservierten Exons 5-8, in denen sich sonst die Genmutationen finden, nicht verändert ist [32, 72, 87-92]. Normalerweise ist die Halbwertszeit von p53 mit 20-30 min zu kurz als dass es immunhistochemisch nachgewiesen werden könnte. Möglich ist jedoch, dass es als Folge übermäßiger DNA-Schädigung oder durch Aktivierung stabilisierender Faktoren (z.B. Stress-induzierte Proteine) vermehrt anfallen kann. Zusätzlich scheinen solche GBMs vermehrt Proteine zu exprimieren, die als Gegenspieler des Tumorsuppressors p53 gelten [91, 93, 94]. Dazu gehören bcl-2 auf Chromosom 18q21 und mdm-2, sas und CDK4, die gemeinsam auf dem langen Arm von Chromosom 12 ein Amplikon bilden [95]. Da die Akkumulation von p53 zusammen mit einer verstärkten Produktion der antiapoptotischen Proteine mdm-2 [96] bzw. bcl-2 [97] vereinzelt auch in niedriggradigen Astrozytomen beschrieben wurde [98], könnte es sich bei dieser dritten genetischen Variante wie bei Typ II um ein sekundäres GBM handeln.

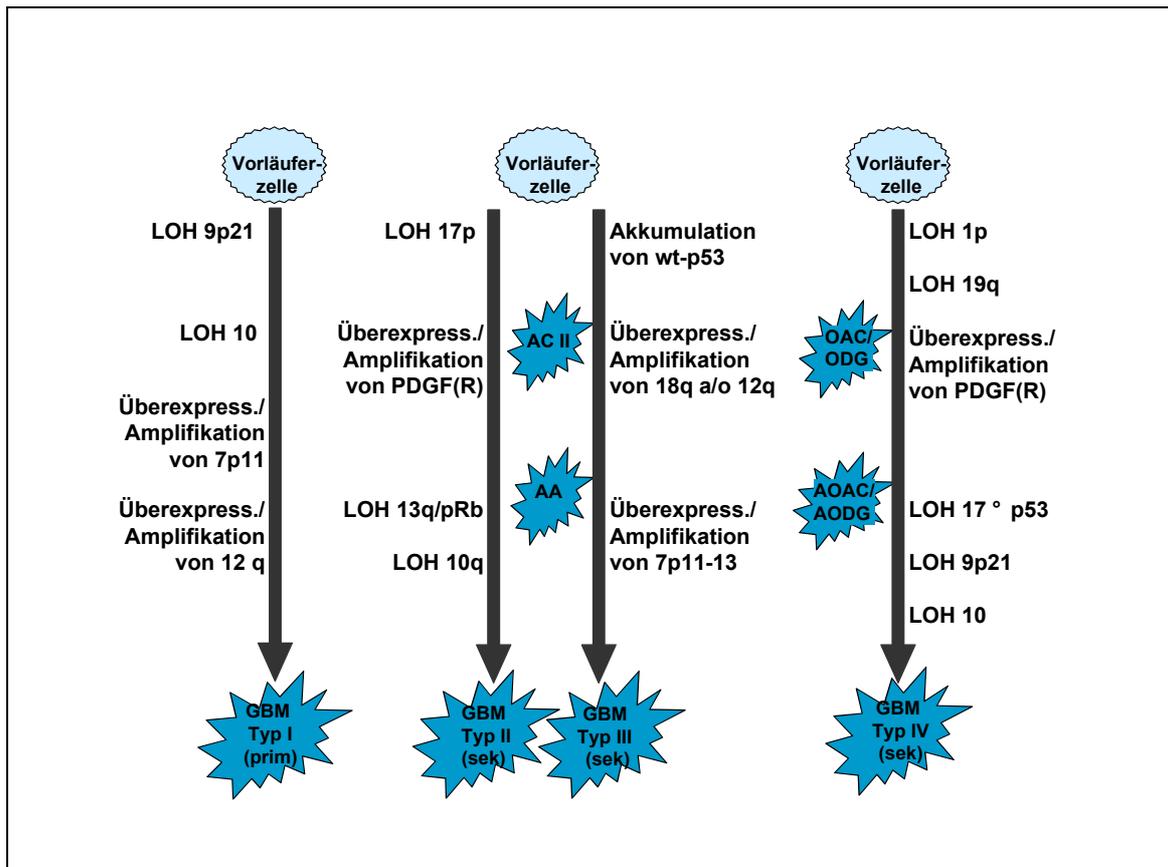


ABB. 3: GENETISCHES MODELL DER GBM-ENTSTEHUNG.

Eine detaillierte Beschreibung findet sich im Text (modif. nach [73, 81, 89, 99]).

Der vierte Subtyp zeigt neben dem häufigen Verlust eines Allels von Chromosom 10 Defekte an 1p und 19q. Vor allem die Veränderungen an 1p und 19q verdienen besondere Aufmerksamkeit. Sie scheinen gliomspezifisch zu sein [73, 100]. Bei anderen humanen Tumorarten werden sie, wenn überhaupt, nur selten beobachtet. Innerhalb der Gliomgruppe findet man sie besonders häufig bei Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen [74, 100-103]. Dies sind beides langsam wachsende Tumoren, die in ihrem Wachstumsverhalten eher niedriggradigen Gliomen entsprechen. Gelegentlich hat man aber aggressiv wachsende Varianten beobachtet [104], deren klinischer Verlauf eher dem maligner Gliome gleicht. Man könnte sich vorstellen, dass aus gemischten Gliomen oder anaplastischen Oligodendrogliomen bzw. Oligoastrozytomen durch zusätzliche genetische Veränderungen, wie z.B. den Verlust von Chromosom 10, eine Entartung in Richtung GBM erfolgen kann. Es würde sich damit, wie im Fall der Typ II- und III-GBMs, um sekundäre Neoplasien handeln. Nicht auszuschließen ist, dass einige GBMs vom Typ II, bei denen man, wie oben erwähnt, 19q-Veränderungen beobachtet hat [73], eher dem Typ IV zuzuordnen sind. Unterstützt wird die Vorstellung vom entarteten Oligodendrogliom durch die Eigenschaften einer aus einem menschlichen GBM isolierten Zellpopulation. Der als O-2A/Gb1 bezeichnete Zellklon verhält sich *in vitro* wie ein gemeinsamer Vorläufer von Oligodendrozyten und Astrozyten vom Typ 2. Aus ihm lassen sich ausdifferenzierte Oligodendro-

zyten und Typ-2-Astrozyten gewinnen und durch geeignete Stimuli auch immortalisierte Tumorzellen. Zwar wird die entwicklungsbiologische Relevanz von Typ-2-Astrozyten von einigen Autoren angezweifelt [105-107]. Die zahlreichen von Noble et al. [108, 109] präsentierten Ergebnisse sprechen jedoch gegen ein schlichtes Kulturartefakt.

Unkenntnis herrscht nicht nur über die Vorläuferzelle der Gliome. Unklar ist auch die Frage, inwieweit das Tumormodell, das hauptsächlich auf Untersuchungen von GBMs erwachsener weißer Patienten zurückgeht, auch auf GBMs bei Kindern oder Menschen anderer Rassen anwendbar ist. Was die Rassenabhängigkeit angeht, so fehlen systematische Arbeiten. Eine kürzlich erschienene japanische Publikation beschreibt Unterschiede in der Mutationshäufigkeit des Gens für Protein p16. Mochizuki et al. [110] untersuchten den Status des auf Chromosom 9 gelegenen Gens in einer kleinen Serie von 35 GBMs. Sie fanden es nur in 6 Tumoren mutiert. Statistisch hätte man eine ca. 2-4 mal so hohe Zahl erwartet (z.B. [47, 87, 111-114]). Ob es sich hier um echte Unterschiede handelt, können nur umfangreichere Untersuchungen zeigen.

Die Genetik pädiatrischer GBMs ergibt bisher ebenfalls kein konsistentes Bild. Hirnstamm-GBMs zeigen ähnliche Veränderungen wie Typ-II-GBMs [79, 115, 116]. Ansonsten sieht man die für adulte GBMs typischen Mutationen von TP53, die Deletion von Chromosom 10 oder die Amplifikation von EGFR nur äußerst selten [88, 117-119]. Anderslautende Darstellungen von Biegel [81] beruhen zumindest teilweise auf fehlerhaft wiedergegebenen Quellen (z.B. [118-120]).

Pollack et al. [92] wiesen in 18 von 29 pädiatrischen AAs und GBMs überexprimiertes WT-p53 nach, ein Hinweis, dass GBMs vom Typ III eventuell auch bei Kindern vorkommen könnten. Insgesamt ist nicht auszuschließen, dass es bei Kindern zumindest teilweise alternative Entstehungswege für das GBM gibt. Es würde zu ihrer etwas anderen Histopathologie und regionalen Verteilung passen [88, 118].

### **2.2.1 GBM-assozierte Gene und die Regulation des Zellzyklus**

Obwohl bei GBMs eine Vielzahl chromosomaler Abschnitte verändert sein kann, betreffen die Modifikationen nicht gänzlich unabhängige Genfunktionen. Zumindest ein Teil der Mutationen betrifft Proteine, die den Zellzyklus gemeinsam steuern. Tab. 3 listet einige bekannte Gene auf, die in den häufig modifizierten Chromosomenabschnitten liegen und die deshalb mit der Entstehung von GBMs in Verbindung gebracht werden.

Das Tumorsuppressorgen TP53 auf Chromosom 17p13.1 ist ein zentrales Element in der Steuerung des Zellzyklus (zwecks Übersicht s. z.B. [121]). Es kodiert das 53 kd schwere Kernphosphoprotein p53, das in der normalen Zelle eine Vielzahl von Aufgaben (z. B. Reaktion auf DNA-Schädigung, Angiogenese, Apoptose) erfüllt. Eine der vielfältigen Funktionen betrifft die

Regulation des für Wachstum und Vermehrung wichtigen Übergangs von der Postmitosephase G1 zur DNA-Synthesephase S. Mutationen des Gens TP53 lassen sich in rund der Hälfte der

Gen/Genprodukt	Synonyme Bezeichnung	Chromosom	Funktion
CDKN2C/p18	INK4C	1p32	TUS, Cyclin-Inhibitor
PDGFR-A	PDGFR- $\alpha$ /CD140a	4q11-12	Proto-Onkogen Wachstumsfaktorrezeptor
BFGF/bFGF	FGF-2/HBGF-2	4q25-27	Proto-Onkogen Angiogenesefaktor
VEGF- $\alpha$	VEGFA	6p12?	Angiogenesefaktor
EGFR	erbB1/ HER1/S7	7p11-12	Proto-Onkogen Wachstumsfaktorrezeptor Tyrosinkinase
PDGF-A		7p22	Mitogen, Wachstumsfaktor
FGFR-1/flg	BFGFR/CEK-1/FLT-2/H2/H3/ H5/N-SAM	8p11	Wachstumsfaktorrezeptor Tyrosinkinase
CTSB/Cathepsin B		8p22	Invasionsfaktor
CDKN2/p14	INK4/ARF/CMM2/MLM/MTS1/p19	9p21	TUS, Cyclin-Inhibitor
CDKN2B/p15	INK4B/MTS2	9p21	TUS, Cyclin-Inhibitor
CDKN2A/p16	INK4A /CDK4I/MTS1	9p21	TUS, Cyclin-Inhibitor
PTEN	MMAC1/TEP1	10q23.3	TUS, duale (Tyr-Ser/Thr-) Protein-Phosphatase
LGI-1	IB1099	10q24	TUS
DMBT-1		10q26.1	TUS Teil der SRCR-Familie
GLI-1/gli-1		12q13.3-14.1	Proto-Onkogen Zinkfinger-Protein
MDM-2/mdm-2	HDM-2	12q14.3-15	Proto-Onkogen p53 Bindungsprotein Ubiquitinligase
SAS/sas		12q13-14	Proto-Onkogen Transmembranprotein
CDK4	PSK-J3	12q13	Proto-Onkogen Cyclin-abh. Kinase
RB1/ pRB	Rb/pRb	13q14.2	TUS, Transkriptionsfaktor
TP53/ p53		17p13.1	TUS, Transkriptionsfaktor ProliferationsSuppressor
BCL-2/bcl-2		18q21.3	Proto-Onkogen antiapoptisches Protein
GOV	D2-2	19p13.3	?
ZNF320		19q13.3-13.4	Transmembranprotein Zinkfingerprotein

Tab. 3: Genloci, die mit der Entstehung von GBMs in Verbindung gebracht werden

(Datenquelle [122]).

Bedeutung der Genbezeichnungen und Abkürzungen in Tab. 3: ARF = alternative reading frame, bcl = B-cell lymphoma, CDKN = cyclin-dependent kinase, DMBT = deleted in malignant brain tumors, erbB1 = avian erythroblastosis virus ES4, GLI = glioma-associated, GOV = glioma overexpressed, HDM = human homologue of murine double minute, HER = human epidermal growth factor receptor, INK = inhibitor of (cyclin-dependent) kinase, LGI = leucin-rich glioma inactivated, MDM = murine double minute, MLM = myeloid leukemia and melanoma, MMAC = mutated in multiple advanced cancers, MTS = multiple tumor suppressor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, PTEN = phosphatase and tensin homologue S7 = surface antigen on chromosome 7, SAS = sarcoma amplified sequence/sialic acid synthase, SRCR = scavenger receptor cystein-rich domain, TEP = TGF-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase, TUS = Tumorsuppressorgen.

GBMs nachweisen. Vor allem hochkonservative Domänen in den Exons 5 bis 8, die wahrscheinlich für die Bindung von p53 an die DNA von Bedeutung sind, zeigen Veränderungen. Das Ergebnis sind defekte p53-Proteine, die ihre transformationshemmende Eigenschaft verlo-

ren haben. Gleichartige Veränderungen beobachtet man auch in humanen Tumoren der Lunge, des Ösophagus, der Mamma, der Schilddrüse oder des Ovars [32].

Ähnliche Folgen wie die Mutation von TP53 kann auch die Überexpression antiapoptotischer Proteine in Zellen mit Wildtyp-Protein p53 haben. Kandidaten hierfür sind z.B. das Genprodukt des Protoonkogens MDM-2, das durch Bindung an die saure Aktivierungsdomäne von p53 dessen Wirkung aufhebt [71, 91, 123], das mitochondriale Membranprotein bcl-2 [124, 125] oder das gliomassoziierte Zinkfingerprotein gli-1 [76, 86, 126, 127]. Alle drei Proteine werden in einem geringen Teil hochgradiger Gliome überexprimiert (Subtyp III in Abb. 3) und zumindest für bcl-2 ist eine direkte Korrelation mit der Überexpression von Wildtyp-p53 nachgewiesen worden [87, 93, 128]. Das Retinoblastomgen RB1 gilt heute als eines der bestuntersuchten Tumorsuppressorgene. Knudson postulierte es 1971, um die statistische Verteilung familiär gehäufte und sporadischer Formen des Retinoblastoms zu erklären. Er begründete damit die inzwischen allgemein akzeptierte und nach ihm benannte Zweitreffer-Hypothese der Tumorentstehung [129].

RB1 liegt auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q14.2). Es wurde erst 1986 isoliert [130]. Inzwischen ist bekannt, dass es Teil einer Genfamilie mit mindestens 3 Vertretern ist. Das 105 kd umfassende Genprodukt pRB beeinflusst als Transkriptionsrepressor den Zellzyklus (zwecks Übersicht s. z.B. [131, 132]). Es hat eine Art Wächterfunktion am Übergang von der postmitotischen G1- in die S- oder DNA-Synthese-Phase. Wie weiter oben erwähnt, ist das RB-Gen in ca. 20-30% der GBMs mutiert bzw. wird pRB nicht exprimiert [94, 131, 133].

Das Protein pRB ist Teil einer Regelungskette, von der immer mehr Stellglieder bekannt werden. Durch Phosphorylierung von pRB wird der sogenannte G1-S-Restriktionspunkt freigegeben (s. Abb. 4). Die Zelle geht in die Synthese- und schließlich Mitosephase über (zwecks Übersicht s. z. B. [87, 134, 135]). Verantwortlich für die Modifikation von pRB und damit für die Regulation der Wachstumsphase ist ein Satz von Kinasen (CDKs) und Kinase-Inhibitoren (CKNs oder INKs). Mindestens 4 Inhibitoren, die Proteine p14, p15, p16 und p18, scheinen mehr oder weniger häufig in GBMs mutiert, deletiert oder anderweitig inaktiviert [47, 71, 73, 85, 87, 111, 113, 133].

Die Proteine p14, p15 und p16 (synonym gebrauchte Namen s. Tab. 3) gehen alle aus einer Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 hervor. Anders als bisher angenommen [87], scheint es sich um unabhängige Gene und nicht um alternative Leseraster eines Gens zu handeln [131, 133, 136]. Das Gen für p18 wurde erst kürzlich auf Chromosom 1 im Bereich p32 kartiert [114, 137]. Der Tumorsuppressor p16 scheint das zentrale Element der Gruppe zu sein. Er konkurriert mit Cyclin D um die Bindung an die Kinasen CDK4 und CDK6. Diese Enzyme sind für die Phosphorylierung des Tumorsuppressorproteins pRB verantwortlich. Das stark basische p14 bewirkt ebenfalls ein Sistieren des Zellzyklus ohne jedoch direkt an eine der

genannten Kinasen zu binden. Vielmehr scheint p14 p53 zu stabilisieren. Nur wenn p53 in ausreichender Menge vorhanden ist, kann es seine transkriptionsfördernde Wirkung auf das Gen WAF1 ausüben, dessen Produkt p21 die Kinase CDK2 hemmt, wodurch die Phosphorylierung und Inaktivierung von pRB ebenfalls verhindert wird und der Übergang von der G1- in die S-Phase unterbleibt [87, 94, 131, 133]. Das Genprodukt mdm-2 inaktiviert p53 funktionell, indem es p53 komplexiert, es aus dem Zellkern transportiert und seinen Abbau beschleunigt [138]. Das Protein p14 kann in diesen Prozess eingreifen, indem es mdm-2 abfängt und die Konzentration an freiem p53 erhöht [73, 131].

Direkte Beweise, dass die bei GBMs beobachteten Genveränderungen zur Unterbrechung der Zellzyklusregulation nach dem hier vorgestellten Modell führen, gibt es nur ansatzweise [71, 87, 136]. Immerhin sind fast 90% aller bisher untersuchten GBMs irgendwo entlang des p16-cdk4-cyclinD-pRB-Wegs unterbrochen [43, 71, 82, 85, 87, 113]. Das Attraktive an dem Modell ist jedoch, dass es die vermeintliche Vielzahl verschiedener DNA-Defekte bei den GBMs als redundante Elemente aus einem gemeinsamen Aktionsweg der Tumorsuppressoren pRB und p53 erklären kann. Im Ausschalten des Übergangs von der G1- in die S-Phase könnte also der Schlüssel der Entartung von Gliomen liegen. Homozygote Deletionen, Punktmutationen oder Hypermethylierungen der Promotorregion einzelner Gene sind bekannt. Sie könnten für die permanente Aktivierung der Schaltstelle verantwortlich sein. Da die Restriktionsstelle aber mehrfach gesichert ist, verliert sie wahrscheinlich erst nach Ausfall mehrerer Elemente ihre Regulationsfunktion.

In mehr als 80% der GBMs sind Chromosom 10 oder Teile davon verlorengegangen. Am häufigsten scheint der lange Arm im Bereich 10q22-26 betroffen zu sein. Aber trotz zahlreicher Untersuchungen [139] konnte bisher keine klare Zuordnung zu einem bestimmten Gen getroffen werden. Einige Autoren vermuten ein GBM-spezifisches Tumorsuppressorgen [46, 47, 87], weil der Verlust eines Chromosoms 10 bei den als sekundär eingestuften GBMs erst spät beobachtet wird, während primäre GBMs schon früh diese Anomalie zeigen. Ein Gen, das ein cysteinereiches Protein (DMBT-1) kodiert, ist einer der Kandidaten. An welchen Zellprozessen das vermeintliche Tumorsuppressorgen beteiligt ist, ist noch nicht bekannt. Man weiß nur, dass das Genprodukt Teil einer Familie von extrazellulären Proteinen ist, die überwiegend an der Immunabwehr beteiligt sind [140].

Zu den engeren Kandidaten, die in der Region 10q22-26 lokalisiert sind, gehört auch das Gen PTEN. Es kodiert eine Phosphatase mit dualer Spezifität (Tyr und Ser/Thr) und Homologie zu den Cytoskelettproteinen Tensin und Auxilin. Ein Verlust des Proteins könnte zur Aufhebung des Zell-Zellkontakts führen. PTEN wäre allerdings nicht auf GBMs beschränkt, sondern wird auch bei Tumoren der Schilddrüse, der Brust und der Prostata ausgeschaltet [141-143]. In einer kleinen Serie von 21 primären GBMs fanden Somerville et al. [144] keine größeren Mutationen

in PTEN und nur 8 Tumoren wiesen Deletionen im mutmaßlichen Tumorsuppressorgen DMBT-1 auf. Die Mehrzahl der Fälle ließ sich nicht näher charakterisieren.

Dramatische Folgen für den Lebenszyklus einzelner Zellen oder das kinetische Verhalten eines ganzen Zellverbands hat auch die Deregulation von Wachstumsfaktoren und deren Zielmolekülen. Diese Zellbestandteile stimulieren Prozesse wie Proliferation, Migration, Invasion und Angiogenese. EGF und sein Rezeptor EGFR sind zwei Beispiele für diese wichtigen Steuerungsmoleküle. Sie zeigen am häufigsten Auffälligkeiten in GBMs.

EGF ist ein recht kleines Polypeptid (6 kd) mit mitogenen Eigenschaften [145]. Sein Rezeptor ist das zelluläre Homolog des viralen erbB1-Onkogens. Es kodiert ein multifunktionelles allosterisches Transmembranprotein mit extrazellulärer Bindungsstelle für EGF und verwandte Liganden (z.B. TGF- $\alpha$ ), einer Transmembranregion und einer intrazellulären Domäne mit Tyrosinkinase-Aktivität [71, 76]. Beide Proteine sind vermutlich Teil einer autokrinen Schleife (s. Abb. 4), die im Tumor gestört ist, weil entweder zuviel der Faktoren gebildet wird oder der Rezeptor unabhängig von seinen Liganden geworden ist. Für beide Möglichkeiten finden sich Hinweise: Neben hochgradiger Amplifikation des EGFR-Gens entdeckt man auch Genrearrangements, die verkürzte Rezeptorproteine kodieren [76, 145]. Experimentell konnte man zeigen, dass diesen Rezeptormutanten die Bindungsstelle für den Liganden fehlt bzw. dass sie eine daueraktive Tyrosinkinase aufweisen [71, 85, 87, 146]. Bedenkt man die Schlüsselrolle, die der EGFR-Tyrosinkinase in der Aktivierungskaskade von G-Proteinen, Proteinkinasen, der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren bis hin zur Synthese von Zyklinen zukommt, so ist es unschwer vorstellbar, dass eine höhere Aktivität das feine Gleichgewicht der Zellregulation empfindlich stören kann. Zum Beispiel wurde beobachtet, dass das zentrale G-Protein ras durch überexprimiertes EGFR und assoziierte Signalmoleküle aktiviert werden und wie sonst nur nach Mutation dauerhaft wachstumsstimulierend wirken kann [146, 147]. Eine ähnliche Wirkung auf ras hat auch die Überexpression des Wachstumsfaktors PDGF und seines Rezeptors PDGFR.

PDGF ist ein 30 kd-Protein, das aus 2 Peptidketten (A und B) besteht und in 3 Isoformen (AA, AB, BB) vorliegen kann. Auch vom Rezeptor gibt es mehrere Formen. PDGFR- $\alpha$  bindet alle Isoformen mit etwa gleicher Affinität. PDGFR- $\beta$  bindet bevorzugt PDGF-BB. Wie im Fall von EGFR handelt es sich bei PDGFR um einen Rezeptor mit intrazellulärer Tyrosinkinaseaktivität [145]. Anders als EGF und EGFR sind PDGF und PDGFR jedoch nicht nur in GBMs erhöht. In absteigender Menge finden sich die Faktoren auch in Astrozytomen geringerer Grade [82, 148-150]. Die Überexpression korreliert sehr gut mit dem Verlust von Chromosom 17p und stützt das Modell der genetischen Typisierung von GBMs [149].

Noch unbewiesen, aber nicht unbegründet, ist die Hypothese, dass sich die beiden Ligand-Rezeptor-Paare EGF(R) und PDGF(R) in ihrer Wirkung gegenseitig ersetzen können. Immerhin zeigt die genetische Typisierung, dass sich die Überexpression von EGF(R) und der Verlust von

Chromosom 17p weitgehend ausschließen [47, 76, 87], während die verstärkte Produktion von PDGF(R) sehr gut mit dem Verlust dieses Chromosoms korreliert [149]. Beide Paare wirken in ähnlicher Weise an der äußeren Zellmembran (s. Abb. 4). Sie nehmen Signale von außerhalb der Zelle auf und übersetzen sie in einer Kaskade von Einzelschritten in Anweisungen, die schließlich dazu führen, dass die Zelle wächst und sich teilt. Die Rolle der Wachstumsfaktoren wird unterstützt durch eine Reihe von assoziierten Proteinen. Im Fall von EGF(R) könnten das z.B. die transformierenden Onkogene BCL-2 oder MDM-2 sein, die regelmäßig mit EGFR amplifiziert werden. Ein Kandidat für das Zusammenwirken mit PDGF könnte der basische Fibroblasten-Wachstumsfaktor bFGF sein, ein starkes Mitogen und angiogener Faktor [145, 151]. Für dessen Zusammenspiel mit PDGF lieferten Bogler et al. aufschlussreiche in-vitro-Befunde [152].

In Gegenwart von PDGF wuchsen die schon früher erwähnten O-2A-Vorläuferzellen (s. Kap. 2.2) mit bipolarer Morphologie, erhöhter Teilungsrate und ausgeprägter Wanderungstendenz für einige Tage. Danach differenzierten sie sich zu Oligodendrozyten, die sich nicht mehr teilten. Antikörper gegen PDGF konnten den mitogenen Einfluss unterbinden und die Differenzierung vorzeitig einleiten. Wurde anstelle von PDGF bFGF zur Kultur zugesetzt, so verlängerte sich die Zellzyklusrate von etwa 18 auf 45 h, die Zellen waren multipolar und zeigten so gut wie keine Wanderungstendenz. Sie entwickelten sich früher zu Oligodendrozyten, stellten aber die Teilung nicht ein. In Gegenwart beider Faktoren wuchsen sie nun in der Form und mit der Zellkinetik wie mit PDGF allein. Allerdings zeigten sie auch nach Wochen keinerlei Differenzierungstendenz, sondern wuchsen kontinuierlich weiter. Die beiden Wachstumsfaktoren konnten offensichtlich den Differenzierungsvorgang modulieren und gemeinsam andere Prozesse unterstützen als jeder für sich allein. Die Bedeutung dieser in-vitro-Ergebnisse ist durch in vivo Beobachtungen gewachsen.

bFGF und PDGF(R) wurden in astrozytischen Gliomen gefunden [71, 76, 78, 87]. In geringer Konzentration ließen sie sich auch in Oligoastrozytomen und malignen Oligodendrogliomen nachweisen, nicht aber in differenzierten Oligodendrogliomen [150]. Diese Beobachtung passt zu der Vorstellung, dass Oligoastrozytome zu GBMs entarten können (vgl. Subtyp IV in Abb. 3). Die Rolle von bFGF in der Entstehung maligner Gliome wird immer häufiger gesehen. So weiß man inzwischen, dass bFGF, das auch in normalem Hirngewebe vorkommt [151], auf dem Weg zum malignen Phänotyp seine Rezeptorpräferenz ändert. FGFR-2 wird hauptsächlich in normaler weißer Substanz und in niedriggradigen Astrozytomen gefunden, aber nicht in GBMs. Mit dem Rezeptor FGFR-1 verhält es sich umgekehrt. Außerdem findet man in GBMs noch eine Modifikation von FGFR-1 (FGFR-1 $\alpha$ ), die durch alternatives Spleißen entsteht, in normalem Gewebe jedoch eine andere Variante (FGFR-1 $\beta$ ). Tumoren mittlerer Dignität sollen ein entsprechendes Übergangsbild zeigen [153].

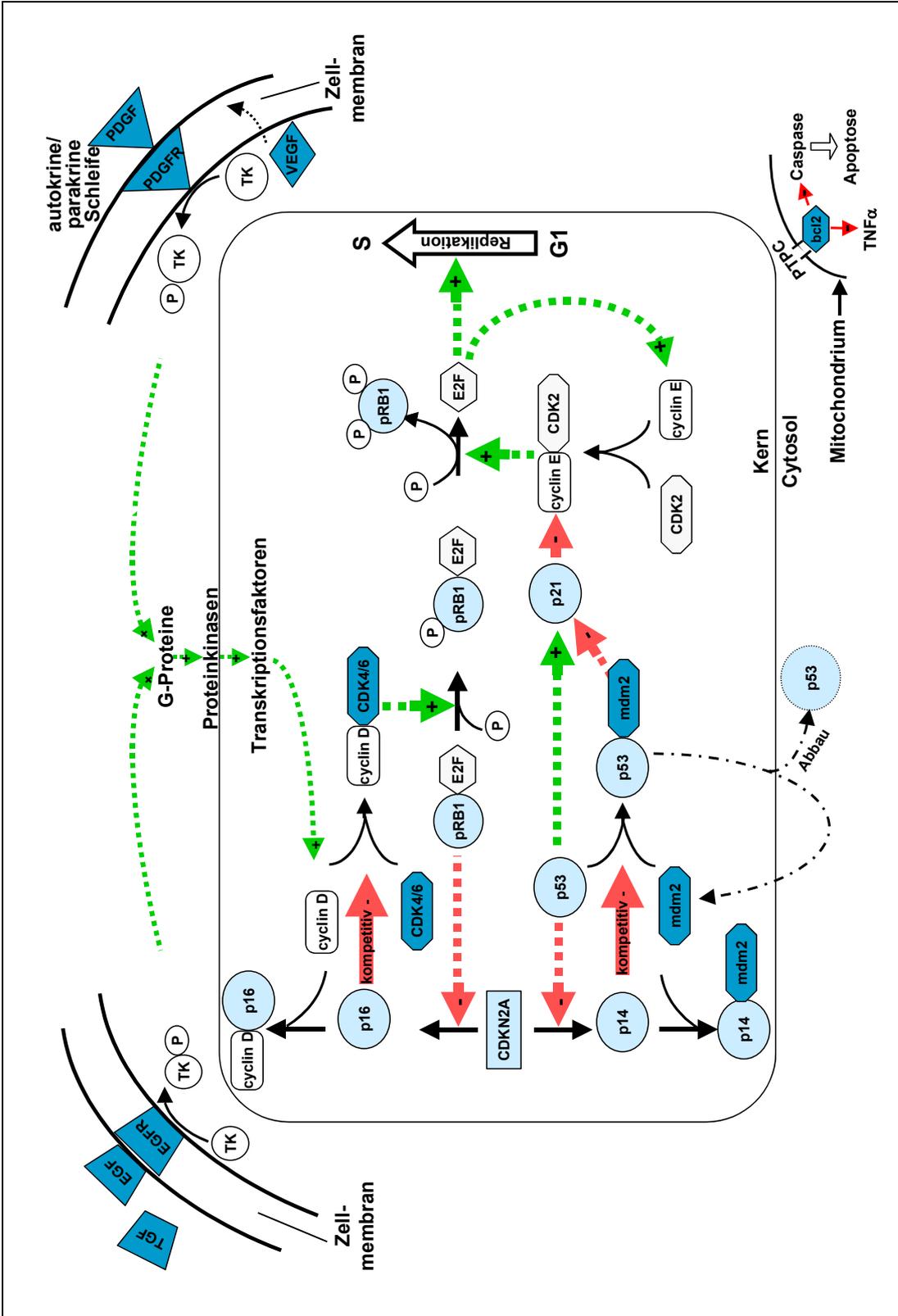


ABB. 4 SCHEMA DER STEUERUNG DES ZELLYKLUS AM KONTROLLPUNKT FÜR DEN WECHSEL VON DER G1- IN DIE S-PHASE. Hellblau: Tumorsuppressoren bzw. -protein, dunkelblau: onkogenes Protein. Weitere Erläuterungen im Text.

Immortalisierung erfordert also nicht unbedingt die Wirkung eines Onkogens. Das Zusammenwirken bestimmter Wachstumsfaktoren reicht eventuell schon aus, um die vorgegebene Lebensspanne eines Zellklons zu verlängern. Die in GBMs freigesetzten Wachstumsfaktoren könnten somit zumindest prinzipiell das kontinuierliche Wachstum einzelner GBM-Zellen aufrecht erhalten bzw. sie daran hindern, sich zu differenzieren und die Teilung einzustellen.

Bisher wurden nur Wachstumsfaktoren angesprochen, die zusammen mit ihren Rezeptoren in den Tumorzellen selbst exprimiert werden und wahrscheinlich autokrine Schleifen unterhalten. Der angiogene Wachstumsfaktor VEGF, ein in hoher Konzentration in GBM-Zellen gefundenes Protein [85] ist Teil einer parakrinen Schleife, d.h. er wirkt in erster Linie auf seine nächste Umgebung. Seine beiden Rezeptoren (flt-1 und flk-1) findet man auf Endothelzellen [146, 154]. Er stimuliert Wachstum und Permeabilität von Endothelzellen, weshalb man VEGF auch als vaskulären Permeabilitätsfaktor (VPF) bezeichnet. Ein starker physiologischer Trigger ist Sauerstoffmangel. Entsprechend findet man die höchste Konzentration an VEGF-mRNA in Tumorzellen, die unmittelbar an nekrotische Bereiche angrenzen [76]. Man sieht VEGF als entscheidenden Faktor der für GBMs so typischen Angiogenese.

Biochemisch handelt es sich bei VEGF um ein 40 kd-Glykoprotein mit struktureller Verwandtschaft zu PDGF [155]. Interessanterweise kann die Sekretion von VEGF schon durch physiologische Konzentrationen von PDGF-B, nicht aber durch PDGF-A induziert werden [156]. Ob Überexpression von PDGF-A, wie sie in einigen GBMs beobachtet wird, hilft, die Sekretion doch auszulösen, ist nicht bekannt.

Etwa 10% der GBMs zeigen keine VEGF-Überexpression aber trotzdem reichlich neue Gefäße. Es müssen also noch andere Faktoren im Spiel sein. Aus Zellexperimenten weiß man, dass EGF und bFGF [156] eindeutig synergistische Effekte zeigen und die Sekretion von VEGF sehr empfindlich steuern können [157]. Ob sie VEGF auch ersetzen können, ist nicht bekannt.

Die Expression von VEGF ist aber auch nicht hinreichend als Auslöser einer Gefäßneubildung. Etwa 40-50% der pilozytischen Astrozytome sind VEGF-positiv, zeigen jedoch keine nennenswerte Neovaskularisation. Eine naheliegende Vermutung geht davon aus, dass in niedriggradigen Gliomen die zugehörigen Rezeptoren fehlen [85]. Angiogenese ist zwar für sich betrachtet kein Kennzeichen für Malignität. Bei Astrozytomen korreliert sie jedoch mit dem Entartungsgrad und wird signifikant, wenn die entarteten Zellen ein hohes Maß an Aggressivität erreicht haben.

Intakte Zellsysteme sollten auf exzessive externe Wachstumsstimuli mit Apoptose reagieren. Eine Zelle, in der neben veränderten Rezeptoren noch weitere Steuerelemente mutiert sind (z.B. p53, mdm-2, bcl-2 oder die CDK-Inhibitoren), kann eventuell die zellulären Sicherheits-schleusen umgehen und sich unkontrolliert teilen. Über die Rolle als Stimulans für Wachstum

und Teilung des eigenen Zellklons hinaus wirken Wachstumsfaktoren auch auf ihre Umgebung. Am Beispiel VEGF wurde dargestellt, dass neue Gefäße entstehen können, wodurch sich die Energieversorgung des heranwachsenden Klons verbessert. Gleichzeitig wird die Permeabilität der Gefäße erhöht. Es gelangt mehr Flüssigkeit ins Gewebe, wodurch die sezernierten Faktoren in die Nachbarschaft getragen werden können. Ihr Wirkungsbereich wird vergrößert und der Kreislauf kann fortgesetzt werden. Am Ende stehen dann unter Umständen die makroskopisch nachweisbaren Symptome Ödem, Hyperkoagulation, Mikrothrombosen und Tumornekrose - die klassischen Kennzeichen des GBM.

Keine der bisher in GBMs beobachteten chromosomalen Veränderungen scheint unabdingbar für die Tumorentstehung zu sein. Das mag zum Teil daran liegen, dass die üblichen zytogenetischen Methoden noch zu grob sind, um jede Änderung zu erfassen. In Zellen mit normalem Karyotyp können kleinere genetische Defekte unentdeckt bleiben. In dem Maße, wie Techniken reifen, mit denen auch Punktmutationen und kleinste Deletionen nachweisbar sind, wächst die Wahrscheinlichkeit, dass die entscheidenden genetischen Veränderungen entschlüsselt werden. Aus Untersuchungen über die Entwicklung des Kolorektal-Karzinoms hat man Hinweise, dass es außerhalb des Onkogen-Tumorsuppressor-Systems [158] noch andere molekulare Mechanismen der Tumorentstehung gibt. Hierzu gehört das Prinzip der genetischen Instabilität kurzkettiger Nukleotidsequenzen (Dupletts, Tripletts etc.), was sich zytologisch in unterschiedlich langer Mikrosatelliten-DNA zeigt. Mikrosatelliteninstabilität hat man auch bei GBMs beobachtet [83, 159]. Ihre mögliche Rolle gehört jedoch zu den zahlreichen ungeklärten Aspekten der GBM-Entstehung.

### **2.3 Metastasierung und Invasivität**

Astrozytome zeigen schon ab Grad II invasives Wachstum. Das Ausmaß ist jedoch nicht immer so deutlich zu sehen wie im Fall von Schmetterlings-GBMs, die sich klassischerweise entlang des Balkens (Corpus callosum) ausbreiten. Andere Routen sind die vordere Kommissur, die Sehbahn oder die Capsula interna.

Trotz des infiltrierenden Wachstums kommt es zumindest in der Frühphase nur selten zur Ausbreitung im Liquorraum [47]. Häufiger ist die Anreicherung entlang natürlicher Barrieren wie der subependymalen Region oder der Pia mater. Nach operativen Eingriffen nimmt der Befall der weichen Hirnhäute oder der Einbruch in das Ventrikelsystem zu [160].

Seit Bailey und Cushing [40] gilt ein Vordringen von GBM-Zellen in extraneurale Organe und Gewebe auf dem Blutweg als Rarität. Tatsächlich sind bis heute erst einige Dutzend Fälle von spontan aufgetretenen extrakraniellen GBMs publiziert [161-164].

Von 72 metastasierenden malignen Astrozytomen und GBMs, die Pasquier et al. [161] beschrieben, streuten 43 in Lunge und Pleura, 37 in Lymphknoten, 22 in Knochen, 16 in die Leber

und 5 ins Herz. Vereinzelt fanden sich weitere Absiedelungen in den Nieren und Nebennieren, in Schilddrüse, Zwerchfell, Pankreas und Peritoneum. Bei den Lymphknoten handelte es sich meist um zervikale Knoten auf derselben Körperseite wie der Primärtumor. Knochenmetastasen fanden sich vor allem in den Wirbelkörpern.

Die bei Hirntumoren insgesamt gering ausgeprägte Tendenz außerhalb des ZNS zu streuen, wird vor allem auf das Fehlen zerebraler Lymphwege zurückgeführt. Außerdem nimmt man an, dass die dünnen, zerebralen Venen durch eingedrungene Tumorzellen rasch verschlossen werden und dadurch eine natürliche Barriere für die weitere Ausbreitung bilden [161, 163]. Bei GBMs dürfte zudem die kurze Krankheitsdauer mit dafür verantwortlich sein, dass Absiedlungen im Körper zu Lebzeiten nicht symptomatisch werden. Ähnlich lassen sich die Befunde von Hoffman und Duffner [162] interpretieren. Unter rund 300 Patienten mit primären ZNS-Tumoren und extrakraniellen Metastasen wies die Mehrheit weniger maligne Primärtumoren mit entsprechend längerer Überlebenszeit auf. Nur 29 stammten von GBM-Patienten. Andererseits fand man unter 8000 Obduktionen am pathologischen Institut der amerikanischen Streitkräfte (American Forces Institute of Pathology/AFIP) in Washington insgesamt 35 Fälle von Metastasenbildung, wovon 23 auf GBMs zurückgingen [165]. Indizien, dass GBMs eventuell öfter metastasieren als offensichtlich wird, kommen auch aus der Transplantationschirurgie.

Jahrelang galten Patienten mit primären ZNS-Tumoren als potentielle Organspender. Einzige Bedingung war, dass sie keine ventrikulosystemischen Shunts hatten [166]. Jonas et al. [167] publizierten jedoch kürzlich folgenden Fall: Eine 28-jährige Patientin erhielt die Leber einer Spenderin, die an einem rezidivierenden GBM gestorben war. Vier Monate später entwickelte die Empfängerin ausgedehnte intra- und extrahepatische Tumormassen, die sich als schlecht differenzierte Gliommetastasen herausstellten. Ruiz et al. [168] transplantierten die Nieren eines GBM-Patienten, worauf beide Empfänger immunzytologisch gleiche GBM-Metastasen entwickelten. In beiden Fällen waren die Organspender wegen ihrer GBMs voroperiert gewesen. Der Nierenspender war zusätzlich nach der Operation mit einer geringen Dosis (4 Gy) Röntgenstrahlung lokal bestrahlt worden. Einen Shunt hatte jedoch keiner von beiden.

Dass Tumorzellen durch neurochirurgische Manipulationen oder durch strahlentherapeutisch verursachte Leckstellen verschleppt werden können, ist durch klinische und experimentelle Hinweise belegt [162, 169-171]. Es muss aber noch andere Mechanismen geben, wie intrazerebrale Tumorzellen über die Blut-Hirn-Schranke aus dem ZNS in Leber, Lunge und andere Organe gelangen. Unter den bereits erwähnten 72 Patienten von Pasquier et al. [161] war von 8 sicher bekannt, dass sie keine Schädeloperation durchgemacht hatten. Zwei waren weder operiert noch bestrahlt worden. Trotzdem hatten sie extrakranielle Metastasen entwickelt. Eine Möglichkeit der Absiedlung ist die direkte Infiltration der Dura mater und der venösen Sinus. Sie wird vor allem bei Meningeomen diskutiert. Aber es finden sich auch vereinzelte Berichte über GBMs, bei denen ein Einbruch in die Dura mater und die begleitenden Sinus als

Weg in die extrakranielle Nachbarschaft, vor allem Schädelknochen, Augen- und Nasennebenhöhlen diskutiert wird [172-175].

Anatomische und tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass hochmolekulare Substanzen aus der interstitiellen Flüssigkeit des Hirns außer über den Liquor auch über periarterielle Wege in die zervikalen Lymphknoten drainiert werden können und dass die Richtung je nach Druckverhältnissen gesteuert werden kann [176-178]. Auf diese Weise bestünde auch ohne Lymphbahnen ein Kontakt zwischen dem immunologisch geschützten Hirn und dem lymphatischen System. Obwohl noch spekulativ, diskutiert man eine solche Verbindung im Zusammenhang mit dem Pathomechanismus der multiplen Sklerose [178, 179]. Den gleichen Weg könnten prinzipiell auch Tumorzellen nutzen.

Noch immer kontrovers wird die Frage diskutiert, ob GBMs primär verdrängend [172, 180] oder zerstörend [181-183] wachsen. Scherer, der sich schon vor über 60 Jahren mit dieser Frage auseinandersetzte [68, 184], ging von reiner Infiltration aus. Er erklärte die Vielfalt von Übergangsformen bei Astrozytomen und amorph wachsenden GBMs damit, dass diese Tumoren die Eigenschaften des umgebenden Gewebes annähmen. Entsprechend wären sie in weißer Substanz eher fibrillär, in grauer Kortex eher afibrillär und Nervenzellen blieben relativ lange erhalten. Unterstützt werden Scherers Annahmen durch Markierungsstudien von Laws et al. [180]. Sie wiesen nach, dass sich humane GBM-Zellen in Rattenhirnen ohne Zerstörung innerhalb und außerhalb von Nervenfaserbündeln ausbreiten können; ebenso entlang der Basalmembran von Blutgefäßen, der von Astrozyten gebildeten Membrana gliae limitans und im perivaskulären Virchow-Robin-Raum. Einschränkend gilt es zwar zu bedenken, dass sich humane GBM-Zellen im Rattenhirn eventuell anders verhalten als im menschlichen Hirn, für ein eher umschließendes Wachstum ohne Zerstörung spricht jedoch auch die Tatsache, dass GBM-Patienten oft relativ lange symptomlos bleiben und keine neurologischen Ausfälle zeigen. Die direkte Zerstörung dürfte eher ein Spätphänomen im Rahmen der allgemeinen Gewebse nekrose sein.

### **2.3.1 Mechanismus der Invasion**

Die Mechanismen, die die Wanderung neoplastischer Hirnzellen in benachbartes gesundes Gewebe ermöglichen, werden von zahlreichen Gruppen untersucht (zwecks Übersicht s. z.B. [182, 185, 186]). Der komplexe Prozess umfasst eine Vielzahl von Einzelschritten, wie die Auflösung der extrazellulären Matrix, das Herauslösen der Zellen aus dem Zellverband, die aktive Fortbewegung der Tumorzellen und die Kontaktaufnahme zu Zellen in der neuen Umgebung. Zelladhäsionsmoleküle, Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und -inhibitoren, parakrine und autokrine Wachstums- und Motilitätsfaktoren sind die Elemente, die man in Tiermodellen und Zellkulturexperimenten untersucht. Allerdings ist die Aussagekraft von Tiermodellen stark eingeschränkt, da in Tieren gezüchtete GBMs menschliches Gewebe meist nicht mehr infiltrieren können. Entsprechend wird die in vivo Situation nur ansatzweise widergespiegelt.

Aus Laborexperimenten geht hervor, dass Kollagenasen und andere zinkhaltige Endopeptidasen Schlüsselemente der Invasion sind [187]. GBMs produzieren und sezernieren ca. 8-10 mal mehr von diesen basalmembran-verdauenden Metalloproteinasen als normales Gewebe [181, 182]. Zwischen invasiven AAs und normalem Gewebe lässt sich allerdings kein signifikanter Unterschied ausmachen, was darauf hindeutet, dass auch hier wieder mehrere Faktoren im Spiel sind. Mögliche Kandidaten sind u. a. die sogenannten TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases), Proteinaseinhibitoren und Gegenspieler der MMPs. Hybridisierungsexperimente haben gezeigt, dass invasive Astrozytome geringere Spiegel an TIMP-RNA aufweisen als normale Zellen und GBMs die niedrigsten Spiegel haben [181]. Dies kann als erster Hinweis gewertet werden, dass erhöhte MMP-Konzentrationen durch entsprechende Mengen TIMPs kompensiert werden könnten. In letzter Konsequenz ist eine solche Aussage aber erst dann gerechtfertigt, wenn man nicht nur die zellulären Enzymmengen, sondern auch die zugehörigen Enzymaktivitäten bestimmt. Dies hat man bei der folgenden Gruppe von Proteinasen und Proteinaseinhibitoren getan.

Die Aktivierung der MMPs erfolgt zumindest teilweise durch die Serinproteinase Plasmin. Als wichtigster Gegenspieler der Gerinnungsfaktoren wird Plasmin bei Bedarf aus der inaktiven Vorstufe Plasminogen durch gezielte Proteolyse gewonnen. Mindestens zwei Arten von Plasminogenaktivatoren (PA) lassen sich in Hirntumoren nachweisen, solche vom Urokinase- (uPA) und vom Gewebe-Typ (tPA). Trotz ihrer strukturellen Verwandtschaft unterscheiden sich die beiden Serinproteasegruppen in ihrer Affinität für verschiedene Substrate (z.B. Fibrin). In normalem Hirngewebe sind beide PAs in geringer Menge vorhanden, wobei tPA überwiegt.

Niedriggradige Gliome und nicht invasive Meningeome zeigen ein ähnliches Bild mit nur leicht erhöhten Aktivitäten. Völlig andere Verhältnisse hat man in GBMs beobachtet. Auf RNA-, Protein- und Aktivitätsniveau war tPA gar nicht mehr oder nur in Spuren nachweisbar; die Aktivität von uPA war dagegen etwa 4-5-fach erhöht [188]. Gleichzeitig fand man höhere Aktivitäten von PAI-1 (Plasminogenaktivatorinhibitor), einem Inhibitor von uPA und tPA. Genauere Analysen ergaben, dass PAI-1 vor allem in der Nähe von Nekroseherden exprimiert wurde, während uPA über den ganzen Tumor verteilt war mit einer Präferenz für die äußeren Randbezirke [189, 191].

Das Verteilungsmuster passt zu molekularbiologischen Erkenntnissen über das Zusammenspiel von tPA, uPA und PAI-1 und stützt folgende einfache Hypothese über ihre Rolle an der Entstehung von Nekrosen: PAI-1 hemmt besonders die enzymatische Wirkung und Genexpression von tPA (Abb. 5). Daraus entwickeln sich Störungen der lokalen Fibrinolyse, die durch uPA nicht kompensiert werden, weil es im Gegensatz zu tPA nur eine geringe Affinität zu Fibrin hat. Mikrothrombenbildung und Zirkulationsstörungen sind die Folge und das Ganze mündet in die Bildung eines Nekroseherdes. Obwohl es sich bei den geschilderten Zusammenhängen nur um

einen kleinen Ausschnitt aus dem komplexen Geflecht von Reaktionen handelt, an denen das Plasminogenaktivierungssystem beteiligt ist (zwecks Übersicht s. z.B. [190]), hat es Anfang der 1990er Jahre einige erfolgreiche Versuche gegeben, die Menge und das Verteilungsverhältnis der Proteinasen mit klinischen Parametern zu verknüpfen [188]. Entsprechend dem Modell waren hohe Konzentrationen an uPA und PAI-1 ein Indiz für aggressives Wachstum und prognostisch ungünstigen Verlauf, während sich der Nachweis von tPA als Indikator für eine günstigere Prognose erwies. Die absoluten Werte variierten allerdings zu stark, um für einzelne Patienten von Nutzen zu sein.

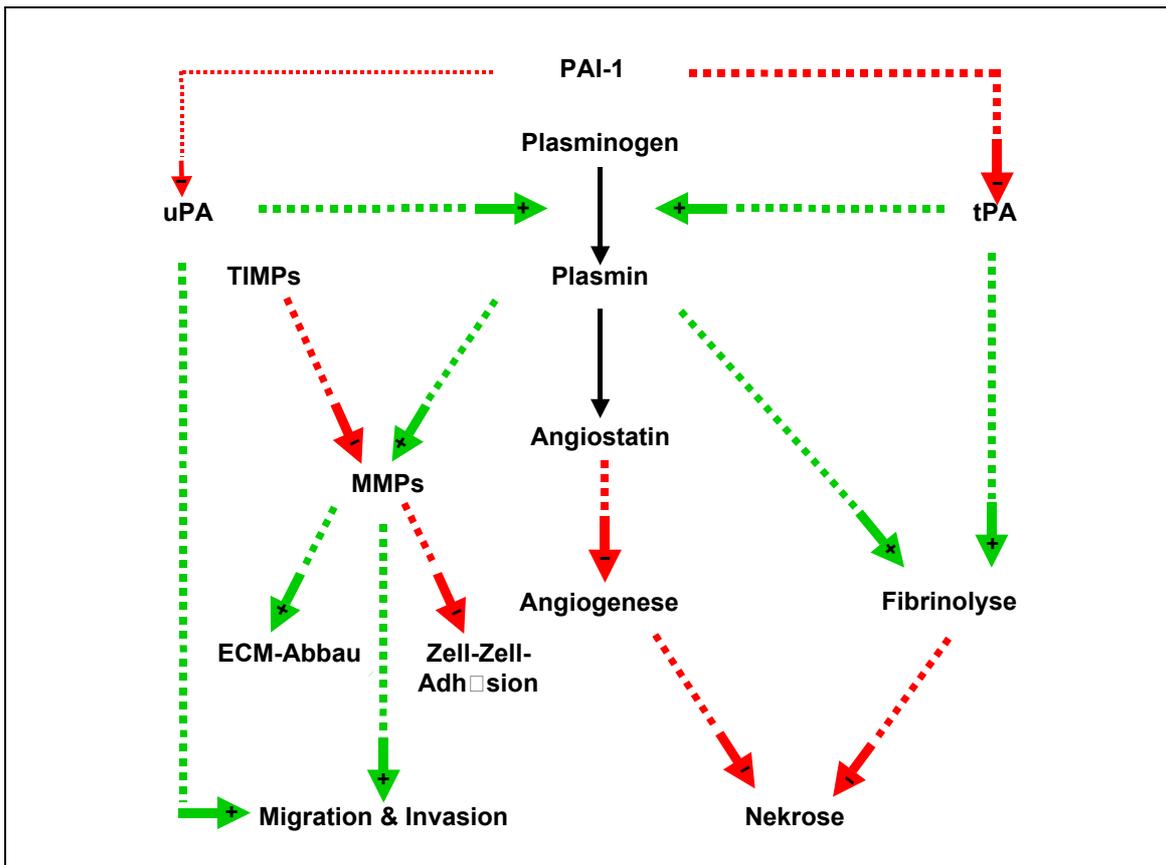


ABB. 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES PLASMINOGENAKTIVIERUNGSSYSTEMS UND SEINER MÖGLICHEN ROLLE BEI TUMORWACHSTUM UND METASTASIERUNG. Modif. nach [188-190].

Giese et al. [192] stellten kürzlich die These auf, dass Astrozytomzellen ein dichotomes Wachstumsverhalten zeigten. In Abhängigkeit von den äußeren Bedingungen (Substrat, Zelldichte, Barriere) würden sie entweder proliferieren oder infiltrieren, aber nicht beides gleichzeitig. Auch Penar et al. [185] gehen davon aus, dass produktives und invasives Wachstum alternativ gesteuert werden. Mit dem von ihnen modifizierten Sphäroid-Modell, in dem humane GBM-Biopsien mit fetalen Rattenhirnaggregaten kokultiviert werden, entstand ein quantifizierbares in-vitro-System, das viele der herkömmlichen Nachteile entsprechender Modelle elegant umgeht. Es ist dreidimensional wie ein Tumor, zeigt dessen natürliche Zellheterogenität und erlaubt, die

Grenzen zu normalem Hirngewebe zu beobachten. In diesem organnahen Modell untersuchten sie die Hemmung der Tumordinvasion durch verschiedene Tyrosinkinase-Inhibitoren. Den größten Effekt erzielten sie mit Tyrphostinen, niedermolekularen Malonnitrilderivaten. Diese Moleküle hemmen selektiv die Autophosphorylierung von EGFR [428]. Mit niedrigen Dosen ließ sich das Infiltrationsvermögen der Tumorzellen gezielt hemmen. Wesentlich höhere Dosen waren nötig, um auch die Proliferationsrate zu beeinflussen. Nach Ansicht der Autoren könnte die Infiltrationshemmung Folge einer ausbleibenden Autophosphorylierung des Tyrosin-Restes Y992 am C-Ende von EGFR sein. Dadurch sollte unter anderem die Phosphorylierung des für den Zellstoffwechsel wichtigen Enzyms Phospholipase-C- $\gamma$ 1 (PLC $\gamma$ 1) unterbleiben. PLC $\gamma$ 1 katalysiert nicht nur die Hydrolyse des sekundären Botenstoffs Phosphatidylinosit-4,5-diphosphat (PIP<sub>2</sub>). Direkt oder indirekt soll das aktivierte, d.h. phosphorylierte Enzym mit Aktin und anderen Komponenten des Zytoskeletts assoziiert sein. Dessen Umbau ist für die zelluläre Fortbewegung essentiell. Unklar ist, ob bei Ausfall der Phosphorylierung von PLC $\gamma$ 1 durch EGFR ein Selektionsdruck in Richtung einer Überexpression von PDGFR entsteht, dessen Tyrosinkinaseaktivität die PLC $\gamma$ 1-Aktivierung ebenfalls bewerkstelligen könnte und die Zellbeweglichkeit wiederherstellt. Zumindest einer der beiden Rezeptoren ist, wie im Kapitel 2.2.1 ausgeführt, in den meisten GBMs überexprimiert.

### **2.3.2 Multizentrische GBMs**

Primär multifokale GBMs stellen auf den ersten Blick einen Übergang zwischen kontinuierlicher Invasion und Metastasierung dar. Tatsächlich sollte aber nur dann von Multizentralität gesprochen werden, wenn mehrere isolierte Tumorherde vorliegen, die das Ergebnis unabhängiger klonaler Transformation sind. Das ist im Einzelfall nicht immer zu entscheiden. Vor allem die Unterscheidung zwischen multiplen Metastasen oder Satelliten einerseits und echt multizentrischen Tumoren ist mit den klassischen mikroskopischen Mitteln der Pathologie nicht möglich. Soweit sich die Diagnosesicherung nur auf bildgebende Verfahren stützt, muss damit gerechnet werden, dass differentialdiagnostisch zunächst an multiple Hirnabszesse, Tuberkulose oder Metastasen eines extrakraniellen Primärtumors gedacht wird. Wahrscheinlich schwanken die Angaben über die Häufigkeit multifokaler GBMs auch wegen solcher Unsicherheiten so erheblich. Scherer ging in einer Publikation von 1940 [184] davon aus, dass etwa 20% der GBMs multizentrisch seien. Etwa zwanzig Jahre später korrigierten Batzdorf und Malamud [193] den Wert aufgrund von Autopsiebefunden auf etwa 2%. Alle übrigen multiplen Tumorherde waren ihrer Meinung nach die Folge kontinuierlicher Ausbreitung oder Streuung über den Liquor. Die wenigen Einzelfallbeschreibungen aus jüngerer Zeit [194-198] sprechen auch dafür, dass multizentrische GBMs eher Raritäten sind. Bisher ist allerdings kein Fall bekannt, bei dem eine klonale Differenzierung versucht wurde.

In zwei Fällen von vermuteten multizentrischen GBMs [195, 199] stammten die Patienten aus Familien, in denen gehäuft GBMs aufgetreten waren. Für die naheliegende Frage nach einem

möglichen Zusammenhang zwischen Multizentrität und genetischer Anlage oder gemeinsamer Exposition gegenüber bestimmten Noxen fand sich leider keine Antwort.

### **3 Klinische Charakterisierung der GBMs**

#### **3.1 Klinische Symptome**

Die klinische Symptomatik ist nicht spezifisch und entwickelt sich meist innerhalb von zwei bis vier Monaten (z.B. [47, 51, 200]). Eine charakteristische Frühsymptomatik fehlt. Die Patienten zeigen Wesens- oder Stimmungsveränderungen, die durchaus subtil sein können und nur ihnen selbst oder ihrer unmittelbaren Umgebung auffallen. Oft werden diese ersten Anzeichen auch fehlgedeutet. Zum Beispiel wird erhöhtes Schlafbedürfnis nicht selten als Ausdruck einer psychischen Belastung oder Depression gesehen. Hemiparesen und epileptische Anfälle werden am ehesten wahrgenommen, vor allem wenn sie progredient sind. Schlaganfallartige Symptome sind oft die Folge tumorbedingter Blutungen. Je nach Lage des Tumors kommen auch Seh- und Sprachstörungen vor. Kopfschmerzen sind relativ seltene Erstsymptome [201, 202]. Etwa 40% der Patienten geben an, bis zur Diagnostik überhaupt keine Kopfschmerzen gehabt zu haben. Wenn sich Kopfschmerzen entwickeln, dann meist langsam über Wochen und Monate. Sie sind nur selten permanent, zeigen keine Tagesrhythmik und nur bei einem Drittel der Betroffenen korreliert die Schmerz- mit der Tumorlokalisierung.

Zum Zeitpunkt der Erstsymptome hat der Tumor meist schon einen Durchmesser von etwa 3 cm bzw. ein Volumen von ca. 15 ml erreicht. Zu diesem Zeitpunkt zeigen nur wenige Patienten Stauungspapillen, vor allem dann, wenn die Tumoren supratentoriell liegen [45]. Bei verzögerter Diagnose kommt es dann aber oft zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch hohen intrakraniellen Druck und ab einem Volumen von rund 100 ml zu lebensbedrohlicher Einklemmungssymptomatik. Einige Autoren werten es als prognostisch günstiges Indiz, wenn die Symptomatik recht lange vor der Diagnosestellung besteht [203, 204], eine Aussage, die sich wegen der starken Schwankung in der individuellen Wahrnehmung möglicher pathologischer Veränderungen nicht wirklich objektivieren lässt.

#### **3.2 Radiologische Diagnostik der GBMs**

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind unverzichtbare Hilfsmittel für eine frühzeitige, sichere Identifikation von Hirntumoren geworden. Ein Teil der heute zu verzeichnenden längeren Überlebenszeit von GBM-Patienten nach Diagnosestellung geht zweifellos auf eine frühere Diagnostik mittels bildgebender Verfahren zurück und ist damit nur ein scheinbarer Therapieerfolg [45].



ABB. 6: KONTRASTMITTELVERSTÄRKTES COMPUTERTOMOGRAMM EINES GBM.  
Deutlich sichtbar ein hypodenses Zentrum, ein hyperdenser Ring und ein breites hypodenses Band (Quelle [205]).

Die Computertomographie gehört heute zur Eingangsdiagnostik bei unklarem Kopfschmerz oder zentralen neurologischen Ausfallerscheinungen. GBMs erscheinen im CT im allgemeinen als gemischt hypo-hyperdense Strukturen mit irregulären Grenzen. Nach Kontrastmittelanreicherung bleibt das nekrotische Zentrum hypodens. Ein prominenter hyperdenser Ring aus Tumorgewebe kann sich nach außen hin anschließen (Abb. 6). Das oft ausgeprägte perifokale Ödem erscheint wiederum hypodens und ist mehr oder weniger vollständig von einem Kontrastmittelsaum umgeben. Der ringförmige Aufbau erinnert an Hirnmetastasen oder -abszesse, die differentialdiagnostisch auszuschließen sind.

Die Kontrastverstärkung im CT zeigt im allgemeinen den Hauptanteil der soliden Tumormasse, aber nur selten das wahre Ausmaß der neoplastischen Ausdehnung [183, 206]. Zum einen ist sie abhängig vom Ausmaß der Tumorvaskularisierung. Zum anderen ist die Anreicherung von Kontrastmittel in erster Linie ein Maß für eine Schrankenstörung der Blut-Hirn-Barriere. Letztere kann je nach Lage des Tumors und eventueller Vorbehandlung (z.B. Kortikoide) aber

unterschiedlich ausgeprägt sein [207]. Als Planungshilfe ist die Zone der computertomographischen Kontrastverstärkung daher zwar eine deutliche, aber keine ausreichende Tumorgrenze.

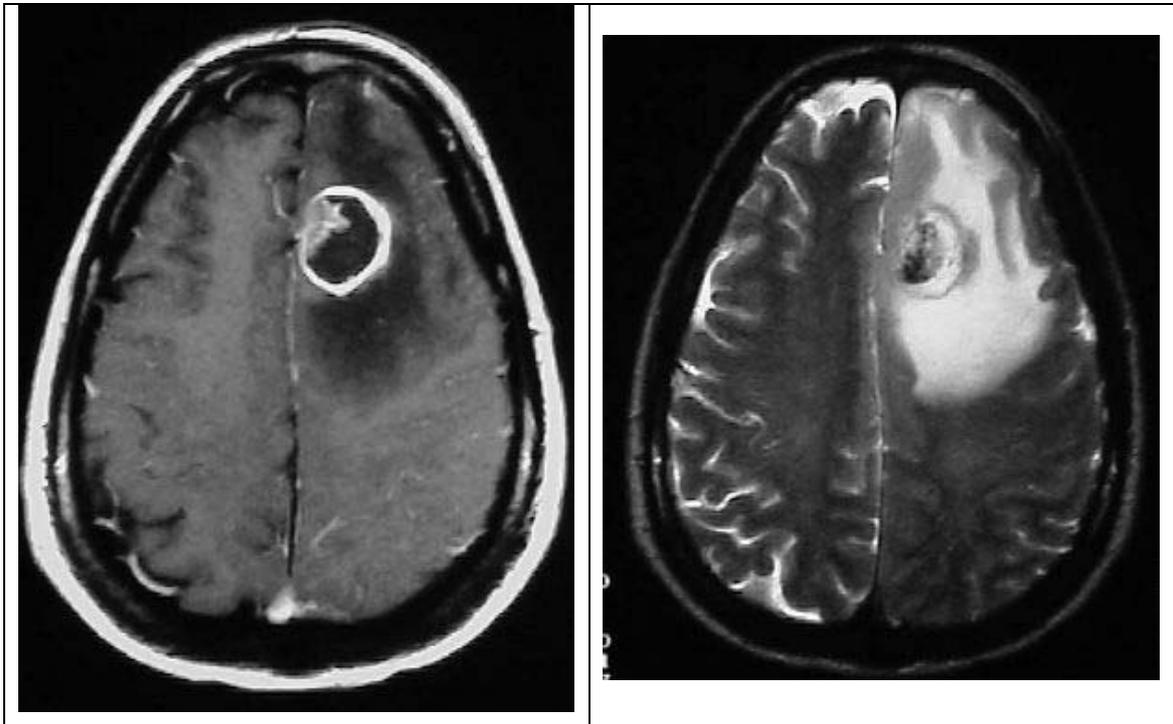


ABB. 7: MAGNETRESONANZTOMOGRAPHISCHE AUFNAHME EINES GBM.  
Links: T1-Wichtung, Gd-verstärkt, rechts: T2-Wichtung (Quelle [205]).

Wie aus CT-geführten Biopsien bekannt ist, entspricht die gesamte periphere Ödemzone mehr oder weniger intaktem Parenchym, das von Tumorzellen durchsetzt ist bzw. in dem sich Tumorzellen entlang von Nervenfasern ausbreiten [183]. Es handelt sich also um den Teil des Tumors, der die Behandlung des GBMs so schwierig gestaltet, weil seine Elimination das größte Risiko für neurologische Schäden birgt. Außerdem ist die Auflösung der Dichteunterschiede begrenzt und nicht selten werden isolierte Tumorzellen auch noch jenseits der hypodensen Zone nachgewiesen [208, 209].

Wenn es darum geht, das volle Ausmaß der Tumorausdehnung zu erfassen, ist die kraniale MRT der CT überlegen. Das gilt nicht nur für kleine Tumoren in der Nähe knöcherner Strukturen, wo Strahlhärtingartefakte die Einsetzbarkeit der CT in Frage stellen. Die ungleich höhere Weichteilempfindlichkeit macht die MRT heute zur Bildgebung der Wahl vor jeder Therapieplanung [210, 211].

Die Überlegenheit der MRT ergibt sich daraus, dass es mit ihr gelingt, geringe pathologische Wasseransammlungen im Hirngewebe zu detektieren noch bevor die Blut-Hirn-Schranke zerstört ist. Beim heranwachsenden GBM sammelt sich Plasmawasser aus zerstörten Zellen

vor allem im Extrazellularraum der weißen Substanz. Es bestimmt schon zu einem frühen Zeitpunkt den Masseneffekt des Tumors mit [212]. T2-gewichtete Aufnahmen, auf denen flüssigkeitshaltige Strukturen signalreich erscheinen, sind deshalb für die Diagnose von GBMs besonders aussagekräftig (Abb. 7). Durch Vergleich von T1- und T2-gewichteten Bildern lassen sich die unterschiedlichen Relaxationseffekte als zusätzliche Information nutzen [210].

Verwendet man zusätzlich das paramagnetische Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure) als Kontrastmittel, erhält man auch mit der MRT Details über den Zustand der Blut-Hirn-Schranke oder die Bildung neuer Blutgefäße. Während die intakte Blut-Hirn-Barriere undurchlässig ist, erhöht sich im Zuge der Neovaskularisierung des Tumors die Permeabilität für Gd-DTPA. Die Kontrastierung ist damit ein indirekter Indikator für die Tumorangio-genese. Auf T1-Aufnahmen entsteht oft ein charakteristischer, signalverstärkter Tumoring mit geringer Dämpfung im Kern, die durch zentrale Nekrose zustande kommt. Auf T2-Bildern werden Ödem-bereiche und Infiltrationszonen noch deutlicher.

Insgesamt kann man sagen, dass MRT-Aufnahmen von GBMs regelmäßig größere Tumorum-lumina zeigen als CT-Bilder [183, 213]. Dass sie auch besser mit den tatsächlichen Tumorgren-zen korrelieren, haben mehrere Studien gezeigt [188, 214-217]. Bindal et al. [188] fanden eine gute Korrelation zwischen dem radiologisch ermittelten Nekroseausmaß bzw. der Ödemaus-dehnung und der Aggressivität der jeweiligen Tumoren. Die radiologischen Daten ließen sich sogar mit zellbiologischen Parametern in Verbindung bringen. Für die Expression von uPA, einer Protease, die für die Invasivität von GBMs mitverantwortlich gemacht wird (s. Kap. 2.3.1), fanden sie einen positiven Zusammenhang zur Größe der Nekrose- bzw. Ödemzone. Umge-kehrt war das Auftreten der vor allem im normalen Gewebe vorhandenen Protease tPA negativ mit den beiden radiologischen Größen korreliert.

Der Nachweis eines Glioms gelingt heute mit 90-95% Sicherheit aufgrund einer Kontrastmittel-verstärkten CT- oder MRT-Aufnahme [196, 210]. In gut 80% ist es möglich, nicht nur den Tumor als solchen zu erkennen, sondern ihn klar von anderen Gliomen zu unterscheiden und als GBM zu identifizieren [214]. Die Rate falsch negativer Ergebnisse wird mit etwa 3-4% angegeben [218, 219], ein unerfreulich hoher Wert, wenn man die fatalen Konsequenzen einer Fehl-diagnose für den Betroffenen bedenkt. Durch Verwendung von Kontrastmitteln, die weniger osmotisch wirksam sind und deshalb in höherer Dosierung benutzt werden können, soll sich dieser Wert verringern lassen [210].

Mit einer eingeschränkten Aussagekraft von CT und MRT muss man nach jeglichem therapeu-tischem Eingriff, vor allem aber nach radiotherapeutischen Maßnahmen rechnen. Zum Beispiel produziert die interstitielle Therapie Ödem, Nekrose und fokale Bereiche nicht-entzündlicher Demyelinierung, die in T2-Wichtung alle gleich aussehen [220]. Im Rahmen der Therapie-kontrolle wird es daher radiologisch immer schwieriger zwischen Tumorprogression, Therapie-

folgen und -nebenwirkungen zu unterscheiden. Seit einigen Jahren gibt es Versuche diese Schwierigkeiten mit stoffwechselempfindlichen Methoden zu überwinden.

PET (Positronenemissionstomographie) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) sind zwei nuklearmedizinische bildgebende Verfahren, die mit hoher Empfindlichkeit Stoffverteilungen oder Stoffwechselprozesse darstellen können. Nekrose, Gliose, Ödem lassen sich sicher von stoffwechselaktiven Tumoranteilen unterscheiden [221-225]. Die Aufnahme einiger Markermoleküle ins Gehirn erfolgt über spezifische Transporter (z.B. Fluor-desoxyglukose, Iodmethyltyrosin) und ist unabhängig von der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Manche Autoren gehen deshalb davon aus, dass beide Verfahren eher als alle anderen das wahre Ausmaß eines GBMs zeigen. Sie verweisen darauf, dass stereotaktisch gewonnene Biopsien von außerhalb der Aktivitätszone sich als tumorfrei erwiesen [226-228]. Allerdings muss man sehen, dass die räumliche Auflösung von PET (5-7 mm) und SPECT (10-14 mm) noch immer deutlich geringer ist als die von MRT (1.5-3 mm) und man deshalb eventuell auch zu großzügige Grenzen zieht. Beides sind außerdem invasive Verfahren, die zur Verifizierung erster Verdachtsdiagnosen zu aufwändig wären. Ein großer Nachteil von PET und mitverantwortlich dafür, dass die Methode nur an wenigen Zentren verfügbar ist, sind die Kosten, die pro Untersuchung etwa doppelt so hoch sind wie die einer MRT- und ca. viermal so hoch wie die einer CT-Aufnahme. Die Kostenseite von SPECT ist günstiger. Sie bewegt sich im Rahmen der MRT. Trotz ihrer eingeschränkten Auflösung erscheint es durchaus sinnvoll, bei unklarem CT oder MRT, zur tumorkonformen Therapieplanung oder in der Verlaufskontrolle, SPECT-Untersuchungen einzukalkulieren. Mit Iodmethyltyrosin steht eine Verbindung zur Verfügung, die sich speziell für den Nachweis von Gliomen zu eignen scheint [229, 230].

Bei Neugeborenen und Kleinkindern ist es möglich, transkraniellen Ultraschall (TCS) zum Primärscreening bei Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung zu nutzen. Beim Erwachsenen verhindert die Verknöcherung des Schädels den Einsatz. Woydt et al. [231] fanden, dass die Sonographie bei Operationen Tumorgewebe mit größerer Sicherheit von Ödem und normalem Hirngewebe unterscheiden kann als es dem Neurochirurgen mit Hilfe des Mikroskops gelingt. Ausgehend hiervon hat sich die Arbeitsgruppe bemüht, die einfach zu handhabende, preiswerte Ultraschalltechnik für die postoperative Therapieplanung weiterzuentwickeln. Kürzlich berichteten sie über die Verwendung von TCS bei operierten GBM-Patienten [232]. Für die Ultraschallaufnahmen genügte ihnen ein von der Operation verbliebenes Knochenfenster. In einer fiktiven Therapieplanung verglichen sie Ihre TCS-Daten mit der tatsächlich verwendeten CT-basierten Planung. Die TCS-Volumina waren regelmäßig größer. Sie entsprachen aber nicht einfach dem CT-Bild mit größerem Rand. Sie zeigten nur teilweise Überlappung mit dem Zielvolumen aus der CT-Berechnung. Dass es sich jedoch um relevante Zonen handelt, schlossen sie aus der Beobachtung, dass im Falle einer kombinierten Planung aus TCS und CT nur ein Viertel der Rezidive außerhalb des sogenannten Hochdosisbereichs auftrat, während es bei alleiniger CT-Planung 50% waren. Ein Nachteil der Methode zeigte sich allerdings schon in

dieser ersten Studie. Von ursprünglich 13 vorgesehenen Patienten gelang die TCS nur bei 11. Bei zwei waren die Knochenfenster nicht groß genug. Außerdem gelang es nur solide Tumorreste zu identifizieren. Die Unterscheidung zwischen Ödem und normalem Gewebe war nicht möglich.

## **4 Therapieverfahren**

Für die Therapie von GBMs gibt es weit mehr als hundert verschiedene Protokolle; ein Indiz dafür, dass keines überzeugend greift.

Am Anfang steht praktisch immer ein mehr oder weniger ausgedehnter chirurgischer Schritt, der von reiner Biopsienahme bis zu aggressiver Komplettoperation reichen kann. Makroskopische Tumorreste und vor allem die für das bloße Auge unsichtbaren Infiltrationsherde versucht man anschließend mit Strahlentherapie und/oder immer neuen Chemotherapeutika auszumerzen. Die Empfindlichkeit des gesunden Hirngewebes und seine mangelnde Regenerationsfähigkeit setzen diesen Ansätzen enge Grenzen. Ausbleibende Erfolge im Kampf gegen das bösartige Glioblastom, das keine Schwäche in der Therapie duldet, haben zu neuen Konzepten geführt. Dabei handelt es sich einerseits um neue physikalische Techniken wie Hyperthermie, photodynamische, Ionenstrahl- und Borneutroneneinfangtherapie, andererseits um die biologische Immun- und Gentherapie. In den folgenden Kapiteln sollen die verschiedenen Therapieansätze dargestellt werden. Es soll versucht werden, zu klären, wo die Möglichkeiten ausgereizt sind und ob bzw. wo eventuell Chancen für zukünftig bessere Ergebnisse zu erwarten sind.

### **4.1 Neurochirurgie**

Bailey und Cushing [40] prägten nicht nur den Ausdruck Glioblastom. Die beiden Chirurgen gehörten auch zu den ersten, die Ende der 1920er Jahre versuchten, eine Korrelation zwischen Tumorphistologie und Operationserfolg herzuleiten. Schon vorher hatte es zahlreiche Versuche gegeben, Gliome und andere Hirntumoren zu operieren; mit zweifelhaften Ergebnissen. Zirka 60% der Patienten verstarben bei der Operation, die gewissermaßen blind, ohne jegliche Bildgebung vorgenommen wurde. Ebenso wurde eine sorgfältige Blutstillung durch Schnelligkeit bei der Operation ersetzt [3]. Ungeachtet einer noch immer hohen akuten Operationsmortalität publizierten Davis et al. [233] 1949 bemerkenswerte Überlebensraten. Ohne sonstige Therapiemaßnahmen lebten 50% ihrer GBM-Patienten noch mindestens ein Jahr, wenn der Tumor total resektiert werden konnte. Bei subtotaler Resektion sank der Anteil auf 26% und schließlich auf 18%, wenn nur eine Biopsie genommen wurde oder werden konnte. Durch diese Arbeit fühlten sich all jene bestätigt, die für eine radikale Operationstechnik standen [34, 234, 235]. Kurz darauf behaupteten Netsky et al. [236], dass es weder klinisch noch histologisch möglich sei, Prognosen darüber abzugeben, welcher GBM-Patient wie lange nach einer Operation überlebt. Ihre Arbeit stellte den Nutzen einer Operation weitgehend in Frage, da die von ihnen operierten Patienten im Mittel 11 Monate lebten, Patienten ohne Operation aber 12

Monate. Damit war ein Streit entfacht, der bis heute anhält: Korreliert die Überlebensrate mit dem Ausmaß der Resektion oder nicht?

Rein operative Behandlungsschemata sind heute selten. Deshalb ist es schwierig, den Anteil moderner Operationsverfahren am gesamten Therapieergebnis separat zu werten. In Tab. A1 sind einige jüngere Arbeiten zusammengefasst, in denen zumindest ein Teil der Patienten nur neurochirurgisch versorgt wurde. Die aufgeführten Parameter illustrieren zum einen die Heterogenität der Studien. Sie zeigen aber auch, dass der Median der Lebenserwartung bei vollständiger Resektion nur etwa ein bis drei Monate länger ist als bei teilweiser Tumorentfernung und ohne Reoperation kaum sechs Monate beträgt.

Trotz dieser Einschränkung darf die Bedeutung der Chirurgie in der Behandlung von GBMs nicht geschmälert werden. Die Operation sichert das für eine aussagefähige pathologische Beurteilung notwendige Material. Sie kann erhöhten Hirndruck beseitigen, der durch den Tumor verursacht wird und die Gefahr einer akuten Einklemmung mindern. All dies erreicht sie heute auch bei Risikopatienten mit einer moderaten Komplikationsrate. Sie hilft dadurch die Lebensqualität von GBM-Patienten vorübergehend zu verbessern; lebensverlängernd wirkt sie jedoch nur sehr beschränkt [3].

Die Frage, ob durch die Operation eventuell die Streuung von Tumorzellen begünstigt wird, wird nur von wenigen Autoren diskutiert, obwohl durch klinische und experimentelle Hinweise bekannt ist, dass Tumorzellen durch neurochirurgische Manipulationen verschleppt werden können [162, 169-171]. Eine japanische Arbeitsgruppe beobachtete postoperativ eine starke Ausbreitung in die Leptomeningen und eine Invasion des Ventrikelsystems unabhängig vom Verhalten des Primärtumors. Zahlenmäßig treten solche Herde offensichtlich hinter den Lokalrezidiven zurück, die bei der bildgebenden Therapiekontrolle weit häufiger auffallen. Jeder Therapieansatz, der eine längere tumorfreie Zeit zum Ziel hat, muss jedoch auch an mögliche Streumechanismen denken.

## **4.2 Strahlentherapie**

Seit 30 Jahren werden GBMs überwiegend multimodal therapiert. Die Radiotherapie gehört neben der Operation zum standardmäßigen Protokoll. Im Vordergrund steht die Verlängerung der Überlebenszeit durch eine bessere lokale Kontrolle, denn das Leben der meisten GBM-Patienten wird durch das nahezu gesetzmäßige Auftreten eines Lokalrezidivs begrenzt.

In einer Vielzahl von Studien ist auf den lebensverlängernden Effekt der externen Strahlentherapie hingewiesen worden (z.B. [2, 203, 237-241]). Nach raschen Erfolgen kam jedoch baldige Ernüchterung. So gelang es zwar die extrem kurze Lebenserwartung von operierten GBM-Patienten durch einen zusätzlichen Strahlentherapieschritt zu steigern. Innerhalb von 6-8 Monaten entwickelten sich jedoch Rezidive. Großflächige Bestrahlung und

Dosissteigerung waren naheliegende Maßnahmen. Beides ließ sich jedoch nur in engen Grenzen variieren, wollte man nicht durch die Röntgen-Bestrahlung zusätzliche Schäden verursachen. So pendelte sich die mediane Überlebensrate bei etwa einem Jahr ein (s. Tab. A2), wo sie bis heute mehr oder weniger unverrückbar verblieben ist.

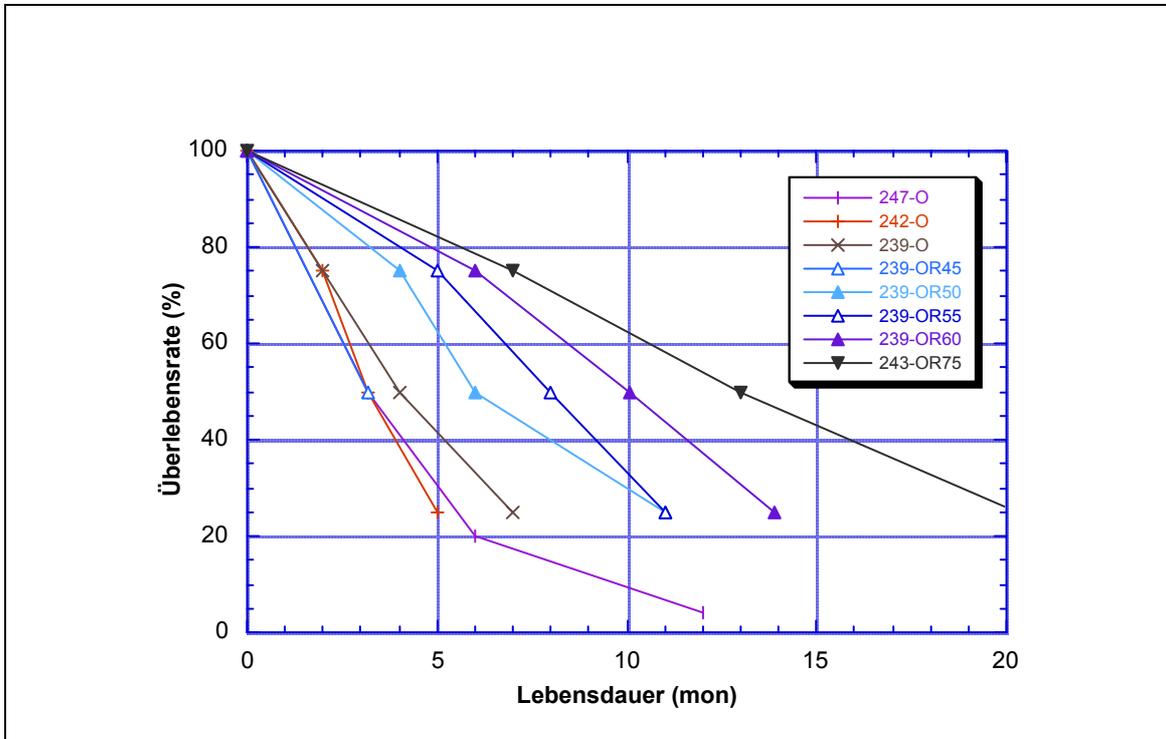


ABB. 8: ÜBERLEBENSURVEN VON GBM-PATIENTEN NACH OPERATION BZW. ZUSÄTZLICHER STRAHLENTHERAPIE  
 Die Legende der Graphik umfasst als erste Ziffer die Publikation, aus der die Daten stammen. Die weiteren Kürzel beschreiben die Therapie: O: Operation, R: Ganzkopf-Strahlentherapie, letzte Ziffer: Dosis in Gray

Mit einer Dosis von mindestens 20 Gy und höchstens 40 Gy erhielten Taveras et al. [1] in den 1940er Jahren die besten Langzeitergebnisse. Einige ihrer so behandelten Patienten überlebten mehr als 6 Jahre. Alle Patienten, die mit höherer oder geringerer Dosis bestrahlt worden waren, starben innerhalb von maximal 30 Monaten. Diese bemerkenswerten Ergebnissen aus dem "Prä-CT-Zeitalter" sind insofern kritisch zu betrachten als die Güte der histologischen Klassifikation unklar bleibt. Sie decken sich auch nicht mit den Daten umfangreicherer Dosissteigerungsstudien aus den 1970er Jahren (z.B. [5, 239, 242]), in denen erst ab ca. 50 Gy eine Lebensverlängerung gegenüber alleiniger Operation beobachtet wurde (s. Abb. 8). Eine positive Abhängigkeit der mittleren Überlebensrate zeigte sich bis etwa 80 Gy. Die Langzeitergebnisse blieben allerdings ungünstig und das Risiko toxischer Bestrahlungsfolgen nahm mit steigender Dosis zu [5, 243]. Als Standardbehandlung entwickelte sich daraus eine 60-Gy-Bestrahlung in Fraktionen zu 2 Gy/d und 5 Anwendungen pro Woche (z.B. [5, 244-246]).

Anhänger einer Ganzhirnbestrahlung nennen die unklaren Tumorgrenzen der GBMs und die gelegentlich beobachteten multizentrischen Tumoren und Zellabsiedelungen im Liquor als wesentliche Gründe für eine großvolumige Bestrahlung. Ihre Ergebnisse fallen jedoch eher durch mehr Hirnatrophie, parkinsonähnliche Krankheitsbilder und allmählichen geistigen Verfall auf als durch weniger Rezidive [5, 51, 245, 246, 248, 249]. In rund 90% der Fälle wächst ein GBM-Rezidiv in einem Radius von ca. 3 cm um den ursprünglichen Herd [244, 248, 250-252]. Deshalb scheint es unnötig, das ganze Gehirn als "Sicherheitszone" mitzubestrahlen.

Standard ist heute weitgehend die Boost-Therapie, bei der nach einer großzügigen lokalen Bestrahlung eine zusätzliche Dosis im Bereich der radiologisch sichtbaren Tumorgrenzen appliziert wird (z.B. [201, 245, 246, 253, 254]).

Die zahlreichen Bestrahlungsschemata machen einen direkten Vergleich der Ergebnisse oft unnötig schwer. Sie ließen sich leichter vergleichen, wenn die jeweilige biologische Effektivdosis (BED) ausgewiesen würde, die eine Funktion der Einzel- und Gesamtdosis sowie der Therapiedauer ist. Es gibt verschiedene Methoden die BED zu berechnen. In erster Näherung liefern sie allesamt ein praktikables Maß zum Vergleich verschiedener Fraktionierungsschemata [249, 255-257]. Die Angabe in BED ist vor allem dann sinnvoll, wenn verschiedene Strahlungsarten wie Photonen und Neutronen oder kurzzeitige Photonen- mit kontinuierlicher beta-Strahlung kombiniert werden. Leider sucht man entsprechende Angaben in der Literatur meist vergeblich.

Die folgenden Abschnitte behandeln Modifikationen der standardmäßigen Strahlentherapie wie unkonventionelle Fraktionierungsmuster oder die Nutzung von Strahlensensibilisatoren. Darüberhinaus werden Ergebnisse mit alternativen internen und externen Strahlenquellen vorgestellt.

#### **4.2.1 Unkonventionelle Fraktionierungsmuster**

Nur wenige Gruppen entschieden sich bisher für das Konzept der Hypofraktionierung, d.h. für wenige hohe Einzeldosen [258-261]. Da aus in-vitro-Experimenten bekannt ist, dass die Überlebenskurven von Gliomzellen eine breite Schulter zeigen, sollten mehrere hohe Einzeldosen wirkungsvoller sein als die gleiche Dosis in kleineren Fraktionen. Auch anhand von Computermodellen lässt sich zeigen, dass Hypofraktionierung bei insgesamt gleicher Gesamtdosis ein wirkungsvolleres Mittel als Standard- und Hyperfraktionierung sein kann, um Tumorzellen abzutöten [262]. Zwar birgt die Hypofraktionierung prinzipiell die Gefahr zusätzlicher Strahlenschäden. Bei geeigneter Tarierung sollte es jedoch möglich sein, vordringlich die Überlebensfraktion der Tumorzellen zurückzudrängen.

In einer der wenigen prospektiven randomisierten Studien zu diesem Thema fand Glinski [254] nach zehn 4-Gy-Fraktionen und fünf 2-Gy-Fraktionen bei GBM-Patienten eine 2-Jahres-

überlebensrate von 23% im Vergleich zu 10% bei einer Gruppe, die konventionell mit 30 Fraktionen à 2 Gy bestrahlt worden war (s. Tab. A3). An strahlenbedingten Komplikationen trat in der Hypofraktionierungsgruppe nach 15 Monaten ein Fall einer operationsbedürftigen Hirnnekrose auf. Andere Komplikationen wurden nicht beschrieben. Der Spätschaden könnte auch eine Folge der Ganzhirnbestrahlung gewesen sein. Der Autor hob hervor, dass die Hypofraktionierung den Patienten mehr Freiraum bot, sie weniger an die Klinik band und ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis zeigte.

Ähnliche Ergebnisse stammen von einer japanischen Gruppe [259]. Sie verglichen ein Standardfraktionierungsschema mit einer Hypofraktionierung von 2-mal 5 Gy pro Woche. Die Gesamtdosis entsprach in beiden Gruppen 100 TDF-Einheiten. Die 2-JÜR lagen bei 8 bzw. 36%. In der Hypofraktionierungsgruppe lebte von ursprünglich 24 Patienten einer länger als 5 Jahre. Die autopsische Untersuchung einiger Hirne zeigte keine zusätzlichen strahleninduzierten Nekrosen in der Hochdosisgruppe.

Anstelle weniger hoher Fraktionen versuchten Nemoto et al. [263] mit einem Wechsel von 5-Gy- und 1-Gy-Fraktionen strahlenresistente Zellnester in GBMs und AAs zu bekämpfen. Aufgrund radiobiologischer Überlegungen erwarteten sie, dass nach den hohen Dosisstufen hauptsächlich hypoxische Zellen überleben würden. Da die Reparatur sublethaler Schäden bei unzureichender O<sub>2</sub>-Versorgung aber nur langsam erfolgt, sollten ihrer Meinung nach die kleinen 1-Gy-Fraktionen ausreichen, um deren Regeneration zu verhindern. Für AAs zeigte sich im mittleren Bereich eine günstigere Überlebenskurve für die ungleiche Fraktionierung. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Bei GBMs gab es noch geringere Unterschiede zwischen beiden Fraktionierungsmustern. Hier verlief die Kurve der ungleich fraktionierten Strahlentherapie ab 18 Monate sogar leicht unterhalb der "Standard"-Kurve. Leider hat die Studie eine Reihe Schwächen, die die Ergebnisse in Frage stellen. Das Therapie-schema mit 1-mal 5 Gy pro Woche und 4-mal 1 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 63 Gy wurde nicht konsequent angewandt. Tatsächlich schwankte die applizierte Gesamtdosis zwischen 25 und 99 Gy und die Therapiedauer zwischen 19 und 105 Tagen. Es wurden also teilweise unzureichende Dosen verabreicht und die Therapiedauer über einen viel zu langen Zeitraum ausgedehnt. Die Standardtherapie-Gruppe, die 30 2-Gy-Fraktionen erhalten sollte, wies eine Spannweite von 22 bis 81 Gy auf bei ähnlich schwankender Therapiedauer (22-106 Tage). Bei einer derartigen Variationsbreite kann nicht von echten Behandlungsalternativen gesprochen werden, vor allem wenn man bedenkt, dass es noch Variationen durch Art und Umfang der Operation und den teilweisen Einsatz von ACNU als Chemotherapeutikum gab. Abgesehen von diesen praktischen Punkten, sind auch die radiobiologischen Überlegungen nur bedingt richtig.

Die Autoren haben nur die physiologische Strahlenresistenz in ihre Betrachtung mit einbezogen. Sie haben ignoriert, dass der Tumor mutiert und unter der Therapie strahlenresistente Zellen

selektiert. Unter dem Selektionsdruck der Therapie können auch Tumorzellen entstehen, die außer einer höheren Strahlenfestigkeit auch eine kürzere Generationszeit aufweisen. Solche Zellen regenerieren sich in den Bestrahlungspausen auch nach einer hohen Dosis. Durch unterkritische Dosen wie 1 Gy können sich resistente Klone sogar auf Kosten empfindlicherer Varianten anreichern. Die Therapie müsste also eher so angelegt sein, dass durch kurzfristige überkritische Dosen das Entstehungsrisiko solcher Mutanten gering gehalten wird. Da Doppelmutanten im allgemeinen das Ergebnis zweier unabhängiger Mutationsschritte sind, dürfte ihre Anzahl zu Beginn der Therapie relativ klein sein. Damit dies so bleibt, müssten also aus strahlenbiologischer Sicht gerade zu Beginn mehrere große Fraktionen angewendet werden.

Beschleunigte oder Hyperfraktionierungsschemata sollten prinzipiell geeignet sein, die Regenerationszeit der Tumorzellen und die Therapiedauer insgesamt zu verkürzen. Leider hat sich auch dieses Fraktionierungsschema in der Praxis nicht bewährt [102, 253, 264-267].

#### **4.2.2 Strahlenchirurgie**

Bereits in den 1940er Jahren durch den schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell konzipiert [268, 269], hat die Strahlenchirurgie erst nach Einführung von CT und computerunterstützter Planung einen festen Platz in der Behandlung kleinvolumiger Störungen innerhalb des Schädels erobert. Sie entstand aus dem Wunsch heraus, die Dosisbegrenzung, die sich durch das physikalisch ungünstige Photonenprofil ergibt, zu umgehen. Durch Bestrahlung mit einer großen Zahl bleistift dünner Strahlen, die sich im Tumorzentrum schneiden, konnte die Zieldosis bei gleichzeitig gesenkter Umgebungsbelastung erhöht werden. Anders als bei der fraktionierten Strahlentherapie wird die Gesamtdosis von bis zu 100 Gy in nur einer oder wenigen Behandlungen verabreicht. Damit ist verständlich, dass die Bestrahlung mit hoher Präzision erfolgen muss.

Praktisch haben sich das Gammaknife mit einer auf einem halbkugelförmigen Helm verteilten Vielzahl einzelner Cobalt-60-Quellen oder speziell für stereotaktische Bestrahlungen ausgelegte Linearbeschleuniger durchgesetzt.

Loeffler et al. [270] veröffentlichten 1992 das Ergebnis einer kleinen prospektiven Studie, in der 23 GBM-Patienten nach Operation und fraktionierter, externer Bestrahlung mit einmalig 10-20 Gy bestrahlt wurden (s. Tab. A4). Fünfzig Prozent der Patienten lebten länger als 25 Monate, d.h. rund doppelt so lang wie GBM-Patienten nach den meisten Therapieregimen. Von anderen Autoren wurden diese Ergebnisse nicht erreicht. Mehta et al. [271] veröffentlichten eine mediane Lebensdauer von nur 9.6 Monaten und van Kampen et al. [264] von 10.1 Monaten. Zumindest zum Teil dürfte das erstaunlich gute Ergebnis von Loeffler et al. Folge einer besonderen Patientenauswahl sein. Die Patienten waren im Mittel jünger als die von Mehta et al. Sie waren hinsichtlich eines hohen Karnofsky-Index von mindestens 70 ausgewählt worden

und hatten ausgesprochen kleine, gut abgegrenzte Tumoren. Vor allem der letzte Punkt scheint von Bedeutung zu sein. Die hohen Einzeldosen verursachen nämlich nur dann keine gravierenden Strahlenschäden, wenn das Zielvolumen klein ist. Es sollte nur wenige Milliliter umfassen und möglichst kugelsymmetrisch sein. Nur schätzungsweise 10-20% aller GBM-Patienten erfüllen diese Kriterien [271].

Bei einem Teil der Patienten wurden Nachoperationen erforderlich. Dabei wies etwa ein Drittel zentrale Nekrosen ohne vitale Tumorreste auf. Diese sterilisierten Tumorbereiche ließen sich nur mit PET [271] oder SPECT [272] von Rezidiven unterscheiden. Toxische Abbauprodukte dieser ausgeprägten Koagulationsnekrosen wurden für die Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten mitverantwortlich gemacht.

Dass der Strahlenchirurgie nicht nur prognostisch günstigere Patienten zugeführt werden, sondern dass sie auch tatsächlich einen positiven therapeutischen Effekt hat, kann man aus folgender Betrachtung schließen: Curran [273] zeigte anhand einer dichotomen Stratifizierungsskala, wie durch unterschiedliche Wahl der Prognosekriterien (Alter, KPI, Histologie) jeweils unterschiedliche mittlere Überlebenszeiten mit beachtlicher Spanne resultieren können. Aus drei RTOG-Studien extrahierte er insgesamt 6 signifikant verschiedene Gruppen, deren mediane Überlebensraten zwischen 5 und 59 Monaten (!) schwankten. Nur in 4 der Gruppen fanden sich GBM-Patienten. Die prognostisch günstigste Gruppe lebte im Mittel 18 Monate. Mehta et al. [271] nutzten dieses Aufteilungsmuster für ihr mit Strahlenchirurgie behandeltes Kollektiv. Ihre Patienten entsprachen nur den 3 ungünstigsten Gruppen, für die man im Vergleich zu den RTOG-Daten eine mediane Lebensdauer von 9 Monaten erwartet hätte. Beobachtet wurden knapp 10 Monate. Verglich man den Anteil von Patienten mit längerer Lebensdauer war der Unterschied wesentlich deutlicher. Statt 10% lebten 28% der Patienten nach Strahlenchirurgiebehandlung mindestens 2 Jahre.

#### **4.2.3 Intraoperative Strahlentherapie (IORT)**

Die intraoperative Strahlentherapie ist ein weiteres Mittel, die lokale Dosis zu erhöhen ohne die Toleranz des umgebenden gesunden Hirngewebes zu überschreiten (s. Tab. A5). Eine der ersten Arbeiten stammt von Kumar et al. [274]. Bei einem Kollektiv aus inoperablen und Rezidivpatienten erzielten sie nach einer einmaligen Bestrahlung mit 20 Gy  $^{60}\text{Co}$  eine Lebensverlängerung um ein halbes Jahr. Von 19 Rezidivpatienten lebten nach 3 Jahren noch zwei.

Statt hochenergetischer Cobalt-Gammastrahlung benutzten Matsutani et al. [275] 20 MeV Elektronen von einem Betatron. Für ihre 30 Patienten mit primärem GBM betrug die 2-JÜR 61%. Dieses Ergebnis gehört zu den besten Langzeitergebnissen, das für GBM-Patienten je erzielt wurde. Bei den Patienten handelte es sich allerdings um ein prognostisch günstiges Kollektiv. Der Tumordurchmesser lag unter 5 cm. Die Resektion war makroskopisch quantitativ und die Patienten hatten einen Karnofski-Index von mindestens 60. Das entspricht in etwa den

Selektionskriterien für Brachytherapie, deren Ergebnisse am ehesten vergleichbar sind. Ein ähnlicher Ansatz von Nemoto et al. [276] blieb weit hinter diesen Resultaten zurück.

Eine der wenigen Arbeiten über IORT bei GBM-Patienten aus dem deutschsprachigen Raum stammt von der Universität Münster [277]. Dort hatte man ein sehr heterogenes Kollektiv von inoperablen Hirntumorpatienten intraoperativ mit 15-20 Gy Elektronenstrahlung behandelt. Für 8 Glioblastom-Patienten ergab sich eine 1-JÜR von 56%. Legte man die günstigeren Matsutani-Kriterien zugrunde, lag sie für diese kleine Gruppe sogar bei 75%.

Ein Wermutstropfen des IORT-Konzepts könnten mögliche Komplikationen sein. Hierzu gibt es uneinheitliche Aussagen. Die meisten Gruppen haben perioperativ oder subakut keine zusätzlichen Komplikationen festgestellt [275, 277, 278] bzw. nicht explizit erwähnt.

In zwei vorbereitenden Dosisfindungsstudien von Matsutani et al. [275] war es nach Einzeldosen von 30 Gy zu massiven strahleninduzierten Hirnödemen gekommen. Im dosisoptimierten Kollektiv kam es bei einem Drittel der Patienten innerhalb von einigen Monaten zu lokal begrenzten Nekrosen im Tumorbett. Sechs von 10 Patienten benötigten chirurgische Intervention. Bei den anderen reichte vorübergehende Steroidgabe aus, um die Symptome zu beseitigen.

Kumar et al. [274] beobachteten bei ihren 49 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum als einzige gravierende Komplikation ein behandlungsbedürftiges Dura-Leck und ein subdurales Hämatom, das abgesaugt werden konnte. Ansonsten trat keine therapieinduzierte Infektion, Meningitis oder Radionekrose auf. Dagegen berichtete eine japanische Gruppe über 6 Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen (3 Hirnödeme, 1 Abszess, 1 Krampfanfall, 1 Nekrose) in einer kleinen Gruppe von insgesamt nur 20 Kandidaten [279]. Auch bei der Münsteraner Gruppe lag die Rate der postoperativen Wundinfektionen mit ca. 13% (3 Patienten) über den sonst üblichen einstelligen Werten in der Hirntumorchirurgie [277].

Wenn auch die Frage nach Langzeitschäden noch nicht endgültig geklärt scheint, so spricht die IORT für ein merklich verbessertes Ergebnis. Sie signalisiert ganz deutlich, dass durch lokale Dosiserhöhung eine längere tumorfreie Phase erzielt werden kann. Von seiten der Volumenbeschränkung stellt sie geringere Anforderungen als die Strahlenchirurgie. Im Vergleich zur Brachytherapie sind die Investitionen höher, die praktische Durchführung aber kaum aufwändiger. Bei Matsutani et al. [275] dauerte die ganze Prozedur aus Transport vom Operationsaal zum zwei Stockwerke tiefer gelegenen Betatron plus Bestrahlung und Rücktransport weniger als 30 min.

Strahlenbiologisch macht es auf jeden Fall Sinn, den Tumor gleichzeitig mit der chirurgischen Zytoreduktion durch energiereiche Strahlung zu dezimieren und nicht erst Wochen später mit

der Radiotherapie zu beginnen. Die Einzeitdosis müsste vielleicht noch optimiert werden. Es erstaunt aber, dass sich nicht mehr Gruppen dieser relativ einfachen Methode einer zusätzlichen Dosisescalation bedienen.

#### **4.2.4 Brachytherapie**

Ab den 1960er Jahren in Freiburg entwickelt [280, 281], hat sich die interstitielle Therapie mit radioaktiven Isotopen bei Behandlung von GBMs auf internationaler Ebene vor allem an der University of California in San Francisco etabliert. Von dort kamen ab Mitte der 1980er Jahre hoffnungsvolle Ergebnisse, die eine Verdopplung der mittleren Überlebensrate andeuteten [244, 282-285].

Die überdurchschnittlich guten Brachytherapie-Ergebnisse mit medianen Überlebenszeiten von bis zu 27 Monaten (s. Tab. A6) stammten von einer hochselektiven Patientengruppe, die einer intensiven, multimodalen Therapie unterzogen worden war. Alle Patienten erhielten nach Primäroperation eine externe Photonenbestrahlung gefolgt von interstitieller Therapie. Bei einem Teil der Patienten wurde die Radiotherapie durch Strahlensensibilisatoren und/oder adjuvante Chemotherapie ergänzt [244] und im Einzelfall wurden bis zu 3 Nachoperationen durchgeführt. Die Tumoren der Patienten mussten supratentoriell sein, meist kleiner als 5 cm im Durchmesser, durften nur einen Fokus aufweisen, die Mittellinie nicht überschreiten, nicht im Bereich des Sprachzentrums liegen und auch sonst möglichst keine eloquenten Areale betreffen. Nach Operation und externer Radiotherapie mussten die Patienten noch in guter körperlicher Verfassung sein (KPI  $\geq 70$ ), um sich während der mehrtägigen Isolation im Verlauf der Brachytherapie weitgehend selbst versorgen zu können. Diese Kriterien werden von höchstens einem Drittel der GBM-Patienten erfüllt [271, 286, 287].

Vor einigen Jahren überraschten Loeffler et al. [282] mit der Beobachtung, die interstitielle Therapie ändere das Rezidivmuster von malignen Gliomen. Mehr als 80% der nachgewachsenen Tumoren sollten danach außerhalb eines 2-cm-Radius auftreten. Diese Aussage hielten die Autoren in späteren Arbeiten nicht mehr aufrecht [224]. Die primäre lokale Versagensrate scheint bei 70-80% zu liegen und damit allenfalls geringfügig niedriger als nach externer Strahlentherapie (z.B. [244, 286, 288, 289]). Es gibt allerdings Hinweise, dass Patienten mit besonders langer Lebensdauer an Rezidiven sterben, die tatsächlich von überwiegend neuen Herden stammen [290].

Ursprünglich strebte man mit der Brachytherapie eine vollständige Nekrotisierung des Tumors an. Dazu wurden zusätzlich zur externen Bestrahlung bis zu 150 Gy durch Implantation appliziert [290, 291]. Heute steht die Optimierung der Dosisverteilung entlang der äußeren Tumorgrenzen im Vordergrund. Im Tumorrinnern achtet man eher auf das Erreichen einer Minimaldosis von mindestens 60 Gy [286, 289]. Sneed et al. [285] fanden eine linear-quadratische Beziehung zwischen Überlebensrate und biologisch-effektiver Dosis, deren

Optimum bei etwa 65 Gy liegt. Zwar findet man dann in der Peripherie noch immer lebensfähige Tumorzellen. Bei höheren Werten ist den Autoren zufolge jedoch das Risiko für behandlungsbedürftige Koagulationsnekrosen und andere lebensbedrohliche Komplikationen zu groß.

Die Häufigkeit von Nachoperationen scheint von der Größe des bestrahlten Volumens und in gewissem Umfang auch von der Dosisleistung der verwendeten Strahlenquellen abzuhängen. Patienten mit permanenten, niedrigratigen ( $\leq 0.1$  Gy/h) Implantaten zeigen häufiger vorübergehende, selbstbegrenzende Gewebsschäden, die nicht immer nachoperiert werden müssen [290, 292]. Bei großzügiger Indikationsstellung zur Nachoperation liegt der Anteil bei 20-40% [43/145]. Bei temporären Implantaten mit Dosisraten von ca. 0.5 Gy/h dagegen liegt der Operationsbedarf im Schnitt über 40% [274, 282-284, 286, 291] und im Extremfall über 70% [244, 289]. Es ist nicht einfach, den Effekt einer rein chirurgischen Entlastung von einer möglichen Verbesserung durch Entfernung schädlichen nekrotischen Gewebes zu trennen. Interessanterweise scheint sich aber eine wiederholte Operation bei AA-Patienten nach Implantation nicht lebensverlängernd auszuwirken [284, 290].

Brachytherapie wurde auch bei Tumorrezidiven eingesetzt [291]. Diese Patienten waren bereits vorbestrahlt und hätten keine weitere externe Bestrahlung toleriert. Auch bei ihnen wurde vor Implantation nochmals operativ interveniert und über 40% wurden im Verlauf der Nachbeobachtung ein weiteres Mal operiert. Letztere lebten signifikant länger als der Rest (19.3 vs. 8.3 Mon).

Isotop	Halbwertszeit	Zerfallsart	Hauptenergien (MeV)	Halbwertsdicke (mm Blei)	Halbwertsdicke (mm Gewebe)
<sup>60</sup> Co	5.27 a	$\beta^-$	$\beta^-$ : 0.31 (99.9%) $\gamma$ : 1.17, 1.33	13	140
<sup>103</sup> Pd	17.0 d	EC	X: 0.021 (64%)	0.01	16
<sup>125</sup> I	60.1 d	EC (100%)	X: 0.027 (75%) $\gamma$ : 0.035 (6.7%)	0.02	25
<sup>192</sup> Ir	73.8 d	$\beta^-$ (95.4%) EC (4.6%)	$\beta^-$ : 0.54 (41%), 0.67 (48%) $\gamma$ : 0.32 (83%), 0.47 (48%), 0.60 (13%)	10	100
<sup>198</sup> Au	2.7 d	$\beta^-$ , EC	$\beta^-$ : 0.96 (99%) $\gamma$ : 0.41 (96%)	10	100

Tab. 4: Eigenschaften einiger für die Brachytherapie wichtiger Radioisotope.

Eine Arbeit, die den Einfluss der Präzision der Implantation auf das Überleben untersuchte, fand nur bei Patienten mit unzureichend implantierten Quellen einen deutlich lebensverlängernden Effekt einer Nachoperation (184 vs. 470 Tage). Patienten mit korrekt plazierten Implantaten hatten einen geringeren Operationsbedarf (37 vs. 75%). Ihre Überlebensrate (485 Tage) wurde durch eine Operation nicht begünstigt [289].

An einigen Zentren wird der Brachytherapie-Schritt vor der externen Strahlentherapie vorgenommen, wie es radiobiologisch sinnvoll erscheint [265, 287]. Nach Gutin et al. [284] sprechen histopathologische Gründe jedoch für die umgekehrte Reihenfolge. Die geringere Ausdehnung von Tumor und Ödem am Ende der fraktionierten Radiotherapie sollen die Bestrahlung durch die nur auf kurze Distanz wirkenden Isotope erleichtern. So wie die Therapiepläne in der Praxis durchgeführt werden, scheint keiner dieser Gesichtspunkte zu dominieren. Beide Ansätze liefern ähnliche Ergebnisse.

Bei der Wahl des Strahlers für die Brachytherapie gilt es die Reichweite der Strahlung gegen die Dicke des noch handhabbaren Tumorstücks abzuwägen (s. Tab. 4 und Abb. 9). Zusätzlich entscheidet die Halbwertszeit des Isotops darüber, ob man eine Quelle mehrfach verwenden oder permanent implantieren kann.

Das am häufigsten in der interstitiellen Therapie von Gliomen angewandte Radioisotop ist Iod-125. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit von 60 Tagen durch Elektroneneinfang und Emission einer Auger-Elektronenkaskade sowie niederenergetischer Photonen. Die Halbwertsbreite der Photonenstrahlung beträgt im Gewebe etwa 2.5 cm. Damit lässt sich ein Resttumor von etwa 5 mm ohne größeren Dosisgradienten bestrahlen. Cobalt-60, das eine deutlich höhere Strahlungsenergie aussendet, durchdringt zwar dickere Schichten. Für eine gezielte lokale Anwendung ist es jedoch weniger geeignet und für das Personal stellt es eine unnötige Strahlenbelastung dar. Der von Kumar et al. [274] beschriebene steile Dosisgradient von Cobalt-60 beruht auf missverständlichen Angaben. Die von ihnen angeführte Halbwertsdicke von ca. einem Zentimeter gilt leider nicht für Gewebe, sondern für Blei! In Gewebe ist sie mehr als zehnmal so groß.

Iridium-192 [248, 292-294] und Gold-198 [295, 296] sind zwei weitere Isotope, die gelegentlich für die interstitielle Therapie von GBMs Verwendung finden. Bei der Implantation von  $^{198}\text{Au}$  rechnet man wegen der ebenfalls noch recht großen Reichweite der Strahlung für den Operateur mit einer Belastung von bis zu 0.20 mSv je Eingriff [296], was mehr als 1% der jährlich zulässigen Strahlendosis beruflich strahlenexponierter Personen im Überwachungsbereich entspricht. Palladium-103 zerfällt wie  $^{125}\text{I}$  durch Elektroneneinfang. Es hat eine kürzere Halbwertszeit als  $^{125}\text{I}$ , was sich bei längerer Implantation stärker auf die Dosisrate auswirkt. Die geringere Reichweite beschränkt die Anwendung jedoch auf millimeterdünne Tumorstücke.

Palladium-103 und  $^{125}\text{I}$  zerfallen beide durch Elektroneneinfang. Diese Form des Zerfalls hat hoch-LET-ähnliche Auswirkungen, wenn die Nuklide kovalent an DNA gebunden sind. Im Zytoplasma oder extrazellulär verteilt, kommt der Auger-Effekt leider nicht mehr zum Tragen, sondern nur noch der radiolytische Effekt der niederenergetischen Elektronen und Photonen [8, 11, 297], der allerdings gegenüber hochenergetischen Photonen auch wieder eine Besonderheit aufweist: Niederenergetische Photonenstrahler wechselwirken mit der umgebenden Materie

über den photoelektrischen Effekt. Ihr Wechselwirkungskoeffizient hängt stärker von ihrer Energie und dem streuenden Medium ab als der hochenergetischer Photonen. Im Endeffekt produzieren Photonen von  $^{125}\text{I}$  mehr Elektronen pro Wegstrecke als solche von  $^{60}\text{Co}$ , was sich experimentell in einem um etwa 30% höheren RBE-Wert von  $^{125}\text{I}$  äußert [298, 299].

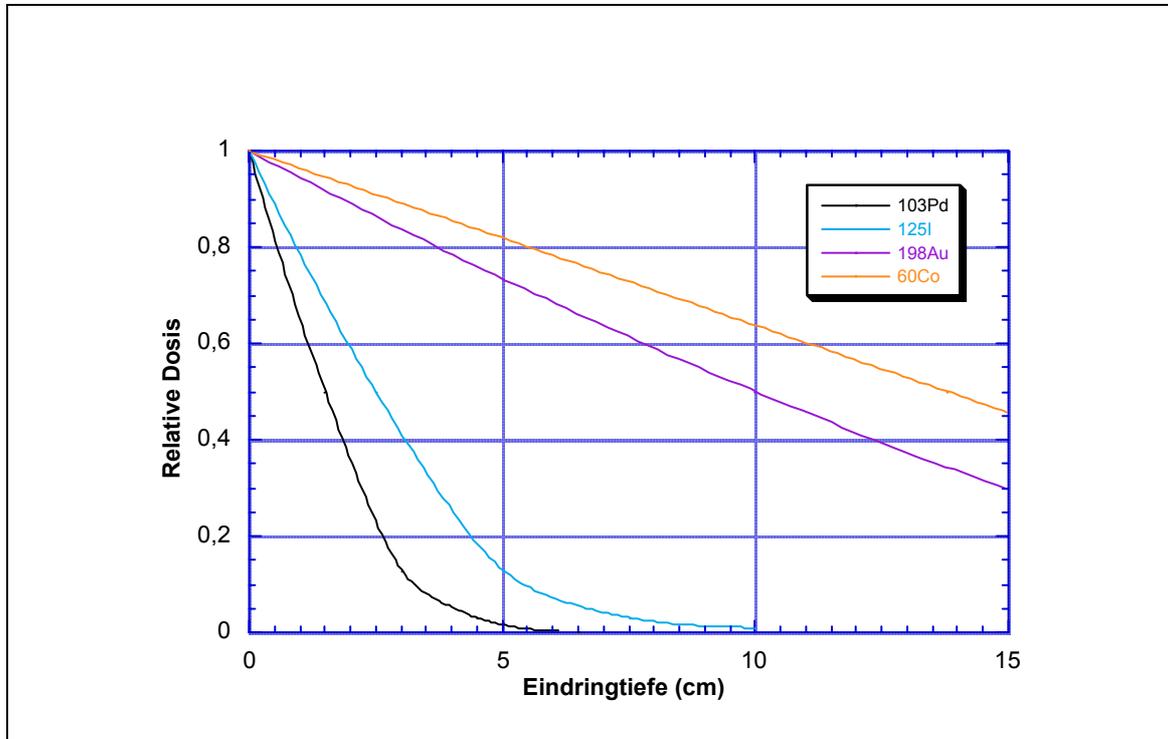


ABB. 9: TIEFENDOSISPROFIL VERSCHIEDENER BRACHYTHERAPIE-ISOTOPE.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Gesichtspunkte wird deutlich, weshalb  $^{125}\text{I}$  in der interstitiellen Therapie einen festen Platz einnimmt. Es stellt sowohl für hochratige, temporäre als auch für niederratige, permanente Implantationen einen guten Kompromiss dar.

Florell et al. [300] untersuchten wie sich die Prognose konventionell behandelter GBM-Patienten verändert, wenn man sie nach den gleichen strengen Kriterien auswählt wie Patienten für die Brachytherapie. Die mediane Lebensdauer für diese weniger risikobehaftete Gruppe lag bei 13.9 Monaten gegenüber 5.8 Monaten für die 60%, die die Kriterien nicht erfüllten. Dieser signifikante Unterschied zeigt deutlich die Bedeutung von Selektion. Dennoch reichen die Ergebnisse nicht an die oben erwähnten Brachytherapieergebnisse heran. Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Loeffler et al. in einer ähnlich angelegten Fall-Kontroll-Studie [282]. Rund 20% ihres Kollektivs erfüllten formal die Auswahlkriterien für eine Brachytherapie. Trotzdem waren die Überlebenszeiten der echten Brachytherapiegruppe signifikant besser als die der potentiellen (Median: 27 vs. 11 Mon). Insbesondere unterschieden sich die Langzeitergebnisse. Von den Patienten, die eine  $^{125}\text{I}$ -Implantation erfahren hatten, lebten nach 2 bis 3 Jahren rund 4-mal soviel wie aus der Kontrollgruppe. Eine kürzlich erschienene Studie bestätigt diese Ergebnisse. In einem gleichermaßen strukturierten Patientenkollektiv lebten 29%

mindestens 2 Jahre, wenn sie Brachytherapie erhalten hatten. Ansonsten waren es nur 6% [301]. Die Langzeitergebnisse nach Brachytherapie scheinen zudem mit erfreulich guter Lebensqualität einherzugehen. So brauchten Patienten, die länger als 3 Jahre lebten, oft keine Steroide mehr und zeigten einen relativ stabilen Karnofsky-Index.

Man muss trotz der unverkennbar günstigeren Ausgangsbedingungen von Brachytherapiepatienten einen lokalen, tumoriziden Einfluss der Therapie annehmen. Das zeigen insbesondere die besseren Langzeitergebnisse von implantierten Patienten [282, 286, 289, 301]. Auch ohne lebensverlängernde Nachoperation wurden mediane Überlebenszeiten von fast 18 Monaten erzielt [284]. Schließlich spricht die Tatsache, dass Patienten mit primären AAs keinen Vorteil von einer Brachytherapie haben, ebenfalls gegen einen reinen Selektionseffekt [284, 301].

Offenbar kann ein Implantationsschritt das Risiko für ein frühes Therapieversagen bei bestimmten GBM-Patienten mindern und ca. ein bis zwei zusätzliche Jahre schenken. Am Ende steht allerdings wieder ein Rezidiv. Man muss deshalb davon ausgehen, dass eine alleinige Verbesserung der Bestrahlungsgeometrie nicht ausreicht, um die Therapieergebnisse langfristig zu verbessern.

#### **4.2.5 Radiosensibilisierung**

Anders als Chemotherapeutika sind Strahlensensibilisatoren nicht in erster Linie zytotoxisch. Sie modifizieren allerdings die Empfindlichkeit von Tumor- und normalen Zellen gegenüber Strahlung und sollen so die biologische Wirksamkeit von Strahlung erhöhen. Es sind vor allem drei Hauptstoffgruppen: Nukleosidanaloga, Harnstoffderivate und Nitroimidazole, die in der Tumorthherapie und speziell bei malignen Gliomen zum Einsatz kommen (s.Tab. 5 und A7).

Als Analoga für Thymidin werden Brom- und Iod-Desoxyuridin (BUdR und IUdR) in die DNA von sich teilenden Zellen eingebaut. Im Gehirn sollten das vor allem die Tumorzellen mit ihrem hohen Umsatz sein. Unter dem Einfluss von Röntgen- oder Gammastrahlung fördern halogenierte Pyrimidine die Entstehung von Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch verstärkten radiolytischen Zerfall [302]. Die beachtlichen Effekte, die man in Zellexperimenten beobachtet hat, wurden zum Teil unter Ausnützung des Auger-Effekts mit ultraweicher Röntgenstrahlung erzielt und sind nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse mit Hochvoltphotonenbestrahlung übertragbar [303, 304].

In vivo werden halogenierte Pyrimidine rasch in der Leber dehalogeniert. Sie wurden deshalb ursprünglich intraarteriell über die Carotis appliziert, um zumindest mikromolare Konzentrationen zu erreichen. Das schränkt aber den Anteil der in Frage kommenden Patienten ein. Denn es setzt voraus, dass ihr Tumor möglichst nur über ein einziges zerebrales Hauptgefäß versorgt wird [102]. Um auf dem weniger komplikationsträchtigen intravenösen Weg vergleichbare

Konzentrationen zu erreichen, infundierte man die Substanzen kontinuierlich über mehrere Wochen [102, 305].

Substanz	Wirkstoffgruppe	Appl. form	Wirkprinzip chem.-pharmakol. Eigenschaften	unerwünschte Wirkung	Besonderheiten
Bromdesoxyuridin (BUdR)	Thymidin-analogon	ia kontin. über Wochen	begünstigt DNA-Strangbrüche Sättigungskonz. <10%	dosisbegrenzende Thrombo- u. Leukopenie Hautekzem Mukositis Diarrhoe	ia-Applikation erfordert Versorgung des Tumors über 1 zerebrales Hauptgefäß
Ioddesoxyuridin (IUdR)	Thymidin-analogon	iv, ia kontin. über Wochen	begünstigt DNA-Strangbrüche Sättigungskonz. <10%	dosisbegrenzende Thrombo- u. Leukopenie Hautekzem Mukositis Diarrhoe	weniger hauttoxisch/ photoreaktiv als BUdR
Hydroxycarbamid (HU)	Harnstoffderivat	oral	wasserlöslich BHS-gängig Hemmung der RDP-Reduktase zellzyklusspezif. Wechselwirkung mit DNA-Synthese	dosisbegrenzende Panzytopenie Anorexie Übelkeit Stomatitis	eigene antineoplastische Wirkung
Misonidazol (MISO)	Nitroimidazol	iv, oral	O <sub>2</sub> -Indikator Adduktbildung mit Makromolekülen	dosisbegrenzende periphere Neuro-pathie Thrombopenie Leukopenie Anämie Allergie Diarrhoe Erbrechen	Sensibilisator hypoxischer Zellen
Perfluorokalin + Perfluortripropylamin (Fluosol®)	Perfluorkohlenstoff	iv	inert O <sub>2</sub> -Träger	Kurzatmigkeit Flush Rückenschmerzen	Sensibilisator hypoxischer Zellen

Tab. 5: Photosensibilisatoren und ihre Wirkung.  
Daten u.a. aus [102, 126, 253, 267, 310, 311].

Der Beginn der klinischen Untersuchung einer möglichen Verstärkerwirkung von halogenierten Pyrimidinen auf die Behandlung von malignen Gliomen geht in die 1960er Jahre zurück. Damals unterstützten japanische Ärzte ihre konventionelle Hochdosistherapie durch intraarterielle Infusion von BUdR. Etwa die Hälfte ihres gemischten Kollektivs aus GBM- und AA-Patienten lebte länger als 18 Monate [306].

In den 1980er Jahren gab es ein vom Nationalen Krebsforschungsinstitut (NCI) der USA initiiertes Programm, das speziell auch die Behandlung von GBM-Patienten mit BUdR- und IUdR-unterstützter Radiotherapie vorsah [102, 266, 307]. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten lediglich ca. 50 Wochen. Starke Nebenwirkungen, vor allem wenn BUdR eingesetzt wurde, zwangen zur Beschränkung auf maximal 1000 mg/m<sup>2</sup>/d für

die 14 Tage dauernde Infusion [307-309]. In einer nachträglich durchgeführten prospektiven Phase-II-Studie mit IUdR und Hyperfraktionierung konnte zwar eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten erzielt werden [266]. Das Ergebnis ließ sich aber kaum auf die Tumorkonzentration des Thymidinanalogs zurückführen. Sie lag zwischen 0 und 2.4%. Über ähnlich niedrige Werte kamen auch andere Gruppen nicht hinaus [102, 126].

Pharmakokinetische Betrachtungen deuten an, dass eine wirksame Zellanreicherung unter den genannten Randbedingungen erst nach 20-40 Tagen bzw. 4-5 potentiellen Verdopplungszeiten erreicht sein sollte [126, 305, 312]. Es darf also nicht verwundern, dass mit den tatsächlich praktizierten kürzeren Schemata kein sichtbarer Erfolg erzielt wurde.

Hydroxyharnstoff ist kein klassischer Strahlensensibilisator. Die Substanz hat selbst antineoplastische Eigenschaften und wird daher auch teilweise als adjuvantes Chemotherapeutikum genutzt [253, 311]. Hydroxyharnstoff ist wasserlöslich, kann aber trotzdem die Blut-Hirnschranke überwinden [313]. Um ausreichend hohe Plasmakonzentrationen zu erreichen, muss die Verbindung in kurzen Abständen verabreicht werden. Dies kann aber peroral geschehen. Einige amerikanische Gruppen haben Hydroxyharnstoff routinemäßig in ihren Studien verabreicht, leider aber mehr über dosisbegrenzende Nebenwirkungen wie Anämie, Leuko- und Thrombopenie berichtet als über positive Effekte [244, 253, 284]. In einer einzigen randomisierten Studie [314] ergab sich ein signifikanter Vorteil von ca. 2.5 Monaten bis zur Tumorprogression im Hydroxyharnstoffarm, der sich jedoch in der medianen Überlebensdauer auf nicht-signifikante 1.5 Monate verringerte (s. Tab. A7).

Die Nitroimidazole (Misonidazol und Metronidazol) gelten als Sensibilisatoren speziell für hypoxische Zellen (zwecks Übersicht s. z.B. [310, 311, 315]). Unter anaeroben Bedingungen werden sie reaktiv verstoffwechselt. Ihre Metaboliten bilden stabile Addukte mit DNA und anderen Makromolekülen. In einer groß angelegten vierarmigen Studie, in der unter anderem konventionelle Radiotherapie mit BCNU und Misonidazol zum Einsatz kam, wurde für 139 Patienten nur eine mediane Lebensdauer von 9.2 Monaten erzielt [267]. Die durch Misonidazol verursachte Neurotoxizität erwies sich als dosisbegrenzend. Sie betraf fast jeden fünften Patienten. Daneben traten noch bei jeweils etwa 10% der Patienten schwere Leuko- und Thrombopenien oder allergische Reaktionen auf. Eine intensive Nutzung von Misonidazol in einer Reihe von Studien mit den verschiedensten Strahlentherapieregimen wurde vom britischen Medical Research Council initiiert. Daran waren fast 2000 Patienten beteiligt. Keine einzige zeigte einen lebensverlängernden Effekt bei malignen Gliomen [316].

Die geringste Toxizität unter den Strahlensensibilisatoren wird den als Fluosol® gehandelten Emulsionen aus Perfluorkohlenstoffverbindungen nachgesagt [317-319]. Ihre Eigenschaft, Sauerstoff bei hohem Partialdruck aufzunehmen und bei niedrigem wieder abzugeben, hat sie für oxygenierende Therapien, d.h. in Kombination mit reiner oder hyperbarer Sauerstoffbeat-

mung interessant gemacht. Aus einer in erster Linie als Toxizitätsstudie angelegten Untersuchung mit 15 GBM-Patienten ließen sich folgende Wirkungen und Nebenwirkungen von Fluosol ableiten: Etwa 2 von 3 Patienten entwickelten unter der Behandlung eine vorübergehende Atemnot und Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush). Diese Symptome ließen sich, z.B. mit Diphenhydramin, gut behandeln. Schwerwiegender war ein Fall transients Leuko- und Thrombopenie und eine nach 6 Monaten im MRT sichtbare ödematöse Schwellung der weißen Substanz. Ansonsten wurde die Nebenwirkungsrate als gering und die Lebensqualität der Patienten als erstaunlich gut bezeichnet. Acht Patienten des kleinen Kollektivs lebten länger als 15 Monate, 5 davon ohne Anhalt für ein Rezidiv [317]. Im Vergleich zu einer historischen Vergleichsgruppe glaubten die Autoren einen positiven Effekt bei den Patienten des Fluosol-Kollektivs zu erkennen, die länger als 1 Jahr lebten. Leider war ihr Beobachtungszeitraum mit knapp 2 Jahren zu kurz, um diesen angeblichen Effekt deutlicher zu belegen. Bei den 5 Überlebenden handelte es sich um recht junge Patienten (16-45 Jahre), die zu Beginn der Behandlung alle in sehr guter körperlicher Verfassung (KPI  $\geq 90$ ) waren, also Patienten, die von vornherein eine bessere Prognose haben sollten.

Bis in neueste Zeit gibt es immer wieder Studien, die die geringen Nebenwirkungsraten von Perfluorverbindungen bestätigen, aber keinen überzeugenden lebensverlängernden Effekt bei malignen Gliomen nachweisen können. Letzteres gilt leider auch für die Harnstoffderivate, Nukleosidanaloga und Nitroimidazole [309]. Zumindest bei BUdR und IUdR muss man anzweifeln, ob überhaupt wirksame Konzentrationen erreicht werden. Denn wenn der Sensibilisator noch keine 10% der Zellen erreicht, ist nicht davon auszugehen, dass sich die Strahlenfestigkeit des Tumors dadurch überwinden lässt.

Der ausbleibende Effekt von Strahlensensibilisatoren, die speziell die Sauerstoffversorgung im Tumor verbessern sollen, könnte damit zu tun haben, dass die sauerstoffarmen Areale gar nicht so ausgeprägt sind wie oft angenommen. Für diese Interpretation sprechen Befunde aus PET- und Mikroelektroden-Untersuchungen. Sie zeigen, dass es auch im Tumorrinneren von GBMs noch ausreichend Sauerstoff gibt [311, 320, 321]. Neuere in-vitro-Daten sprechen gar für die Vorstellung, dass Gliomzellen ihren Sauerstoffverbrauch dem Angebot anpassen. Muskelzellen, die ihren Stoffwechsel in weitem Bereich zwischen anaerob und aerob variieren können, gelten als Prototyp solcher Sauerstoff-„Konformisten“. Im Gegensatz hierzu sind die normalen Hirnzellen mit ihrem eng vorgegebenen Sauerstoffbedarf, sogenannte „Nonkonformisten“ oder Sauerstoffregler [320]. Nach diesem Konzept wäre nicht Sauerstoffmangel, sondern die Begrenzung anderer Substrate für Zelluntergang und Nekrose im GBM verantwortlich. Wenn es sich hierbei auch noch um ein hypothetisches Modell handelt, erklärt es doch viele Misserfolge oxygenierender Therapien.

#### 4.2.6 Photodynamische Therapie (PDT)

Die Idee der PDT basiert auf ähnlichen Überlegungen wie die Nutzung von Strahlensensibilisatoren. Durch selektive Aufnahme photoaktiver Substanzen versucht man den Tumor für die nachfolgende Bestrahlung empfindlicher zu machen. Anstelle von Röntgenquanten werden bei der PDT jedoch energiereiche Lichtquanten eingestrahlt.

Als Aktivatoren werden verschiedene Hämatoporphyrin-Derivate benutzt, die auch in Gliome aller Art aufgenommen werden. Allein sind diese Substanzen nicht besonders schädlich für den Organismus. Erst unter Lichteinwirkung erzeugen sie freie Radikale und Singulett-Sauerstoff, wodurch vor allem die Mitochondrien und die Komponenten der oxidativen Phosphorylierung aber auch die DNA direkt geschädigt werden. Interessanterweise soll die phototoxische Wirkung auch durch verschiedene Zytokine wie Interleukin-1 und -6, TNF und PDGF moduliert werden [322, 323].

Angesichts der geringen Reichweite der meisten Lichtquellen, wurde die PDT zunächst bei Tumoren der inneren und äußeren Oberflächen (Haut, Brust, Ösophagus, Lunge, Blase, Uterus) eingesetzt, wo sie sich mehr oder weniger günstig auf die lokale Begrenzung des Tumorgeschehens auswirkte (zwecks Übersicht s. z.B. [324, 325]).

Erste Versuche mit PDT bei GBM-Rezidiven zeigten zwar die praktische Anwendbarkeit bei Hirntumoren, aber keine positiven Resultate [326]. Anfang der 1990er Jahre berichteten Kaye und Hill vom Royal Melbourne Hospital [324] über eine Reihe von Anwendungen der PDT bei verschiedenen Hirntumorpatienten. Als Photosensibilisator verwendeten sie ein als HpD bezeichnetes Gemisch von Porphyrinen und einen Argon-Farbstoff- oder Gold-Metaldampf-Laser als Lichtquelle. Intraoperativ wurde das Tumorbett bestrahlt, nachdem den Patienten der Photosensibilisator zuvor intravenös verabreicht worden war. Über einen Zeitraum von 40-90 min wurde das Laserlicht mit einer Energiedichte von bis zu  $260 \text{ J/cm}^2$  eingestrahlt. Vier Wochen nach der PDT erhielten die Patienten eine konventionelle externe Radiotherapie. Insgesamt umfasste die Serie 95 Patienten; darunter befanden sich 28 GBM-Patienten, die eine mediane Lebensdauer von 22 Monaten erreichten. Derart gute Werte konnte bis heute keine andere Gruppe mit PDT wiederholen [241, 323, 327]. Als Hauptunterschied lässt sich bei der australischen Studie eine etwa doppelt so hohe Energiedichte erkennen. Leider ist die Dosimetrie in den Arbeiten so rudimentär beschrieben, dass ein genauerer Vergleich nicht möglich ist. Umfangreichere Studien fehlen bis heute.

Die Nebenwirkungen der PDT scheinen tolerabel zu sein. Über kurzzeitiges, im allgemeinen leicht beherrschbares Hirnödem wird regelmäßig berichtet [323, 324, 326, 327]. Daneben treten wie bei Strahlensensibilisatoren vor allem Lichtdermatosen über einen Zeitraum von 6 bis 7 Wochen auf.

Die Ergebnisse mit PDT lassen sich nur schwer deuten. Die Konzentration der Photoaktivatoren im Tumor variiert stark von Patient zu Patient. Eine eindeutige Dosisabhängigkeit ist nicht bekannt. Die Aufnahme der Porphyrine ins Gehirn erfordert eine gestörte Blut-Hirn-Schranke; die Anreicherung im Tumor zusätzliche Gefäßschäden. Kritisch müssen auch die geringe Reichweite und die Verteilung des Lichtstrahls gesehen werden. Stereotaktisch platzierte, lichtführende Faserbündel, Rastersysteme, flächige oder ballonartige Fluter sind Beispiele wie man versucht, das Verteilungsproblem zu lösen [325]. Irreguläre Oberflächen mit schattenbildenden Strukturen wirken sich störend aus. Die therapeutische Nekrosentiefe liegt bei wenigen Millimetern, d.h. im Bereich von schwachen  $\beta$ -Strahlern. Anders als bei diesen ist der effektive Wirkungsbereich aber viel stärker von lokalen Einflüssen, wie Wassergehalt, gefärbten oder trüben Bestandteilen, makromolekularen Komponenten etc. abhängig und ein direktes Einbringen in eine größere solide Tumormasse nicht praktikabel.

Die in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel von Kostron et al. [323] geäußerte Meinung, eine Behandlung mit PDT bedeute eine deutliche Tendenz hin zu einer längeren Lebensdauer steht im Widerspruch zu den im Artikel vorgestellten Daten. Während an einer Stelle richtigerweise darauf verwiesen wird, dass es wegen der unterschiedlichen Prognose von GBM und AA wichtig sei, die beiden Tumorarten getrennt zu betrachten, werden mehrfach genau solche unzulässigen Vermischungen vorgenommen. So beziehen sich die Autoren bei der Angabe der besten PDT-Ergebnisse auf die weiter oben erwähnte australische Arbeit von Kaye und Hill [324]. Als mediane Lebensdauer geben sie 27 Monate an und leiten daraus eine um 18 Monate verlängerte Lebenserwartung für GBM-Patienten ab. Tatsächlich handelt es sich bei den 27 Monaten um den Median für die Gesamtgruppe aus 130 überwiegend Astrozytom-Patienten. Für die kleinere Gruppe der GBM-Patienten lag der entsprechende Wert, wie erwähnt, bei 22 Monaten. Die Bezugsgröße von 9 Monaten medianer Überlebensrate für GBMs nach Operation und externer Radiotherapie liegt zudem eher an der Untergrenze dessen, was heute als Standard gilt. Die Angabe wird auch nicht durch ein angeführtes Zitat gedeckt, das sich auf verschiedene Chemotherapieregime der BTCCG bezieht [253].

In einer ein Jahr zuvor veröffentlichten Arbeit der Arbeitsgruppe um Kostron war übrigens die Meinung vertreten worden, die PDT verbessere die Prognose von GBM-Patienten nicht [241]. So muss man die bisherigen Daten eher interpretieren. PDT in seiner jetzigen Form hat vielleicht eine Berechtigung bei frühen, oberflächlichen, lokal begrenzten Tumoren, nicht aber bei GBMs.

#### **4.2.7 Hyperthermie**

Temperaturen von 41 °C und mehr schädigen Zellen in Abhängigkeit von der Zeit. Die Reparatur subletaler Schäden kommt bei diesen Temperaturen zum Erliegen. Zellen in der späten S-Phase oder in sauerstoffarmem, saurem Milieu sind besonders empfindlich, d.h. genau jene, die gegenüber energiereicher Strahlung relativ unempfindlich sind. Dem Hyper-

thermiegedanken liegt deshalb die Überlegung zugrunde, durch lokale Überwärmung die zytotoxische Wirkung energiereicher Strahlung zu ergänzen.

Die Temperaturempfindlichkeit des normalen Gehirns setzt der praktischen Umsetzung der Hyperthermie enge Grenzen. Aus tierexperimentellen Arbeiten weiß man, dass normale Hirnzellen, die einer Temperatur von 43 °C ausgesetzt werden, diese Belastung maximal 30-60 min ertragen [328, 329]. Mindestens solange dauern aber die Hochtemperaturbehandlungen. Das erfordert streng kontrollierte Temperaturprofile mit steilem Gradienten an der Grenze zum Gesunden. Fokussierbare, bewegliche Ultraschallsonden, Mikrowellen- oder Radiofrequenz-Sender, magnetische und ferromagnetische Induktion werden zur Energieeinspeisung genutzt [293, 330, 331]. Die große Palette von externen und interstitiellen Methoden deutet an, dass es noch kein wirklich überlegenes Konzept gibt. Die externen Methoden erfordern weniger chirurgische Schritte haben aber Probleme mit der Temperaturverteilung. Implantierte Ferromagnete gewährleisten sichere Temperaturobergrenzen, weil jenseits der niedriggewählten Curietemperatur die Leistungsaufnahme gegen Null geht [332]. Das Einbringen der Implantate ist im Ablauf ähnlich der Brachytherapie und wurde auch mehrfach mit ihr kombiniert [293, 330, 333, 334].

Rund ein Dutzend Studien wurden seit Anfang der 1970er Jahre publiziert (zwecks Übersicht s. z.B. [330, 335]). Sie umfassten insgesamt nur rund 300 Patienten. Bei den ersten Studien begnügte man sich mit einzelnen Heizdrähten und grober Einpunkt-Temperaturmessung. Das Ergebnis war meist nur Nekrose um den Heizer und recht wenig Beeinflussung des übrigen Tumors [336]. Inzwischen hat man die Temperaturkontrolle wesentlich verfeinert [337]. Die klinischen Ergebnisse wurden dadurch aber nicht wesentlich verändert. Stellvertretend sollen hier zwei Studien näher beschrieben werden, weil sie die ganze Palette der Stärken und Schwächen dieser Arbeiten illustrieren (s. Tab. A8).

Anfang der 1990er Jahre publizierten Stea et al. ihre Erfahrungen mit einem kombinierten Brachytherapie-Hyperthermie-Verfahren [293, 333, 334]. Sie hatten ein kleines Kollektiv von 28 Patienten mit einer Kombination aus Hyperthermie und <sup>192</sup>Ir-Brachytherapie behandelt. Mit einer selten ausführlichen Darstellung von 15 personen- und krankheitsbezogenen Parametern für jeden einzelnen Patienten erlaubt diese Arbeit dem Leser eine individuelle Betrachtung und Bewertung der Daten. Von 15 Patienten mit neu diagnostizierten GBMs lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch 5; zwei davon länger als 2 Jahre. Der Median der Lebensdauer nach Diagnosestellung lag bei knapp 15 Monaten. Sieben Patienten bedurften einer nachträglichen Operation. Darunter waren auch die 5 Langzeitüberlebenden. In der Frühphase der Studie war es zu einem Todesfall durch ein massives Ödem gekommen. Daneben traten bei 6 der 28 behandelten Patienten fokale Krämpfe auf. Nach Angaben der Autoren handelte es sich ausnahmslos um Patienten, bei denen es auch schon vor der Hyperthermiebehandlung zu Anfällen gekommen war. Andere schwerwiegende Begleiterscheinungen waren ein Fall von

Hydrozephalie, eine Pneumenzephalie durch undichte Nähte und eine Blutung während der Implantation.

In einem zwei Jahre später veröffentlichten Folgereport wurden die ursprünglichen Ergebnisse durch scheinbar exzellente Langzeitergebnisse ergänzt: 48% 2- und 13% 5-JÜR. Im Vergleich zu einem Therapiemodus ohne Hyperthermie sahen die Autoren sowohl beim Median als auch in den Langzeitergebnissen eine signifikante Verbesserung durch Hyperthermie gegeben [293]. Bedauerlicherweise nahmen sie keine Trennung der verschiedenen Histologien vor, obwohl sie diesen Faktor als prognostisch relevant erkannt hatten. Da in dieser Arbeit die detaillierten Patientenangaben fehlen, lassen sich die wahren Verhältnisse leider wieder einmal nicht klären.

Die Gruppe um Penny Sneed und Philip Gutin von der UCSF publizierten kürzlich die Ergebnisse einer randomisierten Studie, in der ebenfalls der Effekt eines Hyperthermieschritts auf eine kombinierte Radio- und Brachytherapie untersucht wurde. Sie fanden die mediane Lebensdauer in der Hyperthermiegruppe um gut 2 Monate verlängert (85 vs. 76 Wochen) und eine deutliche Differenz in der 2-JÜR (31% vs. 15%). Neurologische Defizite und Blutbildveränderungen, vor allem Leukopenien bis Schweregrad III, wurden in der Hyperthermiegruppe häufiger registriert als in der Vergleichsgruppe. Die Rate der Nachoperationen lag bei fast 70% und war damit ebenfalls deutlich höher als die schon bedenklichen 58% in der Brachytherapiegruppe [331]. Das eigentlich überraschende an der Studie ist die Tatsache, dass sie von der gleichen Gruppe stammt, die Anfang der 1990er Jahre mehrere Brachytherapie-Studien publizierte, bei denen ohne Hyperthermieschritt mittlere Überlebenszeiten von 84-98 Wochen erzielt worden waren [244, 283, 284]. Auch die 2-JÜR der älteren Untersuchungen waren mit 30-44% deutlich besser als die 15% in der neueren Arbeit. Die Autoren nannten das selbst einen "geringen" Unterschied zu den 76 Wochen der neuen Kontrollgruppe, obwohl er genauso groß ist wie der von ihnen herausgehobene "signifikante" Hyperthermieeffekt. Der Hauptunterschied zwischen den älteren Studien und der jüngeren Untersuchung könnte in der Wirkung einer adjuvanten Chemotherapie mit PCV zu sehen sein, die viele der früheren Patienten erhalten hatten, die in der neueren Arbeit aber nicht vorgesehen war. Allerdings soll ein zahlenmäßig nicht genannter Teil der Patienten in der jüngeren Studie zum Zeitpunkt des Rezidivs ebenfalls eine, wenn auch nicht näher spezifizierte Chemotherapie erhalten haben.

Was an den Hyperthermiearbeiten insgesamt stört, ist das Fehlen eines thermischen Dosis-effekts. Keine Arbeit hat eine Korrelation zwischen der erzielten Temperatur im Tumorbett, dem Rezidivzeitpunkt oder der Lebensdauer der Patienten gezeigt. Stea et al. hatten keine begründete Basis für die Wahl ihrer Parameter. So blieb auch für sie unklar, ob die Dauer der Behandlung sinnvoll war, ob Wiederholungen erforderlich gewesen wären oder ob sie sich überhaupt im therapeutischen Bereich bewegt hatten. Die Autoren von der UCSF bezogen sich zwar auf eine hypothetische thermische Isoeffektkurve, wonach sie mit ihrer Behandlung im effektiven Bereich hätten liegen sollen [338]. Wegen ausbleibender Dosisabhängigkeit planten

sie in einer neuen Untersuchung jedoch anstelle der zweimal 30 min vor und nach der interstitiellen Therapie insgesamt drei Sitzungen zu 90 min vor, während und nach der Iodimplantation. Die zugeführte thermische Energie sollte dadurch verdoppelt bis verfünffacht werden.

Die erhöhte thermische Leitfähigkeit beim Übergang von nekrotischem Tumor in gut durchblutete Randbezirke begrenzt den lokal erreichbaren Temperaturgradienten und es sind besondere Anstrengungen erforderlich, um an möglichst vielen Stellen des irregulären Zielvolumens die gewünschte Temperatur zu erzielen. Auch wenn Hyperthermieanwendungen bei oberflächlichen Tumoren positive Effekte verheißen [339], so ist ihr Nutzen für die Behandlung von GBMs eher zweifelhaft. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht so deutlich von reiner Brachytherapie, dass die zusätzlichen Belastungen für die zeitaufwändige Anwendung, das erhöhte Infektionsrisiko und der hohe Anteil an Notoperationen zu rechtfertigen wären.

#### **4.2.8 Schnelle Neutronen**

Grundlage für die Tumorbestrahlung mit Neutronen ist ihre Wirkung als Hoch-LET-Strahlung. Schon die Wechselwirkung mit einem einzigen schnellen Neutron kann ausreichen, um eine Zelle abzutöten oder sie zumindest an der weiteren Vermehrung zu hindern. Die Schäden sind für die Zelle irreparabel. Die Effizienz der Schädigung ist unabhängig davon, ob sich die Zelle in einer Wachstums-, Teilungs- oder Ruhephase befindet und ob sie gut oder schlecht mit Sauerstoff versorgt ist. Entsprechend dem Hoch-LET-Konzept hat man Neutronen bevorzugt für die Behandlung von langsam wachsenden, gut differenzierten Tumoren (Speicheldrüsen-, Larynx-Karzinome, Weichteilsarkome) eingesetzt, deren Strahlenresistenz man vor allem auf eine schlechte Sauerstoffversorgung zurückführt (zwecks Übersicht s. z.B. [340, 341]).

Nach ersten positiven Effekten bei extrakraniellen Tumoren war es naheliegend auch die als strahlenresistent geltenden und zur Nekrotisierung neigenden GBMs mit schnellen Neutronen zu behandeln [238, 342-350]. Fast ausnahmslos waren die Ergebnisse enttäuschend (s.Tab. A9). Eine längere Lebensdauer konnte nicht erzielt werden. Dafür traten aber inakzeptable Strahlenschäden auf. Ausgeprägte Koagulationsnekrose, Narbengliose und Demyelinisierung auch außerhalb des primären Zielgebiets korrelierten klinisch mit rasch fortschreitender Demenz [341, 343-345]. Autopsisch fiel auf, dass der überwiegende Teil der Gehirne keine oder nur wenige lebende Tumorzellen aufwies. Daraus konnte man einen gewissen Vorteil der Hoch-LET-Strahlung ableiten. Allerdings galt es die begleitenden Nekroseherde zu vermeiden.

Radiobiologische Untersuchungen zeigten für bestimmte Zelllinien einen synergistischen Effekt von Hoch- und Niedrig-LET-Strahlung, der am größten war, wenn beide innerhalb von etwa einer Stunde appliziert wurden. Eine Dosisfindungsstudie, die sich auf diese Ergebnisse stützte, fand im Bereich 45 Gy Photonen plus 3.6-6 Gy ( $n, \gamma$ ) Neutronen kein therapeutisches Fenster. Die mediane Überlebenszeit schwankte zwischen 8.6 und 13.9 Monaten ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Therapiearmen. Autopsierte Gehirne zeigten auch in der

höchsten Dosisklasse noch teilungsfähige Tumorzellen und rund die Hälfte wies ausgeprägte Strahlenschäden auf [345].

Mizoe et al. [238] begrenzten in ihrer Serie aus kombinierter Photonen- und Neutronenstrahlung die Neutronendosis ebenfalls auf 6 Gy (n, $\gamma$ ). Damit erzielten sie eine durchschnittliche mediane Lebensdauer von 15.5 Monaten, was besser als die meisten Neutronenstudien ist, sich aber im Rahmen konventioneller Strahlentherapie bewegt. Erfreulicherweise waren nach 5 Jahren noch 9% ihrer Patienten am Leben und zwar ohne schwerwiegende Nebenwirkungen. Außer vollständigem Haarverlust im Strahlfeldbereich waren keine toxischen Nebenwirkungen zu beklagen. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass eine Kombination aus Photonendosis von mehr als 37 Gy und einer Neutronendosis von ca. 6 Gy (n, $\gamma$ ) bessere Überlebensdaten liefern sollte. Bis heute stehen solche Untersuchungen aber aus [341].

Aus heutiger Sicht sind die hohen Komplikationsraten der Neutronentherapie nicht mehr so erstaunlich. Vor allem die Tatsache, dass nicht lokal begrenzt, sondern der ganze Schädel bestrahlt wurde, musste das Risiko für schwere Spätschäden erhöhen. Denn Neutronen aus Beschleunigern und Generatoren haben ein breites Energiespektrum. Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass die relative biologische Wirksamkeit (RBE) von Neutronen stark von ihrer kinetischen Energie abhängt. Die Werte können zwischen 1 und 10 schwanken, d.h. bei gleicher Energiedosis kann die Äquivalenzdosis zehnfach erhöht sein. In Anbetracht mangelnder Dosimetrie war es daher unmöglich, eine definierte Dosisverteilung zu erreichen. Aufgrund ihres ungünstigen Tiefenprofils verursachen Neutronen auch außerhalb des Tumors starke, irreparable Schäden, wodurch das therapeutische Fenster bis zur Unbrauchbarkeit verengt werden kann. Die geringe physikalische Selektivität hat einen großen Anteil daran, dass sich ihre hohe biologische Wirksamkeit klinisch nicht besser nutzen lässt.

#### **4.2.9 Borneutroneneinfangtherapie (BNCT)**

Bei der BNCT handelt es sich um eine Art kombinierte Radio- und Chemotherapie, bei der die chemische Komponente allein nicht toxisch ist. Wie bei der photodynamischen Therapie oder dem Einsatz von Strahlensensibilisatoren ist die Idee hinter einem solchen binären Ansatz, dass man die Selektivität des Verfahrens erhöhen kann. Im Fall der BNCT soll der hohe Einfangsquerschnitt von  $^{10}\text{B}$ -Kernen für Neutronen ausgenutzt werden. Die entstehenden  $^{11}\text{B}$ -Kerne sind instabil und zerfallen spontan in das stabile Lithium-Isotop  $^7\text{Li}$  und ein Alpha-Teilchen ( $^4\text{He}$ -Kerne) mit Hoch-LET-Eigenschaften. Die Alpha-Teilchen haben nur eine Reichweite von wenigen Mikrometern. Im Idealfall erfolgen daher Einfangreaktion und Strahlenschaden in derselben Zelle (zwecks Übersicht s. z.B. [351-354]).

Anfang der 1950er Jahre wurden die ersten GBM-Patienten mit boraxunterstützter Neutroneneinfangtherapie am Brookhaven National Laboratory (USA) erfolglos behandelt [355]. Die schlechten Ergebnisse wurden vor allem der Tatsache zugeschrieben, dass die Patienten nicht

voroperiert waren, die verwendeten thermischen Neutronen ( $E < 0.1$  eV) eine zu geringe Eindringtiefe hatten und das wasserlösliche Natriumborat sich nur ungenügend in den Tumorzellen anreicherte. Nachdem zwei weitere Serien trotz Einführung eines neurochirurgischen Schritts und Verwendung eines anderen Borats ebenfalls erfolglos verlaufen waren, wurde das Programm in den USA eingestellt [356, 357].

Neue Hoffnung kam durch ein in Japan begonnenes Forschungsprogramm auf. In einer Reihe von Arbeiten berichteten Hatanaka et al. [358, 359] von bemerkenswert guten Langzeitergebnissen bei Gliompatienten (s. Tab. A10). Die mediane Überlebenszeit eines kleinen Kollektivs von Patienten mit oberflächlich gelegenen Gliomen lag bei 25.3 Monaten, die 5- und 10-JÜR bei 58 bzw. 30%. Im Unterschied zu den vorangegangenen Studien zeigte nur ein Patient therapiebedingte Nekrosen außerhalb des eigentlichen Strahlenfeldes. Die japanische Gruppe hatte eine neue Borverbindung (BSH,  $\text{Na}_2\text{H}_{11}\text{B}_{12}\text{SH}$  = disodium undecahydro-mercapto-dodecaborate) intraarteriell appliziert und durch die offene Schädeldecke bestrahlt, um das Problem der geringen Tiefenwirkung der Neutronen zu kompensieren. Diese Arbeiten waren die Ausgangsbasis für neue Programme in den USA und Europa (zwecks Übersicht s. z.B. [237, 360, 361]).

Analysiert man die japanischen Ergebnisse genauer, erkennt man allerdings einige Unzulänglichkeiten. Zum Beispiel wurden Patienten, die innerhalb eines Monats nach Operation bzw. innerhalb von 2-3 Wochen nach BNCT starben nicht in die Überlebensstatistik aufgenommen. Dazu kam eine unklare Histologie der behandelten Tumoren. Mal wurde von GBMs dann wieder von Gliomen Grad 3-4 gesprochen [359, 362]. Obwohl Hatanaka et al. die Bedeutung des histologischen Typs für die mittlere Lebensdauer betonten, wurden immer wieder Mittelwerte für das gesamte Kollektiv angegeben und von anderen BNCT-Gruppen als Ergebnisse bei malignen oder gar Grad IV Gliomen zitiert (z.B. [363, 364]). In einer neueren Arbeit von Nakagawa und Hatanaka wurden erstmals Überlebenszeiten nur für GBMs ausgewiesen [365]. Danach betrug der Median 640 Tage (=21 Monate) und die 2-JÜR nur noch 11%. Zwei von 64 Patienten lebten danach länger als 10 Jahre. Eine Erklärung für die relativ gute mediane Lebensdauer und den "Absturz" des Zweijahreswertes blieben die Autoren ebenso schuldig wie für die Diskrepanz zu den früheren Angaben.

Laramore und Spence [366] verglichen in einer unabhängigen Untersuchung die Ergebnisse von US-amerikanischen Patienten, die zur BNCT-Behandlung nach Japan gereist waren mit vergleichbaren Patienten aus amerikanischen RTOG-Studien. Unter 13 "Gliom"-Patienten fand sich ein Lymphompatient, 10 GBM- und 2 AA-Patienten. Die mediane Überlebenszeit der wirklichen Gliompatienten lag wie in der Vergleichsgruppe bei knapp 11 Monaten. Ein einziger GBM-Patient lebte etwas länger als 2 Jahre (26 Monate). Eine junge Patientin mit prognostisch günstigerem AA lebte fast 7 Jahre. Sie litt allerdings an Strahlenschäden und bedurfte mehrerer operativer Eingriffe. Wenn es sich bei der Analyse auch um eine sehr kleine Zahl von Patienten

handelte, so nährt sie doch die Zweifel am Erfolg der BNCT. Besonders die angeblichen Heilungen müssen im Nachhinein skeptisch gesehen werden. Wegen des großen technischen Aufwands wurden die meisten Patienten nur einmal bestrahlt. Es widerspricht jedoch jeder radiobiologischen Erfahrung, dass damit alle Tumorzellen abgetötet werden können ohne gleichzeitig die Toleranz des umgebenden Gewebes zu überschreiten. Leider gibt es trotz fast vierzigjähriger Nutzung der BNCT bis heute keine einzige randomisierte Studie, in der sich ihre Vorteile objektivierbar hätten zeigen lassen. Die neuesten Daten aus Brookhaven [367], wo es seit einigen Jahren eine Neuauflage der BNCT-Aktivitäten gibt, liegen gänzlich im Bereich der konventionellen Kombinationstherapie (Median: 13 Monate).

Wegen der nach wie vor aktuellen Diskussion über den möglichen Nutzen der BNCT in der Behandlung von GBMs (z.B. europäisches Programm in Petten) sollen hier noch einige allgemeine Bemerkungen zum Therapiekonzept gemacht werden: Abgesehen von der optimalen Neutronenquelle, deren Realisierung noch aussteht, hängt der Erfolg der BNCT in erster Linie davon ab, wie selektiv sich die borhaltige Verbindung im Tumor anreichern lässt. Dies ist nicht nur eine pharmakologische Herausforderung für die hier in Frage kommenden Verbindungen. Es ist ein generelles pharmakokinetisches Problem, das außer in einigen wenigen Extremfällen wie der Iodaufnahme in die Schilddrüse nur ansatzweise beherrscht wird. Dieses Problem bedeutet in der Praxis, z.B. für die meistbenutzte Borverbindung BHS, dass das Verhältnis von Tumor- zu Hirnkonzentration zwischen 0.5 und 10 schwankt und zwar sowohl von Patient zu Patient als auch bei einzelnen Patienten je nach Areal. Wegen des begrenzten Neutronenflusses und der geringen Reichweite der in der Einfangreaktion erzeugten Alphateilchen muss man aber fordern, dass jede Zelle des Tumors zumindest ein Picomol Borverbindung enthält [237]. Eine derart gleichmäßige Verteilung zu erhalten, muss als Wunschtraum gelten. Unterstellt man jedoch, dass es wider Erwarten gelingt, eine solche Verbindung herzustellen, die die Blut-Hirnschranke überwindet, ungiftig ist und zwischen neoplastischen und normalen Zellen unterscheidet, könnte man sie z.B. mit Iod-125 markieren und genauso zielgerichtet wie die unmarkierte Muttersubstanz applizieren. Auch andere binäre Alternativen böten sich dann wieder an, wie die Kopplung mit photoaktiven oder zytotoxischen Liganden. Der hohe technische Aufwand für BNCT wäre dann nicht unbedingt erforderlich.

#### **4.2.10 Ionenstrahlen**

Schnelle Ionen verhalten sich im Körper genau umgekehrt wie Photonen oder ungeladene Neutronen, die einen Großteil ihrer Energie bereits kurz nach Eintritt in den Körper verlieren und mit wachsender Eindringtiefe den Rest kontinuierlich abgeben (Abb. 10). Ionen wechselwirken nur schwach mit ihrer Umgebung solange sie noch schnell sind, d.h. im vorderen Teil des Eintrittskanals. Erst auf den letzten Millimetern ihrer Bahn nimmt die Ionisierungsdichte deutlich zu. Das Tiefendosisprofil zeigt entsprechend eine geringe Eintrittsdosis und einen scharfen Dosispeak (Bragg-Peak) in der Tiefe. Da sich die Lage des Peaks über die Anfangsenergie

steuern lässt, bieten Ionenstrahlen unter allen therapeutisch genutzten Strahlenquellen, den steilsten Dosisgradienten.

Die Therapie mit schnellen Ionen ist keineswegs neu. Aber auch nach über 40-jähriger Nutzung ist sie trotz bemerkenswerter Erfolge in der Behandlung einiger sonst schwer therapierbarer Tumoren (z.B. Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis) noch immer eine Randerscheinung und auf knapp 20 Einrichtungen weltweit beschränkt [9]. Ihre Domäne ist die Präzisionsbestrahlung, was verständlich macht, weshalb sie für infiltrierend wachsende Tumoren mit diffusen Grenzen wie GBMs nicht vorrangig eingesetzt wurde.

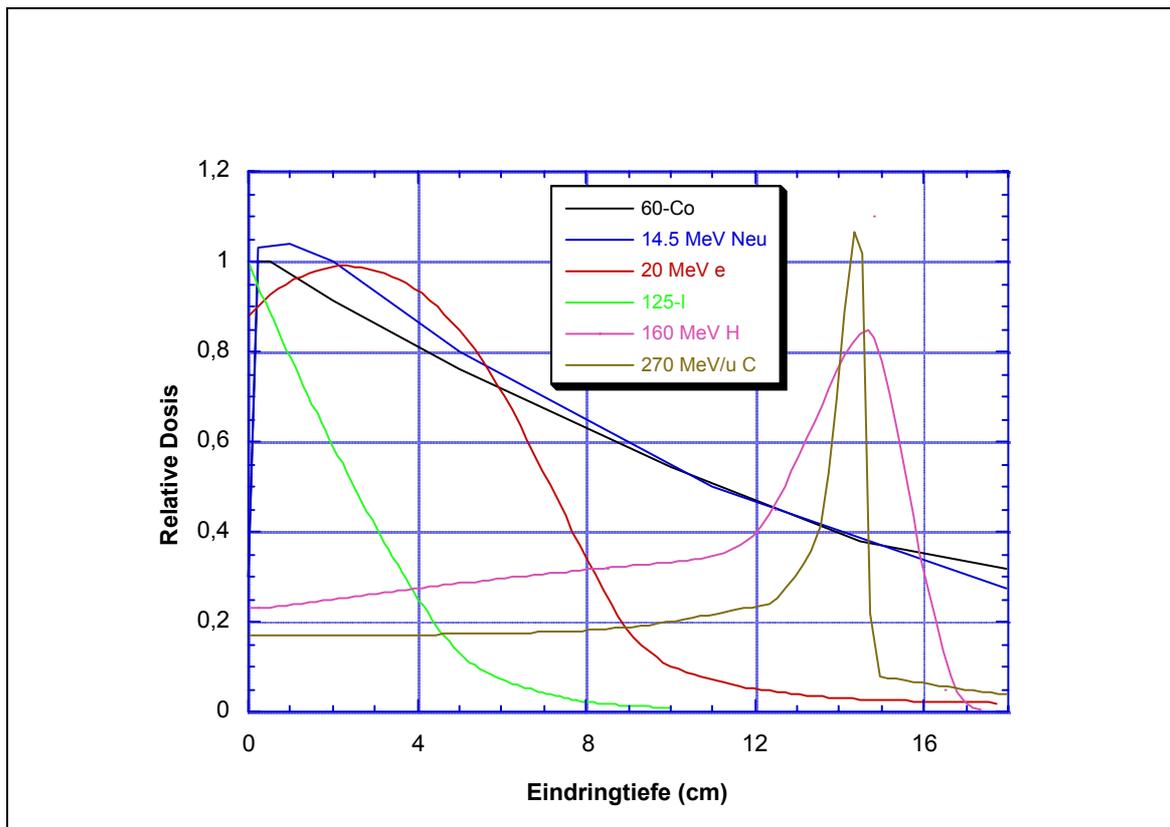


ABB. 10: TIEFENDOSISPROFILE VERSCHIEDENER STRAHLUNGSARTEN. Bei 125-I handelt es sich um das Profil einer punktförmigen implantierten Quelle. Bei den anderen Strahlenarten um den Verlauf bei externer Bestrahlung.

Lediglich am Lawrence-Berkeley-Laboratory (LBL) in Berkeley und am Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) in Cambridge (USA) gab es erste Versuche, Ionenstrahlen bei GBMs zu nutzen. Leider haben sich dabei die Überlebenszeiten nicht wesentlich verändern lassen (s. Tab. A11). Bei aller Einschränkung angesichts der kleinen Zahl von Patienten könnten sie aber trotzdem einige interessante Aspekte andeuten.

In Berkeley wurden im Rahmen einer Dosisfindungsstudie je 7 GBM-Patienten mit Neon-Ionen bestrahlt. Die physikalische Dosis betrug 20 bzw. 25 Gy. Damit wurde eine mediane Überlebensrate von 12.5 bzw. 14 Monaten erzielt, was im Rahmen konventioneller Therapie-

schemata liegt. Lediglich im internen Vergleich schien sich ein Trend abzuzeichnen. So hatten zuvor mit 19 Gy bestrahlte Patienten nur eine mediane Lebensdauer von 6 Monaten erreicht [368]. Ob es sich um einen realen Trend handelte, ließ sich wegen der Schließung des BEVALAC-Beschleunigers im Jahr 1992 leider nicht mehr untersuchen.

Am HCL wurden zwischen 1992 und 1996 23 Patienten in einer Phase-II-Studie nach einem gemischten Photonen- und Protonenprotokoll bestrahlt. Die auf den radiologisch nachweisbaren Tumor beschränkte Zielvolumendosis betrug 90 Gy. Diese extrem hohe Dosis konnte relativ sicher appliziert werden. Die mediane Überlebenszeit lag bei 20 Monaten, die 2- und 3-JÜR betragen 34 bzw. 18%. Von 15 nachträglich gewonnenen Gewebeproben zeigten nur 8 lebende Tumorzellen und zwar überwiegend in Bereichen, die weniger als 70 Gy erhalten hatten [369]. Im Vergleich zu der von Curran [273] ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten einzelner Patientenklassen war die mediane Überlebensrate um statistisch signifikante 5-6 Monate länger. Bei der 2-JÜR fiel der Unterschied noch deutlicher aus. Statt 35, 15 und 6% für die RTOG-Klassen III-V lag der Anteil der Überlebenden in den gleichen Gruppen nach Protonentherapie bei 57, 43 und 22%. Es schienen also gerade die Patienten mit prognostisch ungünstigerem Profil von einer Bestrahlung mit Protonen profitiert zu haben.

#### **4.2.11 Pionen**

Der Vollständigkeit halber soll auf die wenigen Studien mit negativen Pionen (Pi-Mesonen) hingewiesen werden. Die Anwendung dieser "exotischen" Teilchenstrahlung basiert auf ähnlichen Überlegungen wie die Verwendung von Neutronen und Schwerionen [370]. Auch Pionen sind Hoch-LET-Strahlung. Sie entstehen bei der Kollision von hochenergetischen Protonen oder Elektronen mit Atomkernen. Gegenüber den ungeladenen Neutronen haben Pionen ein günstigeres Tiefenprofil mit einer zunehmenden spezifischen Ionisierung gegen Ende der Reichweite (s. Abb. 11). Damit korreliert auch der biologische Wirkungsgrad. Er liegt - ausgedrückt als RBE - zwischen 1 und 3 und ist nicht nur vom Zell- oder Gewebetyp, sondern auch von der Eindringtiefe des Strahls abhängig.

Wie bei Kohlenstoffstrahlen werden in der Tiefe höhere Werte als im vorderen Einschusskanal erreicht. Allerdings ist der primäre Pionenstrahl inhärent mit anderen Teilchen (z.B. Elektronen, Myonen) kontaminiert, die eine größere Reichweite als die Pionen haben. Das führt zu einer unerwünschten Dosisdeposition jenseits des eigentlichen Bestrahlungsfeldes und verschlechtert die Konformität der Bestrahlung. Pionen sind außerdem instabile, kurzlebige Teilchen (mittlere Lebensdauer ca. 20 ns). Das begrenzt die Strahlintensität und dehnte in der Vergangenheit die Bestrahlungsdauer in den Stundenbereich aus, was für viele Patienten unzumutbar und für den klinischen Alltag unpraktikabel ist.

Ab Mitte der 1970er Jahre gab es an drei Stellen in der Welt, Bemühungen, Pionen biologisch-medizinisch zu nutzen (s. Tab. A12). Am Paul-Scherrer Institut (PSI) in Villigen (Schweiz), in Los

Alamos (LAMPF, USA) und am TRIUMF Forschungszentrum in Vancouver (Kanada) wurden bis Anfang der 1990er Jahre Krebspatienten, darunter auch GBM-Patienten behandelt [371-374]. Zwar wurde in all den Jahren deutlich, dass negative Pionen sicher und zuverlässig verabreicht werden können. Auch die so gefürchteten Spätschäden, die nach Neutronenbestrahlung beobachtet wurden, ließen sich vermeiden [371, 373, 374]. Allerdings ließ sich für GBMs gegenüber konventioneller Radiotherapie kein lebensverlängernder Effekt nachweisen. Inzwischen sind alle Pionenprojekte eingestellt. Der technische Aufwand war zu groß und die Nachteile gegenüber Ionenstrahlen überwiegen.

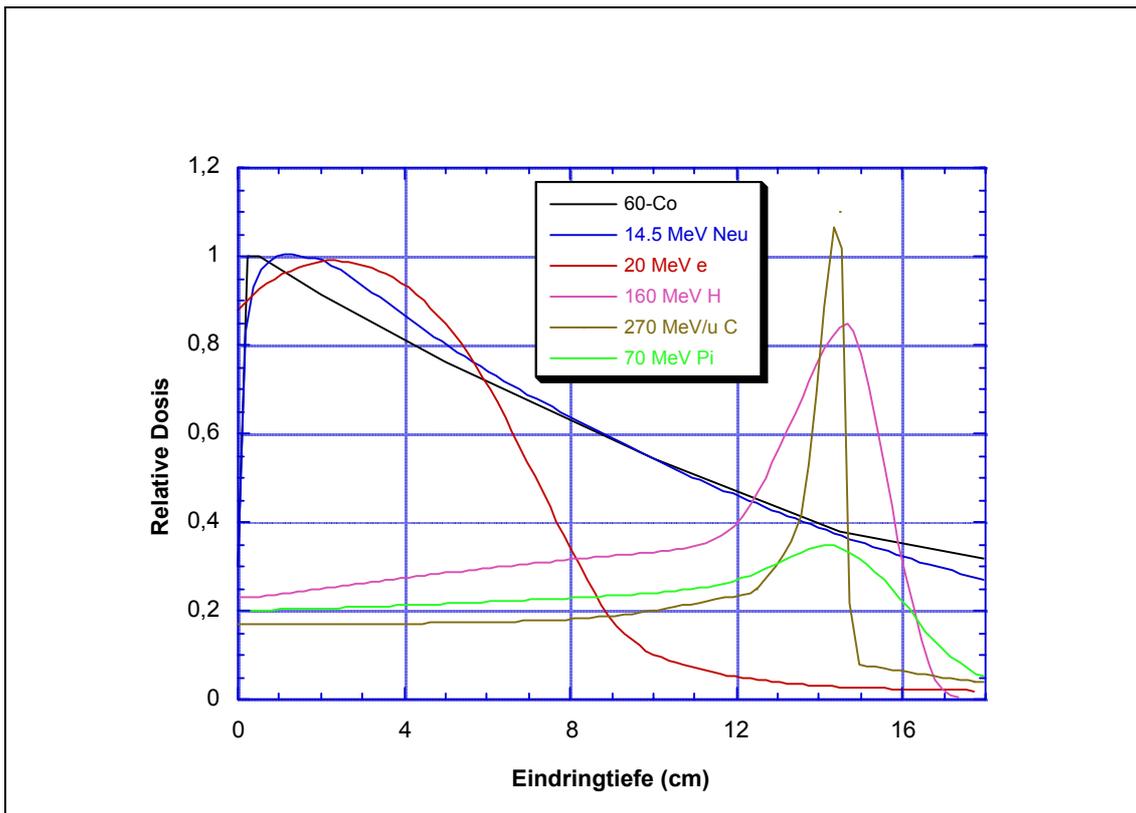


ABB. 11: TIEFENDOSISPROFILE VON PI-MESONEN IM VERGLEICH ZU ANDEREN STRAHLUNGSARTEN.

### 4.3 Chemotherapie

Seit mindestens drei Jahrzehnten reißt die Flut der Studien nicht ab, die die unterschiedlichsten chemischen Agenzien auf ihre Wirksamkeit gegenüber GBMs testen (zwecks Übersicht s. z.B. [213, 311, 375, 376]). Dabei handelt es sich überwiegend um adjuvante Anwendungen nach Operation und Bestrahlung (s. Tab. A13).

Unter den eingesetzten Zytostatika finden sich alle bekannten Substanzklassen, die schon bei der einen oder anderen extrakraniellen Neoplasie positive Effekte gezeigt haben. Aber weder Alkylantien, Nukleosidanaloga, Folsäureantagonisten noch Alkaloide oder Antibiotika waren bisher in der Lage den Verlauf einer GBM-Erkrankung nennenswert zu verlangsamen. Trotz der insgesamt ausgebliebenen Erfolge sollen in diesem Kapitel die wesentlichen Antitumorigenien

(s.Tab. 6) kurz vorgestellt und mögliche Ursachen für den ausgebliebenen Erfolg diskutiert werden. Nicht mehr eingegangen wird auf die als Radiosensibilisatoren verabreichten Verstärkersubstanzen, deren Rolle bereits weiter oben (Kap. 4.2.5) besprochen wurde.

#### **4.3.1 Nitrosoharnstoffe**

Nitrosoharnstoffe gehören zu den alkylierenden Agenzien. Als solche sind sie reaktive Moleküle, die kovalent an elektronenreiche Schwefel-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Phosphor- atome binden. Im Hinblick auf die zelltoxische Wirkung wird der Adduktbildung mit den DNA- Basen besonderes Gewicht beigemessen. Derartige Veränderungen können zwar von Reparaturenzymen erkannt werden. Bei der Korrektur kommt es jedoch verstärkt zu weiteren Basenfehlern, Strangbrüchen oder Basenfehlpaarungen. Die DNA kann nicht mehr abgelesen werden und die betroffenen Zellen sterben ab. Trotz dieser Gemeinsamkeiten gibt es große Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik, Toxizität und Selektivität der Alkylanzien. Sie sind eine Folge der Eigenschaften des nicht-alkylierenden Molekülteils. Beispielsweise überwinden zuckerfreie Chlorethylnitrosoharnstoffe wie BCNU, CCNU, ACNU und PCNU rasch die BHS. Zuckerhaltige Derivate wie Streptozotocin brauchen länger und tendieren zu höherer systemischer Toxizität [43].

Unter den Chemotherapeutika für Gliome gelten chlorethylhaltige Nitrosoharnstoffe als eine Art Goldstandard. In einigen randomisierten Studien ergab sich eine leichte Lebensverlängerung, wenn die Patienten nach Operation und Radiotherapie noch zusätzlich einige Zyklen dieser Therapeutika erhielten [204, 241, 253, 311, 392]. Günstigstenfalls betrug die mediane Überlebensrate in einer Studie mit CCNU 69 Wochen oder knapp 16 Monate [379]. Allerdings war in dieser speziellen Studie ohne nähere Erläuterung von "GBMs Grad III und IV" die Rede, was auf eine inhomogene Patientengruppe, eventuell mit AAs hindeutet. Ansonsten sind 12-13 Monate typischer.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Nitrosoharnstoffen als Monotherapeutika scheint nicht zu bestehen. Die Ansprechwahrscheinlichkeit ist mit rund einem Drittel in allen Fällen etwa gleich und zwar unabhängig vom Applikationsmodus. Die unerwünschten Nebenwirkungen sind ebenfalls ähnlich. Alle zeigen eine ausgeprägte kumulative Toxizität, die zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie führt. Daneben stehen Lungen- und Leberdysfunktion im Vordergrund. Nach intraarterieller Applikation traten zusätzlich irreversible Leukenzephalopathien und/oder Verlust der Sehkraft auf [204]. Schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen und Todesfälle nach BCNU-Hochdosistherapie und autologer Knochenmarkstransplantation bedeuteten inzwischen das Aus für diese Therapievariante, mit der man die tolerierte BCNU-Dosis zu erhöhen versuchte [274, 377].

BCNU wird gelegentlich eine höhere Wirksamkeit zugeschrieben als dem oralen CCNU [393, 394]. Geringere Compliance der Patienten und größere Schwankungen der gastrointestinalen

Resorption könnten jedoch zu stärkeren Blutspiegelschwankungen bei CCNU führen als bei dem intravenös gegebenen BCNU. Bedauerlicherweise zeigen viele der Studien, wie schon mehrfach beklagt, nur kleine gemischte Kollektive mit extremen Variationen in den Therapie-schemata, in denen solche Effekte nicht berücksichtigt werden und die deshalb allenfalls grobe Vergleiche ermöglichen (z.B. [5, 241, 395]).

Substanz/ Synonyme	Wirkstoff- gruppe/chem.- pharmakol. Eigenschaften	Applika- tionsform: Erw.-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Wirkprinzip	unerwünschte Wirkung/ Toxizität	Besonder- heiten	Ref.
BCNU/ Carmustin/ 1,3-Bis (2- chloroethyl)-3- cyclohexyl-1- nitrosoharnstoff	Nitrosoharnstoff	iv: 80-220 ia	Alkylanz: CG- Quervernet- zungen	kumulative Tox ≥ 1400 mg: Myelosuppression Leberdysfkt: Hyperbilirubinämie Lungenfibrose nach i.a-Applik: Leukenzephalopathie Visusverlust	BHS-gängig lipophil ia u. iv gleich wirksam Tox: ia> iv	204 213 245 377 378 379
CCNU/ Lomustin/ 1,3-Bis-(2- chloroethyl)-1- nitrosoharnstoff	Nitrosoharnstoff	iv, po: 75-110	Alkylanz	kumulative Tox: Myelosuppression Thrombozytopenie Nephrotox	BHS-gängig lipophil	245 311 379 380 381
Methyl-CCNU/ Semustin®	Nitrosoharnstoff	po, iv	Alkylanz	kumulative Tox	BHS-gängig stark lipophil nicht mehr empfohlen wg. hoher Tox besonders in Kombination mit DTIC	311 381
PCNU/ 1-(2- Chlorethyl)-3- (2,6-dioxo-3- piperidyl)-1- nitrosoharnstoff	Nitrosoharnstoff	iv ia: ≤ 110	Alkylanz	kumulative Tox: Myelosuppression Thrombozytopenie Lungenfibrose u. - Infiltrate Leberdysfkt: Hyperbilirubinämie	BHS-gängig	311
Streptozotocin/ STZ/ N- (Methylnitroso- carbamoyl)-D- glukosamin/ Zanosar®	Nitrosoharnstoff aus Streptom. achromogenes	iv: 500	Alkylanz	diabetogen, Ak gg. Inselzellen, Nephrotox: dosisbegrenzend	schlecht BHS- gängig, zuckerhaltig hydrophil	311
cis-Platin/ cis- Diammin-(dichlo- ro)platin(II)/ CDDP	Platinkomplex	iv: 35-100 ia: 60	DNA-Addukt- bildner	tubuläre Nephrotox Ototox hypokalzämische Tetanie Myokarditis Lebertox Hyperurikämie Ödem bei ia Applik. selten anaphylak- tischer Schock	schlecht BHS- gängig hydrophil	23 204 382
Etoposid/ VP-16/ Vepesid®	halbsynthetisches Podophylloxin	iv: 100-150 po	Topoisomera- se-II-Hemmer	Myelosuppression: reversibel, nicht kumulativ Diarrhoe Anorexie Mukositis Leukämie (t-ANLL)	schlecht BHS- gängig lipophiles Glukosid	382 383

Tab. 6: Chemotherapeutika und ihre Wirkung.

Substanz/ Synonyme	Wirkstoff- gruppe/chem.- pharmakol. Eigenschaften	Applika- tionsform: Erw.-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Wirkprinzip	unerwünschte Wirkung/ Toxizität	Besonder- heiten	Ref.
Teniposid/ VM-26/ PTG/ Dimethyl- epipodophyllo- toxin-D- thenyliden- glucosid/ Vumon®	halbsynthetisches Podophyllo-toxin	iv: 100-150	Topoisomera- se-II-Hemmer	Myelosuppression: reversibel, nicht kumulativ Diarrhoe Anorexie Mukositis Leukämie (t-ANLL)	schlecht BHS- gängig lipophiles Glukosid Aufnahme durch Diffusion zellzyklus- abhängig	250 253 311 381
Vinblastin/ VBL	Vincaalkaloid	iv: 1-2	Spindelgift: Depolimerisa- tion der Mikrotubuli	Neutropenie Thrombozytopenie Alopezie Mukositis Neurotox	schlecht BHS- gängig	382 384
Vincristin/ VCR	Vincaalkaloid	iv: 1-2	Spindelgift: Depolimerisa- tion der Mikrotubuli	Myelosuppression Thrombozytopenie Obstipation, SIADH Neurotox: distale periphere Neuro- pathie Hirnnerven	schlecht BHS- gängig allein oder als Teil von PCV	23 245 380 381 384
Vindesin/ VDS	Vincaalkaloid	iv: 1-2	Spindelgift: Depolimerisa- tion der Mikrotubuli	Neutropenie Thrombozytopenie Alopezie Neurotox	allein o. zus mit cis-Pt, Mitomycin c	382 384
Paclitaxel/ Taxol®	Taxan aus Taxus brevifolia, Diterpenderivat	iv: 150-250*	Spindelgift: Aggregation der Tubulin- dimere	Alopezie Myelosuppression schwere bzw. fiebrige Neutropenie Polyneuropathie	schlecht BHS- gängig lipophil großes Verteilungs- volumen (außer ZNS) lange HWZ *nicht lineare Pharmakolo- gie	385
Cyclophos- phamid/ CTX/ Cytosan®	zykl. Phosphor- säureamid	iv: 1000- 2000	indirektes Alkylanz	Myelosuppression: Leukopenie Cystitis Alopezie kardiotoxisch	nicht BHS- gängig erfordert hepat. Meta- bolisierung nicht zellzyklusabh.	381
Procarbazin/ PCZ/ Ibenzmethylin/ Matulane®/ Natulan®	N-Methylhydrazin	iv, po: 60-75	indirektes Alkylanz DNA- u. RNA- Quervernet- zung, Strangbrüche ?Hemmung d. tRNA-Methy- lierung?	Panzytopenie Lungentox Wechselwirkung mit MAO-Hemmstoffen	gut BHS- gängig hydrophil erfordert hepat. Meta- bolisierung allein oder als Teil von PCV	213 245 311 386 380

Tab. 6 (Forts.): Chemotherapeutika und ihre Wirkung.

Substanz/ Synonyme	Wirkstoff- gruppe/chem.- pharmakol. Eigenschaften	Applika- tionsform: Erw.-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Wirkprinzip	unerwünschte Wirkung/ Toxizität	Besonder- heiten	Ref.
Bleomycin/ Blenoxane®	Glykopeptid- antibiotikum	iv: (5-15 U/m <sup>2</sup> )	Interkalation DNA-Strang- brüche	Urtikaria Anaphylaxie Bronchospasmus Lungenfibrose: dosisbegrenzend	schlecht BHS- gängig hydrophil kaum Myelosupp. zellzyklusabh.: G2, M > G1 synergistisch mit Vincristin u. cis-Pt	381 382 384 387 388
Aziridinylbenzo- chinon/ AZQ Diaziqon®	Benzochinon- derivat	iv: 15	indirektes Alkylanz: hepatische Aktivierung erforderlich, DNA-Quer- vernetzung, Strangbrüche	Myelosuppression	gut BHS- gängig lipophil	311 382 388
Spiromustin/ Spirohydantoin- Lost/ 1,3-Diaza-spiro- (4.5)-decan-2,4- dion-3-[2[bis(2- chlorethyl)amin]- ethylamin]/ SHM	Kombination aus Hydantoin-Lost u. Phenytoinderivat	iv: 3	Alkylanz	Neurotox: Halluzination Delir	gut BHS- gängig Antikonvul- sivum Phenytoin lipophil 90% Protein- bindung	389
DTIC/ Imidazolcarbox- amid/ Dacarbazine®	Tetrazin	iv: 150	indirektes Alkylanz aktiver Wirkstoff: MTIC/ Mono- methyl-tri- azenimidazol- carboxamid	Hepatotox Myelosuppression: Thrombopenie	nicht BHS- gängig hepatische Aktivierung erforderlich zus. mit MeCCNU hoch toxisch	311 380 382
Temozolomid/ Imidazotetrazin/ Temodal®/ Temodar®	Tetrazin	po: 75-150	direktes Alkylanz von Guanin	Myelosuppression: Thrombopenie Neutropenie	BHS-gängig lipophil evtl. in Kombi. mit O6-Benzyl- guanin = Inhib. von O6- guanin-DNA- methyl- transferase	390 391

Tab. 6 (Forts.): Chemotherapeutika und ihre Wirkung.

#### 4.3.2 Platinkomplexe

Die zytostatische Wirkung von metallorganischen Platinkomplexen wurde in den 1960er Jahren als Zufallsbefund entdeckt. Ende der 1970er Jahre wurde cis-Platin für die Tumorthherapie zugelassen und hat seither vor allem die Heilungschancen von Hoden- und Ovarialkarzinom verbessert.

Die durchweg gut wasserlöslichen Komplexverbindungen sind schlecht hirngängig, wenn sie intravenös oder subkutan verabreicht werden [396, 397]. Es erstaunt daher nicht, dass in

Studien mit diesen Applikationswegen je nach Dosis keine (s. Ref. in [311] oder in erster Linie toxische Effekte [378, 398] beobachtet wurden. Etwas günstigere Resultate erhielten Shinoda et al. [278] nachdem sie cis-Platin in niedriger Dosis kontinuierlich während der gesamten Radiotherapie verabreichten. Neuro- und nephrotoxische Nebenwirkungen konnten dadurch vermieden werden. Mit 15 Monaten gehört der Median ihres Kollektivs zu den besseren Werten unter den Chemotherapiestudien. Ob das Platin allerdings wirklich einen Einfluss auf das Ergebnis hatte, lässt sich nicht wirklich beurteilen, da die Studie keinen reinen Radiotherapiearm umfasste. Auch gab es keine Konzentrationsmessungen, aus denen man hätte ersehen können, ob man überhaupt in den Bereich einer effektiven Dosis gelangt war.

Die aufwändige intraarterielle Applikation lieferte ebenfalls nicht die erhofften Ergebnisse [204, 245, 398-400]. Gegenüber dem leichter zu applizierenden BCNU, das keine Intensivüberwachung erfordert, ließ sich im allgemeinen kein Überlebensvorteil beobachten. Eine Ausnahme stellt eine Arbeit von Madajewicz et al.[401] dar. Sie beobachteten eine deutlich verlängerte Lebensdauer, wenn sie cis-Platin zusammen mit Etoposid vor Beginn der Bestrahlung intraarteriell infundierten (20 vs. 7 Monate). Die Autoren, die ihr Ergebnis angesichts eines Kollektivs mit prognostisch relativ ungünstigen Kenndaten, schwärmerisch als "das augenblicklich beste" bezeichneten, vermuteten, dass Etoposid bei intraarterieller Anwendung zeitweise die BHS öffnet und die Anreicherung und Retention von cis-Platin im Tumor verbessert. Eine ähnliche Hypothese gibt es für die Kombination cis-Platin mit dem Bradykinin-Analog RMP-7 (Cereport®). Das kurzkettige Peptid RMP-7 soll in der Lage sein, die BHS temporär zu öffnen und zwar mit einer gewissen Selektivität für den Bereich der pathologischen Tumorgefäße. Dadurch hofft man eine stärkere Anreicherung zytotoxischer Substanzen im Tumor erzielen zu können [402, 403]. Im Fall von Carboplatin gelang es tatsächlich die Tumorkonzentration, gemessen am Plasmaniveau, fast zu verdoppeln, ohne dass die Toxizität merklich zunahm [403, 404]. Derzeit laufen mehrere Phase II- und III-Studien über primäre und rezidivierende Hirntumoren, darunter auch GBMs. Leider gibt es aber auch schon Anzeichen, dass der positive Effekt von RMP-7 nach Behandlung mit Dexamethason reduziert sein könnte [405].

### **4.3.3 Podophyllotoxine**

Seit Jahrzehnten kennt die Dermatologie Podophyllin-Extrakte gegen Genitalwarzen. Sie werden aus den Wurzeln asiatischer Berberitzen (z.B. Podophyllum peltatum und hexandrum) gewonnen und enthalten eine Reihe zytotoxischer Inhaltsstoffe. Als Hauptwirkstoff gilt das Lignan Podophyllotoxin, ein spezifischer Hemmstoff der zellulären Topoisomerase II. Durch chemische Modifikation des harzigen Rohstoffs gewann man die beiden lipophilen Glukoside Teniposid und Etoposid, die seit rund 20 Jahren beim kleinzelligem Lungenkarzinom eingesetzt werden. Beide Substanzen sind trotz ihrer Lipophilie wenig BHS-gängig [381, 406]. Trotzdem wurden sie in mehreren GBM-Studien einzeln und in Kombination mit anderen Chemotherapeutika eingesetzt, wohl in der Hoffnung, dass die durch den Tumor verursachte Störung der BHS ausreichen würde, um im Tumor die erforderliche zytotoxische Konzentration zu erreichen

[253, 311, 380]. Pharmakokinetische Untersuchungen von Stewart et al. [407] aus dem Jahr 1984 deuteten allerdings an, dass Teniposid zumindest in Gliomen ohne Voroperation nur eine geringe Anreicherung erfährt. In einer ähnlich angelegten neueren Untersuchung beobachteten Zucchetti et al. [408] nach vorangegangener Strahlentherapie eine unselektive Anhäufung von Teniposid und Etoposid im Tumor und in der Umgebung. Die stark schwankenden Konzentrationen erreichten bestenfalls therapeutisch unwirksames ppm-Niveau. Die enttäuschenden Ergebnisse mit beiden Substanzen erscheinen daher im Nachhinein nicht überraschend; um so mehr aber das Ergebnis von Madajewicz et al. [401], das schon im Zusammenhang mit cis-Platin diskutiert wurde.

#### **4.3.4 Vincaalkaloide**

Die Immergrünpflanzen *Vinca minor* und *rosea* liefern mehrere Dutzend Zytostatika. Die bekanntesten Vertreter sind Vincristin, Vinblastin und Vindesin. Alle wirken als Spindelgifte, d.h. sie verhindern einen geordneten Aufbau der Mitosespindel in der Metaphase und führen zum Abbruch der Zellteilung [381]. Obwohl sie sich strukturell ähneln, gibt es einige pharmakologische Unterschiede zwischen den drei Derivaten (z.B. Clearance, terminale Halbwertszeit).

Vincristin ist schlecht BHS-gängig [381, 382]. Seine periphere Neurotoxizität, die sich als schmerzhafte, distal betonte Parästhesie oder selten als Hirnnervenschädigung äußert, kann oft nur durch vollständiges Absetzen wirkungsvoll behoben werden. Die Effekte können auch dann dosisbegrenzend sein, wenn Vincristin nur kurzzeitig im Wechsel mit Procarbazin und CCNU eingesetzt wird (s.u. Polychemotherapie). Vinblastin und Vindesin fallen vor allem durch schwere Neutro- und Thrombozytopenien auf, die zum Abbruch zwingen können. Aufgrund dieser Einschränkungen erscheinen die ausgebliebenen Erfolge nicht völlig unverständlich.

#### **4.3.5 Taxane**

Ursprünglich aus einem Rindenextrakt der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert, wird Paclitaxel heute überwiegend halbsynthetisch aus den Nadeln der einheimischen Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen. Anfang der 1990er Jahre wurde es als antineoplastisches Agens für verschiedene Karzinome zugelassen (Ovar, Mamma, Lunge). Wie die Vincaalkaloide ist auch Paclitaxel ein Spindelgift. Allerdings unterscheiden sich die Angriffsorte, sodass sich die zytotoxischen Effekte beider Wirkstoffklassen ergänzen können. Während Vincaalkaloide den Zerfall der Tubulinaggregate begünstigen, fördert Paclitaxel den Aufbau von Mikrotubuli aus Tubulindimeren. Betroffene Zellen werden dadurch in der G2-Phase des Zellzyklus "fixiert" und teilen sich nicht mehr. Da die G2-Phase auch als besonders strahlensensibel gilt, versprach man sich von Paclitaxel einen synergistischen Effekt, wenn es vor der Strahlentherapie angewandt wurde [385].

In knapp einem Dutzend Phase I- und II-Studien wurde der Nutzen von Paclitaxel für die Behandlung von GBMs untersucht (zwecks Übersicht s. z.B. [409]). Keine hat einen nennens-

werten Behandlungserfolg erbracht. Günstigstenfalls hatte die Behandlung mit Paclitaxel keine negativen Auswirkungen [385]. Quantitative Effekte waren eine Reduktion von endothelialeem Wachstumsfaktor (EGF) und verminderte Konzentration von Matrixmetalloproteinen im Liquor nach Taxol-Gabe. Eine nennenswerte Angiogenese- oder Invasivitätshemmung schien jedoch nicht damit verknüpft zu sein.

Als pharmakologische Besonderheit weist Paclitaxel ein nicht lineares Verhalten auf. Dadurch kann es leicht wirkungslos, weil unterdosiert sein oder überdosiert toxisch wirken. Verteilungsstudien zeigen eine rasche Aufnahme in praktisch jedes Gewebe mit Ausnahme von ZNS und Testes [385, 410, 411]. Die erreichbare Plasmakonzentration hängt dabei von der Aktivität des cyt-P450-Systems ab. Die gleichzeitige Gabe von Enzyminduktoren, z.B dem in der Neuroonkologie häufig verabreichten Antiepileptikum Phenytoin, beschleunigt den Abbau von Paclitaxel.

Verwirrung hat die Beobachtung gestiftet, dass Paclitaxel trotz schlechter BHS-Gängigkeit bei anaplastischen Oligodendrogliomen eine positive Wirkung zeigen soll [385]. Als mögliche Ursache wird eine stärkere, entzündlich bedingte Schädigung der BHS diskutiert, wofür es allerdings keine objektiv nachprüfbaren Beweise gibt.

#### **4.3.6 Tetrazine**

Tetrazine sind instabile Imidazolderivate, die entweder direkt oder nach vorheriger Metabolisierung unter Freisetzung eines hochreaktiven Diazonium-Ions zerfallen. Imidazolcarboxamid (DTIC) ist ein monofunktionaler Vertreter der Stoffklasse, der gewisse Erfolge bei Hodgkin-Lymphomen und Weichteilsarkomen gezeigt hat. Bei GBMs hat es sich jedoch nicht bewährt. Im Vergleich zu BCNU fiel das Zytostatikum vor allem durch höhere Toxizität auf [311, 376].

Temozolomid, ein naher Verwandter des DTIC, soll die antineoplastischen Eigenschaften nicht aber die ausgeprägte Myelosuppression teilen. Es wirkt ohne hepatische Aktivierung alkylierend. In mehreren, z.T. multizentrischen Studien wurde oral appliziertes Temozolomid vor allem bei primären und rezidivierenden Gliomen unterschiedlicher Malignität getestet. Seit 1999 ist es in Deutschland für die Behandlung von AAs und rezidivierenden GBMs zugelassen [412]. Die Euphorie der ersten Berichte [376, 390, 391, 413] ist einer gewissen Skepsis gewichen. In einer Anfang 2002 publizierten schweizerischen Studie wurde die relativ gute mediane Lebensdauer von 16 Monaten ganz vorsichtig einer kontinuierlichen Temozolomidverabreichung während und nach der Bestrahlungsphase zugeschrieben [414]. Eine fast zum selben Zeitpunkt erschienene Analyse, die im Auftrag der Britischen Gesundheitsbehörde entstand, kommt zu dem Schluss, dass es nur wenige Hinweise auf eine begrenzte Wirksamkeit von Temozolomid bei malignen Gliomen gibt. Lediglich 6-8% der GBM-Patienten haben danach kurzfristig eine bessere Lebensqualität aber keine signifikant längere Lebenserwartung [415]. Mehr Klarheit soll

eine gerade angelaufene, von der EORTC und dem Nationalen kanadischen Krebszentrum koordinierte, internationale Studie liefern.

#### **4.3.7 Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid ist eines der ältesten und meist genutzten Antitumoragenzien überhaupt. Die hydrophile Substanz wurde vor rund 60 Jahren gezielt als Substrat einer Phosphoramidase synthetisiert, die in verschiedenen Tumoren identifiziert worden war [416]. Tatsächlich wird Cyclophosphamid jedoch nicht im Tumor, sondern in der Leber verstoffwechselt. Dort entsteht der eigentliche reaktive Vorläufer der Alkylierungsreaktion (4-Hydroxycyclophosphamid), der seinerseits in Phosphoramid-Lost und Acrolein zerfällt. Während das Phosphoramid für die DNA-Addukte verantwortlich ist, wird das Acrolein mit der häufig beobachteten Zystitis in Verbindung gebracht [382].

Cyclophosphamid gehört zu den antineoplastischen Verbindungen, die nicht BHS-gängig sind [381]. Da es die heptische Aktivierung braucht, ist es nicht erstaunlich, dass bei Applikation über die Carotis kein positiver Effekt beobachtet wurde. Intravenös verabreicht, zeigt es nur bei Kleinkindern mit malignen Gliomen Wirkung [23, 417-419]. Nicht bewiesen, aber durchaus plausibel lässt sich dieser Befund damit erklären, dass die BHS in den ersten drei Lebensjahren noch nicht voll entwickelt ist.

#### **4.3.8 Sonstige**

Procarbazin ist ein wasserlösliches N-Methylhydrazin, das vor allem in der Polychemotherapie (s. u. PCV, MOPP) Verwendung findet. Der Wirkmechanismus ist noch nicht völlig geklärt. Laut Herstellerangaben (Roche) hemmt es die Methylierung von t-RNA durch Methionin, wodurch es indirekt zur Terminierung von Protein-, RNA- und DNA-Synthese kommt. Es scheint auch direkte Chromosomenbrüche zu verursachen. Procarbazin kann trotz seiner Hydrophilie die BHS überqueren. Es verursacht eine milde Neurotoxizität, die aber nur selten dosisbegrenzend ist [253]. In der Einzelprüfung hat es ähnliche Wirkung wie BCNU, aber keine Kreuzresistenz gezeigt. Dennoch hat sich die Hoffnung, dass es in Kombination damit eine verstärkende Wirkung zeigen würde, bei GBMs nicht bewahrheitet [253, 311].

Bleomycin ist ein Glykopeptidantibiotikum mit antineoplastischen Eigenschaften, das in der Behandlung verschiedener Hirntumoren eingesetzt wurde, nachdem man eine Anreicherung in Tumorzysten beobachtet hatte. Die Tatsache, dass es keine nennenswerte Myelosuppression verursacht, schien ebenfalls von Vorteil. Bei GBMs zeigte sich allerdings kein Hinweis auf einen therapeutischen Effekt [311, 381, 387]. Stattdessen verursacht es nicht selten anaphylaktische Reaktionen bis zum schweren Schock und gelegentlich schwere Lungenfibrosen, die ebenfalls zum Absetzen des Medikaments zwingen können [382].

AZQ und Spiromustin sind zwei Substanzen, die speziell für den Einsatz bei Gliomen entwickelt wurden [420, 421]. Die lipophilen Substanzen, die in Zellkultur maligne Gliomzellen wirkungsvoll abtöten, überwinden rasch die BHS. Ihre Toxizität ist akzeptabel, aber ihre klinische Wirkung unbedeutend [311, 389]. Von insgesamt 576 Patienten in verschiedenen Phase-II-Studien sprachen gerademal 63 überhaupt auf die Behandlung an [421]. Im direkten Vergleich mit BCNU zeigte sich kein Unterschied [252].

#### **4.3.9 Polychemotherapie**

Zytostatika wirken auf ganz unterschiedlichen Ebenen des Zellstoffwechsels. Spindelgifte, z.B. schädigen nur sich teilende Zellen, Alkylanzien auch ruhende oder langsam wachsende. Es erscheint daher naheliegend, vor allem bei heterogenen Tumoren wie dem GBM durch Kombination von Chemotherapeutika unterschiedliche Wirkprinzipien auszunutzen, um die Erfolgschancen zu erhöhen.

Werden Chemotherapeutika-Kombinationen verabreicht, ist in den meisten Fällen zumindest ein Nitrosoharnstoffderivat dabei (z.B. [82, 285, 308, 380, 395]). Am häufigsten ist die PCV-genannte Kombinationstherapie aus CCNU, Procarbazin und Vincristin. Nach Levin et al. [422] soll Vincristin als zellzyklusabhängiges Chemotherapeutikum den zytotoxischen Effekt von Procarbazin und CCNU dadurch verstärken, dass es in der Proliferationsphase verabreicht wird. Während sich damit bei AAs [392], Oligodendrogliomen [423] und kindlichen Gliomen [424] eine mehr oder weniger deutliche Lebensverlängerung gegenüber dem Einsatz von BCNU als Monotherapie erzielen ließ, blieb ein ähnlicher Effekt bei GBMs aus [308, 392]. Speziell die Ergebnisse bei Oligodendrogliomen verdienen Beachtung. Cairncross et al. [423] fanden, dass 10 von 15 nekrotischen Oligodendrogliomen auf PCV ansprachen. Wie schon früher betont, ist eine Unterscheidung vom GBM vor allem bei Pseudopalisadenbildung schwer [46, 51, 52], wegen der unterschiedlichen Chemosensibilität aber unter Umständen von erheblicher neuroonkologischer Relevanz.

Auch sehr aggressive Therapieschemata wie "8-pro-Tag", eine Kombination aus wasser- und fettlöslichen, zyklusabhängigen und -unabhängigen Substanzen mit unterschiedlichen Antitumorwirkungen, brachten nur mehr unerwünschte Nebenwirkungen, nicht aber die bei Medulloblastomen beobachtete Lebensverlängerung [380]. Der Versuch mit einem Schema aus sieben nicht verwandten Therapeutika, von denen je zwei vor (5-FU, CCNU), zwei während (Hydroxyharnstoff, Misonidazol) und drei nach (Procarbazin, Vincristin, BCNU bzw. 5-FU) der Bestrahlung verabreicht wurden, Kreuzresistenzen zu verhindern und gleichzeitig die Strahlenempfindlichkeit hypoxischer Zellen zu erhöhen, schlug ebenfalls fehl [425].

In einer 1996 veröffentlichten Arbeit spricht sich eine Gruppe amerikanischer onkologischer Pädiater (POG) für eine Polychemotherapie bei Kleinkindern und Neugeborenen mit malignen Gliomen aus [23]. Die von ihnen behandelten Kinder unter drei Jahren hatten nach Operation

für mindestens ein Jahr Vincristin, Cyclophosphamid, cis-Platin und Etoposid in zyklischem Wechsel erhalten. Mit diesem Schema erzielten sie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50%. Leider sind diese exzellenten Werte das Ergebnis einer Auswertung von nur 18 Patienten, von denen lediglich sechs die Diagnose GBM hatten. Neun weitere hatten sogenannte "unklassifizierte maligne Gliome" und drei AAs. Nach Vorstellung der Autoren zeigten die Ergebnisse dennoch, dass manche maligne Gliome von Kindern besser auf Chemotherapie ansprechen und sich damit längere rezidivfreie Zeiten erzielen lassen als bei Erwachsenen. Ihre kleine, heterogene Gruppe kann eine solche Aussage allerdings nicht wirklich belastbar belegen. Ähnliches lässt sich für eine von van Eys et al. [426] stammende Publikation sagen, auf deren "ermutigende" Ergebnisse sich die POG stützte. Diese Autoren hatten 17 Kinder mit MOPP (Stickstoff-Lost, Vincristin, Prednison und Procarbazin) behandelt und schlossen, dass die Behandlung wirkungsvoll sei, weil sechs ihrer Patienten eine Remission über 28.9 Monate (Median) zeigten. Die Kinder hatten allerdings völlig unterschiedliche Tumoren (Astrozytome Grad 1-3, Medulloblastom, Ependymom, gemischtes Gliom, PNET) und keines wies ein GBM auf.

Ganz allgemein muss man einschränken, dass es problematisch ist, Vorhersagen über das pharmakodynamische Verhalten von Einzelsubstanzen in Stoffgemischen zu treffen. Dementsprechend sind Prognosen für Chemotherapeutika-"Cocktails" noch schwieriger als für Monotherapien. Werden allerdings Substanzen kombiniert, die einzeln keine Tendenz einer positiven Wirkung gezeigt haben (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil), so ist auch bei deren Kombination nicht unbedingt mit einem Erfolg zu rechnen.

#### **4.4 Neue Ansätze**

Die Resistenzmechanismen der herkömmlichen Chemotherapeutika zu durchbrechen, ist eine Strategie, mit der man versucht, den Anteil der Patienten, die überhaupt auf die Therapie ansprechen (Responder), zu erhöhen. Sie erfordert detaillierte Einblicke in die Wirkmechanismen und ist daher nur bei einigen gut untersuchten Substanzen in Praxisnähe. Im Fall von Nitrosoharnstoff-Präparaten z.B. versucht man mit dem Hemmstoff O6-Benzylguanin das Enzym O6-Alkylguanin-DNA-alkyltransferase, das für die Resistenz verantwortlich gemacht wird, zu blockieren. In ersten Phase I-Studien wurde damit allerdings nur eine erhöhte Toxizität der verabreichten Nitrosoharnstoffe beobachtet [427].

Das Hauptaugenmerk der folgenden Abschnitte soll auf zellbiologischen und immunologischen Ansätzen liegen, mit denen versucht wird, tumorbedingte Veränderungen wie verstärkte Angiogenese, Invasivität oder Störungen der Immunantwort gezielt zu korrigieren. In Tab. 7 sind die wesentlichen Zellkomponenten aufgelistet, die man für diese Strategie im Auge hat. Es handelt sich um die schon bekannten Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Zytokine und Matrixproteine, die mit GBMs assoziiert werden. Diese Zielmoleküle versucht man durch niedermolekulare Liganden zu attackieren, mit Antikörpern zu neutralisieren oder durch Einschleußen geeigneter Nukleotidsequenzen gar nicht erst zur Ausprägung kommen zu lassen.

Zellkomponente	Erwünschte Wirkung	Modellsubstanz	Ref.
VEGF/vascular endothelial growth factor	Hemmung der Angiogenese und Ödembildung	SU-101	85
		Ak gg. flt-1 (Endothelwachstum)	145 428
		Ak gg. flk-1 (Permeabilität)	429
		VEGF165-DT385 (Diphtherietoxin-gebundener Ak)	
		Antisense-Sequenz	
(a, b)FGF / (acidic, basic) fibroblast growth factor	Hemmung der Angiogenese	Antisense-Sequenz	150 428 429
EGFR/ endothelial growth factor receptor	Inaktivierung eines tumorspezifischen Epitops	Antisense-mRNA	62
		Anti-EGFR-Ak	76
		anti-EGFRvIII	85
		<sup>125</sup> I-mab-425	429
		Anti-EGFR-Ak an Adeno-Virus-Capsid	430
TNF- $\alpha$ / Tumornekrosefaktor- $\alpha$	Immunstimulation bzw. Unterdrückung von TNF- $\beta$	gereinigtes Protein	431
		Gentransfer	432
TGF- $\beta$ / transforming growth factor- $\beta$	Hemmung der Immunsuppression	AP12009 (Antisense-Oligonukleotid) Gentransfer von Dekorin	388 433
IL-2/ Interleukin-2	Immunstimulation	gereinigtes IL-2	434
		Gentransfer von IL-2	435
IL-13R/ Interleukin-13-Rezeptor	Rezeptorbindung	<sup>125</sup> I-mAk	62
		hIL-13-PE38® (Toxin-gebundene r Ak)	429
Tenascin	Hemmung des Membranabbaus	<sup>131</sup> I-Anti-Tenascin	436
		mu81C6	437
Transferrin	Träger für Cytotoxin	rekombinantes Adenovirus	310
			438

Tab. 7: Mögliche Angriffsstellen für zellspezifische Antitumoragenzien.

#### 4.4.1 Angiogenesehemmung

Um die zum Wachstum erforderlichen Nährstoffe aus dem Blut zu sichern, fördern Tumorzellen das Wachstum von Blutgefäßen. Diese Hypothese wurde erstmals von Judah Folkman [439] aufgestellt. Er verband damit die Vorstellung eines neuen Therapieansatzes. Sollte es gelingen, die Angiogenese zu unterbinden, müssten Tumoren wegen fehlender Versorgung schrumpfen. Das Prinzip hat sich nicht nur im Labor realisieren lassen. Die erfolgreiche Behandlung von kindlichen Hämangiomen mit angiostatisch wirkendem Interferon- $\alpha$ 2A ist seit einigen Jahren Wirklichkeit [440].

Wegen ihrer starken Tendenz zur Neubildung von Gefäßen sah man in GBMs schon früh potentielle Kandidaten für die neue Methode. Eine einfache Übertragung des Behandlungsschemas war allerdings nicht von Erfolg gekrönt. Natürlich ist die Angiogenese ein fein abge-

stimmter Vielstufenprozess, der durch eine Reihe von stimulierenden und inhibitorischen Faktoren gesteuert wird. Aber keiner der an der Angiogenese beteiligten Faktoren kommt universell in allen Tumoren vor [428]. Daher kommt auch keiner von ihnen als genereller Angriffspunkt in Frage. Man versucht, die beteiligten Komponenten einzeln oder gruppenweise zu antagonisieren. Zu den Agenzien, die in diese Mechanismen eingreifen und die schon den Weg in die frühklinische Prüfung geschafft haben, gehören u.a. Hemmstoffe des Zellwachstums, Tyrosinkinasehemmer, Antiinvasionsmoleküle und Proteinkinase C-Hemmer (Tab. 8).

<p><b>Endothelproliferationshemmer</b>            Angiostatin            GD-AIF/glioma-derived angiogenesis inhibitory factor            Interferon-<math>\alpha</math>            Statine            Thalidomid            Thrombospondin            TNP-470/Takeda Neoplastic Product-470/            AGM-1470/ Angiogenesemodulator-1470</p>	<p><b>Tyrosinkinasehemmer</b>            Erbstatin            Genistein            Herbimycin            Lavendustin A            Quercetin            SU-101/ Sugen-101            SU-5416            SU-6668            Tyrphostin A25</p>
<p><b>Antiinvasionsmoleküle</b>            Marimastat            Penicillamin            PEX/phosphate regulating endopeptidase on chromosome X            Prinomastat            TIMP/ tissue inhibitors of metalloproteinases            Tyrphostine</p>	<p><b>Proteinkinase C-Hemmer</b>            Polymyxin B            Staurosporin            Tamoxifen</p>

Tab. 8: Modellsubstanzen mit antiangiogener bzw. antiinvasiver Wirkung.

Angiostatin, Thrombospondin und GD-AIF sind mögliche endogene Inhibitoren der Angiogenese [428, 441]. Ihre Rolle ist allerdings noch weniger bekannt als die des schon erwähnten  $\alpha$ -Interferon. Dementsprechend konzentrieren sich die Arbeiten über diese natürlichen Hemmstoffe noch auf den theoretischen Erkenntnisgewinn.

Die Zufallsentdeckung, dass der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* das Wachstum von Endothelzellen in Kultur hemmt, führten zur Isolierung von Fumagillin und der Synthese einer Reihe von Derivaten. Das unter den Namen TNP-470 und AGM-1470 bekannt gewordene Fumagillin-Analogon war einer der ersten spezifischen Angiogenesehemmer, der durch positive Effekte in der Präklinik auffiel [376, 441, 442]. Derzeit befindet sich die Substanz in der klinischen Testphase für die Behandlung von GBMs und anderen Tumorerkrankungen (Kaposi-Sarkom, metastasierendes Prostata-Karzinom, Zervix-Karzinom). In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde beschrieben, dass TNP-470 nur dann antiangiogen wirkt, wenn es auf Endothelzellen mit funktionsfähigem Tumorsuppressor p53 und CDK-Kinase-Inhibitor p21 trifft [443]. Es ist zu hoffen, dass es sich um eine auf Endothelzellen beschränkte Anforderung handelt, denn in GBMs gehören die entsprechenden Genabschnitte zu den am häufigsten mutierten chromosomalen Veränderungen (s. Kap. 2.2.1).

Die cholesterinsenkenden Statine (Lovastatin u. a.) sind nichtspezifische Wachstumshemmer. Sie blockieren die Synthese des Steroidvorläufers HMG-CoA (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A). Dadurch unterbleibt auch die Produktion von Farnesylpyrophosphat, einer wichtigen Signalsequenz, die u. a. posttranslational an das C-terminale Ende des onkogenen Proteins ras angehängt wird. Ras wird durch viele der an der Angiogenese beteiligten autokrin und parakrin produzierten Wachstumsfaktoren aktiviert. Die Übertragung des Farnesylrests mit spezifischen Transferasehemmern zu unterbinden, ist ein Ansatz, der noch nicht über die Laborphase hinausgekommen ist [146].

Thalidomid, das durch seine mutagene und teratogene Wirkung traurige Berühmtheit erlangt hat, gehört ebenfalls zu den Medikamenten, die wegen ihrer antiangiogenen Wirkung neues Interesse geweckt haben. Eine kürzlich zuende gegangene Phase II-Studie mit 39 Gliomrezidivpatienten konnte allerdings nicht überzeugen [444].

Die Erkenntnis, dass Tyrosinkinase an grundlegenden Prozessen der Tumorentstehung (Wachstum, Teilung, Angiogenese, Metastasierung etc.) beteiligt sind, haben sie in den vergangenen Jahren zu einem interessanten Angriffsziel für Antitumoragenzien werden lassen. Viele potentielle Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie z.B. die aus Pflanzen isolierten Substanzen Quercetin, Genistein, Erbstatin oder Herbimycin erwiesen sich bereits in der Präklinik als unspezifisch. Synthetische Derivate wie die Tyrphostine hemmen in vitro dosisabhängig und mehr oder weniger selektiv die Rezeptoren für EGF und PDGF (s. Kap. 2.2.1). Deren Aktivierung wird mit dem invasiven Wachstum von GBMs in Zusammenhang gebracht [146, 445]. Kürzlich wurde beobachtet, dass sich bei Dosierungen, die etwa zehnfach unter den antiproliferativen Konzentrationen der Tyrphostine liegen, ganz gezielt das invasive Wachstum von GBMs unterdrücken lässt [185, 446]. Das ist insofern interessant, als eine Therapie, die wenigstens das infiltrierende Wachstum verhindern würde, die Chancen für eine insgesamt erfolgreichere Behandlung steigern könnte. Denn es böte sich z.B. eher die Möglichkeit, mit einer Präzisionsradiotherapie eine ausreichende Dosis zur Sterilisierung des lokalen Tumors zu applizieren. Bisher sind die interessanten Tyrphostineffekte allerdings nur in Tiermodellen gezeigt worden. Das hat nicht zuletzt damit zu tun, dass sie sehr teuer sind und derzeit nicht für breitere Studien zur Verfügung stehen (Paul Penar, pers. Mitteilung).

SU-101 ist ein kleines, aromatisches Amid, das ursprünglich als Immunsuppressivum und Antirheumamittel (Leflunomide<sup>®</sup>) entwickelt wurde. Als sich herausstellte, dass es nicht nur Hemmstoff der Pyrimidinsynthese ist, sondern auch die Signaltransduktion über den PDGF- und VEGF-Rezeptor hemmen kann, fand es zusätzliches Interesse und schaffte als eine der wenigen Substanzen die Hürde bis zu einer Phase III-Studie. Nach optimistischen Ankündigungen (Time Magazine 1998) wurde eine multizentrische GBM-Studie allerdings nach kurzer Zeit abgebrochen [447]. Mit SU-5416 und SU-6668, zwei weiteren Medikamenten desselben Herstellers, sind augenblicklich erste klinische Studien angelaufen [441].

Matrix-Metalloproteinasen verdauen Makromoleküle der Extrazellulärmatrix. Diese physiologischen Angiogenesefaktoren werden in GBMs verstärkt gebildet und fördern die Invasion in die Nachbarschaft (s. Kap. 2.3.1). Verschiedene, natürlich vorkommende (TIMP, PEX) und synthetische Inhibitoren (Marimastat, Prinomastat) dieser Enzyme befinden sich in der präklinischen und klinischen Entwicklung [441]. Die Bedeutung zweiwertiger Ionen, z.B. Zink und Kupfer, für die Aktivität der Matrixproteine und einiger Wachstumsfaktoren hat eine GBM-Studie mit dem altbekannten Chelatbildner Penicillamin initiiert, die derzeit in Tampa, Florida durchgeführt wird [448].

Tamoxifen ist ein bei Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom erfolgreich eingesetzter Wirkstoff. In hochdosierter Form hemmt Tamoxifen auch die am Zellteilungsmechanismus beteiligte Proteinkinase C (PKC), eine kalziumabhängige Serinkinase, die in Gliomzellen überexprimiert wird. Zusätzlich wird dem Antiöstrogen eine antiangiogene Wirkung zugeschrieben. In Dosierungen, die etwa zehnfach über den bei Brustkrebs üblichen liegen, zeigte etwa ein Drittel einer Gruppe von GBM-Rezidivpatienten Stabilisierung oder Tumorregression [449]. In einer Studie von Mastonardi et al. [450] wurde für die Kombination Tamoxifen plus Carboplatin eine 2-JÜR von beachtlichen 32% erzielt. Das gemischte Kollektiv bestand allerdings überwiegend aus AA-Patienten.

Die Hemmung der Angiogenese ist ein prinzipiell attraktives Therapiekonzept, das allerdings erst am Anfang seiner Entwicklung steht. Neutralisierende Antikörper gegen die Angiogenesefaktoren, toxingebundene oder radioaktiv-markierte Antikörper gegen signifikante Domänen der exprimierenden Zellen oder Antisense-Nukleotide gegen extrazelluläre Sequenzen der Rezeptoren sind weitere Therapieprinzipien, die man verfolgt (s.u.). Wegen der vielen Parameter, die daran beteiligt sind, muss man noch auf viele Überraschungen gefasst sein. So wurde erst kürzlich von der Angiogenesis Foundation, einem Zusammenschluss von Angiogenesefachleuten aus Industrie und Forschung, darauf hingewiesen, dass Angiogenesehemmung in spätem Tumorstadium eine Stabilisierung von Tumorgefäßen zur Folge haben kann, wodurch es sogar zu einem verstärkten Tumorwachstum kommen kann [451]! Da die Angiogenese ein physiologischer Prozess ist, der u.a. an Verletzung und Wundheilung beteiligt ist, wäre es auch wichtig zu klären, inwieweit die Tumorangio-genese durch den operativen Eingriff und die nachfolgende Strahlentherapie beeinflusst wird. Lund et al. [428] halten es für plausibel, dass ein antiangiogener Therapieschritt unmittelbar nach der ersten Operation ein Gegengewicht zum angiogenen "Boost" des chirurgischen Eingriffs darstellen könnte.

Dass auch mit Resistenzentwicklungen zu rechnen ist, zeigt folgende ganz neue Entdeckung: Chakravarti et al. [452] beobachteten bei zwei primären GBM-Zelllinien mit gleich hoher Expression von EGFR eine völlig unterschiedliche Reaktion auf den Antagonisten AG-1478. Zwar sank in beiden Kulturen die Konzentration an phosphoryliertem EGFR. Aber nur eine Zelllinie zeigte

die erwartete höhere Apoptoserate und eine verringerte Invasivität. Die zweite verhielt sich völlig unverändert. Auch nach Bestrahlung stieg die Apoptoserate nicht an. Nach Ansicht der Autoren war das antiapoptotische Verhalten der AG-1478-resistenten Zelllinie auf eine deutliche Überexpression von IGFR (insulin-like growth factor) zurückzuführen. Erst der zusätzliche Einsatz eines IGFR-Antagonisten brachte die erhoffte Wachstumshemmung.

#### 4.4.2 Immunmodulatoren

Immunmodulatoren oder sogenannte BRMs (biological response modifiers) wurden mit viel Enthusiasmus als neue Werkzeuge der Tumorthherapie begrüßt (Tab. 9). Black et al. [453] nutzten einen Extrakt aus *Serratia marcescens* (ImuVert®), um das Immunsystem von Patienten mit AAs und GBMs während der Strahlentherapie zu unterstützen. In vitro erhöht der Extrakt aus Membranvesikeln und Ribosomen die zytotoxische Aktivität peripherer Monozyten. Die mediane Lebensdauer von 11 Patienten mit primärem GBM lag bei 15.9 Monaten (s. Tab. A14), was die Autoren zu der vorsichtigen Interpretation veranlasste, dass ImuVert eventuell einen positiven Effekt gehabt haben könnte. Den Nutzen jeder Immuntherapie sahen sie allerdings durch die aktive Immunsuppression des Tumors eingeschränkt. Dabei handelt es sich um eine Reaktion des Tumors auf jegliche Entzündungsreaktion im Innern oder in unmittelbarer Nachbarschaft der Geschwulst. Durch therapeutische Effekte wird diese Antwort oft noch verstärkt.

Serratia marcescens Extrakt/Imuvert®

Interferone

poly-ICLC/poly-[Inosylsäure-Cytidinsäure] plus poly-Lysin und Carboxymethylcellulose

Suramin

TNF- $\alpha$ , - $\beta$ /Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , - $\beta$

TGF- $\beta$ /transforming growth factor- $\beta$

Anti-IL-13

Tab. 9: Immunmodulatoren

Einige Neoplasien, wie chronisch-myeloische Leukämie, Haarzelleukämie, kutanes T-Zell-lymphom oder frühes Blasen- und Zervix-Karzinom sprechen gut auf Interferone an. Die Wirkung bei Gliomen wird kontrovers diskutiert. In Japan wird  $\beta$ -Interferon seit Jahren routinemäßig bei malignen Astrozytomen eingesetzt. In einer Fallbeschreibung eines Langzeitüberlebenden mit GBM wurde auf den möglicherweise begünstigenden Effekt einer regelmäßigen  $\beta$ -Interferon-Therapie verwiesen [545, 200]. In etwas systematischeren Arbeiten wurde weder für  $\alpha$ - noch für  $\beta$ -Interferon eine lebensverlängernde Wirkung bei GBMs verzeichnet [455, 456]. Eine kurzzeitig beobachtete höhere Aktivität von NK- und zytotoxischen T-Zellen sank später trotz anhaltender Interferon-Gabe auf prätherapeutische Werte ab.

Doppelsträngige RNA gilt als einer der stärksten Induktoren von Interferon. Eine im Jahr 1996 publizierte Arbeit der Amerikanischen Militärakademie (USUHS) in Washington ermittelte für GBM-Patienten, die zweimal wöchentlich intramuskuläre poly-ICLC-Gaben erhielten, eine mediane Lebensdauer von 16, für AA-Patienten sogar von 54 Monaten (s. Tab. A14). Die Lebensqualität wurde durchweg als sehr gut angegeben. Außer leichtem Fieber seien keine nennenswerten Nebenwirkungen aufgetreten [457]. Das Protokoll, das nur für Militärpersonal zugänglich war, soll inzwischen in verschiedenen amerikanischen Kliniken wiederaufgegriffen worden sein. Neuere Ergebnisse mit diesem preisgünstigen Immunstimulans sind allerdings nicht verfügbar. Interessanterweise fand man im Serum der Patienten nicht die erwartete Steigerung an Interferon, wohl aber eine signifikante Erhöhung des Aktivitätsspiegels zweier interferon-induzierter nukleärer Schlüsselenzyme.

Die Schwächung der humoralen und zellvermittelten Immunität von Gliompatienten äußert sich vielfältig. Sie reagieren vermindert auf kutan applizierte Antigene und haben weniger T-Lymphozyten im Blut. In vitro zeigen die peripheren Blutlymphozyten eine verminderte Reaktivität auf mitogene Stimulanzen [458]. Eine Reihe von Zytokinen und ihre Rezeptoren kommen in normalen und malignen Hirnzellen vor, ohne dass ihre Funktion bekannt wäre. Insgesamt ist die Immunantwort des Körpers auf die neoplastische Anhäufung von Gliomzellen nur wenig verstanden. Die Erkenntnisse kumulieren um die immunsupprimierenden Faktoren TNF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 2 und IL-13 [62, 376]. Dementsprechend stehen sie als potentielle Angriffsziele im Zentrum des Interesses immunmodulierender Therapieansätze.

In frischem Tumorgewebe findet man größere Mengen des Zytokins TNF- $\beta$ . In Kultur ist dieser Faktor in der Lage, die Synthese des verwandten, jedoch zytotoxisch wirkenden TNF- $\alpha$  zu unterdrücken. Die zellzerstörende Wirkung von TNF- $\alpha$  ist so groß, dass es nicht systemisch gegeben werden darf. Durch lokale Immunstimulation im Bereich des Tumors hofft man, die Produktion von TNF- $\alpha$  anregen zu können und die Tumorzellen dadurch in die Apoptose zu zwingen. Interferon und bakterielles Endotoxin scheinen in der Lage zu sein, die zytotoxischen Reaktionen von Mikrogliazellen zu provozieren. Leider ist dieses interessant klingende Konzept bisher nur im Tiermodell realisiert [388].

Suramin ist ein altes Antimalariamittel. Als Polyanion (polysulfonierter Naphthylharnstoff) greift es unspezifisch in verschiedene Wachstums- und Differenzierungsprozesse ein. Es wirkt gegen den Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und hemmt dosisabhängig eine Reihe von Wachstumsfaktoren, u.a. auch TGF- $\beta$ , in vitro [72]. Eine Phase I-Studie mit 12 Rezidivpatienten zeigte keine merkliche Reaktion nach 12 Wochen Suramin-Behandlung. Allerdings trat nachträglich bei einem Patienten eine beachtliche Tumorreduktion ein, die ohne zusätzliche Therapie über mehr als 2 Jahre anhielt. Zwei weitere Patienten, bei denen das Tumorwachstum vorübergehend zum Stillstand kam, lebten 16 bzw. 27 Monate [459]. Aufgrund dieses

Ergebnisses plant das NABTT-Konsortium eine neue Untersuchung mit primären GBMs, in der Suramin plus Radiotherapie zum Einsatz kommen sollen.

IL-13 ist ein Interleukin, das strukturelle und funktionelle Gemeinsamkeiten mit den beiden vornehmlich in T-Helfer-Zellen gebildeten Interleukinen IL-2 und IL-4 hat. Der Rezeptor für IL-13 findet sich u.a. auf B-Lymphozyten, Makrophagen und verschiedenen nicht hämatologischen Zellen. In normalen Hirnzellen kommt er kaum vor [460], wohl aber in Hirntumorzellen. Interessanterweise handelt es sich dann aber um eine Variante ohne Gemeinsamkeiten mit IL-2R bzw. IL-4R, d.h. um einen Rezeptor, der höhere Spezifität besitzt als sein physiologischer Verwandter. Das Besondere an dem neu entdeckten Rezeptor soll seine größere Verbreitung sein. Er soll bei sehr vielen, wenn nicht allen GBMs vorkommen. Auch die Verteilung auf der Zelloberfläche und die Dichte sollen einheitlicher als bei anderen tumorassoziierten Rezeptoren sein. In einer 1998 erschienen Übersicht beschrieb Debinski [62] die Perspektiven, die dieser Zytokinrezeptor für die Diagnose und Therapie bieten könnte. Ein erster rekombinanter Ligand, dessen eine Hälfte aus einem internalisierbaren Toxin besteht, ist gerade in die klinische Prüfung gelangt. Der vom NIH lizenzierte chimäre Ligand hIL-13-PE38 enthält als zytotoxische Komponente Pseudomonas-Exotoxin [461]. Seit Ende 2000 läuft eine Phase-I/II-Studie an Patienten mit rezidiven malignen Gliomen. Der Ligand wird durch Druckinfusion über ein intrakranielles Katheter direkt in den Tumor appliziert. In einem Fall sollen bereits nach einmaliger Anwendung rund 95% der Tumorzellen zerstört worden sein. Ob diese spektakulären Effekte echt und von Dauer bzw. mit vertretbaren Nebenwirkungen zu erzielen sind, gilt es zu verfolgen. Es wäre nicht nur für die Behandlung von GBMs eine Sensation. Leider mussten einige ähnlich angelegte Studien wegen schwerer Gerinnungsstörungen nach kurzer Zeit abgebrochen werden [462].

Das Immunsystem zu stärken, damit es Tumorzellen besser erkennt und bekämpft, klingt vom Ansatz her vernünftig. Die Umsetzung gestaltet sich allerdings schwierig und ist entgegen landläufiger Vorstellung keineswegs "sanft" oder nebenwirkungsarm. Vielmehr verursacht die Behandlung mit Interferon oder Interleukinen oft schwere Entzündungsreaktionen mit heftigem Fieber, Schüttelfrost und Erythem, die mit Krampfanfällen und Schock einhergehen können. Bisher kommen immunmodulierende Therapien häufig erst nach der Trias Operation-Bestrahlung-Chemotherapie bei rezidivierenden GBMs zum Zug. Diese Reihenfolge sollte überdacht werden, weil Radio- und Chemotherapie das Immunsystem beeinträchtigen.

#### **4.4.3 Antikörpertherapie**

Die Wechselwirkung zwischen einem Antigen und seinem Antikörper gehört zu den empfindlichsten Reaktionen in der Biochemie. Bei geeigneter Selektion lässt sich auch ein Höchstmaß an Spezifität erzielen. Mit Antikörpern tumorspezifische Oberflächenstrukturen zu inaktivieren oder vom Tumor sezernierte Faktoren abzufangen, erscheint daher prinzipiell ein sinnvoller Weg zu einer zellspezifischen Antitumortherapie.

Wie schon verschiedentlich erwähnt, ist die Überexpression von EGFR in vielen GBMs zu beobachten. Iod-125-markierte Antikörper gegen einzelne Epitope des Rezeptors wurden von Brady et al. [430] schon vor 10 Jahren bei GBM-Patienten eingesetzt (s. Tab. A14). Obwohl es sich um EGFR-Antikörper aus Mäusen handelte, blieben übermäßige HAMA-Reaktionen aus. Wurden die Einzeldosierungen auf 60 Gy beschränkt, kam es auch zu sonst keinen gravierenden Nebenwirkungen. Leider wurde aber auch keine signifikante Antitumorwirkung beobachtet. Die mediane Lebensdauer von 15.6 Monaten wurde in einem aktualisierten Bericht sogar noch nach unten korrigiert und nur noch mit 13.3 Monaten angegeben [463].

Günstigere Resultate kommen von einer italienischen Gruppe in Cesena, die <sup>131</sup>I-markierte Antikörper gegen Tenascin verwendet. Tenascin ist ein Glykoprotein der Extrazellulärmatrix, das in fetalem Mesenchym und verschiedenen Neoplasien vorkommt. Patienten mit Tenascin-positiven Gliomen erhielten die Antikörperlösung nach Operation und konventioneller Radiotherapie über ein implantiertes Katheter (Rickam oder Ommaya) direkt in die Operationshöhle infundiert. Nach drei bis sechs derartigen Anwendungen lag der Median der Lebenserwartung bei den GBM-Patienten bei 19 Monaten [436, 464]. Eine jüngst veröffentlichte Studie von der Duke University kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Die Patienten, die im Mittel 18.2 Monate lebten, erhielten die Antitenascin-Antikörper als hohe Einzeldosis vor der konventionellen Radiotherapie [437], was zunächst sinnvoller erscheint, weil die Vaskularisierung vor der Bestrahlungsphase stärker ausgeprägt ist.

Man könnte die Ergebnisse mit EGFR- und Tenascin-Antikörpern dahingehend interpretieren, dass Tenascin der bessere Marker ist. Man könnte sich jedoch auch vorstellen, dass der Applikationsweg den eigentlichen Unterschied macht. Die systemische Gabe, die von Brady's Gruppe beschritten wurde, ist sicherlich weniger vorteilhaft, was die Anreicherung im Zielgebiet angeht als die direkte Injektion in das Tumorbett. Es ist durchaus denkbar, dass ein Teil der Wirkung allein auf die Feinverteilung des radioaktiven Betastrahlers zurückgeht und nichts mit einer spezifischen Oberflächenbindung an die Tumorzellen zu tun hat. Die infundierten Antikörper stellten dann eine Art feindisperse Brachytherapiequelle dar. Interessant ist jedoch, dass die Zahl der strahleninduzierten Nekrosen trotz vergleichbar hoher Gesamtdosis (150-300 Gy) bei der Antikörpertechnik deutlich geringer ausfällt.

Bei den zitierten Studien erstaunt, dass pharmakologische und immunologische Unverträglichkeit offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielen. Vor allem die ausbleibende Antigenität nach systemischer Gabe verwundert. Sie lässt das Ausmaß der tumorbedingten Immunsuppression der Patienten erahnen.

Eine Antikörpertherapie steht und fällt mit der Expression der Zielstrukturen. Da Rezeptoren auf der Zelloberfläche unvollständig exponiert sein können oder ihre Dichte in der Membran stark

variieren kann, ist wie bei konventioneller Chemotherapie damit zu rechnen, dass nur ein Teil der Patienten profitiert bzw. die Therapie nur partiell anspricht. Das ist für EGFR bekannt. Es hat sich auch bei der EGFR-Deletionsmutante EGFRvIII, die nur auf Tumorzellen exprimiert sein soll, bewahrheitet [465, 466]. Obwohl Riva et al. [436] in der italienischen Anti-Tenascin-studie zunächst die Operationspräparate auf Tenascin testeten und nur solche Patienten aufnahmen, bei denen sie immunhistologisch deutliche Mengen nachgewiesen hatten, sprachen anschließend weniger als 50% auf die Antikörpertherapie an.

#### **4.4.4 Genterapie**

Krebs entsteht im einfachsten Fall als Folge der Mutation eines Regulationsgens. Deshalb kann man sich prinzipiell vorstellen, durch Korrektur der defekten Gensequenz, die unkontrollierte Zellwucherung wieder rückgängig zu machen. Dies ist stark vereinfacht die Basis für eine Genterapie bei Tumorerkrankungen.

Das Fehlen einer adäquaten Behandlung für GBMs und die Tatsache, dass die lokale Beherrschung als ein Schlüsselement einer erfolgreichen GBM-Therapie angesehen wird, brachten den Tumor frühzeitig in die Diskussion als mögliches Testfeld einer regional begrenzten Genterapie.

Seit French Anderson 1990 am NIH den ersten Versuch einer Genterapie unternahm, wurden ca. 5000 Patienten mit meist seltenen Gendefekten einem Therapieversuch unterzogen. Das Auf und Ab von Ankündigungen und Resultaten, angeblichen Erfolgen wie vermeintlichen Rückschlägen in diesem Forschungsgebiet spiegelt sich auch bei den entsprechenden GBM-Studien wider.

Ab Mitte der 1980er Jahre wurde in vielen Genlabors an Verfahren zur Übertragung sogenannter Suizidgene gearbeitet [467-469]. Der Begriff bezeichnet die Einführung von Genen, die, wenn sie exprimiert werden, dazu führen, dass die Trägerzellen durch ansonsten harmlose Pharmaka letal geschädigt werden. Als Paradebeispiel gilt die Übertragung der Thymidinkinase von Herpes-simplex-Virus Typ1 (HSVtk-1), die dafür sorgt, dass die aufnehmenden Zellen durch das Nukleosid-Analogon Ganciclovir letal geschädigt werden. GBM-Rezidiv-Patienten gehörten zu den ersten, an denen dieses Konzept getestet wurde. Dazu wurden vektorproduzierende Fibroblasten während der Operation direkt in das Tumorbett injiziert. Die Gensequenz war in die Hülle eines replikationsdefekten Retrovirus verpackt, das nur in die sich teilenden Tumorzellen aufgenommen werden konnte. Eine Woche nach der Übertragung begann eine etwa zwei Wochen dauernde Therapie mit Ganciclovir.

Erste Ergebnisse der von French Anderson mitbegründeten Firma GTI (Genetic Therapy Inc.) schienen äußerst vielversprechend. Der Tumor des ersten Patienten schrumpfte dramatisch. Obwohl der Patient acht Monate später an entfernten Metastasen starb, kam der ursprüngliche

Tumor nicht zurück. Ein zweiter Patient zeigte keine Reaktion. Bei einem dritten war die Schrumpfungsphase nur vorübergehend. Insgesamt zeigten 6 von 15 Patienten einen mehr oder weniger starken Rückgang der Tumorausdehnung. Ein Patient schien sogar geheilt zu sein. Nachfolgende neuropathologische Untersuchungen ließen allerdings Zweifel aufkommen, ob die Tumorschrumpfung tatsächlich auf die Gentherapie zurückzuführen war. Vor allem für den verschwundenen Tumor schien der Saum der Zellen, die das Gen tatsächlich aufgenommen hatten, viel zu schmal [470, 471].

Ab 1994 initiierte der schweizerische Pharmakonzern Sandoz, der schon einige Jahre mit GTI zusammengearbeitet hatte und die Firma 1995 übernahm, auch in Europa eine multizentrische Studie. Wie schon zuvor in den USA wurden von einigen teilnehmenden Einrichtungen erstaunliche Langzeit-Ergebnisse beobachtet. Auf den Median der Lebensdauer schienen sich diese Resultate jedoch nicht nennenswert auszuwirken [471, 472]. Nach dem Zusammenschluss von Sandoz und Ciba-Geigy zu Novartis wurde 1996 eine Phase III-Studie mit über 200 GBM-Patienten initiiert. Verglichen wurde die übliche Standardtherapie aus Operation und Bestrahlung plus Gentherapie während des chirurgischen Eingriffs mit reiner Standardtherapie. Als nach zwei Jahren die ersten enttäuschenden Ergebnisse eingingen, wurde das Gentherapie-Engagement von Novartis im Bereich GBMs insgesamt gestoppt [470, 473].

Vektoren, die wie die erwähnten Retroviren nur in Zellen eindringen, die sich teilen, erreichen auch unter günstigsten Bedingungen kaum mehr als jede dritte Zelle. Wie in Kap. 2.3.1 ausgeführt, zeigen GBM-Zellen oft ein dichotomes Verhalten, indem sich entweder teilen oder wandern. Wenn dies aber gilt, darf man gar nicht damit rechnen, dass der beschriebene Suizidgenansatz die Problemzellen, also die infiltrierenden Wanderzellen, die sich jeder lokalen Therapie entziehen, erreicht. Die Verwendung replikationskompetenter Viren, mit denen sich in diesem Punkt vermutlich eine Verbesserung erzielen ließe, stößt wegen Sicherheitsbedenken auf Skepsis. Untersuchungen laufen jedoch auch in diese Richtung (z.B. [474, 475]).

An der Universität Tübingen will man GBM-Zellen mit Dekorin, einem natürlich vorkommenden Protein, das die Aktivität von TGF- $\beta$ 2 neutralisiert, transfizieren. Auf diesem Weg möchte man eine immunologische Abwehrreaktion auslösen, die den Tumor abstößt [433]. Von allen bekannten Immunsuppressoren gilt TGF- $\beta$ 2 als der stärkste. Eine seiner zahlreichen physiologischen Funktionen scheint darin zu bestehen, die Gliaproliferation nach Verletzung und Entzündung zu hemmen. Vom Tumor sezerniert, wird er für die verminderte Reaktion peripherer Patientenlymphozyten auf Mitogene verantwortlich gemacht. Eine Antisense-Sequenz gegen TGF- $\beta$ 2-mRNA befindet sich seit Oktober 2000 an der Uniklinik Regensburg in einer ersten Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit GBM-Patienten [476]. Das von der jungen Firma Antisense Pharma GmbH synthetisierte Oligonukleotid AP12009 hat als eines der ersten Agenzien dieser Art alle Hürden der vorklinischen Prüfung genommen. Mit Spannung werden daher die klinischen Ergebnisse erwartet.

In weiteren Studien versucht man z.B. den Verlust von Tumorsuppressorgenen auszugleichen, Resistenzgene zu blockieren oder die Expression von Angiogenesefaktoren zu hemmen [477]. Bisher gibt es jedoch kein genehmigtes Gentherapieverfahren für die Behandlung von Hirntumoren. Nach einigen Todesfällen sind vor allem Sicherheitsbedenken wieder stärker in den Vordergrund gerückt. Die Vorstellung einiger Gentherapiebefürworter, die Medizin innerhalb von 10 Jahren zu revolutionieren, erwies sich offenbar als Wunschdenken.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Suche nach prognostisch günstigen Faktoren**

Es mangelt nicht an Versuchen, auch aus kleinen Kollektiven allgemeingültige Kriterien für eine günstige Langzeitprognose ableiten zu wollen. Diskutiert werden sowohl vorteilhafte Ausgangsvoraussetzungen des Patienten, Besonderheiten des Tumors als auch therapiebedingte Parameter.

Die beste Langzeitprognose hat nach Ansicht vieler Autoren der tendenziell junge Patient, der bei Erstdiagnose einen hohen KPI aufweist, dessen Tumor in der nicht-dominanten Hemisphäre liegt und vollständig reseziert wird [21, 51, 234, 236, 283, 478-480]. Die in Tab. A15 gelisteten Daten von über 100 in der Literatur beschriebenen GBM-Langzeitüberlebenden scheinen zumindest die Alterskorrelationen auf den ersten Blick zu bestätigen. Das mittlere Alter der Patienten liegt ziemlich genau bei 40 Jahren und damit gut 15 Jahre unter dem sonst typischen GBM-Alter. Ob hinter der Alterskorrelation und anderen Faktoren Kausalität steckt oder ob es sich nur um zufällige Korrelationen handelt, wird in den folgenden Abschnitten diskutiert.

#### **5.1.1 Patientenalter**

Ein niedriges Patientenalter gilt vielen Autoren als unabhängiger Parameter mit günstigem prognostischen Wert (z.B. [44, 102, 201, 234, 283, 330, 393, 478, 481-484]). Nur wenige berücksichtigen, dass das Alter, ganz ähnlich wie der Karnofsky-Index, ein Selektionsfaktor nicht nur für das operative, sondern ganz allgemein für das therapeutische Vorgehen ist [206, 485].

Der Einfluss des Alters der Patienten auf den Verlauf der Erkrankung ist vielschichtig. Es beginnt bei der Beurteilung der Tumorsymptomatik durch den Patienten und seine Umgebung. Die Möglichkeit Kopfschmerzen, Schwindel, Gedächtnis-, Gang- oder Sprachstörungen misszudeuten oder anderen Begleiterkrankungen zuzuschreiben, ist bei einem alten Menschen eher gegeben. Dadurch kann sich gegenüber einem Jüngeren der Diagnosezeitpunkt und der Therapiebeginn verzögern. Beides kann direkt die verbleibende Lebensdauer beeinflussen. Aber selbst wenn die Therapie keinen wirklichen Aufschub des Krankheitsverlaufs brächte, ergäbe sich durch eine frühere Diagnose eine scheinbare Lebensverlängerung für den jüngeren Patienten.

Fortgeschrittene Erkrankung oder ein altersbedingt allgemein erhöhtes Operationsrisiko können zur Folge haben, dass bei älteren Patienten Palliation eher als Therapieziel akzeptiert wird, sie eher nur biopsiert werden und seltener kombinierte Therapien erhalten als jüngere [44, 485]. Um die Rolle einer Maßnahme wie Biopsie aber richtig wichten zu können, ist es z.B. erforderlich zu wissen, ob man sie nur bei Patienten durchgeführt hat, deren Tumor von vornherein nicht zugänglich war. Erfolgte sie unabhängig vom präoperativen Zustand, weil keine weitergehende Behandlung erwünscht war oder waren die Patienten aufgrund anderer Erkrankungen inoperabel? Handelte es sich um eine aktive Entscheidung oder bot sich gar kein Spielraum? Wenn solche Unterschiede unberücksichtigt bleiben und keine strikte Trennung der einzelnen Patientenparameter und Therapieregime vorgenommen wird, können schnell verzerrte Studienergebnisse resultieren, die zu trivialen (jung und gesund vs. alt und krank) oder falschen Schlüssen führen [206, 273]. Wegen seiner Bedeutung als Selektionsfaktor hängt die Vergleichbarkeit von Patientengruppen nicht nur vom mittleren Alter, sondern ganz entscheidend auch von der Altersverteilung ab, die in manchen Studien vom Kind bis zum Greis reicht (z.B. [1, 5, 205, 265, 282, 301, 480]). Bevor spekulativ eine kürzere Lebenszeit z.B. einem genetisch aggressiveren Subtyp zugeschrieben wird, müssen patientenabhängige und -unabhängige Behandlungsparameter sorgfältig berücksichtigt werden.

### **5.1.2 Resektionsumfang**

Korreliert die Überlebensrate von GBM-Patienten mit dem Ausmaß der Resektion? Diese vermeintlich einfache Frage ist bis heute nicht entschieden. Die von Bucy et al. [234] vertretene These, dass GBMs durch aggressive Operation geheilt werden können, lässt sich so nicht aufrecht erhalten. Selbstverständlich hat ein Patient die besten Überlebenschancen, wenn ein Tumor restlos entfernt werden kann. Die Wahrscheinlichkeit hierfür dürfte beim GBM allerdings noch geringer sein als die ohnehin kleine Zahl Langzeitüberlebender vermuten lässt. Die meisten Chirurgen halten trotzdem am Prinzip der möglichst vollständigen Operation fest und sehen darin ein unverzichtbares Element für eine günstige Langzeitprognose [2, 55, 234, 247, 271, 424, 480, 486-489]. Es gibt jedoch auch Operateure, die die Sinnhaftigkeit einer solchen Radikalität, insbesondere im Rahmen der heute üblichen Kombinations- oder Multimodaltherapien, bezweifeln [4, 201, 220, 246, 393, 483, 485, 490, 491]. Jede Gruppe bezieht sich auf Studienergebnisse, die ihre Position stützen. Die Ursachen für diese scheinbar unvereinbaren Resultate liegen zumindest zum Teil jedoch in den Studien selbst.

Operationstechniken werden nur ausnahmsweise spezifiziert [2, 201]. Das Ausmaß der Resektion kann von Biopsienahme bis Lappenresektion reichen, wobei letztere nur ausnahmsweise ausgewiesen werden [2, 480]. Die Gruppierung nach Biopsie oder unterschiedlicher Tumorsektion erfolgt häufig unabhängig von der sonstigen Behandlung [55, 203, 486]. Wiederholungsoperationen werden oft nicht ausgewiesen [160, 241, 492] und wenn doch, werden sie nur ausnahmsweise bei der Ermittlung der Überlebensraten separat betrachtet [284].

Je nachdem, ob offen oder mikrochirurgisch operiert wird, ob und in welchem Umfang Steroide zur Ödembekämpfung eingesetzt werden und je nachdem in welchen Hirnarealen gearbeitet wird, muss man von unterschiedlichen Belastungen für den Patienten ausgehen. Da die Therapiebedingungen aber so gewählt werden, dass die Patienten sie möglichst gut tolerieren, kommen bestimmte Operationsverfahren nur für bestimmte Patienten in Frage. Altersangaben und Karnofsky-Index beschreiben diesen Status nicht hinreichend. Auch die Wünsche von Patienten und Angehörigen beeinflussen die Radikalität, mit der eine Operation geplant wird und, wie Roy Selby [3] es ausdrückte, die "Philosophie" des Chirurgen. Alles das trägt zwangsläufig dazu bei, dass sehr individuelle Patientenkollektive entstehen.

Bei der Beurteilung, was eine "vollständige" Resektion ist, spielt die subjektive Einschätzung der jeweiligen Operateure eine entscheidende Rolle. Für manche Autoren scheinen schon 75% Resektionsumfang zu genügen [489]; für andere beginnt die Grenze erst bei 95% [247]. Ob es sich allein um Blickdiagnosen handelt, ob Mikroskop, Ultraschallsonde, intra- oder postoperative CT oder MRT zur Beurteilung hinzugenommen wurden, bleibt im allgemeinen verborgen. Man muss deshalb davon ausgehen, dass das eine vollständige Resektion für einen anderen unvollständig wäre. In jedem Fall scheinen Tumorgrenzen unterschiedlich gezogen zu werden.

Schließlich soll noch die Operationsmortalität genannt werden, die von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich ausgelegt wird: 0.2-22,5%, je nachdem, ob es sich um die Werte für die ersten 3 oder 30 postoperativen Tage handelt [2, 241, 247, 480]. Diese Patienten werden zum Teil gar nicht in der Überlebensstatistik berücksichtigt, z.B. weil sie eine adjuvante Therapie gar nicht erst beginnen konnten bzw. man sie nicht mehr dafür vorgesehen hatte [241]. Die Liste an Unbekannten und Unwägbarkeiten ist noch keineswegs vollständig. Die Aufzählung soll nur andeuten, welche große Zahl von Parametern das Behandlungsergebnis beeinflusst und wie wenig einheitlich die Studienkriterien sind. Da die beobachteten Unterschiede in der Lebenserwartung auch im Extremfall nur einige Monate betragen, können schon geringe Variationen bei einigen der Variablen diese Differenz egalisieren.

Von den in Tab. A15 aufgeführten Langzeitüberlebenden, galt der Tumor in mindestens einem Viertel der Fälle als nur teilweise entfernt. Bei vier Patienten war gar nur eine Biopsie durchgeführt worden und trotzdem lebten sie alle länger als 6 Jahre [236, 393]. Gerade die Biopsiefälle geben immer wieder Anlass zu Spekulationen. Stimmt die Diagnose? Wieso gab es kein Rezidiv? Gemischte Tumoren oder zystisch angelegte GBMs werden beschrieben. Ob Wundinfektionen eine Rolle spielen, ist fraglich. Vereinzelt wurde ein solches Zusammentreffen beobachtet [493]. Die Zahlen sind jedoch nicht überzeugend. In den meisten Fällen lassen sich die Fragen nicht beantworten.

Wenn die Fähigkeit des GBMs lokal infiltrierend zu wachsen und von einer Hirnhälfte zur anderen vorzudringen, seine Aggressivität ausmachen, muss man damit rechnen, dass alle neurochirurgischen Fortschritte, die zu mehr Präzision aber nicht zu mehr Selektivität führen, bei der Behandlung dieses Tumors erfolglos bleiben [491]. Dass die Chirurgie unter dieser Bedingung keine Heilung beim GBM bringen kann, lässt sich auch populationskinetisch erklären.

Das Wachstum von Tumoren ist anfangs exponentiell. Mit zunehmender Größe verlangsamt es sich, weil z.B. die Versorgung der Tumorzellen schwieriger wird oder der Gesamtorganismus leidet. Je nach Aggressivität kann der Tumor für einige Zeit eine bestimmte Größe beibehalten. Er befindet sich dann in einem Fließgleichgewicht, in dem sich neu hinzukommende und absterbende Zellen die Waage halten. Schädigt er den Gesamtorganismus zu stark, geht er mit ihm zugrunde.

Das Wachstumsverhalten lässt sich mathematisch beschreiben (Abb. 12). Es folgt dem Gompertz-Gesetz, einer Beziehung, die Benjamin Gompertz Anfang des 19. Jahrhunderts zur Beschreibung der Bevölkerungsentwicklung aufgestellt hat [494, 495].

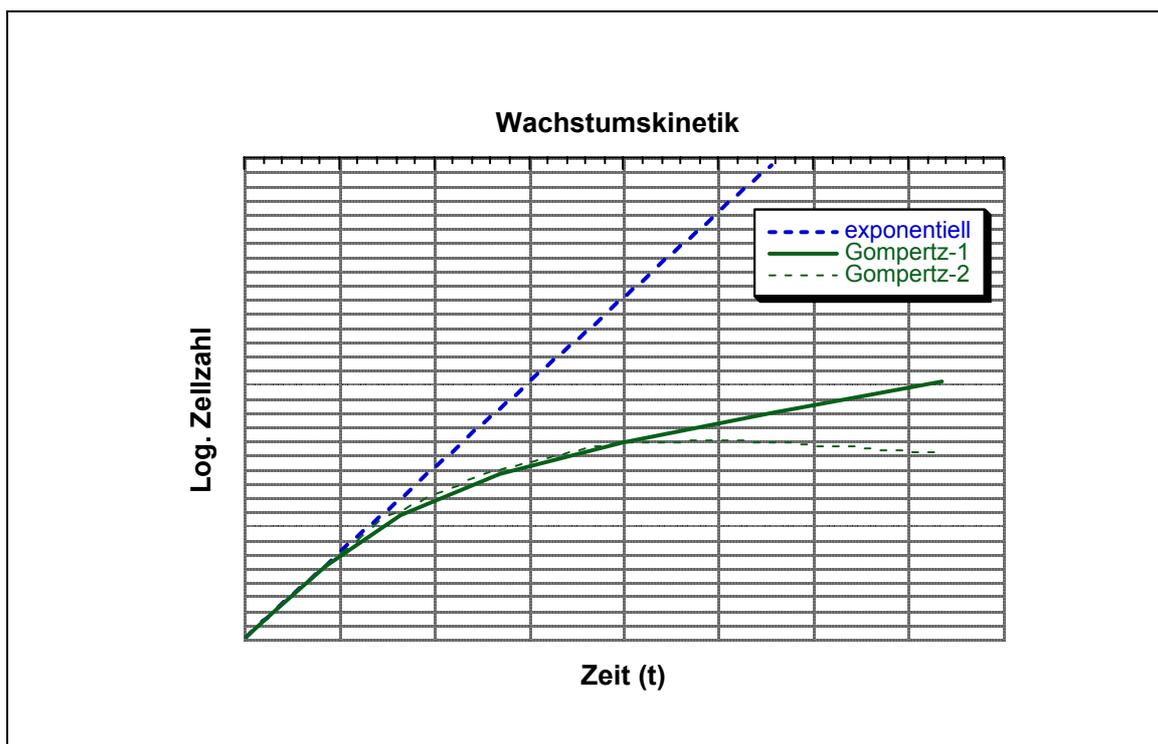


ABB. 12: UNTERSCHIED ZWISCHEN EXPONENTIELLEM WACHSTUM UND TUMORWACHSTUM NACH DER GOMPERTZKINETIK. Die Kurven Gompertz-1 und -2 beschreiben das Wachstum zweier Tumoren von unterschiedlicher Aggressivität.

Ein GBM wird frühestens ab einem Durchmesser von 5 mm diagnostizierbar. Zu diesem Zeitpunkt besteht es aus ca.  $1-2 \cdot 10^8$  Zellen, was etwa 27 Verdopplungen entspricht. Bei einem Volumen von 100 ml muss mit lebensbedrohlicher Einklemmsymptomatik gerechnet werden.

Das entspricht ca. 36 Verdopplungen. Ein GBM ist also auch bei frühestmöglicher Diagnose ein populationskinetisch alter Tumor, der bereits 75% seiner Entwicklung hinter sich hat. Die Generationszeit der Tumorzellen hat sich in dieser Zeit von ursprünglich etwa 2-3 auf 15-20 Tage verlangsamt [286, 294, 496], weil die Wachstumsbedingungen immer schlechter werden.

Wenn man einen Tumor zu 99% entfernt, hat man ihn in seiner Entwicklung lediglich um sechs bis sieben Zellzyklen zurückgesetzt. Wenn keine weiteren Maßnahmen ergriffen werden, hat der Tumor nach dieser Zeit wieder die Operationsgröße erreicht. Beim GBM bedeutet das selbst im fortgeschrittenen Stadium mit verringerter Wachstumsphase ein Zeitraum von maximal fünf Monaten. Das entspricht ziemlich genau der Spanne, um die sich Befürworter und Gegner einer radikalen Chirurgie streiten. Wenn also nicht im Gesunden geschnitten werden kann, ist allein mit einer Operation keine Heilung zu erwarten und das Resektionsausmaß für die Lebensdauer relativ irrelevant. Genaugenommen müsste man sogar vor einer zu frühen unvollständigen Operation warnen, weil der Tumor populationskinetisch verjüngt werden kann, d.h. wieder mit höherer Rate wächst, wenn er nur operativ verkleinert wird und nicht unmittelbar nach der Operation weitere Schritte unternommen werden, um ihn zu bekämpfen.

### **5.1.3 Tumorlokalisation**

Es erscheint naheliegend, dass tiefliegende Tumoren schwieriger zugänglich sind als oberflächliche, dass ganglienreiche Hirnregionen der dominanten Hemisphäre eher einen limitierenden Faktor für eine ausgedehnte Operation darstellen als weniger eloquente Areale. Entsprechend sollten sich frontale und die seltenen occipitalen GBMs häufiger ohne neurologische Einbußen entfernen lassen als solche im Thalamus oder temporoparietalen Bereich mit dem motorischen und Sprachkortex [55, 271, 424, 485]. Dennoch gibt es eine Vielzahl Publikationen, in denen nur grobe (rechts vs. links, zentral vs. peripher, supra- vs. infratentoriell) [44, 55, 271, 424, 486] oder gar keine Angaben zur Tumorlokalisation gemacht werden (z.B. [2, 4, 241, 246, 247, 263, 266]). Die These, dass ein Tumor in der nicht-dominanten Hirnhälfte einen prognostisch günstigen Faktor darstellt, wird durch die in Tab. A15 aufgeführten Langzeitüberlebenden allerdings nicht gestützt. Bei 69 ausgewiesenen Lokalisationen ist die Verteilung zwischen rechts und links fast gleich (36:33). Das Vorkommen im Frontal-, Temporal-, Parietallappen etc. spricht gegen eine Häufung in sogenannten "stummen" Regionen. Sie deckt sich vielmehr mit der bekannten regionalen Verteilung der GBMs. Insgesamt ist die Bewertung des Faktors Lokalisation in der Literatur widersprüchlich. Die Schlussfolgerungen sind wegen fehlender oder inkonsistenter Daten meist nicht nachzuvollziehen. Eine Arbeit von Victor und Lausberg [480] soll dazu dienen, die Problematik zu verdeutlichen.

In einem Kollektiv von 100 malignen Gliomen fanden die Autoren eine deutliche Abhängigkeit der Überlebensrate von der Tumorlokalisation. Die Spanne reichte von 120 d bei parietal gelegenen Tumoren und 143 d bei Hirnstammfiltration bis zu 417 d bei temporoparietaler Lage. Sie sahen in den Ergebnissen vor allem eine Folge unterschiedlicher Operationsradikalität, mit

eingeschränkten Resektionsmöglichkeiten vor allem im Parietalbereich. Nur bei 3 von 12 parietalen Tumoren war ihnen eine Kompletresektion gelungen. Bei den temporoparietalen waren es aber nur 3 von 15! Lediglich im Fall (parieto-)occipitaler und temporaler Tumoren hatten sie mit 57 bzw. 46% bessere Raten erzielt. Es scheint, dass den Autoren über ihrer Einstellung zur radikalen Tumorsektion der Blick für ihre Daten verloren ging. Ihre Arbeit gehört nicht nur zu jenen, bei denen GBMs und andere Gliome (AA, anaplastisches Oligodendrogliom, anaplastisches Ependymom) vermischt werden. Es wurden auch noch mindestens 3 verschiedene Nachbehandlungsschemata vermengt, wodurch eine belastbare Aussage kaum möglich ist. Vorausgesetzt die Unterschiede in der Lebenserwartung sind überhaupt real, so kommen mehrere Gründe in Frage, die die Autoren nicht geprüft haben. Die kurze Überlebenszeit von Patienten mit Tumoren in parietaler Lage könnte z.B. darauf zurückzuführen sein, dass die Operation zu stärkeren neurologischen Ausfällen und schlechterem postoperativen Allgemeinzustand geführt hat, der eine Weiterbehandlung ausschloss. Umgekehrt könnte im Fall einer neurochirurgisch und neurologisch weniger kritischen Lokalisation ein ähnlich unvollständiges Operationsergebnis einen besseren postoperativen Zustand ermöglichen, der durch ergänzende Therapie das Leben noch um einige Monate verlängert. Eine solche Unterscheidung erfordert aber, dass für jeden Einzelfall außer der genauen Lokalisation des Tumors und der erzielten Resektionsrate, zumindest der postoperative Zustand des Patienten und die eventuelle Weiterbehandlung angegeben bzw. bei der Einteilung der Vergleichsgruppen berücksichtigt wird. Solche Grundvoraussetzungen guter Studienplanung wurden leider nicht nur in dieser Arbeit, sondern auch in vielen anderen Fällen (z.B. [4, 238, 239, 241, 246, 289, 294, 430]) vernachlässigt.

#### **5.1.4 Zellbiologische und genetische Marker**

Wenn sich keine klinischen Faktoren definieren lassen, ist Langzeitüberleben dann eventuell eine Frage der Tumorgenetik? In einer Vielzahl genetischer Studien wurde versucht, Hinweise auf Korrelationen zwischen bestimmten Gendefekten in GBMs und klinisch-therapeutisch nutzbaren Aussagen zu finden (z.B. [72, 73, 87, 498-500]).

Relativ weit verbreitet ist die Vorstellung, die Amplifikation des EGF-Rezeptors könne als differentialdiagnostisches Kriterium dienen, um Subtyp-I-Tumoren zu erkennen (s. Abb. 3). Das Merkmal soll mit einem höheren Patientenalter (> 45J), bevorzugt männlichem Geschlecht (ca. 75% ) und einer ungünstigeren Prognose korrelieren (z.B. [72, 90, 498, 501, 502]). Es erstaunt, dass sowohl Autoren, die EGFR immunhistochemisch nachgewiesen haben [90, 501] als auch solche, die ihre Befunde auf Genanalysen stützen [72, 498, 502] zu denselben Aussagen kommen. Überexprimiertes EGFR-Protein kann man nämlich je nach verwendetem Antikörpertyp in fast allen GBMs finden [90, 150]. Aber in höchstens der Hälfte der Fälle ist das zugehörige Gen amplifiziert [47, 503]. EGFR-Expression ohne Genamplifikation beobachtet man auch in ca. 70% der Astrozytome Grad II und III [150]. Sie ist nicht GBM-typisch. Antikörper-Reaktionen gegen EGFR-Protein sollte man daher keine allzu große Bedeutung

beimessen. Andererseits findet man auch bei genanalytischen Untersuchungen Widersprüche. Diedrich et al. [504] z.B. konnten keinen Unterschied in der Überlebensrate zwischen Tumorträgern mit und ohne EGFR-Amplifikation erkennen, andere prognostizieren sogar geringfügig bessere Überlebenschancen für Tumoren mit vermehrtem EGFR-Gen [499].

Ähnlich widersprüchliche Aussagen findet man auch über andere genetische Veränderungen. Nach Jaros et al. [90] soll in Tumorzellen akkumuliertes p53-Protein ein Indiz für eine schlechtere Prognose sei. Andererseits soll es auch ein Merkmal für prognostisch günstigere GBMs bei jüngeren Erwachsenen sein [73, 79, 97]. Leider unterbleibt in den meisten Studien die Untersuchung der Protein- oder Gensequenz, weshalb nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob man es mit Wildtyp oder Mutante zu tun hat. Nach dem genetischen Modell in Kap. 2.2 vermischt man danach die möglichen Subtypen II und III.

Zwei neuere Arbeiten sehen bei Langzeitüberlebenden tendenziell eine häufigere Wildtyp-p53-Akkumulation oder eine geringere Expression des p53-Gegenspielers mdm-2 und eine insgesamt niedrigere Proliferationsrate [89, 505]. Einer genaueren Analyse können beide Arbeiten jedoch nicht standhalten. Die Gruppen und die Effekte sind zu klein, um zu überzeugen.

Die Gruppe um Uwe Schlegel und Rolf Schröder an der Universität Bonn hat ein halbes Dutzend Gene (PTEN, TP53, CDKN2A) und Genprodukte (EGFR, p53, mdm2, bcl-2, fas), die an Zellzyklussteuerung und Apoptose beteiligt sind, auf klinisch relevante Auffälligkeiten untersucht. Auch sie fanden keinerlei Korrelation zwischen den Zellmarkern und dem Krankheitsverlauf der Patienten. Nicht ganz verständlich an ihrer umfangreichen Arbeit ist das enge Zeitfenster, das sie zur Unterscheidung zwischen Kurz- und Langzeit-GBMs wählten. Als aggressive Kurzzeitvarianten bezeichneten sie Tumoren, die innerhalb von 6 Monaten rezidierten. Rezidive, die frühestens nach 12 Monaten auftraten, galten als Langzeittypen [506]. In einer früheren Arbeit hatten sie immerhin noch einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten für die zweite Gruppe gewählt [507]. Eine größere Spanne erscheint auf jeden Fall sinnvoll, wenn es darum geht, eventuell geringe Unterschiede herauszuarbeiten.

Auf der schon fast verzweifelten Suche nach einem GBM-typischen Markermolekül stieß man kürzlich auf den Zytokinrezeptor für Interleukin-13 (IL-13R, s. auch Kap. 4.4.2). In normalem Hirngewebe, in Medulloblastomen, Meningeomen oder niedriggradigen Gliomen findet man ihn kaum oder gar nicht. Auf GBM-Zellen und in AAs und Oligodendrogliomen dagegen scheint er regelmäßig in hoher Dichte auf der Oberfläche verteilt zu sein [508]. Außerhalb des ZNS gelingt der Nachweis des Rezeptors in normaler Leber, Niere, Darm, Herz und Lunge. In normalen Zellen scheint er in heterodimerer oder -trimerer Form vorzuliegen, in Tumoren dagegen als Monomer [62]. Ob sich dieser Unterschied nutzen lässt, ist noch unklar. Eventuell von größerer Tragweite ist eine Beobachtung, die im gleichen Zusammenhang gemacht wurde. Es stellte sich

nämlich heraus, dass die monomere Variante im Tumor eine höhere Ligandenselektivität zeigt als die multimeren Formen der normalen Zellen. Hier stellt sich zwangsläufig die Frage, ob wir nur ein zufälliges Nebenprodukt der Krebsentstehung beobachten oder es mit einem Element des pathogenetischen Prozesses selbst zu tun haben. Vorstellbar ist zum Beispiel, dass durch die Verschiebung der Rezeptorspezifität das Gleichgewicht der Immunmodulation gestört wird und die Tumorzellen der Immunüberwachung leichter entkommen können. Derartige Überlegungen sind noch rein spekulativ. Geeignete Experimente stehen noch aus. Zum Beispiel wäre zu klären, ob sich IL-13R-positive und -negative GBM-Zellen in ihrer Aggressivität unterscheiden. Außerdem wäre von Interesse, ob GBM-Zellen im Sinne einer autokrinen oder parakrinen Schleife außer dem Rezeptor auch den Liganden bilden.

Chandler et al. [478] diskutieren die hypothetische Möglichkeit, dass unbekannte Wirtsfaktoren für einen günstigeren Krankheitsverlauf verantwortlich sein könnten. Alternativ kommt ihrer Meinung nach eine "Forme fruste" des Tumors in Frage, bei der Histologie und biologisches Verhalten nicht übereinstimmen. Konkrete Belege für diese Annahmen geben sie allerdings nicht.

Die Tatsache, dass noch keine biologischen Unterschiede zwischen Langzeit- und Kurzzeit-GBMs gefunden wurden, schließt sie nicht aus. Es könnte aber auch sein, dass es sich bei den Langzeitüberlebenden (LTS) um Fehldiagnosen und/oder um die Extremwerte einer breiten statistischen Verteilung handelt. Fehldiagnosen scheinen zumindest keine unwesentliche Rolle zu spielen. Schlegel und seine Mitarbeiter stellten eine enorme Häufung bei LTS-GBMs fest. Ein Viertel (13 von 52) ihrer vermeintlichen Langzeit-Varianten hielten einer histologischen Nachbeurteilung nicht stand. Siebenmal handelte es sich um anaplastische Oligodendrogliome. Dazu kamen drei AAs, zwei anaplastische Oligoastrozytome und ein anaplastisches pilozytisches Astrozytom [509]. Umgekehrt fanden sie in der Vergleichsgruppe aus 54 Kurzzeit-GBMs nur eine Falschklassifikation: ein anaplastisches Oligoastrozytom. Eine ungewöhnlich hohe Rate von Falschdiagnosen bei Langzeitüberlebenden mit Erstdiagnose GBM wird auch von anderen Autoren berichtet [51, 89, 200, 482, 510]. Sutton [510] zweifelt gar die Existenz weniger maligner GBM-Varianten generell an. Im Nachhinein hätten solche Tumoren immer nur WHO-Malignitätsgrad III gezeigt.

Den vielleicht überzeugendsten Beleg für die Vermischung von echten mit Pseudo-GBMs lieferte Ellsworth Alvord von der University of Washington in Seattle [52]. In einer detaillierten Analyse verglich er eine Vielzahl von publizierten Überlebensraten von "Gliomen mit Nekrose" mit denen von "Oligodendrogliomen mit Nekrose". Der Verlauf der jeweiligen Extreme zeigte für die ersten zwei Jahre keinerlei Überlappung. Die Kurve für die schlechteste Prognose von Patienten mit Oligodendrogliomen war allerdings fast identisch mit der besten für GBM-Patienten (Abb. 13). Erst danach ergab sich eine geringe Überschneidung, was die Vermutung nahelegt, dass die GBM-Serie mit ca. 10-15% prognostisch günstigeren Oligodendrogliomen oder

Gliomen geringerer Malignität kontaminiert war. Leider konnte der Autor keine Kriterien nennen, nach denen sich die Mischformen sicher von den echten GBMs hätten unterscheiden lassen.

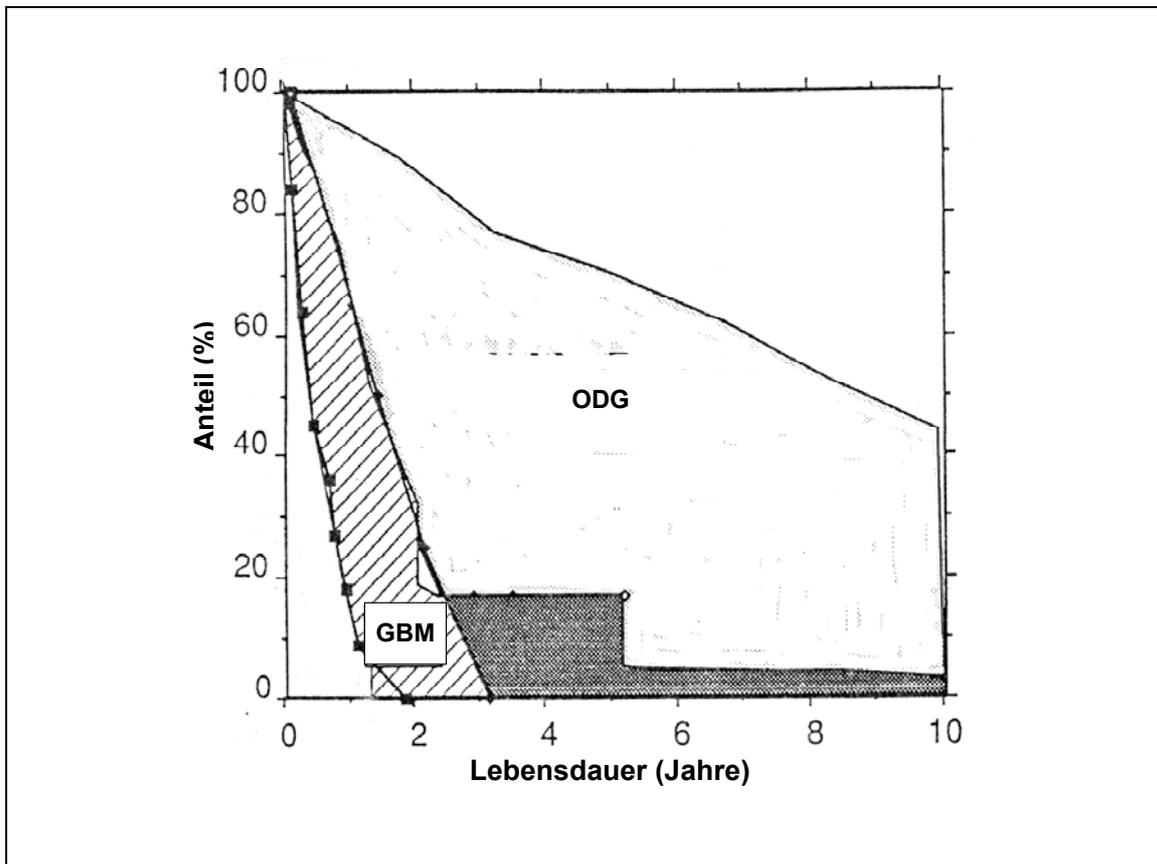


ABB. 13: ÜBERLEBENS-RATEN VERSCHIEDENER STUDIEN MIT GBMs BZW. OLIGODENDROGLIOMEN MIT NEKROSE. Dargestellt sind die Einhüllenden der jeweiligen Kurvenschar. Schraffiert: nur GBMs, Weiß: nur ODGs, Grau: Überlappungszone (nach Ref. [52]).

Bisher gibt es für keine genetische Aberration eine eindeutige Korrelation mit irgendeinem klinischen oder pathologischen Parameter. Das mag man bedauern, denn hinter jeder genetischen Typisierung steht der Wunsch, Unterschiede zu finden, die sich therapeutisch nutzen lassen. Man muss allerdings zur Kenntnis nehmen, dass es sich bei der Krebsentstehung um komplexe, z.T. redundante Reaktionsabläufe handelt. Viele der beteiligten Reaktionspartner wirken an mehreren Stellen und können sich in unterschiedlichem Umfang gegenseitig ersetzen. Aller Wahrscheinlichkeit nach darf man davon ausgehen, dass die Entstehung eines GBM mehr als die im Knudson-Modell vorgesehenen zwei Treffer benötigt.

GBMs dürften das Resultat mehrerer Mutationen sein, die sich im Lauf eines Lebens in einem Zellklon anhäufen [499]. Zwar wurde mehrfach erwähnt, dass bestimmte Veränderungen auch in niedriggradigen Gliomen vorkommen und daher vermutlich frühe Phasen der Transformation bestimmen. Man sollte jedoch keine strenge Abfolge der Mutationsschritte erwarten. Aus Arbei-

ten über die Entstehung des Kolorektal-Karzinoms weiß man, dass die Anhäufung genetischer Defekte wichtiger als ihre Reihenfolge ist [78]. So könnte es auch bei den GBMs sein. Nicht zuletzt deshalb ist die Annahme unzulässig, dass sich genetisch verschiedene Varianten auch klinisch unterschiedlich verhalten müssten. Konzentrationsverschiebungen und Defekte bis zum kompletten Ausfall einzelner Parameter können durch andere Faktoren aufgefangen werden. Andererseits können Veränderungen ganz verschiedener Substrate und Reaktanden die gleichen Konsequenzen haben, weil sie direkt oder indirekt dasselbe Stellglied beeinflussen (s. Abb. 4).

## **5.2 Therapeutische Herausforderungen**

### **5.2.1 Beschränkungen der Chemotherapie**

Zellbiologische Untersuchungen zeigen, dass sich unter einer Therapie mit Zytostatika Chromosomenzahl und DNA-Gehalt von Tumorzellen in wenigen Zellgenerationen ändern. Damit einher geht die Erscheinung resistenter Zellklone, die zu neuen Tumorsubtypen heranwachsen (zwecks Übersicht s. z.B. [511, 512]). Bei GBMs findet man zusätzlich auch einen hohen Anteil intrinsisch resistenter Zellen, deren Zahl unter dem Selektionsdruck einer Chemotherapie weiter steigt. Tumoheterogenität und rasche Resistenzentwicklung sind wesentliche Faktoren dafür, dass auch potentiell effektive Substanzen wie die Nitrosoharnstoff-Derivate nur bei etwa einem Drittel der Patienten überhaupt Wirkung zeigen. Wenn es gelänge, sensitive Tumoren durch Vorabtestung herauszufinden, brauchte man die Mehrzahl der Patienten nicht unnötig zu belasten. Die Überlebensstatistik würde zudem nicht durch Patienten verzerrt, die ohnehin nicht auf die Therapie ansprechen. Testsysteme, die das zuverlässig, mit akzeptablem zeitlichen und Kostenaufwand leisten, stehen allerdings noch aus.

Die Anpassungsfähigkeit von Tumorzellen an das umgebende Mikromilieu ist beachtlich. In Gegenwart toxischer Substanzen entwickeln sie rasch Abwehrmechanismen, ganz ähnlich wie Bakterienzellen, die gegenüber Antibiotika resistent werden [494]. Bei Nitrosoharnstoffen ist es vor allem die Expression des Enzyms 6-O-Alkylguanin-DNA-alkyltransferase. Bei Platin kennt man gleich eine Reihe von Prozessen, u.a. verminderte Aufnahme, Inaktivierung durch Komplexierung oder Konjugation und verstärkte Reparatur der DNA-Addukte. Vincaalkaloide werden aktiv aus der Zelle geschleust. Der energieerfordernde Pumpmechanismus wirkt im Sinne einer Mehrfachresistenz auch gegen andere, ähnlich sperrige Moleküle (Podophyllotoxine, Taxane). Ein zweiter Weg, der Wirkung von Spindelgiften zu entgehen, scheint darin zu bestehen, dass Tumorzellen die Bausteine der Mikrotubuli und damit den Angriffsort verändern [382].

Nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch die versorgenden Endothelzellen scheinen an der Resistenzentwicklung beteiligt. Im Fall der Vinca-Pumpe z.B. fand man die zugehörigen Gene vor allem in den neugebildeten Tumorkapillaren und nur zum Teil in den malignen Gliomzellen exprimiert [514]. Ein Teil des Zytostatikums könnte daher schon aus den Endothelzellen verdrängt worden sein, noch bevor es die Tumorzellen erreicht hat.

Systemisch gegebene Substanzen müssen, sollen sie im ZNS wirksam werden, die BHS überwinden. Diese vaskuläre Barriere schützt das Hirn vor einer Vielzahl potentiell toxischer Substanzen, indem es große, wasserlösliche und geladene Moleküle aus dem Hirnparenchym fernhält. Es ist daher erstaunlich, dass eine Reihe von Chemotherapeutika eingesetzt wurden, die die unversehrte BHS bekanntermaßen nicht überwinden, weil sie genau diese Eigenschaften besitzen (z.B. Vincaalkaloide, Paclitxel, Platinkomplexe, Cyclophosphamid). Eine krankheits- oder therapiebedingte Durchlässigkeit der BHS darf zwar angenommen werden; sie ist die Basis der Kontrastmittelanreicherung in der bildgebenden Diagnostik. Dadurch kann es auch zu einer verbesserten intrazerebralen Aufnahme primär nicht BHS-gängiger Substanzen kommen. Tierexperimente haben jedoch gezeigt, dass die Steigerung vor allem den nekrotischen Zentralbereich und nicht die teilungsaktiven Zellen im Übergangsbereich zum normalen Gewebe betreffen [381, 417], ein Problem, das in der Diagnostik die Grenzziehung so schwierig macht. Zusätzlich tritt dann unter Umständen auch noch an die Stelle der dosisbegrenzenden systemischen Toxizität (Myelosuppression, gastrointestinale Epithelzerstörung, Zottenverlust) eine frühe Neurotoxizität.

Aufgrund von Tierexperimenten und klinischen Beobachtungen, forderten Walker und Weiss [381] vor mehr als zwei Jahrzehnten, dass ein bei Hirntumoren potentiell wirksames Chemotherapeutikum die ungestörte BHS überwinden sollte. Ansonsten bestehe die Gefahr, dass wegen der unterschiedlichen Feinstruktur der Blutgefäße innerhalb und außerhalb des Tumors gerade jene Bereiche vor dem Angriff des Zytostatikums geschützt würden, die die Grenze zum normalen Gewebe darstellen. Diese Zellnester gilt es aber in erster Linie zu eliminieren, denn sie sind chirurgisch unzugänglich und auch radiotherapeutisch nicht ohne Schädigung der Umgebung zu erfassen. Inzwischen kennt man zwar eine Reihe spezifischer Transportproteine, mit deren Hilfe auch manche hydrophilen Substanzen die BHS überwinden können. In erster Näherung gilt die Vorstellung von Walker und Weiss aber noch immer. Ob neuere Substanzen vom Typ der Bradykinin-Agonisten (z.B. RMP-7) eine Lösung darstellen, muss sich erst noch erweisen. Die Substanz, die selektiv die BHS im Bereich des Tumors überwindet und sich nur in den malignen Zellen anreichert, lässt leider noch auf sich warten.

Um die systemische Belastung zu reduzieren und dennoch eine hohe lokale Konzentration zu gewährleisten, empfehlen manche Autoren wieder die intraarterielle Applikation über die Karotiden [378, 401, 404]. Diese Technik war schon in den 1950er und 1960er Jahren populär [381]. Im Tierexperiment lassen sich auf diese Weise zwei- bis dreifach höhere Konzentrationen erzielen als nach intravenöser Verabreichung [311]. Die Konzentrationssteigerung besteht jedoch oft nur kurz während der Erstpassage. Da der überwiegende Anteil in den Körperkreislauf gelangt, wird eine anhaltende Konzentrationssteigerung im allgemeinen durch die vorzeitige systemische Toxizität begrenzt. Sinnvoll ist die intraarterielle Injektion nur, wenn der Tumor nur durch eine einzige Arterie versorgt wird, was von vorn herein alle Tumoren

ausschließt, die die Mittellinie überquert haben. Zusätzlich muss man mit einem gegenüber der intravenösen Gabe erhöhten Infektionsrisiko rechnen und einem höheren Risiko für retinale Schäden [204, 213, 378], auch wenn von Anwendern des intraarteriellen Wegs gerne der Sicherheitsaspekt hervorgehoben wird [401, 515, 516].

Die Einbringung eines Reservoirs ins Tumorbett stellt nur ausnahmsweise ein probates Mittel dar, um eine höhere Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumor zu erzielen [394]. Der Diffusionsprozess ist im allgemeinen zu langsam, um in tieferen Schichten des Hirnparenchyms wirksame Konzentrationen zu erreichen [517]. Größere Tumorrreste, nekrotisches und Narbengewebe stellen zudem Diffusionsbarrieren oder Adsorptionsflächen dar, die eine homogene Verteilung im Tumor behindern. Schließlich stellt sich das Problem der Biokompatibilität der Trägermaterialien. Vereinzelt führte die Implantation von intrakraniellen Schwämmen zu Zystenbildung, die sich mit Steroiden allein nicht beherrschen ließ, sondern einen operativen Eingriff erforderlich machte [38]. Dennoch hat die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) die Applikation von BCNU über einen biologisch abbaubaren Träger für die Behandlung von GBMs kürzlich zugelassen. Es handelte sich hierbei um die erste Neuzulassung in der Therapie von Gliomen nach über 20 Jahren [518].

Nicht nur wegen seines Einflusses auf die Pharmakologie der Chemotherapeutika (verminderte Entgiftung über Leber, Galle und Niere, Darmträgheit, Flüssigkeitsmangel) ist das Patientenalter von Bedeutung. Es spielt auch im Zusammenhang mit dem neurologischen Zustand eine wichtige Rolle, weil die zuverlässige Durchführung einer medikamentösen Behandlung stärker als die Operation oder Bestrahlung von der aktiven Mitarbeit des Patienten abhängt. Solche Faktoren finden jedoch nur ausnahmsweise Berücksichtigung in Therapieprotokollen. Stattdessen orientiert sich die Dosierung vorwiegend an der Körperoberfläche, obwohl die Korrelation zwischen Körperoberfläche und Ausscheidungsrate experimentell nicht gesichert ist [519]. Vernachlässigt werden dagegen Faktoren, wie die Motilität und resorptive Kapazität des Gastrointestinaltrakts, die Entgiftung und Ausscheidung. Sie hängen von einer Vielzahl weiterer Faktoren ab, wie eventuellen Begleiterkrankungen, der Gegenwart weiterer Pharmaka und den Ernährungsgewohnheiten. Teilweise sind Aufnahme und Verstoffwechslung aber auch genetisch bedingt; so z.B. die Ausstattung mit den Komponenten der Phase I- und II-Systeme für den Metabolismus von Fremdstoffen.

Dosisreduzierungen werden beim Auftreten von Symptomen erhöhter Toxizität im allgemeinen empirisch vorgenommen. Wenn eine Substanz allerdings bei normaler Ausscheidung übermäßige Toxizität zeigt, sollte sie nicht reduziert sondern gewechselt oder abgesetzt werden. Eine verminderte Gabe, die nur den Blutspiegel senkt, ist zwar verträglicher aber vermutlich wegen zu geringer Konzentration unwirksam. Bereits vorbehandelte Patienten, deren Tumor auf kein Medikament angesprochen hat, sind einerseits anfälliger gegen weitere Zytostatika. Gleichzeitig muss man von einer verminderten Sensitivität des Tumors ausgehen. Der

Einsatz einer reduzierten Dosis erscheint in einem solchen Fall kein probates Mittel für eine erfolgreiche Therapie.

Durch die gleichzeitige Nutzung von Enzyminduktoren (Phenytoin, Phenobarbital) oder -inhibitoren (Cimetidin, Erythromycin) kann man die Wirkung der Chemotherapeutika und eventueller Metaboliten steuern. So erhöht die Verwendung von Glukokortikoiden über die Induktion von Cyp3A4 die Ausscheidung von Vincaalkaloiden und Etoposid und begünstigt die Aktivierung von Ifosfamid. Andererseits muss daran gedacht werden, dass die Dosierung eventuell zu niedrig ausfällt, wenn man sie aus Tumorstudien übernimmt, in denen keine enzyminduzierenden Pharmaka gegeben werden [7]. Ganz allgemein sollte die Gabe von Zytostatika streng individualisiert werden mit regelmäßiger Spiegelkontrolle wie im Fall von anderen Medikamenten mit geringem Therapiefenster (Digitalis, Marcumar, Lithium etc.).

Nach wie vor ungeklärt ist die Frage des optimalen Zeitpunkts für den Beginn einer Chemotherapie. Meist wird aus Praktikabilitätsgründen nach der Radiotherapie damit begonnen. Nicht nur das rasche Fortschreiten der Erkrankung sondern auch die Vermutung, dass die Aufnahme von Zytostatika nach einer Bestrahlung erschwert ist [311, 376, 401], sprächen dafür, den ersten Zyklus schon vor oder direkt nach der Operation zu beginnen. Dadurch ließe sich nicht nur die Therapiedauer abkürzen. Nach der chirurgischen Tumorreduktion nimmt die Zellteilungsrate vermutlich zu, wodurch die Wirkung eines Zytostatikums gesteigert werden könnte. Außerdem ist der Gesundheitszustand der Patienten zu diesem Zeitpunkt oft verbessert. Erst nach Auftreten eines Rezidivs mit einer Chemotherapie zu beginnen, erscheint am wenigsten sinnvoll. Man muss damit rechnen, dass durch die vorangegangene, oft mehrmonatige Behandlung die Selektion resistenter Tumorzellen gefördert wurde. Auch wird die Lebensqualität in der verbleibenden Lebensdauer unnötig beeinträchtigt. Mehrere multidisziplinäre Studienprojekte, die diese Frage klären wollen, laufen noch [376, 412].

Ähnlich unklar ist, in welcher Reihenfolge und Dauer die Einzelsubstanzen im Fall einer Kombinationschemotherapie genommen werden sollen. Empirie und Pragmatismus bestimmen auch in diesem Punkt die Therapieschemata. Ein wichtiger Gesichtspunkt wäre beispielsweise nicht nur auf eine Minimierung der Tumorzellzahl zu achten, sondern bei Verwendung zyklusabhängiger Zytostatika die Zyklen dann zu wiederholen, wenn der Anteil an Zellen in der Ruhephase ( $G_0$ ) minimal ist. Die Forderung, die Chemotherapie an der Kinetik des Tumorstadiums auszurichten, ist jedoch praktisch sehr schwierig, weil es in einem malignen Tumor unterschiedliche Wachstumszonen gibt, die man nicht im einzelnen berücksichtigen kann.

Bisher besteht der Nutzen einer Chemotherapie allenfalls in einer geringen Verbesserung der mittleren Lebensdauer ohne dass es gelungen wäre, die Langzeitergebnisse zu verbessern. Teilweise lassen sich radiologisch oder neurologisch beobachtete Normalisierungen, die der Wirkung einer Chemotherapie zugeschrieben werden nicht vom positiven Einfluss gleichzeitig

verabreichter Glukokortikoide unterscheiden. In einer von Fine et al. [520] publizierten Metaanalyse, die einen geringen Überlebensvorteil andeutete, wenn ein Chemotherapieschritt im Therapieschema enthalten war, beklagten die Autoren die auch hier schon mehrfach kritisierte Praxis, Überlebensdaten aus gemischten Kollektiven zu mitteln. Soweit für sie nachvollziehbar, sahen sie in einem reinen GBM-Kollektiv den Effekt weiter schrumpfen.

Innerhalb der Flut an Studien findet sich für praktisch jede Substanz wenigstens eine Arbeit, in der man hoffnungsvolle Signale für einen therapeutischen Effekt zu erkennen glaubt. Leider vermisst man bei vielen klinischen Studien Hinweise darauf, weshalb man sich für eine bestimmte Substanz entschieden hat. Das ist vor allem dann wenig hilfreich, wenn pharmakologische Studien eigentlich keine Wirkung erwarten lassen bzw. tierexperimentelle oder frühere klinische Ergebnisse keinen Effekt gezeigt haben, wie z. B. im Fall der Podophyllotoxine und Vincaalkaloide [381]. Wenn positive Wirkungen bei Erkrankungen außerhalb des ZNS als Grund angeführt werden, muss man vor allem wegen der BHS-Problematik von einem "Versuch-und-Irrtum"-Ansatz ausgehen und weniger von tieferer Erkenntnis.

Durch Chemotherapeutikaeinsatz das Behandlungsergebnis eines Tumorpatienten zu verbessern, beruht in der Hoffnung, neue Substanzen zu finden, die Unterschiede zwischen normalen und Tumorzellen erkennen und ausnützen können. Solche Substanzen lassen aber noch auf sich warten. Ebenso gibt es noch kein allgemeingültiges Verfahren, mit dem sich verlässlich vorhersagen lässt, welcher Patient zu den 20-35% gehört, die von einer Chemotherapie profitieren könnten [245]. Ein durchflusszytometrisches Verfahren, das derzeit an der Universität von Chiba entwickelt wird, verspricht eine breitere Anwendbarkeit. Die ersten hoffnungsvollen klinischen Ergebnisse müssen sich jedoch noch weiter festigen [513].

Ohne die Möglichkeit der prädiktiven Sensibilitätsprüfung muss - wegen der nicht unerheblichen Toxizität - jeder Arzt bzw. jeder Patient für sich entscheiden, ob er einen möglicherweise geringen lebensverlängernden Effekt einer Chemotherapie mit dem Risiko einer eingeschränkten Lebensqualität erkaufen möchte. Die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) hat sich gegen eine generelle adjuvante Chemotherapie bei erwachsenen GBM-Patienten ausgesprochen, solange keine Substanzen zur Verfügung stehen, die bei mindestens gleicher Wirksamkeit wie die Nitrosoharnstoffe eine deutlich höhere Verträglichkeit aufweisen [264].

### **5.2.2 Chancen einer Gentherapie**

In einem kürzlich erschienenen Interview äußerte sich French Anderson [521] zum Fortschritt der Gentherapie seit seinem ersten Humanexperiment im Jahr 1990. Daraus geht hervor, dass es nach wie vor drei Hauptschwächen der Methode gibt. Das erste Problem besteht darin, das Gen in genügend viele Zellen hineinzubringen. Es fehlt noch immer an effizienten Transferverfahren. Die zweite Hürde besteht darin, dass das eingeschleuste Gen oft nicht exprimiert

wird. Der Zellmechanismus ignoriert es oder schaltet es gezielt aus. Am schwierigsten und noch am wenigsten beherrscht ist die Plazierung eines Gens am richtigen Ort, an dem es über einen ausreichend langen Zeitraum angemessen funktioniert.

Replikationsfähige HSV-Vektoren sind wegen der Möglichkeit große DNA-Abschnitte (ca. 50 kb) zu verpacken von Interesse. Um die Neurotoxizität zu dämmen, tragen sie meist Mutationen im Gen für den Neurovirulenzfaktor  $\gamma$ 34.5. Toxizitätsstudien mit entsprechenden Vektoren zeigten gute Verträglichkeit. Bis zu  $3 \times 10^9$  pfu wurden ohne akute Symptomatik toleriert. Über Langzeiteffekte ist allerdings noch wenig bekannt. Klinische Studien mit replikationsfähigen, apathogenen Adenoviren als Genfähren sind auch noch nicht über die Phase I hinaus. Fragen der Sicherheit und der Toxizität sind bei diesem Konzept nicht zu unterschätzen. Die Diskussion darüber ist spätestens seit dem Tod eines 18-jährigen jungen Mannes, der im Verlauf eines Gentherapieversuchs mit Adenovirus-Vektoren im Herbst 1999 starb [522], wieder aktuell. Replikationsfähige Vektoren bergen das Risiko der ungewollten Ausbreitung. Auch bei Defektmutanten ist nicht auszuschließen, dass sie mit Unterstützung von Helferviren ihre Virulenz verändern und neurotoxisch werden. Der Todesfall hat jedoch nicht nur neue Fragen der Ethik und Verantwortung aufgeworfen. Kritiker äußern Zweifel an der Technik selbst. Es könnte sein, dass Adenoviren als Vektoren schon wieder ausgedient haben. Zumindest scheint ihr klinischer Einsatz auf absehbare Zeit aber einen Dämpfer bekommen zu haben.

Bis heute gelingt es nicht, die Genfähren effizient in den Zielzellen zu verankern. Tumorzellen, die nicht erreicht werden, können demzufolge weiter wuchern. Zwar gibt es alternative Strategien zum therapeutischen Transfer von Suizidgenen wie z.B. den Transfer von Genen für einzelne Interleukine oder den Tumornekrosefaktor zur Stimulierung des Immunsystems, den Transfer von Tumorsuppressor- und apoptotischen Genen oder Antisense-Strategien gegen tumorassoziierte Wachstumsfaktoren (zwecks Übersicht s. z.B. [429]). In vitro und im Tierexperiment haben diese Ansätze Erfolge gezeitigt, obwohl die Infektionsraten ebenfalls deutlich unter 100 Prozent lagen. Der dafür verantwortlich gemachte "Bystander" oder "Multiplikator"-Effekt, der darin besteht, dass einzelne infizierte Zellen auch uninfizierte Nachbarzellen abtöten können [523], scheint beim Menschen weniger zu greifen. Zum Teil dürften die Unterschiede darin begründet sein, dass die Tiermodelle das diffuse Wachstumsverhalten der humanen Gliome nicht richtig wiedergeben. Oft werden klonale Gliomzelllinien in die Flanken oder unter die Nierenkapsel von Nagern gespritzt, wo sie eher verdrängend als infiltrierend wachsen. In einem solchen Zellverband ist der erwähnte Multiplikator-Effekt eher wirksam als in einer diffus sich ausbreitenden Geschwulst mit abgelösten Satelliten. Durch Passagierung können zudem bestimmte genetische Veränderungen selektiert werden und die heterotope Lage des Tumors kann unterschiedliche Reaktionen des Wirts auslösen. Schließlich wirken spontane Gliome bei Nagern immunogen, während humane GBMs das Immunsystem supprimieren.

Eine weitere prinzipielle Schwierigkeit der Gentherapie ergibt sich aus der genetischen Instabilität der Tumorzellen. Virulente Vektoren können nur in eine Wirtszelle aufgenommen werden, die die passenden Rezeptoren trägt. Eine Arbeit von Gromeier et al. [524] hat gezeigt, dass diese Bedingung keineswegs von allen GBMs erfüllt wird. Nur 19 von 25 untersuchten GBMs exprimierten einen bestimmten Rezeptor (CD155) für ein als Genfahre geplantes Polio-Virus. Bedenkt man die genetische Vielfalt dieser Tumoren, kann man sich gut vorstellen, dass auch in Rezeptor-positiven Neoplasien Inseln existieren, die den gesuchten Rezeptor nicht exprimieren. Damit wäre auch unter idealisierten Bedingungen, wenn jede Zelle in Kontakt mit dem übertragenen Virus käme, nicht damit zu rechnen, dass jede Zelle infiziert würde.

Um Tumorzellen, die vom Tumorbett entfernt wachsen, auch gentherapeutisch zu erreichen, arbeitet man an der Nutzung von migratorischen Zellen, die den Vektor gezielt streuen. Neben Gliom- und Endothelzellen sind neuronale Stammzellen im Gespräch. Letztere kommen auch noch im Hirn von Erwachsenen vor. Auf neuronale Schädigung reagieren sie mit Migration und Differenzierung in Gliazellen. Da diese Strategie viele Unwägbarkeiten der Trägerzellen mit den noch nicht gelösten Problemen des Gentransfers verknüpft, ist mit einer baldigen praktischen Umsetzung nicht zu rechnen.

Außer den eher technischen Problemen warten noch verschiedene Sicherheitsfragen auf Antwort. Bei viralen Vektoren ist die Aktivierung latenter Viren nicht auszuschließen. Die Antigenität der Virushülle kann schwere Entzündungen bis zur tödlichen Enzephalitis verursachen. Replikationskompetente Viren sind nicht völlig tumorspezifisch und könnten z.B. eine langsam progrediente Neurodegeneration bewirken. Nicht ganz auszuschließen, ist auch das Risiko, dass sich der Gewebetropismus der rekombinanten Viren ändert und sie auf andere Individuen übertragen werden. Diese Sicherheitsrisiken scheinen von manchem Forschern vor dem Hintergrund der kurzen Lebensdauer von GBM-Patienten ignoriert zu werden. Was ist aber, wenn die Therapie wider Erwarten anspricht und die Lebenserwartung merklich verlängert wird?

Die Vielzahl ungeklärter Fragen hat zwar die ersten Studien nicht verhindert. Ausgebliebene Erfolge und die größere Vorsicht der FDA nach den bekannt gewordenen Todesfällen dürften dazu beigetragen haben, dass es bisher kein genehmigtes Gentherapieverfahren für die Behandlung von Hirntumoren gibt.

### **5.2.3 Nutzen und Grenzen der Strahlentherapie**

GBMs sind strahlenresistent [102, 263, 266, 525]. Sie reagieren zwar dosisabhängig auf Strahlung. Die erforderliche Sterilisationsdosis ist jedoch weit höher als die Toleranzdosis des umgebenden gesunden Gewebes.

Für den Nutzen einer fokalen Dosissteigerung bei GBMs sprechen die relativ guten Ergebnisse der Radiochirurgie und Brachytherapie. Im günstigsten Fall wurden mediane Überlebenszeiten

von ca. 27 Monaten [270, 282] und selbst bei Rezidivpatienten noch 10-15 Monate [287, 290, 291] erzielt. Im Vergleich hierzu haben alle Versuche, aus konventionell therapierten Kollektiven allein durch Selektion der am wenigsten risikobehafteten Patienten (jung, guter Allgemeinzustand, vollständige Resektion, etc.) die günstigsten Ergebnisse darzustellen, vor allem bei den Langzeitergebnissen regelmäßig schlechtere Resultate geliefert.

Zu den Vorteilen der interstitiellen oder Brachytherapie gehört sicher die konstante Bestrahlung über Tage bis Wochen. Gegenüber einer Kurzzeitbestrahlung mit Röntgenstrahlung steigen dadurch die Chancen, die Tumorzellen in den besonders strahlenempfindlichen Phasen des Zellzyklus zu schädigen. Niedrigdosierte Langzeitbestrahlung gewährleistet zusätzlich die Reparatur von subletalen Schäden, was vor allem dem gesunden Gewebe zugute kommt. Die Strahlenquellen befinden sich im Tumor und durchstrahlen nicht wie externe Strahlung das ganze Gehirn. Damit ist prinzipiell die Anwendung sogar noch möglich, wenn die Strahlentoleranz des gesunden Gehirns bereits erschöpft ist. Die Implantation ist allerdings aufwändig und nur bei relativ oberflächlich liegenden, unifokalen Tumoren anwendbar. Die Patienten dürfen nicht intensivpflichtig sein, denn sie müssen eventuell einige Tage isoliert werden oder zumindest mit wenig Versorgung auskommen. Bei temporären Implantaten besteht schließlich wegen der offenen Bohrlöcher eine erhöhte Infektionsgefahr, die den Hauptteil der akuten Komplikationen ausmacht.

Die Strahlenchirurgie ist nicht invasiv. Wie bei der konventionellen Strahlentherapie kann aus Distanz gearbeitet werden. Die Tumorlokalisierung ist nicht ganz so kritisch wie bei der Brachytherapie. Die Strahlenchirurgie kann auch bei tieferliegenden Tumoren angewendet werden. Da die Dosisaufsättigung im Schnittpunkt der verschiedenen Strahlengänge erfolgt, spielt die Tumorgöße allerdings eine wichtige Rolle. Der maximale Tumordurchmesser sollte 3 cm nicht überschreiten und der Tumor als Ganzes möglichst rotationssymmetrisch sein. Vorteilhaft ist bei der Strahlenchirurgie, dass sie nur ein bis drei ambulante Termine erfordert. Sie ist belastungsarm, deshalb eher auch bei Kindern anwendbar [526] und relativ kostengünstig. Während vor allem grundsätzliche technische Schwierigkeiten die Perspektiven der Brachytherapie begrenzen, sind es im Fall der Strahlenchirurgie neben der Größenlimitierung vor allem die physikalischen Grenzen der Photonenstrahlung, die einer weiteren Dosissteigerung entgegen stehen.

Radiobiologische Überlegungen haben zu neuen Fraktionierungsschemata geführt. Durch beschleunigte oder Hyperfraktionierungsschemata hoffte man z.B. die Regenerationszeit der Tumorzellen und die Strahlentherapiezeit insgesamt zu verkürzen. Leider haben diese Ansätze wenig gebracht [102, 253, 264-266, 309]. Gescheitert ist auch der Einsatz von Strahlensensibilisatoren (Hydroxyharnstoff, IUdR, BrUdR u.a.), die in den Mechanismus der DNA-Reparatur eingreifen und zusätzliche Zellschäden setzen. Geringe Aufnahmezeiten in den Tumor und

starke unerwünschte Nebenwirkungen begrenzen ihren Einsatz bei GBM-Patienten [102, 126, 308-311].

Gibt es überhaupt noch radiobiologische Überlegungen, deren Berücksichtigung zu einer erfolgreicheren Strahlentherapie führen könnte? Als ein Hauptproblem für die Radio- und Chemotherapie muss man die Tumorerheterogenität ansehen. Sie ist bei GBMs besonders deutlich ausgeprägt. Aus einzelnen Tumoren lassen sich als Folge von Mutationen Subpopulationen von Zellen isolieren, die sich u. a. in ihrer Morphologie, im Karyotyp, der Verdopplungszeit oder dem Rezeptorstatus unterscheiden. Auch ihre Empfindlichkeit gegenüber Strahlung und Chemotherapeutika ist unterschiedlich. Während man aber durch Anwendung verschieden wirkender Zytostatika versucht, dem Chemoresistenzproblem zu begegnen, verwendet man in der Strahlentherapie meist nur eine Art Strahlung, nämlich Photonen (Röntgen- oder  $^{60}\text{Co}$ -Gammastrahlung).

Im Unterschied zur Chemotherapie ist bei der Strahlentherapie im allgemeinen nur ein Zyklus möglich. Außer bei der Brachytherapie ist die Toleranzdosis des gesunden Hirngewebes dann meist schon erschöpft. Folglich ist im Falle eines Tumorrezidivs keine Reserve mehr vorhanden. Ein zweiter strahlentherapeutischer Versuch macht auch deshalb kaum Sinn, weil man davon ausgehen muss, dass man durch die Erstbestrahlung vornehmlich strahlenfeste Zellen selektiert hat, die eine höhere Dosis erfordern [255, 511].

Tumorzellen, die sich aufgrund von Sauerstoff- oder Nährstoffmangel in einer Ruhephase befinden, gelten als wesentliche Ursache für die mangelnde Strahlenempfindlichkeit eines Tumors. Ihr Anteil nimmt mit wachsender Tumorgöße zu. Von dieser physiologischen Strahlenresistenz, die vor allem durch "mikroklimatische" Faktoren in vivo bestimmt ist, muss die intrinsische unterschieden werden, die in vitro unter optimalen Stoffwechselbedingungen ermittelt wird [527, 528] und klinisch nur bedingt von Bedeutung ist. Vergessen wird aber oft die Strahlenresistenz, die durch Mutation entsteht. Sie spielt klinisch eventuell eine größere Rolle als bisher wahrgenommen. PET-Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass die Sauerstoffversorgung auch in nekrotischen Bezirken noch so gut ist, dass sich allein aufgrund ungünstiger physiologischer Bedingungen die Strahlenresistenz von GBMs nicht erklären ließe [311].

Die Wahrscheinlichkeit (P), einen Tumor aus N identischen Zellen mit einer Dosis D abzutöten, lässt sich mit Hilfe der Poisson-Gleichung abschätzen [529]. Sie ist

$$P(D) = e^{-NS}$$

Dabei ist S die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit einer Zelle.

Unterteilt man die Dosis in n Fraktionen gilt

$$P(D) = e^{\text{Exp}(-NS^n)},$$

wobei auch S linear-quadratisch von der Dosis je Fraktion abhängt.

Mit steigender Dosis  $D$  sinkt  $S$  und die Wahrscheinlichkeit, den Tumor erfolgreich zu therapieren, wächst. Gleiches lässt sich durch Erhöhung der Anzahl an Einzelfraktionen  $n$  erzielen. Dieses einfache Modell ignoriert die Proliferation zwischen zwei Fraktionen und geht davon aus, dass alle sublethalen Schäden vollständig repariert werden.

Für GBMs liegt der Anteil überlebender Zellen in Kultur nach Einzelbestrahlung mit Photonen einer Dosis von 2 Gy im Mittel bei 50% ( $=S_2$ ). In vitro Experimente haben allerdings gezeigt, dass sich aus einzelnen Tumoren Zellen isolieren lassen, deren Strahlenempfindlichkeit sich um den Faktor 2 und mehr unterscheiden kann [528]. In der Literatur findet man Angaben über  $S_2$ -Überlebensraten von GBM-Zelllinien zwischen 20 und 85% [525, 527, 528]. Für die Therapie bedeutet das, dass die Heilungswahrscheinlichkeit entscheidend davon abhängt, welcher Zellklon im Tumor dominiert.

Taghian et al. [525] fanden keinerlei Korrelation zwischen der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit von GBM-Zelllinien ausgedrückt als  $S_2$  und der Lebensdauer der Patienten. Zwar waren die bei GBM-Zellen gemessenen  $S_2$ -Werte im Mittel signifikant höher als bei Zellen, die von AAs stammten (0.5 vs. 0.34). Zellen von Oligodendrogliomen wiesen jedoch mit 0.54 die höchsten  $S_2$ -Werte auf und damit die höchste Resistenz gegenüber einmaliger Bestrahlung mit 2 Gy. Da sich Oligodendrogliome klinisch aber am besten therapieren lassen, schlossen die Autoren, dass  $S_2$ -Werte keine wesentliche Rolle für das klinische Ergebnis spielen. Dieser Schluss ist nur zulässig, wenn man davon ausgeht, dass man es mit homogenen Tumoren zu tun hat. Für heterogene Tumoren darf man eine solche Korrelation nicht erwarten.

Wie sich anhand des Tumormodells von Munro und Gilbert [530] ableiten lässt, dürfte das kurzfristige Ansprechen der Therapie nur von der Strahlenempfindlichkeit des Hauptzelltyps abhängen. Aus ihr ergibt sich auch der experimentell ermittelte  $S_2$ -Wert. Entscheidend für das Langzeitergebnis ist jedoch der Klon mit der kürzesten Generationszeit und der geringsten Strahlenempfindlichkeit. Ab einer gewissen Größe hängt die Wahrscheinlichkeit, den Tumor als Ganzes erfolgreich zu bestrahlen nur noch von dessen Eigenschaften ab. Eine einfache Abschätzung soll den Einfluss solcher Mutanten demonstrieren.

Mit einer Mutationsrate ( $M$ ) von  $10^{-6}$  sei eine strahlenresistente Variante aufgetreten. Sie zeige einen  $S_2$ -Wert von 80%. In einem Tumor mit  $10^9$  Zellen liegen dann ca. 20000 der mutierten Zellen vor (mittlere Zahl mutierter Zellen  $N_{mut} = M \times N \ln N$ ). Sie würden schon verhindern, dass der Tumor als Ganzes mit Standardtherapie (30 Fraktionen à 2 Gy) zu beherrschen wäre (Wahrscheinlichkeit  $P=1.8 \cdot 10^{-11}$ ). Würde dagegen die Überlebensrate der Zellen durch Einzelfraktionen von 4 Gy auf etwa 40% ( $S_4$ ) gesenkt, ergäbe sich bei nur 10 solcher Fraktionen rein rechnerisch eine Wahrscheinlichkeit von 12% für eine erfolgreiche Bekämpfung (Abb. 14).

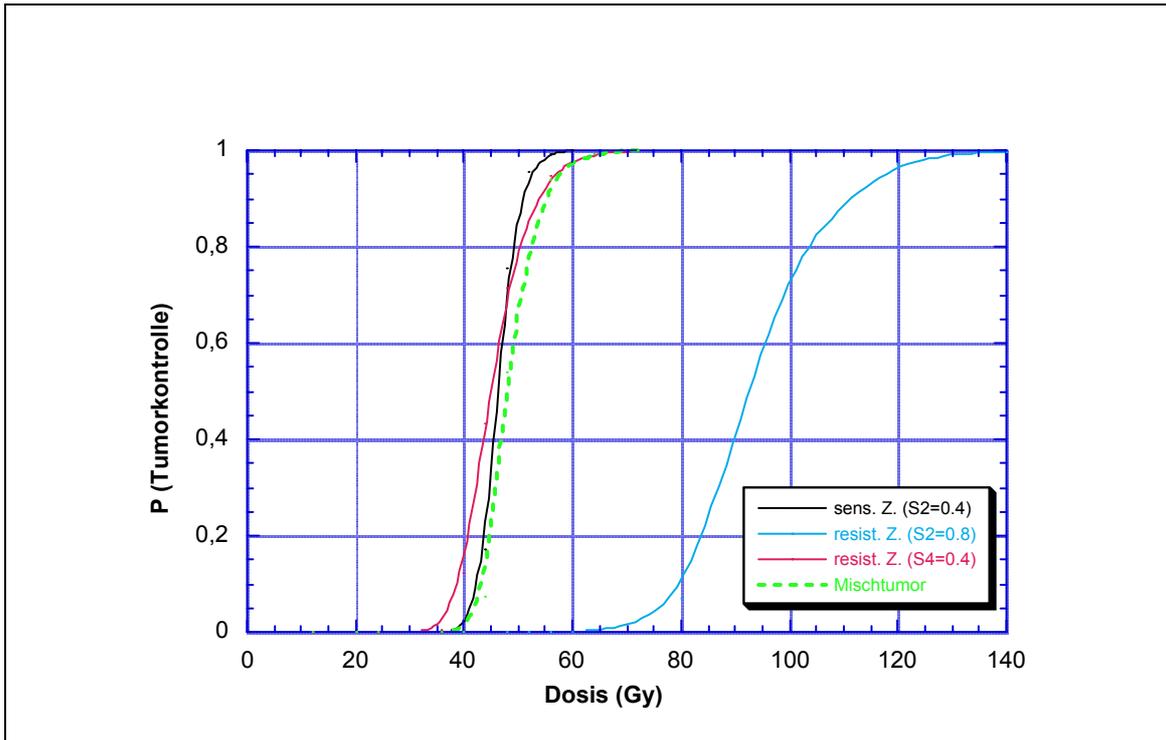


ABB. 14: WAHRSCHEINLICHKEIT DER LOKALEN TUMORKONTROLLE ALS FUNKTION DER STRAHLENDOSIS. Dargestellt sind die Verhältnisse für einen Tumor aus  $10^9$  strahlensensiblen Zellen ( $S_2 = 40\%$ ), innerhalb dessen durch Mutation ein Klon aus  $2 \cdot 10^4$  strahlenresistenten Zellen ( $S_2 = 80\%$ ,  $S_4 = 40\%$ ) entstanden ist. Mit standardmäßiger Bestrahlung aus 30 Fraktionen à 2 Gy könnte man die sensiblen Zellen des Tumors beherrschen (schwarze Kurve). Die Wahrscheinlichkeit, die strahlenresistenten Mutanten abzutöten, läge dagegen nahezu bei Null (blaue Kurve). Die Wahrscheinlichkeit, den Tumor als Ganzes zu beherrschen, entspricht dem Produkt der beiden Kurven und damit dem Verlauf der blauen Kurve. Die grüne Kurve gibt an, wie sich die Wahrscheinlichkeit, den Tumor lokal zu beherrschen, ändern würde, wenn er mit 4-Gy-Fraktionen bestrahlt würde, wo die Überlebenswahrscheinlichkeit für die mutierten Zellen nur noch bei 40% liegen soll (rote Kurve).

Mit der Mutationsrate steigt auch das Risiko für mehrfach resistente Zellen. Auch darüber sagen  $S_2$ -Werte nichts aus. Yaes [511] weist in seiner Analyse über die Heterogenität von Tumoren darauf hin, dass man davon ausgehen muss, dass Tumoren, die erfolgreich radiotherapiert werden können, z. B. Oligodendrogliome, nicht nur eine hohe intrinsische Strahlenempfindlichkeit, sondern auch eine niedrige Mutationsrate aufweisen. Pleomorphe, inkurable Tumoren wie GBMs dagegen dürften aus Zellen mit hoher Mutationsrate bestehen. Das klinische Ergebnis hängt folglich davon ab, ob es gelingt, die Vermehrung der strahlenfesten Zellen frühzeitig zu hemmen. Nur so kann man verhindern, dass sie sich während der Therapie anreichern. Mit den zeitaufwändigen und arbeitsintensiven Hyperfraktionierungsschemata ließ sich dieses Ziel nicht erreichen; genausowenig wie mit akzelerierten Therapieschemata, bei denen die Fraktionen in kürzeren Zeitabständen gegeben werden. Eine deutlich erhöhte Röntgendosis je Einzelfraktion scheut man wegen möglicher Strahlenschäden, obwohl die Ergebnisse bei gleichzeitiger Hypofraktionierung nicht so schlecht erscheinen (s. Tab. A3). Auch eine intraoperative Bestrahlung könnte sich lohnen, weil man zu einem frühen Zeitpunkt zumindest eine hohe Dosis lokal applizieren kann, ohne die umgebenden gesunden Strukturen zu belasten (s. Tab.

A5). Ein Ansatz, der bisher nur unvollständig geprüft wurde, ist die Verwendung qualitativ anderer Strahlungsarten.

Standardmäßig werden GBMs mit Hochvolt-Röntgenstrahlung bestrahlt. Physikalisch handelt es sich dabei um schwach ionisierende elektromagnetische Strahlung. Ein Teil der Schäden, der dadurch in lebenden Zellen verursacht wird, führt nicht zum Tod der Zellen, sondern kann repariert werden. Solche sublethalen Schäden sind für die "Schulter" in experimentell erzeugten Überlebenskurven verantwortlich.

Bei Teilchenstrahlung hängt die lokale Energiedeposition (LET) stark von Masse, Energie und Ladung der Partikel ab. Sie kann wesentlich höher sein als bei Photonen. Ab einem LET-Wert von etwa 100 keV/μm ist die deponierte Energiedichte so hoch, dass die resultierenden Zellschäden letal sind. Die Überlebenskurven derart bestrahlter Zellen sind strikt exponentiell ohne Reparaturschulter. Zellen, deren Strahlenresistenz die Folge eines effizienten Reparatursystems ist, sollten daher mit Hoch-LET-Strahlung wirkungsvoller abgetötet werden können.

Iod-125 hat Hoch-LET-Wirkung nur in kovalenter Bindung. Ein leicht erhöhter RBE-Wert könnte für die Brachytherapie eine günstige, allerdings untergeordnete Rolle spielen. Neutronen besitzen ebenfalls eine hohe biologische Wirksamkeit. Das ungünstige Tiefenprofil, das zwangsläufig zu Schäden außerhalb des Zielgebietes führt, spricht jedoch eindeutig gegen diese Form der Teilchenstrahlung.

## **6 Vorschlag eines neuen Therapieprotokolls**

Abb. 15 enthält Daten typischer Therapieformen von GBMs aus mehreren Jahrzehnten. Die Ergebnisse stammen von randomisierten und nicht-randomisierten Studien, umfassen Mono- und Multimodaltherapien, den Gebrauch von Steroiden oder anderen Adjuvantien. Sie unterscheiden nicht zwischen Tumorgröße, Patientenalter, Art und Zeitpunkt der Diagnostik bzw. Therapie. Es handelt sich schlicht um die Darstellung der ganzen Breite und Vielfalt therapeutischer Maßnahmen bei primären GBMs und der damit erzielten Überlebensraten, in der Absicht, im "Rauschen" der durchschnittlichen Überlebensraten eventuell Tendenzen einer Lebensverlängerung zu erkennen.

Die Kurvenschar zeigt deutlich den lebensverlängernden Effekt einer Strahlentherapie. Die rein chirurgische Behandlung liefert, auch wenn sie nach heutigen Standards durchgeführt wird, völlig unbefriedigende Ergebnisse. Kaum 5% der so Behandelten überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung. Durch Bestrahlung mit konventioneller Photonendosis von mindestens 60 Gy lässt sich dieser Anteil auf 40-50% erhöhen. Chemotherapie, die sich an die Radiotherapie anschließt, verändert die Werte nur marginal. Erst die Anwendung einer fokussierten Hoch-Dosis-Bestrahlung, sei es intraoperativ mit Elektronen, als Brachytherapie

oder mit Protonen, scheint dem Verlauf der einhüllenden Kurve die konkave Krümmung zu nehmen und ihr die Form eines gespiegelten S zu geben. Das Ergebnis ist eine Überlebensrate von 80 und mehr Prozent für das erste Jahr nach Diagnose. Leider ist es mit diesen Ansätzen bisher nicht gelungen, die Langzeitergebnisse merklich positiv zu beeinflussen. Eine 5-JÜR von 10% muss in diesem Zusammenhang schon als außergewöhnlich gut bezeichnet werden.

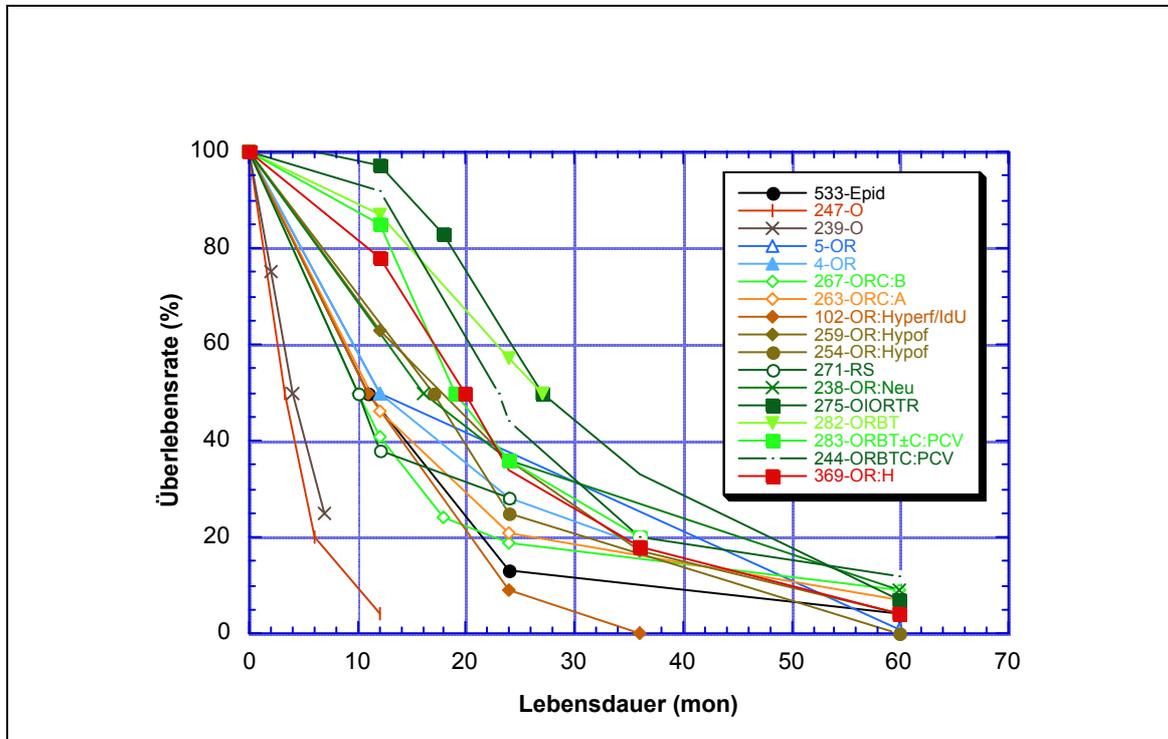


ABB. 15: ÜBERLEBENS RATEN VON GBM-PATIENTEN AUS VERSCHIEDENEN STUDIEN. Dargestellt sind typische Daten aus drei Jahrzehnten. Die Legende der Graphik enthält als erste Ziffer die Publikation, aus der die Daten stammen. Die weiteren Kürzel beschreiben die Therapie. O: Operation; R: externe Radiotherapie, Hyperf: Hyperfraktionierung, Hypof: Hypofraktionierung, Neu: Neutronen, H: Protonen; IORT: intraoperative Radiotherapie; RS: Radiochirurgie; BT: Brachytherapie; C: Chemotherapie, A: ACNU, B: BCNU, PCV: Procarbazin, CCNU, Vincristin; Epid: epidemiologisch gewonnene Daten.

Vor dem Hintergrund dieses Befundes, der das Ergebnis einer Analyse Dutzender von GBM-Studien ist, wird im Folgenden ein neues Therapieprotokoll für GBM-Patienten vorgestellt, von dem erwartet wird, dass es zumindest den S-förmigen Kurvenverlauf der bisher besten Therapieansätze erreicht und bei dem die vorsichtige Hoffnung besteht, dass es vielleicht sogar einen positiven Einfluss auf den unteren Schenkel der Kurve, d.h. die maximale Lebensdauer, hat.

### 6.1 Ionenstrahltherapie als zentrales Element

Die Protonenstudie vom HCL/MGH hat gezeigt, dass sich mit Ionenstrahlung eine deutliche Dosissteigerung ohne gleichzeitige Zunahme der toxischen Nebenwirkungen erzielen lässt [369]. Das hat mit den Besonderheiten des Strahlungsprofils geladener Teilchen zu tun. Das Dosisprofil zeigt eine geringe Eintrittsdosis und einen scharfen Dosispeak (Bragg-Peak) in der Tiefe

(Kap. 4.2.10). Da sich die Lage des Peaks über die Anfangsenergie steuern lässt, bieten Ionenstrahlen unter allen therapeutisch genutzten Strahlenquellen, den steilsten Dosisgradienten.

Warum haben sich diese Vorteile nicht stärker bei den GBM-Bestrahlungen ausgewirkt? Zum einen wurde am HCL/MGH eine kombinierte Photonen- und Protonen-Bestrahlung durchgeführt und nur etwa ein Drittel bis zur Hälfte der Dosis als Protonenstrahl verabreicht. Zum anderen gehören Protonen wie Photonen zur Niedrig-LET-Strahlung. Außer der signifikant besseren physikalischen Selektivität bieten Protonen daher keine radiobiologischen Vorteile. Da GBM-Zellen offensichtlich erst im Bereich von 90 Gy wirkungsvoll abgetötet werden können, muss man auch mit Protonen mehrere Eintrittspforten wählen, um die Strahlentoleranz des gesunden Hirngewebes nicht zu überschreiten. In Boston wurde das auch berücksichtigt (2-7 Felder). Allerdings ließ sich die tumorkonforme Bestrahlung mit dem fast 50 Jahre alten Zyklotron nicht optimal realisieren.

Neon-Ionen weisen außer dem typischen Bragg-Profil auch Hoch-LET-Effekte auf. In Berkeley arbeitete man mit einem RBE-Wert von 4, d.h. man hatte eine biologische Dosis von 80-100 Gy angepeilt. Dass man trotzdem kürzere Überlebensraten und mehr Tumorrezidive beobachtete als in Boston, könnte damit zu tun haben, dass der gemittelte Schätzwert insgesamt zu hoch angesetzt war. Bei Schwerionen hat man es nämlich - mehr als bei Protonen - nicht nur mit einem RBE-Wert für ein bestimmtes Zellsystem zu tun, sondern mit einer Variablen, die von der Energie und Art der Teilchen beeinflusst wird. Ionen höherer Ordnungszahl fragmentieren in leichtere Elementkerne. Dabei entstehen entlang des Bestrahlungswegs unterschiedlich zusammengesetzte Teilchenfelder mit jeweils eigenen biologischen Wirkungsspektren. Die Berücksichtigung dieser lokalen Effekte ist unerlässlich für die korrekte Berechnung der biologischen Dosis. Es gibt aber erst seit wenigen Jahren ein Modell, das in der Lage ist, die Vielzahl der Effekte inklusive des zusätzlichen Einflusses einer fraktionierten Bestrahlung zu simulieren [535, 536]. Wegen dieser neuen Möglichkeiten erscheint es berechtigt, trotz der ernüchternden Ergebnisse von Berkeley einen nochmaligen Versuch mit Schwerionen zu wagen.

Inzwischen weiß man, dass für die Wahl des optimalen Ions "schwerer" keineswegs gleichbedeutend mit "besser" ist. Da bei der Fragmentierung schneller Ionen praktisch alle Elemente niedrigerer Ordnungszahl entstehen, bildet sich hinter dem Bragg-Peak ein Schweif aus Sekundärteilchen, die einen Teil des steilen Dosisabfalls wieder aufheben. Dieser Effekt ist bei Neon schon recht ausgeprägt und dürfte für einen Teil der unerwünschten Strahleneffekte mitverantwortlich sein. Ionen höherer Ordnungszahl gelten heute noch aus einem weiteren Grund als nicht mehr therapiegerecht. Sie zeigen nämlich nicht nur im Bragg-Peak, sondern auch schon im vorderen Eintrittskanal ihre gesteigerte biologische Wirksamkeit [537]. Ein günstigeres Verhältnis von biologischer Wirkung im Tumor und im Eintrittskanal zeigen Kohlenstoffionen (zwecks Übersicht s. z.B. [538, 539]). Die drei Schwerionenzentren (GSI, Darmstadt; HIMAC,

Chiba und PATRO, Hyogo, Japan), die es zur Zeit weltweit gibt, setzen denn auch bevorzugt auf diesen Ionentyp [540, 541].

Angesichts der nach wie vor ungenügenden lokalen Kontrolle von GBMs erscheint es gerechtfertigt, eine Studie mit Kohlenstoffionenbestrahlung zu wagen. Nicht nur die Wahl des Ions erscheint besser begründet. Wie schon angesprochen, darf man davon ausgehen, dass die vorteilhaften physikalischen und biologischen Eigenschaften von Ionen in den Studien von Berkeley und Harvard nicht optimal genutzt wurden. In beiden Fällen war es nicht möglich, während der Therapie die Energie und die Intensität des Strahls zu verändern. Der Teilchenstrahl wurde durch passive Elemente aufgeweitet und geformt, um -ähnlich wie bei der Röntgentherapie- eine homogene Großfeldbestrahlung durchzuführen. Dadurch blieb der besondere Vorteil einer tumorkonformen Therapie teilweise ungenutzt.

Am Therapieplatz der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Darmstadt existiert ein aktiv geführtes Strahlformungssystem, mit dem die eingestrahlte Energie Punkt für Punkt variiert und die Dosisbelegung in weiten Grenzen punktgenau angepasst werden kann (Abb. 16). Dazu wird das Zielvolumen mit einem 4-10 mm dünnen Ionenstrahl durch magnetische Ablenkung wie ein Fernsehbild abgetastet. Gleichzeitig kann die kinetische Energie des extrahierten Ionenstrahls im Sekundentakt variiert werden, um das gewünschte Tiefenprofil zu erzeugen. All diese Elemente ermöglichen auch bei irregulären Umrissen des Tumors ein Höchstmaß an Konformität. Eine weitere Weltneuheit ist die on-line Charakterisierung des Ionenstrahls durch PET. Während der Bestrahlung lässt sich damit die Reichweite des Strahls im Körper beobachten und ein Abgleich zwischen beabsichtigter und tatsächlicher Eindringtiefe vornehmen. Es besteht begründete Hoffnung, dass sich mit den genannten technischen Innovationen die Besonderheiten der Ionenstrahlung weit besser zur Geltung bringen lassen als es bisher möglich war.

Mit dem dargestellten Therapieversuch wird nicht übersehen, dass die primär fokale Ionenstrahltherapie nicht in der Lage ist, einen nicht fokal begrenzten Tumor zu eliminieren. Deshalb sollte ein erstes Patientenkollektiv vorrangig nach ähnlichen Kriterien ausgewählt werden wie für die Brachytherapie. Es sollten also relativ gut demarkierte, unifokale Tumoren in den Großhirnhemisphären berücksichtigt werden ohne Infiltration des Corpus Callosum oder der Ventrikel. Nach weitgehender chirurgischer Entfernung sollte die Schwerionenbestrahlung innerhalb weniger Tage beginnen. Wenn möglich sollte sogar noch intraoperativ eine erste Elektronendosis (ca. 20 Gy) appliziert werden, um das Tumorbett und die angrenzenden Areale zu "präparieren".

Von einem Erfolg könnte erst dann gesprochen werden, wenn die mediane Überlebensrate deutlich über 18 Monaten läge. Diese Zeit dürfte man allein wegen der prognostisch günstigeren Ausgangssituation der beschriebenen Patienten auch mit konventionellen Therapie-

schemata erwarten (z.B.[300]). Angesichts der bisher ausnahmslos enttäuschenden Langzeitprognosen für GBM-Therapien gleich welcher Art, darf nicht zu viel von der Ionenstrahltherapie erwartet werden. Eine lebensverlängernde Wirkung über das erste Nachbestrahlungsjahr hinaus bei guter Lebensqualität wäre schon eine hoffnungsvolle Zielgröße.

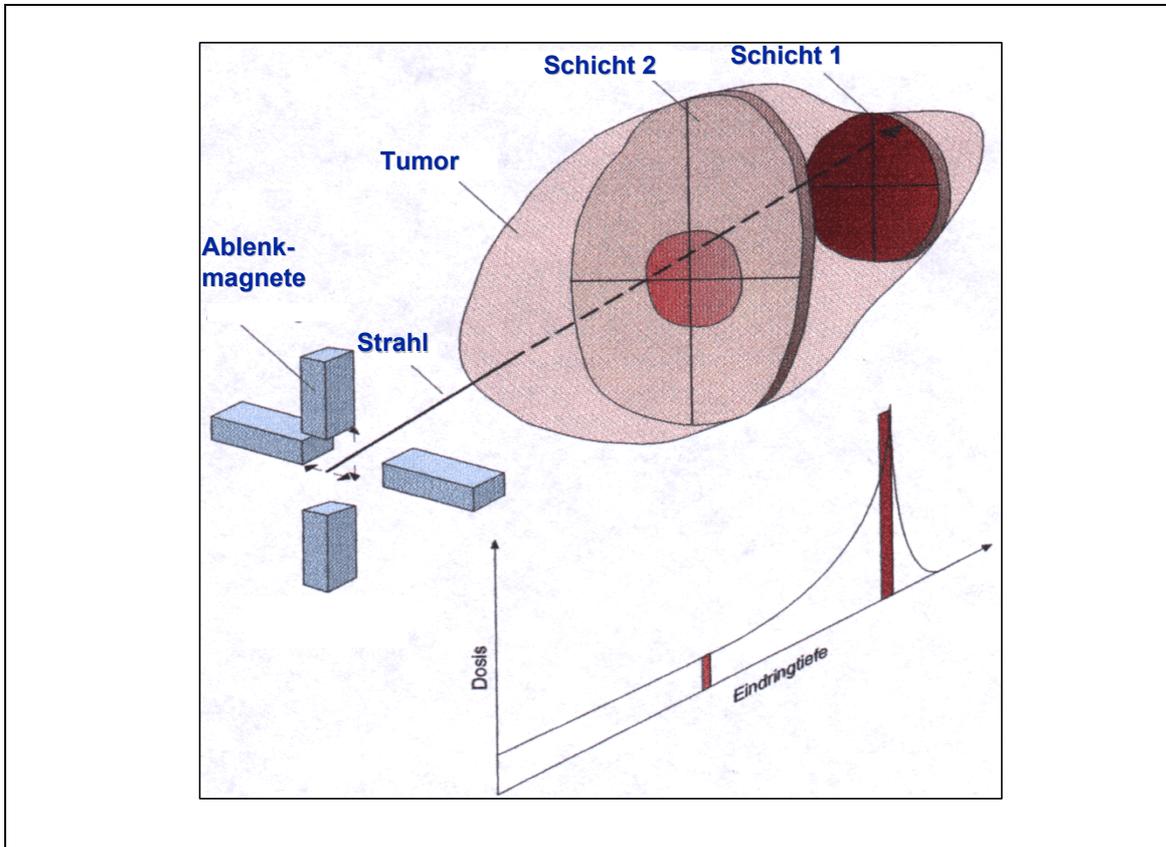


ABB. 16: PRINZIP DER MAGNETISCHEN RASTERUNG EINES IONENSTRAHLS. Durch Variation der kinetischen Energie eines Ionenstrahls lässt sich der Tumor schichtweise bestrahlen. Die Ablenkung in der Horizontalen und Vertikalen ermöglicht die punktweise Applikation der Strahlendosis in jeder einzelnen Schicht.

So wäre es beispielsweise ein Plus, wenn sich mit tumorkonformer Schwerionentherapie das Risiko für operationsbedürftige Nekrosen senken ließe. Sie sind eine der wesentlichen, unerwünschten Nachwirkungen der fokussierenden Therapieverfahren und weder klinisch noch computertomographisch zweifelsfrei von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden. Etwa jeder Zweite muss nach Brachytherapie oder Strahlenchirurgie mindestens einmal zur Entlastung nachoperiert werden. Auch nach maximaler Protonentherapie bis 90 Gy wurden Zweit- und Drittoperationen in ähnlichem Umfang erforderlich.

## 6.2 Reihenfolge der Therapieabschnitte

Trotz der jahrzehntelangen Erfahrung mit Multimodaltherapie gibt es bis heute keine wissenschaftliche Begründung für die eine oder andere Abfolge der Therapieschritte. Standardmäßig folgt dem chirurgischen Schritt die Bestrahlung. Chemotherapie schließt sich direkt daran an oder kommt erst bei Anzeichen eines Rezidivs zur Anwendung. Für diese Reihenfolge sprechen

am ehesten Praktikabilitätsargumente, wie die Tatsache, dass die Strahlentherapie meist schneller verfügbar ist und die Patienten, die zu diesem Zeitpunkt oft noch in guter körperlicher Verfassung sind, ambulant versorgt werden können. Dagegen spricht, dass durch die Bestrahlung die Gefäßversorgung und Tumorheterogenität in nicht eindeutig vorhersagbarer Weise beeinflusst werden kann. Der Zustand direkt nach der Operation gilt als besonders vulnerable Phase, die durch eine Kombination aus Radio- und Immuno/Chemotherapie besser genutzt werden könnte. Nicht zuletzt erscheint die Möglichkeit, durch Neuordnung die gesamte Therapiedauer um einige Wochen zu verkürzen, bei einer Erkrankung mit einer medianen Überlebensrate von nur einem Jahr als durchaus bedenkenswert.

Schon vor Jahren schlugen Karlsson et al. [542] eine vollständige Umstellung des traditionellen Behandlungsmodus vor. Ihr wenig beachtetes Konzept berücksichtigt nicht zu ignorierende strahlenbiologische und pharmakologische Gesichtspunkte. Sie stellten einen Chemotherapiezyklus an den Anfang einer Mehrstufenbehandlung, gefolgt von einem Brachytherapieschritt. Erst daran sollte sich die Operation anschließen. Großflächigere Photonenbestrahlung, eventuell ergänzt durch Chemotherapie sollten den Abschluss bilden.

Der Chemotherapieschritt vor der Implantation sollte mithelfen, verstreute Zellen leichter zu erreichen, weil die Gefäßversorgung zu diesem Zeitpunkt noch unangetastet wäre. Die hohe lokale Strahlendosis des Implantats sollte den Primärtumor koagulieren. Gleichzeitig würden die Überlebenschancen für hypoxische Zellnester minimiert. In der anschließenden Operation würde sowohl lebender Tumor als auch potentiell neurotoxisch wirkendes, nekrotisches Gewebe entfernt und für Ödementlastung gesorgt. Die Entfernung strahleninduzierter, nekrotischer Reste zu diesem Zeitpunkt könnte eventuell auch die Rezidiverkennung per MRT oder CT erleichtern. Die abschließende Radio- und/oder Chemotherapie sollte sich wiederum vornehmlich gegen unsichtbare Streuzellen richten.

Wenn man in dem Karlsson'schen Schema den Begriff Brachytherapie durch fokussierte Hochdosisbestrahlung ersetzt, erscheint die praktische Umsetzung eher möglich. Eine Präzisionstherapie mit Schwerionen wäre im Gegensatz zu der aufwändigen Implantation radioaktiver Keime nichtinvasiv. Die Bestrahlungsplanung wäre einfacher. Die Ionenstrahlentherapie erlaubte eine genauere Dosimetrie und gewährleistete auch bei irregulär wachsenden Tumoren die erforderliche Fokussierung. Schließlich wären Schwerionen als Hoch-LET-Strahlung die ideale Bestrahlungsart gegen hypoxisch-entzündliche Tumornester.

Nur etwa ein Viertel bis ein Drittel der GBM-Patienten sprechen auf eine Chemotherapie an. Es wäre daher sinnvoll, ihre Zellen vorher zu testen. Zwar gibt es noch viele Probleme mit in-vitro-Sensitivitätstests; im Fall von Nitrosoharnstoffderivaten wurden jedoch akzeptable Übereinstimmungen zwischen in-vitro-Testung und klinischer Reaktion beobachtet [311, 513]. Ganz allgemein scheint der Nachweis von Resistenz größere klinische Relevanz zu besitzen als der Nach-

weis von Empfindlichkeit. Patienten, deren Tumoren sich in vitro als resistent gegenüber bestimmten Chemotherapeutika erweisen, sprechen auch klinisch kaum darauf an. Umgekehrt betragen die Chancen für eine klinische Reaktion nach einem sensitiven in-vitro-Ergebnis nur etwa zwei zu drei [549].

Die klassischen Nitrosoharnstoffderivate (BCNU, CCNU, ACNU) sind BHS-gängig. Nur solche Substanzen sollten für die Therapie von GBMs in Erwägung gezogen werden. Wenn man darauf zielt, mikroskopisch kleine Nester diffus infiltrierender Tumorzellen zu zerstören, muss man damit rechnen, dass die BHS in diesen Bereichen noch weitgehend unversehrt ist. BHS-erweiternde Agenzien erscheinen als zu grobe Hilfsmittel. Alternativ zu BCNU könnte man auch an eine Kombination von Procarbazin und CCNU denken. Die beiden Substanzen sind Teil des bekannten Cocktails PCV, der erfolgreich gegen ODGs eingesetzt wird [423]. Jüngste in vitro Daten zeigen allerdings, dass ein hoher Anteil Gliom- und Meningeom-Zellen gegenüber Vincristin, der dritten Komponente von PCV, extrem resistent ist. Da es auch für die meisten toxischen Nebenwirkungen von PCV verantwortlich gemacht wird, empfiehlt Stuart Grossman von der Johns Hopkins Universität, Vincristin aus dem Behandlungsschema zu nehmen [549]. Bei GBMs hat PCV zwar keinen nennenswerten Vorteil gegenüber BCNU gezeigt [283, 392]. Da die Differenzierung zwischen ODGs und GBMs jedoch nicht immer gelingt, könnte die Kombination Procarbazin-CCNU bei unerkannten ODG-Patienten nützen ohne bei echten GBM-Patienten von Nachteil zu sein.

Das frühe Einschleichen eines Chemotherapieschritts vor der Bestrahlung wird inzwischen als neoadjuvante Verabreichungsform bezeichnet, die sich bei pädiatrischen Gliompatienten bewährt hat [23]. Die Erkenntnis ist dort eher ein empirischer Nebenbefund, der darauf zurückzuführen ist, dass man in der pädiatrischen Onkologie generell zurückhaltender mit Radiotherapie ist und sie eher als späte Reserve einsetzt. Unterstützung für die Änderung des Zeitpunkts der Chemotherapie kommt von einer kürzlich von Madajewicz et al. [401] veröffentlichten Arbeit über ein eher ungünstiges Kollektiv von GBM-Patienten (Altersmedian: 59 J, KPI: 78% <70). Obwohl ein Großteil der Patienten nur biopsiert (60%) oder partiell operiert (30%) wurde und lediglich eine Standard-Radiotherapie erhielt, lag die mediane Überlebenszeit bei relativ günstigen 20 Monaten. Die einzige Besonderheit des Therapieschemas schien zu sein, dass zwei bis drei Zyklen niedrig dosiertes cis-Platin plus Etoposid vor der Bestrahlung verabreicht wurden. Eine Vergleichsgruppe, bei der die Chemotherapeutika während der Radiotherapiephase gegeben wurden, lebte im Schnitt nur 7 Monate.

Aus vielen Studien geht hervor, dass der Abstand zwischen den einzelnen Therapieschritten oft sehr großzügig gehandhabt wird. Zwischen Diagnose und Operation können Tage bis Wochen vergehen. Radio- und Chemotherapiebeginn und -dauer variieren noch stärker. Da die Zeit für den Tumor und gegen die Therapie arbeitet, sollte jede vermeidbare Behandlungspause unter-

bleiben. Dem Patienten böte eine verkürzte Behandlung zudem eine längere Lebensphase ohne Therapieperioden.

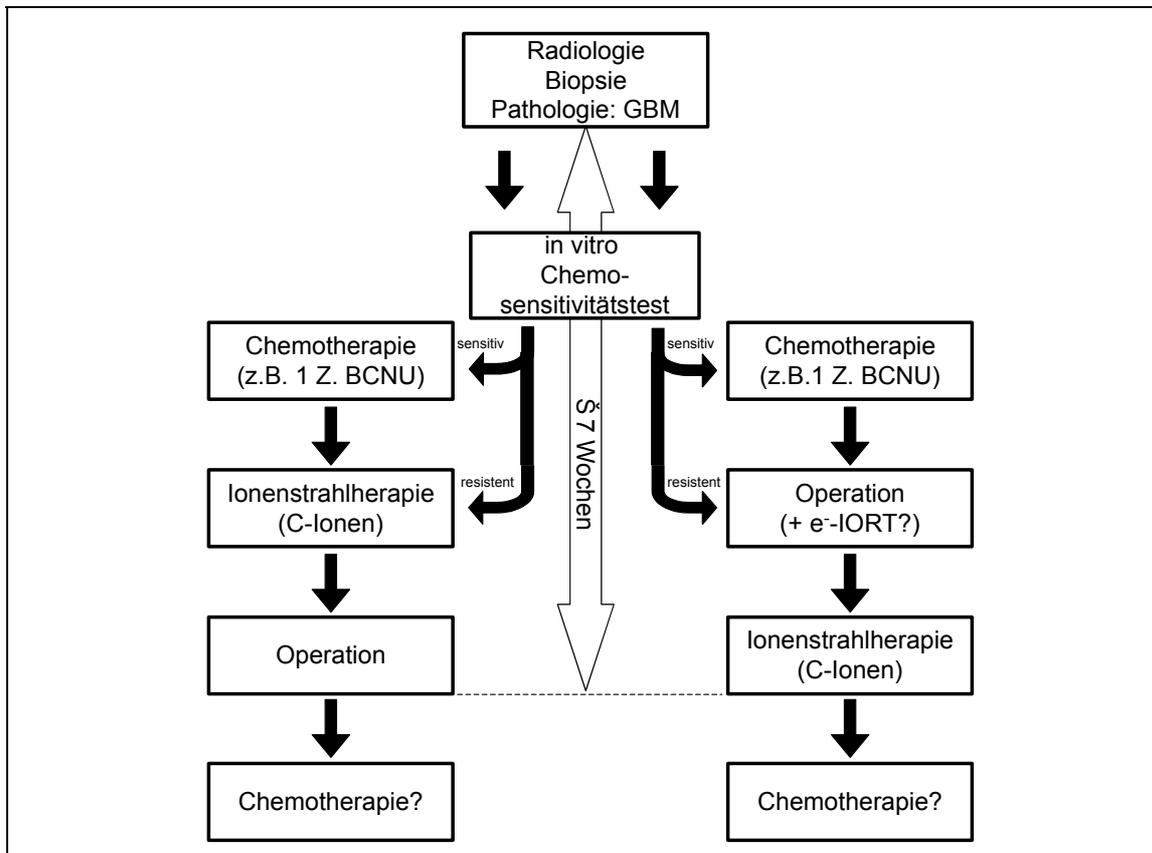


ABB. 17: ABLAUSCHEMATA FÜR DIE BEIDEN VORGESCHLAGENEN THERAPIEPROTOKOLLALTERNATIVEN. Die mit Fragezeichen versehenen Schritte sind optional bzw. abhängig vom Verlauf. Detaillierte Erläuterung und Begründung s. Text.

## 7 Risiken einer primärtumor-orientierten Therapie

Bei der Diskussion über GBM-Langzeitüberlebende darf nicht vergessen werden, dass lange Lebensdauer nicht gleichbedeutend mit komplikationsfreiem Leben ist! Eine Auswertung des gesundheitlichen Zustands von GBM-Patienten, die länger als 2 Jahre nach Diagnosestellung lebten, zeigte bei der Mehrzahl neurologische Defizite. Motorische Störungen, Krampfanfälle, Merkfähigkeitsstörungen - stabil oder progredient bis zur Demenz - gehörten dazu [51, 481, 531]. Die Ganzkopfradiotherapie, die inzwischen kaum noch angewendet wird, hatte daran vermutlich einen entscheidenden Anteil. Aber auch Operationsfolgen oder toxische Auswirkungen von Chemotherapeutika können zu maßgeblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen. Eine der wenigen Publikationen, die den Aspekt Lebensqualität von GBM-Langzeitpatienten aufgreift, musste feststellen, dass sich nach Multimodaltherapie der Karnofsky-Index bei einzelnen Patienten um bis zu 50 Punkte verschlechtert hatte [283]. Eine lebensverlängernde Therapie sollte jedoch eine möglichst hohe Lebensqualität gewährleisten. Ionenstrahlen mit ihrem günstigen Tiefendosisprofil und steilen Dosisgradienten ermöglichen

eine ungleich präzisere Bestrahlung als alle anderen externen Radiotherapieverfahren und geben zu der Hoffnung Anlass, keine inakzeptablen zusätzlichen Schäden zu verursachen.

Metastasen von GBMs sind im allgemeinen Raritäten. Entsprechend werden GBMs oft als primär lokalisierte Erkrankung bezeichnet [161, 163, 234, 250]. Im Gegensatz hierzu hat Hans-Joachim Scherer, der Pionier der Gliomforschung, GBMs als "systemische Neoplasie" klassifiziert [184]. Seine schon vor über 60 Jahren entstandene Hypothese findet heute immer mehr Anhänger. Danach ist die geringe Zahl beobachteter Metastasen nur eine Folge der kurzen Lebensdauer [50, 162, 164, 172, 174, 532]. Ungewollt hat die Transplantationsmedizin ein wichtiges Argument für Scherers Ansicht geliefert. Das gehäufte Auftreten von Metastasen nach Transplantation von Spenderorganen von GBM-Patienten spricht für eine frühe extrazerebrale Streuung. Bei jeder Therapie, die sich auf eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle beschränkt, bleibt daher die Sorge, dass sie durch eine vermehrte Rate extrakranieller Metastasen zunichte gemacht werden könnte. Die Tatsache, dass die wenigen GBM-Langzeitüberlebenden eher an Rezidiven im Umfeld des Primärtumors als an Fernmetastasen sterben, kann vielleicht als Hoffnungsschimmer dienen, dass ein Träger ohne künstliche Immunsuppression diese Streuherde in Schach hält.

## **8 Zusammenfassung**

Das GBM ist die aggressivste und gleichzeitig häufigste Tumorform unter den Gliomen. Wie der Name schon andeutet, handelt es sich beim GBM um einen vielgestaltigen Tumor mit vielen Gesichtern. Makroskopisch zeigen sich Bezirke mit und ohne Nekrose oder Hämorrhagie, mikroskopisch oft ein irreguläres Muster, in dem sich Mikrovaskularisation, Nekrose, Pseudopalisaden und pleomorphe Kerne abwechseln.

Mit einer Reihe von Punktmutationen, Deletionen und Amplifikationen, die zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen, zeichnen GBMs auch genetisch ein multiformes Bild. Die biologische Bedeutung dieser Veränderungen ist noch weitgehend ungeklärt und kann bisher weder diagnostisch noch prognostisch genutzt werden. Es wird ein Modell vorgestellt, das die Vielzahl genetischer Veränderungen damit erklärt, dass redundante Elemente aus dem gemeinsamen Aktionsweg der Tumorsuppressproteine pRB und p53 betroffen sind. Morphologisch gleiche Tumorzellen scheinen das Produkt unterschiedlicher genetischer Veränderungen sein zu können. Umgekehrt können aber auch trotz gleichem Genom unterschiedliche Zellmorphologien auftreten.

Die Heterogenität der Tumoren, ihr infiltrierendes Wachstum, die Empfindlichkeit des umgebenden normalen Hirngewebes mit seiner geringen Regenerationsfähigkeit und die selektiv durchlässige BHS bestimmen die therapeutischen Schwierigkeiten.

Mehr als 100 Jahre nach der ersten GBM-Operation gibt es noch immer Uneinigkeit über die Rolle der Chirurgie im Behandlungskonzept dieses Tumors. Zumindest ein Teil des Streits scheint jedoch völlig unbegründet. Er ist die Folge einer oftmals einseitigen Betrachtungsweise von Variablen, die in hohem Maße voneinander abhängig sind. Der generelle Nutzen einer Operation dürfte in der Diagnoseabsicherung und in der Dekompression bestehen. Die mikroskopisch vollständige Entfernung ist trotz aller methodischer Fortschritte kaum möglich. Ein kurativer Therapieansatz sollte daher weitere Schritte vorsehen, um die verbliebenen Tumorreste zu inaktivieren.

Der Nutzen der Chemotherapie besteht allenfalls in einer geringen Verbesserung der mittleren Lebensdauer, ohne dass es gelungen wäre, die Langzeitergebnisse zu verbessern. Da allerdings nur etwa ein Viertel bis ein Drittel der GBM-Patienten auf eine Chemotherapie ansprechen, werden die tatsächlichen Effekte durch die Mittelung nivelliert. Durch Vorabtestung kann den Patienten, die einen hohen Anteil extrem resistenter Zellen aufweisen, eine mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolglose Chemotherapie erspart werden. Jene mit überwiegend sensitiven Tumorzellen haben im Fall von BHS-gängigen Substanzen eine Chance von bis zu 70% von einem systemischen Therapieschritt zu profitieren.

Als zukünftige Strategie wird gerne die Gentherapie genannt, obwohl es noch keinerlei Anhaltspunkte für einen klinischen Erfolg gibt. Auch Immuntherapien werden vermehrt als Hoffnungsträger der Krebstherapie dargestellt. Aber auch ihre Realisierung ist noch nicht weit gediehen. Immunologische Modulatoren sind zudem entgegen weit verbreiteter Auffassung weder sanft noch nebenwirkungsarm. Ganz im Gegenteil kann ihre Anwendung mit schwersten Entzündungen und allergischen Reaktionen einhergehen.

Die Strahlentherapie ist trotz ungenügender Langzeiterfolge ein unverzichtbares Element jeder Multimodaltherapie bei GBMs. Weitgehend unabhängig vom Operationsergebnis oder zusätzlicher adjuvanter Behandlung stellt die Strahlentherapie den dominierenden Therapieeffekt dar. Allerdings werden ihr durch die geringe Strahlentoleranz des Gehirns enge Grenzen gesetzt. Der lebensverlängernde Effekt liegt absolut gesehen nur im Bereich von Monaten; das entspricht dennoch einer Verdopplung bis Vervielfachung gegenüber einer alleinigen Operation.

Der ausbleibende dauerhafte Therapieerfolg äußert sich in einer Vielzahl von Bestrahlungsschemata. Selbst das sogenannte Standardverfahren mit 30 Fraktionen à 2 Gy in 6 Wochen wird aus Praktikabilitätsgründen oft großzügig variiert, was einen Vergleich der Ergebnisse schwierig oder wegen fehlender Angaben sogar unmöglich macht. Die Erhöhung der Einzeldosis bei reduzierter Gesamtzahl der Fraktionen (Hypofraktionierung) und die Fokussierung der Strahlendosis durch Radiochirurgie oder Brachytherapie haben in der Vergangenheit mit medianen Überlebensraten von bis zu 27 Monaten die besten Ergebnisse geliefert.

Vom Einsatz von Neutronen muss abgeraten werden, da ihre Hoch-LET-Eigenschaften mit einem ungünstigen Tiefenprofil vergesellschaftet sind. Das gilt auch für die technisch anspruchsvolle Variante BNCT, deren erfolgreiche Umsetzung vermutlich an ungelösten pharmakologischen Problemen scheitern wird.

Ionenstrahlen, die günstige Hoch-LET-Effekte mit einem einzigartigen Tiefendosisprofil und steilen Dosisgradienten paaren, erscheinen als interessante Alternative zu der technisch weitgehend ausgereizten Hochvolt-Röntgenstrahlung. Hochpräzise Kohlenstoff-basierte Schwerionentherapie steht daher im Mittelpunkt des hier vorgeschlagenen neuen Therapieschemas. Da jedoch keine fokale Therapie bei einem nicht-fokal, infiltrierend wachsenden Tumor erfolgreich sein kann, wird ein Multimodalverfahren aus Operation, Chemo- und Radiotherapie vorgeschlagen, bei dem allerdings der Algorithmus herkömmlicher Verfahren abgewandelt wird. In dem hier vorgestellten, auf strahlenbiologischen und pharmakologischen Gesichtspunkten beruhenden Konzept soll nach in vitro Testung im Fall von Sensitivität ein Chemotherapieschritt mit einem BHS-gängigen Zytostatikum am Anfang stehen. Fokussierte Ionenstrahltherapie soll sich unmittelbar anschließen und erst danach ist ein zytoreduktiver Operationsschritt vorgesehen. Alternativ kann sich die Operation plus eine intraoperative Bestrahlung direkt an den ersten Chemotherapieschritt anschließen und die Ionenstrahltherapie den Abschluss bilden. Insgesamt soll der Behandlungszeitraum deutlich verdichtet werden, um den Patienten auch im Falle eines Therapieversagens eine längere therapiefreie Lebensperiode zu bieten.

GBMs haben sich über Jahrzehnte immer ausgefeilteren Therapieversuchen widersetzt. Für die betroffenen Patienten, aber auch die behandelnden Ärzte ist die Notwendigkeit und Dringlichkeit neuer Ansätze daher offensichtlich. Solange ein molekularer kurativer Ansatz fehlt - und er ist nicht in Sicht - bleibt nur der Ausweg, eine möglichst langanhaltende und gleichzeitig schonende palliative Therapie zu versuchen, weil Nichtbehandlung für die meisten Betroffenen keine Alternative ist. Deshalb verdient jeder neue Vorschlag, der eine und sei es auch noch so geringe Aussicht auf längere Überlebenszeit oder bessere Lebensqualität bietet, aufgegriffen zu werden. In diesem Sinne hoffe ich, dass die hier vorgeschlagene Therapiealternative Berücksichtigung findet.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Taveras, J.M., Thompson, H.G., Pool, J.L., Should we treat glioblastoma multiforme? A study of survival in 425 cases, *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. & Nucl. Med.*, 87, 473-79, 1962
- [2] Höllerhage, H.-G., Zumkeller, M., Becker, Dietz, H., Influence of type and extent of surgery on early results and survival time in glioblastoma multiforme, *Acta Neurochir. (Wien)*, 113, 31-7, 1991
- [3] Selby, R., The surgical treatment of cerebral glioblastoma multiforme: A historical review, *J. Neuro-Oncol.*, 18, 175-82, 1994
- [4] Schleicher, U.M., Andreopoulos, D., Ammon, J., Gilsbach, J., Conventionally fractionated radiotherapy of glioblastoma multiforme, *Front. Radiat. Ther. Oncol*, 33, 166-73, 1999
- [5] Shibamoto, Y., Yamashita, J., Takahashi, M., Yamasaki, T., Kikuchi, H., Abe, M., Supratentorial malignant glioma: an analysis of radiation therapy in 178 cases, *Radiother. Oncol.*, 18, 9-17, 1990
- [6] Bashir, R. Hochberg, F., Oot, R., Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy, *Neurosurg.*, 23, 27-30, 1988
- [7] Grossman, S.A., Fisher, J.D., Piantadosi, S., Brem, H., The new approaches to brain tumor therapy (NABTT) CNS consortium: Organization, objectives and activities, *Cancer Control*, 5, 107-114, 1998
- [8] Linz, U., Stöcklin, G., Chemical and biological consequences of the iodine-125 decay in plasmid DNA, *Radiat. Res.*, 101, 262-78, 1985
- [9] Linz, U. (ed.), *Ion Beams in Tumor Therapy*, Chapman & Hall, London, 1995
- [10] Linz, U., *Tumorthérapie mit Ionenstrahlen*, *Spektrum der Wissenschaft*, 6, 70-9, 1996
- [11] Linz, U., *Chemische und biologische Folgen des radioaktiven Zerfalls von Iod-125 in Plasmid-DNA*, *Jül-Bericht 1868-ISSN 0366-0885*, pp. 130, 1983
- [12] Becker, N., Wahrendorf, J., 1998, *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland - Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981-1990*, Springer-Verlag Heidelberg
- [13] International Agency for Research on Cancer - Cancer Mondial, [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)
- [14] Smith-Rooker, J.L., Garrett, A., Hodges, L.C., Shue, V., Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure, *J. Neuroscience Nursing*, 24, 260-4, 1992
- [15] Ahlbom, A., Rodvall, Y., Brain tumour trends, *Lancet*, 2, 1272, 1989
- [16] Froman, C., Lipschitz, R., Demography of tumors of the central nervous system among the Bantu (African) population of the Transvaal, South Africa, *J. Neurosurg.*, 32, 660-4, 1970
- [17] Shugg, D., Allen, B.J., Blizzard, L., Dwyer, T., Roder, D., Brain cancer incidence, mortality and case survival: Observations from two Australian cancer registries, *Int. J. Cancer*, 59, 765-70, 1994
- [18] Davis, L.D., Schwartz, J., Trends in cancer mortality: US white males and females, *Lancet*, 1, 633-6, 1988
- [19] IARC Publ., 88, *Cancer incidence in five continents*, Vol.5, Muir, C., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J., Whelan, S. (eds.), IARC Sci. Publ. Lyon, 1987
- [20] McLendon, R.E., Robinson, J.S., Chambers, D.B., Grufferman, S., Burger, P.C., The glioblastoma multiforme in Georgia, 1977-1981, *Cancer*, 56, 894-7, 1985
- [21] Lopez-Gonzalez M.A., Sotelo J., Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma, *Surg. Neurol.*, 53, 157-62, 2000
- [22] American Cancer Society, 1988, *Facts of Cancer of the Brain*
- [23] Duffner, P.K., Krischer, J.P., Burger, P.C., Cohen, M.E., Backstrom, J.W., Horowitz, M.E., Sanford, R.A., Friedman, H.S., Kun, L.E., Treatment of infants with malignant gliomas: The Pediatric Oncology Group experience, *J. Neuro-Oncol.*, 28, 245-56, 1996
- [24] Halperin EC., Neonatal neoplasms, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 171-8, 2000
- [25] Jensen, N.K., Nordberg, G., Cancer patients have high pesticide residues in body, *Environ. Res.*, 23, 257-63, 1980
- [26] Zhen, H.-N., Zhang, X., Bu, X.-Y., Zhang, Z.-W., Huang, W.-J., Zhang, P., Liang, J.-W., Wang, X.-L., Expression of the simian virus 40 large tumor antigen (Tag) and formation of Tag-p53 and Tag-pRb complexes in human brain tumors, *Cancer*, 86, 2124-32, 1999
- [27] Del Valle, L., Azizi, A.A., Krynska, B., Enam, S., Croul, S.E., Khalili, K., Reactivation of human neurotropic JC virus expressing oncogenic protein in a recurrent glioblastoma multiforme, *Ann. Neurol.*, 48, 932-6, 2000
- [28] Weintraub, M.I., Glioblastoma multiforme and the cellular telephone scare, *J. Neurosurg.*, 80, 169-70, 1994

- [29] Savitz, D.A., Loomis, D.P., Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers, *Am. J. Epidemiol.*, 141, 123-34, 1995
- [30] Kheifets, L.I., Gilbert, E.S., Sussman, S.S., Guenel, P., Sahl, J.D., Savitz, D.A., Theriault, G., Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada, and the United States, *Occup. Environ. Med.*, 56, 567-74, 1999
- [31] Floderus, B., Stenlund, C., Persson, T., Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: A Swedish cohort study, *Cancer Causes Control*, 10, 323-32, 1999
- [32] Kleihues, P., Lübke, J., Watanabe, K., von Ammon, K., Ohgaki, H., Genetic alterations associated with glioma progression, *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 78, 43-7, 1994
- [33] Cooper, W.C., Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972, *Environ. Health Perspect.*, 41, 101-6, 1981
- [34] Bucy, P.C., Tieman, P.W., Astrocytomas of the cerebellum - a study of a series of patients operated upon over 28 years ago, *Arch. Neurol.*, 18, 14-9, 1968
- [35] Jansen, O., Supratentorielle Hirntumoren, [www.thieme.de/abstracts/roefo/kongress98/rk/rk11.htm](http://www.thieme.de/abstracts/roefo/kongress98/rk/rk11.htm), 1998
- [36] Giannini, C., Scheithauer, B.W., Classification and grading of low-grade astrocytic tumors in children, *Brain Pathol.*, 7, 785-98, 1997
- [37] Kleihues, P., Burger, P.C., Scheithauer, B.W., The new WHO classification of brain tumours, *Brain Pathol.*, 3, 255-68, 1993
- [38] Ringertz, N., Grading of gliomas, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 27, 51-64, 1950
- [39] Kernohan, J.W., Mabon, R.F., Svien, H.J., Adson, A.W., A simplified classification of the gliomas, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 24, 71-5, 1949
- [40] Bailey, P., Cushing, H., Die Gewebeverschiedenheit der Gliome, Fischer, Jena, 1930
- [41] Zülch, K.J., Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors, *Neuroradiol.*, 19, 59-66, 1980
- [42] Dumas-Duport, C., Scheithauer, B., O'Fallon, J., Kelly, P., Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method, *Cancer*, 62, 2152-65, 1988
- [43] Levin, V.A., Leibel, S.A., Gutin, P.H., Neoplasms of the central nervous system, in *Cancer: Principle & Practice of Oncology*, DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 2022-82, 1997
- [44] Jubelirer, S.J., A review of the treatment and survival rates of 138 patients with glioblastoma multiforme, *West Virginia Med. J.*, 92, 186-90, 1996
- [45] Vertosick, F.T., Selker, R.G., Arena, V.C., Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography, *Neurosurg.*, 28, 496-501, 1991
- [46] Wiestler, O.D., Wolf, H.K., Die revidierte WHO-Klassifikation und neue Entwicklungen in der Diagnostik zentralnervöser Tumoren, *Pathologe*, 16, 245-55, 1995
- [47] Kleihues, P., Soylemezoglu, F., Schäuble, B., Scheithauer, B.W., Burger, P., Histopathology, classification, and grading of gliomas, *Glia*, 15, 211-21, 1995
- [48] Kepes, J.J., Rubinstein, L.J., Eng, L.F., Pleomorphic xanthoastrocytoma: A distinctive meningo-cerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis - a study of 12 cases, *Cancer*, 44, 1839-52, 1979
- [49] = [48]
- [50] Bruner, J.M., Neuropathology of malignant gliomas, *Semin. Oncol.*, 21, 126-38, 1994
- [51] Scott, J.N., Rewcastle, N.B., Brasher, P.M.A., Fulton, D., Hagen, N.A., MacKinnon, J.A., Sutherland, G., Caincross, J.G., Forsyth, P., Long-term glioblastoma multiforme survivors: A population-based study, *Can. J. Neurol. Sci.*, 25, 197-201, 1998
- [52] Alvord, E. C., Is necrosis helpful in the grading of gliomas?, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 51, 127-32, 1992
- [53] Glioblastoma multiforme, [www.mc.vanderbilt.edu/peds/pidl/neuro/index.htm](http://www.mc.vanderbilt.edu/peds/pidl/neuro/index.htm), Vanderbilt Medical Center (ed.), 1998
- [54] Mahaley, M.S., Mettlin, C., Natarajan, N., Laws, E.R., Peace, B.B., National survey of patterns of care for brain-tumor patients, *J. Neurosurg.*, 71, 826-36, 1989
- [55] Simpson, J.R., Horton, J., Scott, C., Curran, W.J., Rubin, P., Fischbach, J., Isaacson, S., Rotman, M., Asbell, S.O., Nelson, J.S., Weinstin, A.S., Nelson, D.F., Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 26, 239-44, 1993

- [56] Aziz, T.Z., Stoddart, M., Cerebellar glioblastoma multiforme; a report of two cases and review of the literature, *West Engl. Med. J.*, 105ii, 39-42, 1990
- [57] Wisoff, H.S., Llena, J.F., Glioblastoma multiforme of the cerebellum five decades after irradiation of a cerebellar tumor, *J. Neuro-Oncol.*, 7, 339-44, 1989
- [58] Hegedüs, K., Neuroanatomy and Neuropathology on the Internet, [www.neuropat.dote.hu](http://www.neuropat.dote.hu)
- [59] Karamitopoulou, E., Perentes, E., Diamantis, L., Maraziotis, T., Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: A study with MIB-1 monoclonal antibody on archival material, *Acta Neuropathol. Berl.*, 87, 47-54, 1994
- [60] Burger, P.C., Vogel, F.S. Green, S.B., Strike, T.A., Glioblastoma and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications, *Cancer*, 56, 1106-11, 1985
- [61] Nelson, J.S., Tsukada, Y., Schoenfeld, D., Fulling, K., Lamarche, J., Peress, N., Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial astrocytic gliomas, *Cancer*, 52, 550-4, 1983
- [62] Debinski, W., An immune regulatory cytokine receptor and glioblastoma multiforme: An unexpected link, *Crit. Rev. Oncogenesis*, 9, 255-68, 1998
- [63] Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P, Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study., *Ann. Neurol.*, 46, 183-8, 1999
- [64] Montine, T. J., Vandersteenhoven, J.J., Aguzzi, A., Boyko, O.B., Dodge, R.K., Kerns, B.-J., Burger, P.C., Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms, *Neurosurg.*, 34, 674-9, 1994
- [65] Hoshino, T., Prados, M., Wilson, C.B., Cho, K.G., Lee, K.-S., Davis, R.L., Prognostic implications of the bromodeoxyuridine labelling index of human gliomas, *J. Neurosurg.*, 71, 335-41, 1989
- [66] Ritter, A.M., Sawaya, R., Hess, K.R., Levin, V.A., Bruner, J.M., Prognostic significance of bromodeoxyuridine labelling in primary and recurrent glioblastoma multiforme, *Neurosurg.*, 35, 192-8, 1994
- [67] Kajiwara, K., Orita, T., Nishizaki, T., Kamiryo, T., Nakayama, H., Ito, H., Glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression and nucleolar organizer regions (NORs) in human gliomas, *Brain Res.*, 572, 314-8, 1992
- [68] Scherer, H.J., Cerebral astrocytomas and their derivatives, *Am. J. Cancer*, 40, 159-99, 1940
- [69] Heim, S., Mandahl, N., Stromblad, S., Lindstrom, E., Salford, L.G., Mitelman, F., Trisomie 7 and sex chromosome loss in human brain tissue, *Cytogenet. Cell Genet.*, 52, 136-8, 1989
- [70] Hecht, B., Turc-Carel, C., Chatel, M., Grellier, P., Gioanni, J., Attias, R., Gaudray, P., Hecht, F., Cytogenetics of malignant gliomas, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 84, 1-8, 1995
- [71] van de Kelft, E., Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme, *Acta Neurochir. (Wien)*, 139, 589-99, 1997
- [72] von Deimling, A., von Ammon, K., Schoenfeld, D., Wistler, O.D., Seizinger, B.R., Louis, D.N., Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis, *Brain Pathol.*, 3, 19-26, 1993
- [73] von Deimling, A., Louis, D.N., Wiestler, O.D., Molecular pathways in the formation of gliomas, *Glia*, 15, 328-38, 1995
- [74] von Deimling, A., Nagel, J., Bender, B., Lenartz, D., Schramm, J., Louis, D.N., Wiestler, O.D., Deletion mapping of chromosome 19 in human gliomas, *Int. J. Cancer*, 57, 676-80, 1994
- [75] Stemmer-Rachamimov, A.O., Louis, D.N., Histopathologic and immunohistochemical prognostic factors in malignant gliomas, *Curr. Opinion Oncol.*, 9, 230-4, 1997
- [76] Leon, S.P., Zhu, J., Black, P.M., Genetic aberrations in human brain tumors, *Neurosurg.*, 34, 708-22, 1994
- [77] Kleihues, P., Ohgaki, H., Aguzzi, A., Gliomas, Neuroglia, Kettenmann, H. (ed.), 1995
- [78] Rasheed, B.K.A., Bigner, S.H., Genetic alterations in glioma and medulloblastoma, *Cancer Metast. Rev.*, 10, 289-99, 1991
- [79] Louis, D.N., Seizinger, B.R., Genetic basis of neurological tumours, *Baillière's Clin. Neurol.*, 3, 335-52, 1994
- [80] Ohgaki, H., Schäuble, B., zur Hausen, A., von Ammon, K., Kleihues, P., The role of transformation-associated genes in the evolution of astrocytic brain tumours, *Virchows Arch.*, 427, 113-8, 1995
- [81] Biegel, J.A., Genetics of pediatric central nervous system tumors, *J. Pediat. Hematol. Oncol.*, 19, 492-501, 1997
- [82] Louis, D. N., Cavenee, W.K., Neoplasms of the central nervous system, in *Cancer: Principle & Practice of Oncology*, DeVita, V.T., Hellman, S, Rosenberg, S.A. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 2013-22, 1997

- [83] Dams, E. van de Kelft, E.J.Z., Martin, J.-J., Verlooy, J., Willems, P.J., Instability of microsatellites in human gliomas, *Cancer Res.*, 55, 1547-9, 1995
- [84] Dirven, C., Tuerlings, J., Molenaar, W.M., Gwan Go, K., Louis, D.N., Glioblastoma multiforme in four siblings: A cytogenetic and molecular genetic study, *J. Neuro-Oncol.*, 24, 251-8, 1995
- [85] Pietsch, T., Wiestler, O.D., Molecular neuropathology of astrocytic brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, 35, 211-22, 1997
- [86] Watkins, D., Rouleau, G.A., Genetics, prognosis and therapy of central nervous system tumors, *Cancer Detec. Prevent.*, 18, 139-44, 1994
- [87] Louis, D.N., A molecular genetic model of astrocytoma histopathology, *Brain Pathol.*, 7, 755-64, 1997
- [88] Rasheed, B.K.A., McLendon, R.E., Herndon, J.E., Friedman, H.S., Friedman, A.H., Bigner, D.D., Bigner, S.H., Alterations of the TP53 gene in human gliomas, *Cancer Res.*, 54, 1324-30, 1994
- [89] Morita, M., Rosenblum, M.K., Bilsky, M.H., Fraser, R.A.R., Rosenfeld, M.R., Long-term survivors of glioblastoma multiforme: clinical and molecular characteristics, *J. Neuro-Oncol.*, 27, 259-66, 1996
- [90] Jaros, E., Perry, R.H., Adam, L., Kelly, P.J., Crawford, P.J., Kalbag, R.M., Mendelow, A.D., Sengupta, R.P., Pearson, A.D., Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours, *Br. J. Cancer*, 66, 373-85, 1992
- [91] Newcomb, E.W., Madonia, W.J., Pisharody, S., Lang, F.F., Koslow, M., Miller, D.C., A correlative study of p53 protein alteration and p53 gene mutation in glioblastoma multiforme, *Brain Pathol.*, 3, 229-35, 1993
- [92] Pollack, I.F., Hamilton, R.L., Finkelstein, S.D., Campbell, J.W., Martinez, A.J., Sherwin, R.N., Bozik, M.E., Gollin, S.M., The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis in malignant gliomas of childhood, *Cancer Res.*, 57, 304-9, 1997
- [93] Alderson, L.M., Castleberg, R.L., Harsh, G.R.4th, Louis, D.N., Henson, J.W., Human gliomas with wild-type p53 express bcl-2, *Cancer Res.*, 55, 999-1001, 1995
- [94] Ichimura, K., Bolin, M.B., Goike, H.M., Schmidt, E.E., Moshref, A., Collins, V.P., Dereglulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities, *Cancer Res.*, 60, 417-24, 2000
- [95] Reifengerger, G., Reifengerger, J., Ichimura, K., Meltzer, P.S., Collins, V.P., Amplification of multiple genes from chromosomal region 12q13-14 in human malignant gliomas: Preliminary mapping of the amplicons shows preferential involvement of CDK4, *Cancer Res.*, 54, 4299-303, 1994
- [96] Ehrmann, J. Jr, Kolar, Z., Vojtesek, B., Kala, M., Komenda, S., Oulton, A., Prognostic factors in astrocytomas: relationship of p53, MDM-2, BCL-2 and PCNA immunohistochemical expression to tumor grade and overall patient survival, *Neoplasma*, 44, 299-304, 1997
- [97] Ohgaki, H., Watanabe, K., Peraud, A., Biernat, W., von Deimling, A., Yasargil, M.G., Yonekawa, Y., Kleihues, P., A case history of glioma progression, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 97, 525-32, 1999
- [98] Lang, F.F., Miller, D.C., Pisharody, S., Koslow, M., Newcomb, E.W., High frequency of p53 protein accumulation without p53 gene mutation in human juvenile pilocytic, low grade and anaplastic astrocytoma, *Oncogene*, 9, 949-54, 1994
- [99] Louis, D., Gusella, J.F., A tiger behind many doors: Multiple genetic pathways to malignant glioma, *Trends in Genetics*, 11, 412-5, 1995
- [100] Reifengerger, J., Reifengerger, G., Liu, L., James, C.D., Wechsler, W., Collins, V.P., Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p, *Am. J. Pathol.*, 145, 1175-90, 1994
- [101] Rubio, M.-P., Correa, K.M., Ueki, K., Mohrenweiser, H.W., Gusella, J.F., von Deimling, A., Louis, D.N., The putative glioma tumor suppressor gene on chromosome 19q maps between APOC2 and HRC, *Cancer Res.*, 54, 4760-3, 1994
- [102] Goffman, T.E., Dachowski, L.J., Bobo, H., Oldfield, E.H., Steinberg, S.M., Cook, J., Mitchell, J.B., Katz, D., Smith, R., Glatstein, E., Long-term follow-up on National Cancer Institute phase I/II study of glioblastoma multiforme treated with iododeoxyuridine and hyperfractionated irradiation, *J. Clin. Oncol.*, 10, 264-8, 1992
- [103] von Deimling, A., Louis, D.N., von Ammon, K., Petersen, I., Wiestler, O.D., Seizinger, B.R., Evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 19q associated with astrocytomas, oligodendrogliomas and mixed gliomas, *Cancer Res.*, 52, 4277-9, 1992
- [104] Wu, J.K., Folkerth, R.D., Ye, Z., Darras, B.T., Aggressive oligodendroglioma predicted by chromosome 10 restriction fragment length polymorphism analysis. Case study, *J. Neuro-Oncol.*, 15, 29-35, 1992
- [105] Landis, D.M., Weinstein, L.A., Skordeles, C.J., Serum influences the differentiation of membrane structure in cultured astrocytes, *Glia*, 3, 212-21, 1990

- [106] Fulton, B.P., Burne, J.F., Raff, M.C., Glial cells in the rat optic nerve: the search for the type-2 astrocytes, *Ann. NY Acad. Sci.*, 633, 27-34, 1991
- [107] Fulton, B.P., Burne, J.F., Raff, M.C., Visualization of O-2A progenitor cells in development and adult rat optic nerve by quisqualate-stimulated cobalt uptake, *J. Neurosci.*, 12, 4816-33, 1992
- [108] Noble, M., Mayer-Pröschel, M., Growth factors, glia and gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 35, 193-209, 1997
- [109] Noble, M., Gutowski, N., Bevan, K., Engel, U., Linskey, M., Urenjak, J., Bhakoo, K., Williams, S., From rodent glial precursor cell to human glial neoplasia in the oligodendrocyte-type-2 astrocyte lineage, *Glia*, 15, 222-30, 1995
- [110] Mochizuki S, Iwadate Y, Namba H, Yoshida Y, Yamaura A, Sakiyama S, Tagawa M., Homozygous deletion of the p16/MTS-1/CDKN2 gene in malignant gliomas is infrequent among Japanese patients, *Int. J. Oncol.*, 15, 983-9, 1999
- [111] = [110]
- [112] Jen, J., Harper, J.W., Bigner, S.H., Bigner, D.D., Papadopoulos, N., Markowitz, S., Willson, J.K., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Deletion of p16 and p15 genes in brain tumors., *Cancer Res.*, 15, 6353-8, 1994
- [113] Ueki, K., Ono, Y., Henson, J.W., Efird, J.T., von Deimling, A., Louis, D.N., CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated, *Cancer Res.*, 56, 150-3, 1996
- [114] Pohl, U., Cairncross, J.G., Louis, D.N., Homozygous deletions of the CDKN2C/p18INK4C gene on the short arm of chromosome 1 in anaplastic oligodendrogliomas, *Brain Pathol.*, 9, 639-43, 1999
- [115] Raffel C., Molecular biology of pediatric gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 28, 121-8, 1996
- [116] Louis, D.N., Rubio, M.P., Correa, K. M., Gusella, J.F., von Deimling, A., Molecular genetics of pediatric brain stem gliomas. Application of PCR techniques to small and archival brain tumor specimens, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 52, 507-15, 1993
- [117] Lang, F.F., Miller, D.C., Koslow, M., Newcomb, E.W., Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors, *J. Neurosurg.*, 81, 427-36, 1994
- [118] Felix, C.A., Slave, I., Dunn, M., Strauss, E.A., Phillips, P.C., Rorke, L.B., Sutton, L., Bunin, G.R., Biegel, J.A., p53 gene mutations in pediatric brain tumors, *Med. Pediatr. Oncol.*, 25, 431-6, 1995
- [119] Neumann, E., Kalousek, D.K., Norman, M.G., Steinbok, P., Cochrane, D.D., Goddard, K., Cytogenetic analysis of 109 pediatric central nervous system tumors, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 71, 40-9, 1993
- [120] Griffin, C.A., Hawkins, A.L., Packer, R.J., Rorke, L.B., Emanuel, B.S., Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors, *Cancer Res.*, 48, 175-80, 1988
- [121] Böglér, O. Su-Huang, H.J., Kleihues, P., Cavaneë, W., The p53 gene and its role in human brain tumours, *Glia*, 15, 308-27, 1995
- [122] Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, Bernheim, A., Huret, J.-L., Dorkeld, F., Le Minor, S., Dessen, P. (eds.), <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer>
- [123] Oliner, J.D., Kinzler, K.W., Meltzer, P.S., George, D.L., Vogelstein, B., Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas, *Nature*, 358, 80-83, 1992
- [124] Kroemer, G., Mitochondrial control of apoptosis: an overview, *Biochem. Soc. Symp.*, 66, 1-15, 1999
- [125] Costantini, P., Jacotot, E., Decaudin, D., Kroemer, G., Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1042-53, 2000
- [126] Rodriguez, R., Kinsella, T.J., Halogenated pyrimidines as radiosensitizers for high grade glioma: revisited, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 859-62, 1991
- [127] Schlegel, J., Scherthan, H., Arens, N., Stumm, G., Cremer, T., Kiessling, M., Nachweis amplifizierter DNA-Sequenzen mittels komparativer genomischer in situ Hybridisierung und Tumor-DNA humaner Gliome als Probe, *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, 78, 204-7, 1994
- [128] Strik H., Deininger M., Streffer J., Grote E., Wickboldt J., Dichgans J., Weller M., Meyermann R., BCL-2 family protein expression in initial and recurrent glioblastomas: modulation by radiochemotherapy., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67, 763-8, 1999
- [129] Knudson, A.G., Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 68, 820-23, 1971
- [130] Friend, S.J., Bernard, R., Rogelj, S., Weinberg, R.A., Rapaport, J.M., Albert, D.M., Drya, T.P., A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma, *Nature*, 323, 643-6, 1986
- [131] James, M.C., Peters, G., Alternative product of the p16/CKDN2A locus connects the Rb and p53 tumor suppressors, *Prog. Cell Cycle Res.*, 4, 71-81, 2000

- [132] Masciullo, V. Khalili, K., Giordano, A., The Rb family of cell cycle regulatory factors: clinical implications, *Int. J. Oncol.*, 17, 897-902, 2000
- [133] Fulci, G., Labuhn, M., Maier, D., Lachat, Y., Hausmann, O., Hegi, M.E., Janzer, R.C., Merlo, A., Van Meir, E.G., p53 gene mutation and ink4a-arf deletion appear to be two mutually exclusive events in human glioblastoma, *Oncogene*, 19, 3816-22, 2000
- [134] Haluska, F.G., Housman, D.E., Recent advances in the molecular genetics of malignant melanoma, *Cancer Surv.*, 25, 277-92, 1995
- [135] Piepkorn, M., Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 42, 705-22, 2000
- [136] Siebert, R., Willers, C.P., Opalka, B., Role of the cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor gene family p15, p16, p18 and p19 in leukemia and lymphoma, *Leukemia Lymphoma*, 23, 505-20, 1996
- [137] He, J., Hoang-Xuan, K., Marie, Y., Leuraud, P., Mokhtari, K., Kujas, M., Delattre, J.Y., Sanson, M., P18 tumor suppressor gene and progression of oligodendrogliomas to anaplasia, *Neurol.*, 55, 867-9, 2000
- [138] Honda, R., Tanaka, H., Yasuda, H., Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53, *FEBS Lett.*, 420, 25-7, 1997
- [139] von Deimling, A., Louis, D.N., von Ammon, K., Petersen, I., Hoell, T., Chung, R.Y., Matuzza, R., Schoenfeld, D., Yasargil, M.G., Wiestler, O.D., Seizinger, B.R., Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 77, 295-301, 1992
- [140] Mollenhauer, J., Wiemann, S., Scheurlen, W., Korn, B., Hayashi, Y., Wilgenbus, K.K., von Deimling, A., Poustka, A., DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumors, *Nature Gen.*, 17, 32-9, 1997
- [141] Eng, C., Genetics of Cowden syndrome: Through the looking glass of oncology (review), *Int. J. Oncol.*, 12, 701-10, 1998
- [142] Li, J., Yen, C., Liaw, D., Podsypanina, K., Bose, S., Wang, S.I., Puc, J., Miliaresis, C., Rodgers, L., McCombie, R., Bigner, S.H., Giovanella, B.C., Ittmann, M., Tycko, B., Hibshoosh, H., Wigler, M.H., Parsons, R., PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer, *Science*, 275, 1943-7, 1997
- [143] Steck, P.A., Pershouse, M.A., Jasser, S.A., Yung, W.K., Lin, H., Ligon, A.H., Langford, L.A., Baumgard, M.L., Hattier, T., Davis, T., Frye, C., Hu, R., Swedlund, B., Teng, D.H., Tavtigian, S.V., Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers, *Nat. Genet.*, 15, 356-62, 1997
- [144] Somerville, R.P., Shoshan, Y., Eng, C., Barnett, G., Miller, D., Cowell, J.K., Molecular analysis of two putative tumour suppressor genes, PTEN and DMBT, which have been implicated in glioblastoma multiforme disease progression, *Oncogene*, 17, 1755-7, 1998
- [145] Jensen, R.L., Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: A review, *Surg. Neurol.*, 49, 189-96, 1998
- [146] Feldkamp, M.M., Lau, N., Guha, A., Signal transduction pathways and their relevance in human astrocytomas, *J. Neuro-Oncol.*, 35, 223-48, 1997
- [147] Feldkamp MM, Lala P, Lau N, Roncari L, Guha A, Expression of activated epidermal growth factor receptors, Ras-guanosine triphosphate, and mitogen-activated protein kinase in human glioblastoma multiforme specimens, *Neurosurg.*, 45, 1442-53, 1999
- [148] Chinot, O., Profils biologiques des gliomes malins, *Path. Biol.*, 43, 224-32, 1995
- [149] Hermanson, M., Funa, K., Koopmann, J., Maintz, D., Waha, A., Westermarck, B., Heldin, C.H., Wiestler, O.D., Louis, D.N., von Deimling, A., Nister, M., Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet-derived growth factor alpha receptor expression in human malignant gliomas, *Cancer Res.*, 56, 164-71, 1996
- [150] van der Valk, P., Lindeman, J., Kamphorst, W., Growth factor profiles of human gliomas. Do non-tumour cells contribute to tumour growth in glioma?, *Ann. Oncol.*, 8, 1023-9, 1997
- [151] Stefanik, D.F., Pietenpol, J.A., Acidic and basic fibroblast growth factors are present in glioblastoma multiforme, *Cancer Res.*, 51, 5760-5, 1991
- [152] Bögler, O., Wren, D., Barnett, S.C., Land, H., Noble, M., Cooperation between two growth factors promotes extended self-renewal and inhibits differentiation of oligodendrocyte-type-2 astrocyte (O-2A) progenitor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 6368-72, 1990
- [153] Morrison, R.S., Yamaguchi, F., Saya, H., Bruner, J.M., Yahanda, A.M., Donehower, L.A., Berger, M., Basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor I are implicated in the growth of human astrocytomas, *J. Neuro-Oncol.*, 18, 207-16, 1994

- [154] Plate, K.H., Breier, G., Weich, H.A., Risau, W., Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo, *Nature*, 359, 845-8, 1992
- [155] Ferrara, N., Houck, K., Jakeman, L., Leung, D.W., Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins, *Endocr. Rev.*, 13, 18-32, 1992
- [156] Tsai, J.C., Goldman, C.K., Gillespie, G.Y., Vascular endothelial growth factor in human glioma cell lines: induced secretion by EGF, PDGF-BB, and bFGF, *J. Neurosurg.*, 82, 864-73, 1995
- [157] Pepper, M.S., Ferrara, N., Orci, L., Montesano, R., Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 189, 824-31, 1992
- [158] Fearon, E.R., Vogelstein, B., A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell*, 61, 759-67, 1990
- [159] van de Kelft, E.J.Z., Verlooy, J., Instability of short tandem repeats in human gliomas, *J. Neurosurg. Sci.*, 38, 203-8, 1994
- [160] Takamura, Y., Ibayashi, Y., Morimoto, S., Tanabe, S., Hashi, K., Clinical analysis of fatal cases of adult malignant gliomas after aggressive treatment, *No shinkei geka*, 22, 207-13, 1994
- [161] Pasquier, B., Pasquier, D., N'Golet, A., Panh, M.H., Couderc, P., Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas - clinicopathological study of two cases and review of literature, *Cancer*, 45, 112-25, 1980
- [162] Hoffman, H.J., Duffner, P.K., Extraneural metastases of central nervous system tumors, *Cancer*, 56, 1778-82, 1985
- [163] Vural, G., Hagmar, B., Walaas, L., Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme diagnosed by fine-needle aspiration: a report of two cases and a review of the literature, *Diagn. Cytopathol.*, 15, 60-5, 1996
- [164] Chesnut, R.M., Abitbol, J.J., Chamberlain, M., Marshall, L.F., Vertebral collapse with quadraparesis due to metastatic glioblastoma multiforme: case report and review of the literature, *J. Neuro-Oncol.*, 16, 135-40, 1993
- [165] Smith, D.R., Hardman, J.N., Earle, K.M., Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system, *J. Neurosurg.*, 31, 50-8, 1969
- [166] Penn, I., Donor transmitted disease: cancer, *Transpl. Proc.*, 23, 2629-31, 1991
- [167] Jonas, S., Bechstein, W.O., Lemmens, H.-P., Neuhaus, R., Thalmann, U., Neuhaus, P., Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia, *Transpl. Int.*, 9, 426-9, 1996
- [168] Ruiz, J.C., Cotorruelo, J.G., Tudela, V., Ullate, P.G., Val-Bernal, F., de Francisco, A.L.M., Zubimendi, J.A., Prieto, M., Canga, E., Arias, M., Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt, *Transplantation*, 55, 682-3, 1992
- [169] Kung, P.C., Lee, J.C., Bakay, L., Vascular invasion by glioma cells in man: an electron microscopic study, *J. Neurosurg.*, 31, 339-45, 1969
- [170] Battista, A.F., Bloom, W., Loffman, M., Feigin, I., Autotransplantation of anaplastic astrocytoma in subcutaneous tissue of man, *Neurol.*, 11, 977-981, 1961
- [171] Dewar, J.M., Dady, P.J., Balakrishnan, V., Metastatic astrocytoma, *Aust. N. Z. J. Med.*, 15, 745-7, 1985
- [172] Kawano, N., Yada, K., Ogawa, Y., Sasaki, K., Spontaneous transdural extension of malignant astrocytoma. Case report, *J. Neurosurg.*, 47, 766-70, 1977
- [173] Brandes, A., Carollo, C., Gardiman, M., Scelzi, E., Bottin, R., Zampieri, P., Rigon, A., Fiorentino, M.V., Unusual nasal and orbital involvement of glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature, *J. Neuro-Oncol.*, 36, 179-83, 1998
- [174] Rainov, N.G., Holzhausen, H.-J., Meyer, H., Burkert, W., Local invasivity of glioblastoma multiforme with destruction of skull bone. Case report and review of the literature, *Neurosurg. Rev.*, 19, 183-8, 1996
- [175] Hsu, E., Keene, D., Ventureyra, E., Matzinger, M.A., Jimenez, C., Wang, H.S., Grimard, L., Bone marrow metastasis in astrocytic gliomata, *J. Neuro-Oncol.*, 37, 285-93, 1998
- [176] Selzer, H., Gruninger, H., Harrer, G., Pilz, P., Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der lymphatischen cerebro-cervicalen Drainagebahn durch Ultraschall, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 33, 201-6, 1975
- [177] Picard, J.D., Felgeres, A., Hartl, C., A la recherche du systeme lymphatique du nevraxe, *J. Mal. Vasc.*, 15, 5-13, 1990
- [178] Weller, R.O., Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 57, 885-94, 1998

- [179] Weller, R.O., Phillips, M.J., Kida, S., Zhang, E.T., Signification immunologique du drainage lymphatique du cerveau, *Bull. Acad. Natl. Med.*, 181, 661-7, 1997
- [180] Laws, E.R., Goldberg, W.J., Bernstein, J.J., Migration of human malignant astrocytoma cells in the mammalian brain: Scherer revisited, *Int. J. Devl. Neurosci.*, 11, 691-7, 1993
- [181] Mohanam, S., Wu Wang, S., Rayford, A., Yamamoto, M., Sawaya, R., Nakajima, M., Liotta, L.A., Nicolson, G.L., Stetler-Stevenson, W.G., Rao, J.S., Expression of tissue inhibitors of metalloproteinases: Negative regulators of human glioblastoma invasion in vivo, *Clin. Exp. Metastasis*, 13, 57-62, 1995
- [182] Rao, J.S., Steck, P.A., Mohanam, S., Stetter-Stevenson, W.G., Liotta, L.A., Sawaya, R., Elevated levels of Mr 92000 type IV collagenase in human brain tumors, *Cancer Res.*, 53, 2208-11, 1993
- [183] Kelly, P.J., Dumas-Duport, C., Kispert, D.B., Kall, B.A., Scheithauer, B.W., Illig, J.J., Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms, *J. Neurosurg.*, 66, 865-74, 1987
- [184] Scherer, H.J., The forms of growth in gliomas and their practical significance, *Brain*, 63, 1-35, 1940
- [185] Penar, P.L., Khoshyomn, S., Bhushan, A., Tritton, T.R., Inhibition of glioma invasion of fetal brain aggregates, in vivo, 12, 75-84, 1998
- [186] Pilkington, G.J., Tumour cell migration in the central nervous system, *Brain Pathol.*, 4, 157-66, 1994
- [187] Liotta, L.A., Tumor invasion and metastasis. Role of the extracellular matrix, *Cancer Res.*, 46, 1-7, 1986
- [188] Bindal, A.K., Hammoud, M., Ming Shi, W., Wu, S.Z., Sawaya, R., Rao, J.S., Prognostic significance of proteolytic enzymes in human brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, 22, 101-10, 1994
- [189] Caccamo, D.V., Keohane, M.E., McKeever, P.E., Plasminogen activators and inhibitors in gliomas: an immunohistochemical study, *Mod. Pathol.*, 7, 99-104, 1994
- [190] Andreasen, P.A., Egelund, R., Petersen, H.H., The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis, *Cell. Mol. Life Sci.*, 57, 25-40, 2000
- [191] Yamamoto, M., Sawaya, R., Mohanam, S., Bindal, A.K., Bruner, J.M., Oka, K., Rao, V.H., Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator in human astrocytomas in vivo, *Cancer Res.*, 54, 3654-61, 1994
- [192] Giese, A., Loo, M.A., Tran, N., Haskett, D., Coons, S.W., Berens, M.E., Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation, *Int. J. Cancer*, 67, 275-82, 1996
- [193] Batzdorf, U., Malamud, N., The problem of multicentric gliomas, *J. Neurosurg.*, 20, 122-136, 1963
- [194] Dietz, R., Schanen, G., Kramann, B., Das multizentrische Glioblastoma multiforme, *Röntgen. Bl.*, 43, 543-5, 1990
- [195] Heuch, I., Blom, G.P., Glioblastoma multiforme in three family members, including a case of true multicentricity, *J. Neurol.*, 233, 142-4, 1986
- [196] Victor, S., Altay, Y., Schneider, T., Ungewöhnliche Verlaufsform eines Glioblastoma multiforme als Verkalkung im CCT, *Neurochirurgia*, 36, 167-71, 1993
- [197] Kyritsis, A.P., Levin, V.A., Yung, W.K., Leeds, N.E., Imaging patterns of multifocal gliomas, *Eur. J. Radiol.*, 16, 163-70, 1993
- [198] Salvati, M., Oppido, P.A., Artizzu, S., Fiorenza, F., Puzzilli, F., Orlando, E.R., Multicentric gliomas. Report of seven cases, *Tumori*, 77, 518-22, 1991
- [199] Baughman, F.A., List, C.F., Williams, J.R., Muldoon, J.P., Segarra, J.M., Volkel, J.S., The glioma-polyposis syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 281, 1345-6, 1969
- [200] Yamada, S., Endo, Y., Hirose, T., Takada, K., Usui, M., Hara, M., Autopsy findings in a long-term survivor with glioblastoma multiforme: case report, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 38, 95-9, 1998
- [201] Kreth, F.W., Warnke, P.C., Scheremet, R., Ostertag, C.B., Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 78, 762-6, 1993
- [202] Pfund, Z., Szapary, L., Jaszberenyi, O., Nagy, F., Czopf, J., Headache in intracranial tumors, *Cephalalgia*, 19, 787-90, 1999
- [203] Lai, D.-M., Lin, S.-M., Tu, Y.-K., Kao, M.-C., Hung, C.-C., Therapy for supratentorial malignant astrocytomas: survival and possible prognostic factors, *J. Formos. Med. Assoc.*, 92, 220-6, 1993
- [204] Shapiro, W.R., Chemotherapy of malignant gliomas: studies of the BTMG, *Rev. Neurol. (Paris)*, 148, 428-34, 1992
- [205] Central Nervous System Images of the University Hospitals of Geneva, [http:// matweb.hcuge.ch/ Selected\\_ images/Central\\_nervous\\_system\\_images/CNS\\_\\_abnormalities\\_imaging.htm](http://matweb.hcuge.ch/Selected_images/Central_nervous_system_images/CNS__abnormalities_imaging.htm)
- [206] Nazzaro, J.M., Neuwelt, E.A., The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults, *J. Neurosurg.*, 73, 331-44, 1990

- [207] Greig, N.H., Brain tumors and the blood-brain-barrier, in Implications of the blood-brain-barrier and its manipulation, Neuwelt, E.A. (ed.), Plenum Press, New York, 1989
- [208] Burger, P.C., Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme, *Appl. Neurophysiol.*, 46, 180-7, 1983
- [209] Lilja, A., Bergström, K., Spännare, B., Olsson, Y., Reliability of computed tomography in assessing histopathological features of malignant supratentorial gliomas, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 5, 625-36, 1981
- [210] Moore-Stovall, J., Venkatesh, R., Serial nonenhancing magnetic resonance imaging scans of high grade glioblastoma multiforme, *J. Natl. Med. Assoc.*, 85, 122-8, 1993
- [211] Gilman, S., Imaging the brain - First of two parts, *N. Engl. J. Med.*, 338, 812-20, 1998
- [212] Brant-Zawadzki, M., Norman, D. (eds.), *Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System*, Raven Press, New York, 1987
- [213] Shapiro, W. R., Rankin Shapiro, J., Biology and treatment of malignant glioma, *Oncol.*, 12, 233-40, 1998
- [214] Dean, B.L., Drayer, B.P., Bird, C.R., Flom, R.A., Hodack, J.A., Coons, S.W., Carey, R.G., Gliomas: classification with MR imaging, *Radiol.*, 174, 411-5, 1990
- [215] Earnest, F. Kelly, P.J., Scheithauer, B.W., Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotatic biopsy, *Radiol.*, 166, 823-7, 1988
- [216] Rees, J.H., Smirniotopoulos, J.G., Jones, R.V., Wong, K., Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics*, 16, 1413-38, 1996
- [217] Seither, R.B., Jose, B., Paris, K.J., Lindberg, R.D., Spanos, W.J., Results of irradiation in patients with high-grade gliomas evaluated by magnetic resonance imaging, *Am. J. Clin. Oncol.*, 18, 297-9, 1995
- [218] Baker, H.L.Jr, Houser, O.W., Campbell, J.K., National Cancer Institute study: evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. I. Overall results, *Radiol.*, 136, 91-6, 1980
- [219] Chamberlain, M.C., Murovic, J.A., Levin, V.A., Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas, *Neurol.*, 38, 1371-4, 1988
- [220] Larson, D.A., Gutin, P.H., Leibel, S.A., Phillips, T.L., Sneed, P.K., Wara, W.M., Stereotaxic irradiation of brain tumors, *Cancer*, 65, 792-9, 1990
- [221] DiChiro, G., Oldfield, E., Wright, D.C., DeMichele, D., Katz, D.A., Patronas, N.J., Doppman, J.L., Larson, S.M., Ito, M., Kufta, C.V., Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies, *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. & Nucl. Med.*, 150, 189-97, 1988
- [222] Valk, P.E., Budinger, T.F., Levin, V.A., Silver, P., Gutin, P.H., Doyle, W.K., PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome, *J. Neurosurg.*, 69, 830-8, 1988
- [223] Eary, J.F., Mankoff, D.A., Spence, A.M., Berger, M.S., Olshen, A., Link, J.M., O'Sullivan, F., Krohn, K.A., 2-[C-11]thymidine imaging of malignant brain tumors, *Cancer Res.*, 59, 615-21, 1999
- [224] Shrieve, D.C., Alexander, E.3rd, Wen, P.Y., Fine, H.A., Kooy, H.M., Black, P.McL., Loeffler, J.S., Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme, *Neurosurg.*, 36, 275-84, 1995
- [225] Carvalho, P.A., Schwartz, R.B., Alexander, E. 3rd, Loeffler, J.S., Zimmerman, R.E., Nagel, J.S., Holman, B.L., Extracranial metastatic glioblastoma: appearance on thallium-201-chloride/ technetium-99m-HMPAO SPECT images, *J. Nucl. Med.*, 32, 322-4, 1991
- [226] Grosu, A.L., Weber, W., Feldmann, H.J., Wuttke, B., Bartenstein, P., Gross, M.W., Lumenta, C., Schwaiger, M., Molls, M., First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 517-26, 2000
- [227] Yamada, T. Maruoka, S., Yamada, S., Sonobe, M., [Comparison of 201TI-SPECT and MRI using Gd-DTPA for glioma] -Artikel in Japanisch, *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 59, 402-8, 1999
- [228] Darling, J.L., Tissue culture of stereotactic biopsy material, in *Stereotactic and Image-directed Surgery of Brain Tumors*, Thomas, D.G.T. (ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 36, 1993
- [229] Weckesser, M. Griessmeier, M., Schmidt, D., Sonnenberg, F., Ziemons, K., Kemna, L., Holschbach, M., Langen, K., Müller-Gärtner, H., Iodine-123 alpha-methyl tyrosine single-photon emission tomography of cerebral gliomas: standardised evaluation of tumour uptake and extent, *Eur. J. Nucl. Med.*, 25, 150-6, 1998
- [230] Matheja, P., Rickert, C., Weckesser, M., Palkovic, S., Lottgen, J., Riemann, B., Kopka, K., Kuwert, T., Wassmann, H., Paulus, W., Schober, O., Sequential scintigraphic strategy for the differentiation of brain tumours, *Eur. J. Nucl. Med.*, 27, 550-8, 2000

- [231] Woydt, M., Krone, A., Becker, G., Schmidt, K., Roggendorf, W., Roosen, K., Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection, *Acta Neurochir. (Wien)*, 138, 1391-8, 1996
- [232] Vordermark, D., Becker, G., Flentje, M., Richter, S., Goertler-Krauspe, I., Koelbl, O., Transcranial sonography: integration into target volume definition for glioblastoma multiforme, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 565-71, 2000
- [233] Davis, L., Martin, J., Goldstein, S.L., Ashkenazy, M., A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 6, 33-44, 1949
- [234] Bucy, P.C., Oberhill, H.R., Siqueira, E.B., Zimmerman, H.M., Jelsma, R.K., Cerebral glioblastomas can be cured!, *Neurosurg.*, 16, 714-17, 1985
- [235] Bucy, P.C., Intracranial tumors: where we have been and where we are going, *Clin. Neurosurgery*, 25, 305-9, 1978
- [236] Netsky, M.G., August, B., Fowler, W., The longevity of patients with glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 7, 261-9, 1950
- [237] Soloway, A.H., Barth, R.F., Gahbauer, R.A., Blue, T.E., Goodman, J.H., The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, 33, 9-18, 1997
- [238] Mizoe, J.E., Aoki, Y., Morita, S., Tsunemoto, H., Fast neutron therapy for malignant gliomas - results from NIRS study, *Strahlenther. Onkol.*, 169, 222-7, 1993
- [239] Walker, M.D., Strike, T.A., Sheline, G.E., An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1725-31, 1979
- [240] Shapiro, W.R., Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trials taught us?, *Semin. Oncol.*, 13, 38-45, 1986
- [241] Obwegeser, A., Ortler, M., Seiwald, M., Ulmer, H., Kostron, H., Therapy of glioblastoma multiforme: A cumulative experience of 10 years, *Acta Neurochir. (Wien)*, 137, 29-33, 1995
- [242] Gehan, E.A., Walker, M.D., Prognostic factors for patients with brain tumors, *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 46, 189-96, 1977
- [243] Salazar, O.M., Rubin, P., Feldstein, M.L., Pizzutiello, R., High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1733-40, 1979
- [244] Sneed, P.K., Gutin P.H., Larson, D.A., Malec, M.K., Phillips, T.L., Prados, M.D., Scharfen, C.O., Weaver, K.A., Wara, W.M., Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 29, 719-27, 1994
- [245] Chamberlain, M.C., Kormanik, P.A., Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas, *West. J. Med.*, 168, 114-20, 1998
- [246] Fritz, P., Becker, F., Kuttig, H., zum Winkel, K., Ergebnisse der lokalen Strahlentherapie und modifizierten Ganzhirnbestrahlung von Astrozytomen, *Strahlenther. Onkol.*, 165, 571-7, 1989
- [247] Vecht, Ch.J., Avezaat, C.J.J., van Putten, W.L.J., Eijkenboom, W.M.H., Stefanko, S.Z., The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 53, 466-71, 1990
- [248] Chun, M., McKeough, P., Wu, A., Kasdon, D., Heros, D., Chang, H., Interstitial iridium-192 implantation for malignant brain tumours. Pt. II: Clinical experience, *Br. J. Radiol.*, 62, 158-62, 1989
- [249] Marks, J.E., Baglan, R.J., Prasad, S.C., Blank, W.F., Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 7, 243-52, 1981
- [250] Hochberg, F.H., Pruitt, A., Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma, *Neurol.*, 30, 907-11, 1980
- [251] Wallner, K.E., Galicich, J.H., Krol, G., Arbit, E., Malkin, M.G., Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 16, 1405-9, 1989
- [252] Halperin, E.C., Gaspar, L., Imperato, J., Salter, M., Herndon, J. 2nd, Dowling, S., An analysis of radiotherapy data from the CNS cancer consortium's randomized prospective trial comparing AZQ to BCNU in the treatment of patients with primary malignant brain tumors. The CNS cancer consortium, *Am. J. Clin. Oncol.*, 16, 277-83, 1993
- [253] Shapiro, W.R., Green, S.B., Burger, P.C., Mahaley, M.S., Selker, R.G., VanGilder, J.C., Robertson, J.T., Ransohoff, J., Mealey, J.Jr., Strike, T.A., Pistenmaa, D.A., Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma, *J. Neurosurg.*, 71, 1-9, 1989
- [254] Gliński, B., Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in malignant gliomas. A preliminary report on a randomized trial, *J. Neuro-Oncol.*, 16, 167-72, 1993

- [255] Fowler, J.F., Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy, *Semin. Radiat. Oncol.*, 2, 16-21, 1992
- [256] Yoshii, Y., Takano, S., Tsurushima, H., Hyodo, A., Nose, T., Oohara, K., Kitagawa, T., Tsujii, H., Normal brain damage after radiotherapy of brain tumours, *Clin. Oncol.*, 3, 278-82, 1991
- [257] Satoh, S., Tsunemoto, H., A method for selective evaluation of the effectiveness of fast neutrons in radiotherapy, *Strahlenther. Onkol.*, 165, 337-9, 1989
- [258] Herbergs, A.A., Tadmor, R., Findler, G., Sahar, A., Brenner, H., Hypofractionated radiation therapy and concurrent cisplatin in malignant cerebral gliomas. Rapid palliation in low performance status patients, *Cancer*, 64, 816-20, 1989
- [259] Tamura, M., Nakamura, M., Kunimine, H., Ono, N., Zama, A., Hayakawa, K., Niibe, H., Large dose fraction radiotherapy in the treatment of glioblastoma, *J. Neuro-Oncol.*, 7, 113-9, 1989
- [260] Kapp, D.S., Wagner, F.C., Lawrence, R., Glioblastoma multiforme: treatment by large dose fraction irradiation and metronidazole, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 351-5, 1982
- [261] Hulshof, M.C., Schimmel, E.C., Andries Bosch, D., Gonzalez Gonzalez D., Hypofractionation in glioblastoma multiforme, *Radiother. Oncol.*, 54, 143-8, 2000
- [262] Ginsberg, T., Ulmer, W., DÜchting, W., Computer simulation of fractionated radiotherapy: Further results and their relevance to percutaneous irradiation and brachytherapy, *Strahlenther. Onkol.*, 169, 304-10, 1993
- [263] Nemoto, K., Ogawa, Y., Matsushita, H., Takeda, K., Takahashi, C., Fujimoto, K., Nomiya, T., Saito, H., Takai, Y., Yamada, S., Radiation therapy with uneven fractionation for malignant glioma, *Oncol. Rep.*, 8, 103-6, 2001
- [264] van Kampen, M., Engenhart-Cabilic, R., Debus, J., Fuß, M., Rhein, B., Wannemacher, M., Stellenwert der Radiochirurgie in der Primärtherapie des Glioblastoma multiforme, *Strahlenther. Onkol.*, 174, 187-92, 1998
- [265] Fontanesi, J., Clark, W.C., Weir, A., Barry, A., Kumar, P., Miller, A., Eddy, T. Tai, D., Kun, L.E., Interstitial iodine-125 and concomitant cisplatin followed by hyperfractionated external beam irradiation for malignant supratentorial glioma, *Am. J. Clin. Oncol.*, 16, 412-7, 1993
- [266] Sullivan, F.J., Herscher, L.L., Cook, J.A., Smith, J., Steinberg, S.M., Epstein, A.H., Oldfield, E.H., Goffman, T.E., Kinsella, T.J., Mitchell, J.B., Glatstein, E., National Cancer Institute (phase II) study of high-grade glioma treated with accelerated hyperfractionated radiation and iododeoxyuridine: results in anaplastic astrocytoma, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 583-90, 1994
- [267] Deusch, M., Green, S.B., Strike, T.A., Burger, P.C., Robertson, J.T., Selker, R.G., Shapiro, W.R., Mealey, J. Jr, Ransohoff, J. 2nd, Paoletti, P. Smith, J.R.Jr., Odum, G.L., Hunt, W.E., Young, B., Alexander, E.Jr., Walker, M.D., Pistenmaa, D.A., Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 16, 1389-96, 1989
- [268] Leksell, L., A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery, *Acta Chir. Scand.*, 99, 231, 1949
- [269] Leksell, L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain, *Acta Chir. Scand.*, 102, 316-9, 1951
- [270] Loeffler, J.S., Alexander, E. 3rd, Shea, W.M., Wen, P.Y., Fine, H.A., Kooy, H.M., Black, P.M., Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas, *J. Clin. Oncol.*, 10, 1379-85, 1992
- [271] Mehta, M.P., Masciopinto, J., Rozental, J., Levin, A., Chappell, R., Bastin, K., Miles, J., Turski, P., Kubsad, S., Mackie, T., Kinsella, T., Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 541-9, 1994
- [272] Carvalho, P.A., Schwartz, R.B., Alexander, E. 3rd, Garada, B.M., Zimmerman, R.E., Loeffler, J.S., Holman, B.L., Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HMPAO single-photon emission computerized tomography, *J. Neurosurg.*, 77, 565-70, 1992
- [273] Curran, W.J.Jr., Scott, C.B, Horton, J., Nelson, J.S., Weinstein, A.S., Fischbach, A.J., Chang, C.H., Rotman, M., Asbell, S.O., Krisch, R.E., Nelson, D.F., Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials, *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 704-10, 1993
- [274] Kumar, P.P., Good, R.R., Jones, E.O., Patil, A.A., Leibrock, L.G., McCoomb, R.D., Survival of patients with glioblastoma multiforme treated by intraoperative high-activity cobalt-60 endocurietherapy, *Cancer*, 64, 1409-13, 1989
- [275] Matsutani, M., Nakamura, O., Nagashima, T., Asai, A., Fujimaki, T., Tanaka, H., Nakamura, M., Ueki, K., Tanaka, Y., Matsuda, T., Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas, *Acta Neurochir. (Wien)*, 131, 80-90, 1994

- [276] Nemoto, K., Ogawa, Y., Matsushita, H., Takeda, K., Takai, Y., Yamada, S., Kumabe, T., Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas, *BioMed Central Cancer (E-Journal)*, 2, 1, 2002
- [277] Wagner, W., Schüller, P., Willich, N., Schober, O., Palkovic, S., Morgenroth, C., Bartenstein, P., Prott, F.J., Niewöhner, U., Intraoperative Strahlentherapie (IORT) maligner Hirntumoren, *Strahlenther. Onkol.*, 171, 154-64, 1995
- [278] Shinoda, J., Sakai, N., Hara, A., Ueda, T., Sakai, H., Nakatani, K., Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme - a pilot study, *J. Neuro-Oncol.*, 35, 73-80, 1997
- [279] Fujiwara, T., Honma, Y., Ogawa, T., Irie, K., Kuyama, H., Nagao, S., Takashima, H., Hosokawa, A., Ohkawa, M., Tanabe, M., Intraoperative radiotherapy for gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 23, 81-6, 1995
- [280] Mundinger, F., The treatment of brain tumors with radioisotopes, *Prog. Neurol. Surg.*, 1, 202-57, 1966
- [281] Mundinger, F., Weigel, K., Long-term results of stereotactic interstitial curiethrapy, *Acta Neurochir. (Wien)*, S33, 367-71, 1984
- [282] Loeffler, J.S., Alexander, E., Wen, P.Y., Shea, W.M., Coleman, C.N., Kooy, H.M., Fine, H.A., Nedzi, L.A., Silver, B., Riese, N.E., Black, P.McL., Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 1918-21, 1990
- [283] Sneed, P.K., Prados, M.D., McDermott, M.W., Larson, D.A., Malec, M.K., Lamborn, K.R., Davis, R.L., Weaver, K.A., Wara, W.M., Phillips, T.L., Gutin P.H., Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost, *Neurosurg.*, 36, 898-904, 1995
- [284] Gutin, P.H., Prados, M.D., Phillips, T.L., Wara, W.M., Larson, D.A., Leibel, S.A., Sneed, P.K., Levin, V.A., Weaver, K.A., Silver, P., Lamborn, K., Lamb, S., Ham., B., External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant boost in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 601-6, 1991
- [285] Sneed, P.K., Lamborn, K., Larson, D.A., Prados, M.D., Malec, M.K., McDermott, M.W., Weaver, K.A., Wara, W.M., Phillips, T.L., Gutin, P.H., Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 35, 37-44, 1996
- [286] McDermott, M.W., Sneed, P.K., Gutin, P.H., Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors, *Semin. Surg. Oncol.*, 14, 79-87, 1998
- [287] Malkin, M.G., Interstitial irradiation of malignant gliomas, *Rev. Neurol (Paris)*, 148, 448-53, 1992
- [288] Agbi, C.B., Bernstein, M., Lapierre, N., Leung, P., Lumley, M., Patterns of recurrence of malignant astrocytoma following stereotactic interstitial brachytherapy with iodine-125 implants, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 23, 321-6, 1992
- [289] Schupak, K., Malkin, M., Anderson, L., Arbit, E., Lindsley, K., Leibel, S., The relationship between the technical accuracy of stereotactic interstitial implantation for high grade gliomas and the pattern of tumor recurrence, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 32, 1167-76, 1995
- [290] Halligan, J.B., Stelzer, K.J., Rostomily, R.C., Spence, A.M., Griffin, T.W., Berger, M.S., Operation and permanent low activity 125I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 35, 541-7, 1996
- [291] Leibel, S.A., Gutin, P.H., Wara, W.M., Silver, P.S., Larson, D.A., Edwards, M.S.B., Lamb, S.A., Ham, B., Weaver, K.A., Barnett, C., Phillips, T.L., Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 1129-39, 1989
- [292] Koot, R.W., Maarouf, M., Hulshof, M.C., Voges, J., Treuer, H., Koedooder, C., Sturm, V., Bosch, D.A., Brachytherapy, *Cancer*, 88, 2796-2802, 2000
- [293] Stea, B., Rossman, K., Kittelson, J., Shetter, A., Hamilton, A., Cassady, J.R., Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 591-600, 1994
- [294] Sparenberg, A., Ernst, H., Der Stellenwert der fraktionierten Afterloading-Therapie in der Behandlung inoperabler maligner Hirntumoren, *Strahlenther. Onkol.*, 166, 251-5, 1989
- [295] Hosobuchi, Y., Phillips, T.L., Stupar, T.A., Gutin, P.H., Interstitial brachytherapy of primary brain tumors. Preliminary report, *J. Neurosurg.*, 53, 613-7, 1980
- [296] Larson, G.L., Wilbanks, J.H., Dennis, W.S., Permenter, W.D., Easley, J.D., Interstitial radiogold for treatment of recurrent high grade gliomas, *Cancer*, 66, 27-9, 1990
- [297] Bradley, E., Chan, P., Adelstein, S., The radiotoxicity of iodine-125 in mammalian cells. I. Effects on the survival curve of radioiodine incorporated into DNA, *Radiat. Res.*, 64, 555-63, 1975
- [298] Nath, R., Bongiorni, P., Rockwell, S., Iododeoxyuridine radiosensitization by low- and high-energy photons for brachytherapy dose rates, *Radiat. Res.*, 124, 249-58, 1990

- [299] Nath, R., Bongiorni, P., Rossi, P.I., Rockwell, S., Enhanced IUdR radiosensitization by <sup>241</sup>Am photons relative to <sup>226</sup>Ra and <sup>125</sup>I photons at 0.72 Gy/hr, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 18, 1377-85, 1990
- [300] Florell, R.C., Macdonald, D.R., Irish, W.D., Bernstein, M., Leibel, S.A., Gutin, P.H., Cairncross, J.G., Selection bias, survival, and brachytherapy for glioma, *J. Neurosurg.*, 76, 179-83, 1992
- [301] Videtic, G.M., Gaspar, L.E., Zamorano, L., Fontanesi, J., Levin, K.J. Kupsky, W.J., Tekyi-Mensah, S., Use of the RTOG recursive partitioning analysis to validate the benefit of iodine-125 implants in the primary treatment of malignant gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 45, 687-92, 1999
- [302] Szybalski, W., X-ray sensitization by halopyrimidines, *Cancer Chemother. Rep.*, 58, 539-57, 1974
- [303] Goodhead, D.T., Thacker, J., Cox, R., Is selective absorption of ultrasoft X-rays biologically important in mammalian cells?, *Phys. Med. Biol.*, 26, 1115-27, 1981
- [304] Menke, H., Köhnlein, W., Joks, S., Halpern, A., Strand breaks in plasmid DNA, natural and brominated, by low-energy X-rays, *Int. J. Radiat. Biol.*, 59, 85-96, 1991
- [305] Rodriguez, R., Ritter, M.A., Fowler, J.F., Kinsella, T.J., Kinetics of cell labeling and thymidine replacement after continuous infusion of halogenated pyrimidines in vivo, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 29, 105-13, 1994
- [306] Hoshino, T., Sano, K., Radiosensitization of malignant brain tumors with bromouridine, *Acta Radiol.*, 8, 15-26, 1969
- [307] Kinsella, T.J., Collins, J., Rowland, J., Klecker, R., Jr. Wright, D., Katz, D., Steinberg, S.M., Glastein, E., Pharmacology and phase I/II study of continuous intravenous infusions of iododeoxyuridine and hyperfractionated radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme, *J. Clin. Oncol.*, 6, 871-9, 1988
- [308] Phillips, T.L., Levin, V.A., Ahn, D.K., Gutin P.H., Davis, R.L., Wilson, C.B., Prados, M.D., Wara, W.M., Flam, M.S., Evaluation of bromodeoxyuridine in glioblastoma multiforme: a Northern California Cancer Center phase II study, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 709-14, 1991
- [309] Hegarty, T.J., Thornton, A.F., Diaz, R.F., Chandler, W.F., Ensminger, W.D., Junck, L., Page, M.A., Gebarski, S.S., Hood, T.W., Stetson, P.L., Tankanow, R.M., McKeever, P.E., Lichter, A.S., Greenberg, H.S., Intra-arterial bromodeoxyuridine radiosensitization of malignant gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 19, 421-8, 1990
- [310] Ushio, Y., Treatment of gliomas in adults, *Curr. Opin. Oncol.*, 3, 467-75, 1991
- [311] Kornblith, P.L., Walker, M., Chemotherapy for malignant gliomas, *J. Neurosurg.*, 68, 1-17, 1988
- [312] Fowler, J.F., Kinsella, T.J., The limiting radiosensitisation of tumours by S-phase sensitizers, *Br. J. Cancer Suppl.*, 27, S294-6, 1996
- [313] Levin, V.A., The place of hydroxyurea in the treatment of primary brain tumors, *Semin. Oncol.*, 19-3-S9, 34-9, 1992
- [314] Levin, V.A., Wilson, C.B., Davis, R., Wara, W., Fischer, T.L., Irwin, L., Preliminary results of a phase III comparison study of BCNU, hydroxyurea and radiation to BCNU and radiation, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1573-6, 1979
- [315] Hodgkiss, R.J., Use of 2-nitroimidazoles as bioreductive markers for tumour hypoxia, *Anti-cancer Drug Design*, 13, 687-702, 1998
- [316] Bleehen, N.M., Studies on high grade cerebral gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 18, 811-3, 1990
- [317] Evans, R.G., Kimler, B.F., Morantz, R.A., Vats, T.S., Gemer, L.S., Liston, V., Lowe, N., A phase I/II study of the use of Fluosol as an adjuvant to radiation therapy in the treatment of primary high-grade brain tumors, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 19, 415-20, 1990
- [318] Hochberg, F., Prados, M., Russell, C., Weissman, D., Evans, R., Cook, P., Burton, G., Eisenberg, P.D., Valenzuela, R., Verkh, L., Treatment of recurrent malignant glioma with BCNU-fluosol and oxygen inhalation. A phase I-II study, *J. Neuro-Oncol.*, 32, 45-55, 1997
- [319] Dowling, S., Fischer, J.J., Rockwell, S., Fluosol and hyperbaric oxygen as an adjunct to radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: a pilot study, *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.*, 20, 903-5, 1992
- [320] Parliament, M.B., Franko, A.J., Allalunis-Turner, M.J., Mielke, B.W., Santos, C.L., Wolokoff, B.G., Mercer, J.R., Anomalous patterns of nitroimidazole binding adjacent to necrosis in human glioma xenografts: possible role of decreased oxygen consumption, *Br. J. Cancer*, 75, 311-8, 1997
- [321] Beaney, R., Functional aspects of human brain tumours as studied by positron emission tomography in *Tumours in the Brain*, Beehen, N.M. (ed.), Springer-Verlag, Berlin, 63-82, 1985
- [322] Breider, M.A., Lu, X., Panjepour, M., Frazier, D.L., Cytokine modulation of endothelial cell sensitivity to photodynamic therapy, *Lasers Surg. Med.*, 13, 305-41, 1993

- [323] Kostron, H., Obwegeser, A., Jakober, R., Photodynamic therapy in neurosurgery: a review, *J. Photochem. Photobiol. B*, 36, 157-68, 1996
- [324] Kaye, A.H., Hill, J.S., Photodynamic therapy of brain tumours, *Ann. Acad. Med.*, 22, Suppl., 470-81, 1993
- [325] van den Bergh, H., Photodynamic therapy and photodetection of early cancer in the upper aerodigestive tract, the tracheobronchial tree, the oesophagus and the urinary bladder, in *Hadrontherapy in Oncology*, Amaldi, U., Larsson, B. (eds.), Elsevier Sci. BV, Amsterdam, 577-621, 1994
- [326] Perria, C., Capuzzo, T., Cavagnaro, G., Datti, R., Francaviglia, N., Rivano, C., Tercero, V.E., First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas, *J. Neurosurg. Sci.*, 24, 119-29, 1980
- [327] Muller, P.J., Wilson, B.C., Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 14, 263-70, 1996
- [328] Britt, R.H., Pounds, D.W., Lyons, B.E., Feasibility of treating malignant brain tumors with focused ultrasound, *Progr. Exp. Tumor Res.*, 28, 232-45, 1984
- [329] Lyons, B.E., Obana, W.G., Borcich, J.K., Kleinman, R., Singh, D., Britt, R.H., Chronic histologic effects of ultrasonic hyperthermia on normal feline brain tissue, *Radiat. Res.*, 106, 234-51, 1986
- [330] Seegenschmiedt, M.H., Feldmann, H.J., Wust, P., Molls, M., Hyperthermia - its actual role in radiation oncology, *Strahlenther. Onkol.*, 171, 560-72, 1995
- [331] Sneed, P.K., Stauffer, P.R., McDermott, M.W., Diederich, C.J., Lamborn, K.R., Prados, M.D., Chang, S., Weaver, K.A., Spry, L., Malec, M.K., Lamb, S.A., Voss, B., Davis, R.L., Wara, W.M., Larson, D.A., Phillips, T.L., Gutin, P.H., Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 40, 287-95, 1998
- [332] Haider, S.A., Cetas, T.C., Wait, J.R., Chen, J.S., Roemer, R.B., Power absorption in ferromagnetic implants from RF magnetic fields and the problem of optimization, *IEEE Trans. MTT*, 39, 1817-27, 1991
- [333] Stea, B., Cetas, T.C., Cassady, J.R., Guthkelch, A.N., Iacono, R., Lulu, B., Lutz, W., Obbens, E., Rossman, K., Seeger, J., Shetter, A., Shimm, D.S., Interstitial thermoradiotherapy of brain tumors: preliminary results of a phase I clinical trial, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 19, 1463-71, 1990
- [334] Stea, B., Kittelson, J., Cassady, J.R., Hamilton, A., Guthkelch, N., Lulu, B., Obbens, E., Rossman, K., Shapiro, W., Shetter, A., Cetas, T., Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 24, 657-67, 1992
- [335] Falk, M.H., Issels, R.D., Hyperthermia in oncology, *Int. J. Hyperthermia*, 17, 1-18, 2001
- [336] Heppner, F., The glioblastoma multiforme: a lifelong challenge to the neurosurgeon, *Neurochirurgica (Stuttg.)*, 29, 9-14, 1986
- [337] Kaatee, R.S., Nowak, P.C., van der Zee, J., de Bree, J., Kanis, B.P., Crezee, H., Levendag, P.C., Visser, A.G., Clinical thermometry, using the 27 MHz multi-electrode current-source interstitial hyperthermia system in brain tumours, *Radiother. Oncol.*, 59, 227-31, 2001
- [338] Oleson, J.R., Samulski, T.V., Leopold, K.A., Clegg, S.T., Dewhirst, M.W., Dodge, R.K., George, S.L., Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 25, 289-97, 1993
- [339] van der Zee, J., Wust, P., Hyperthermia and radiotherapy, *Progress in Radio-Oncology VII*, Kogelnik, H.D., Lukas, P., Sedlmayer, F. (eds.), Monduzzi Editore, Bologna, 653-61, 2002
- [340] Richard, F., Wambersie, A., Fast neutrons and the LET-factor, *Hadrontherapy in Oncology*, Amaldi, U., Larsson, B. (eds.), Elsevier Sci. BV, Amsterdam, 173-98, 1994
- [341] Paquis, P., Pignol, J.P., Breteau, N., Radiothérapie des gliomes de haut grade - utilisation des neutrons rapides, thérapie et potentialisation par capture de neutrons, *Neurochirurgie*, 46, 23-33, 2000
- [342] Kolker, J.D., Halpern, H.J., Krishnasamy, S., Brown, F., Dohrmann, G., Ferguson, L., Hekmatpanah, J., Mullan, J., Wollman, R., Blough, R., Weichselbaum, R.R., "Instant-mix" whole brain photon with neutron boost radiotherapy for malignant gliomas, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 19, 409-14, 1990
- [343] Catterall, M., Bloom, H.J., Ash, D.V., Walsh, L., Richardson, A., Uttley, D., Gowing, N.F., Lewis, P., Chaucer, B., Fast neutrons compared with megavoltage x-rays in the treatment of patients with supratentorial glioblastoma: a controlled pilot study, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 6, 261-6, 1980
- [344] Laramore, G.E., Griffin, T.W., Gerdes, A.J., Parker, R.G., Fast neutron and mixed (neutron/photon) beam teletherapy for grades III and IV astrocytomas, *Cancer*, 42, 96-103, 1978
- [345] Laramore, G.E., Diener-West, M., Griffin, T.W., Nelson, J.S., Griem, M.L., Thomas, F.J., Hendrickson, F.R., Griffin, B.R., Myriantopoulos, L.C., Saxton, J., Randomized neutron dose searching study for

- malignant gliomas of the brain: results of an RTOG study. Radiation Therapy Oncology Group, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 14, 1093-102, 1988
- [346] Saroja, K.R., Mansell, J., Hendrickson, F.R., Cohen, L., Lennox, A., Failure of accelerated neutron therapy to control high grade astrocytomas., *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 1295-7, 1989
- [347] Griffin, B.R., Berger, M.S., Laramore, G.E., Griffin, T.W., Shuman, W.P., Parker, R.G., Davis, L.W., Diener-West, M., Neutron radiotherapy for malignant gliomas, *Am. J. Clin. Oncol.*, 12, 311-5, 1989
- [348] Shaw, C.M., Sumi, S.M., Alvord, E.C., Gerdes, A.J., Spence, A., Parker, R.G., Fast-neutron irradiation of glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 49, 1-12, 1978
- [349] Herskovic, A., Ornitz, R.D., Shell, M., Rogers, C.C., Treatment experience: glioblastoma multiforme treated with 15 MeV fast neutrons, *Cancer*, 49, 2463-5, 1982
- [350] Laramore, G.E., Neutron radiotherapy for high grade gliomas: the search for the elusive therapeutic window, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 19, 493-5, 1990
- [351] Gomez, J.G., Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant brain tumors, [www.virtualtrials.com/define.html](http://www.virtualtrials.com/define.html)
- [352] Hawthorne, M.F., New horizons for therapy based on the boron neutron capture reaction, *Mol. Med. Today*, 174-81, 1998
- [353] Barth, R.F., Soloway, A.H., Brugger, R.M., Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status and future potential, *Cancer Investig.*, 14, 534-50, 1996
- [354] Barth, R.F., Soloway, A.H., Fairchild, R.G., Boron neutron capture therapy of cancer, *Cancer Res.*, 50, 1061-70, 1990
- [355] Farr, L.E., Sweet, W.H., Robertson, J.S., Foster, S.G., Locksley, H.B., Sutherland, D.L., Mendelsohn, M.L., Stickey, E.E., Neutron capture with boron in the treatment of glioblastoma multiforme, *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. & Nucl. Med.*, 71, 279-91, 1954
- [356] Asbury, A.K., Ojemann, R.G., Nielsen, S.L., Sweet, W.H., Neuropathologic study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 31, 278-303, 1972
- [357] Sweet, W.H., Soloway, A.H., Brownell, G.L., Boron-slow neutron capture therapy of gliomas, *Acta Radiol. Ther. (Stockh.)*, 1, 114-21, 1963
- [358] Hatanaka, H., A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments, *J. Neurol.*, 209, 81-94, 1975
- [359] Hatanaka, H., Nakagawa, Y., Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 30, 1061-6, 1994
- [360] Gahbauer, R., Gupta, N., Blue, T., Goodman, J., Barth, R., Grecula, J., Soloway, A.H., Sauerwein, W., Wambersie, A., Boron neutron capture therapy: principles and potential, *Recent Results Cancer Res.*, 150, 183-209, 1998
- [361] Larsson, B., Crawford, J. (eds.), *Seventh International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer*, 4-7 Sept. 1996, Zurich, 1996
- [362] Nakagawa, Y., Boron neutron capture therapy: the past to the present, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 1217, 1994
- [363] Durrant, K.R., Hopewell, J.W., Fractionation and other clinical considerations in boron neutron capture therapy, *Strahlenther. Onkol.*, 165, 231-3, 1989
- [364] Gabel, D., Sauerwein, W., Clinical implementation of boron neutron capture therapy in Europe, *Hadrontherapy in Oncology*, Amaldi, U., Larsson, B. (eds.), Elsevier Sci. BV, Amsterdam, 509-17, 1994
- [365] Nakagawa, Y., Hatanaka, H., Boron neutron capture therapy. Clinical brain tumor studies, *J. Neuro-Oncol.*, 33, 105-15, 1997
- [366] Laramore, G.E., Spence, A.M., Boron neutron capture therapy (BNCT) for high-grade gliomas of the brain: a cautionary note, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 36, 241-6, 1996
- [367] Chanana, A.D., Capala, J., Chadha, M., Coderre, J.A., Diaz, A.Z., Elowitz, E.H., Iwai, J., Joel, D.D., Liu, H.B., Ma, R., Pendzick, N., Peress, N.S., Shady, M.S., Slatkin, D.N., Tyson, G.W., Wielopolski, L., Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies, *Neurosurg.*, 44, 1182-92, 1999
- [368] Castro, J.R., Phillips, T.L., Prados, M., Gutin, P., Larson, D.A., Petti, P.L., Daftari, I.K., Collier, J.M., Lillis-Hearne, P., Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 38, 257-61, 1997
- [369] Fitzek, M.M., Thornton, A.F., Rabinov, J.D., Lev, M.H., Pardo, F.S., Munzenrider, J.E., Okunieff, P., Bussiere, M., Braun, I., Hochberg, F.H., Hedley-Whyte, E.T., Liebsch, N.J., Harsh, G.R., Accelerated

- fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial, *J. Neurosurg.*, 251-60, 1999
- [370] Fowler, P.H., Perkins, D.H., Possibility of therapeutic applications of beams of negative pi-mesons, *Nature*, 189, 524-8, 1961
- [371] Pickles, T., Goodman, G.B., Rheaume, D.E., Duncan, G.G., Fryer, C.J., Bhimji, S., Ludgate, C., Syndikus, I., Graham, P., Dimitrov, M., Bowen, J., Pion radiation for high grade astrocytoma: results of a randomized study, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 37, 491-7, 1997
- [372] Greiner, R., Blattmann, H., Thum, P., Bosiger, P., Coray, A., Kann, R., Lahtinen, T., Reinhardt, H., von Essen, C.F., Zimmermann, A., Anaplastic astrocytoma and glioblastoma: pion irradiation with the dynamic conformation technique at the Swiss Institute for Nuclear Research (SIN), *Radiother. Oncol.*, 17, 37-46, 1990
- [373] von Essen, C.F., Bagshaw, M.A., Bush, S.E., Smith, A.R., Kligerman, M.M., Long-term results of pion therapy at Los Alamos, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 13, 1389-98, 1987
- [374] Schmitt, G., von Essen, C.F., Greiner, R., Blattmann, H., Review of the SIN and Los Alamos Pion Trials, *Radiat. Res. Suppl.*, 8, S272-8, 1985
- [375] Lord, J., Coleman, E.A., Chemotherapy for glioblastoma multiforme, *J. Neuroscience Nursing*, 23, 68-70, 1991
- [376] Galanis, E., Buckner, J., Chemotherapy for high-grade gliomas, *Br. J. Cancer*, 82, 1371-80, 2000
- [377] Hochberg, F.H., Parker, L.M., Takvorian, T., Canellos, G.P., Zervas, N.T., High-dose BCNU with autologous bone marrow rescue for recurrent glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 54, 455-60, 1981
- [378] Hiesiger, E.M., Green, S.B., Shapiro, W.R., Burger, P.C., Selker, R.G., Mahaley, M.S.Jr., Ransohoff, J., VanGilder, J.C., Mealey, J.Jr., Robertson, J.T., Hochberg, F.H., Young, R.F., Results of a randomized trial comparing intra-arterial cisplatin and intravenous PCNU for the treatment of primary brain tumors in adults: Brain Tumor Cooperative Group trial 8420A, *J. Neuro-Oncol.*, 25, 143-54, 1995
- [379] Solero, C.L., Monfardini, S., Brambilla, C., Vaghi, A., Valagussa, P., Morello, G., Bonadonna, G., Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme, *Cancer Clin. Trials*, 2, 43-8, 1979
- [380] Boiardi, A., Silvani, A., Milanese, I., Broggi, G., Fariselli, L., Efficacy of '8-drugs-in-one-day' combination in treatment of recurrent GBM patients, *J. Neuro-Oncol.*, 12, 153-8, 1992
- [381] Walker, M.D., Weiss, H.D., Chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors, *Adv. Neurol.*, 13, 149-91, 1975
- [382] Pharmacology of cancer chemotherapy 375-512, 1997, *Cancer: Principles and Practice*, DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia
- [383] Petersdorf, S.H., Livingston, R.B., High dose chemotherapy for the treatment of malignant brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, 20, 155-63, 1994
- [384] Brada, M., Thomas, G.T., Tumours of the brain and spinal cord in adults, *Oxford Textbook of Oncology*, Peckham, M., Pinedo, H., Veronesi, U. (eds.), Oxford Univ. Press, Oxford, 2063-94, 1995
- [385] Fetell, M.R., Grossman, S.A., Fisher, J.D., Erlanger, B., Rowinsky, E., Stockel, J., Piantadosi, S., Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: Efficacy, pharmacology, and drug interactions, *J. Clin. Oncol.*, 15, 3121-8, 1997
- [386] Ninth Report on Carcinogens - Procarbazine hydrochloride, [ehp.niehs.nih.gov/roc/ninth/rahc/procarbazinehcl.pdf](http://ehp.niehs.nih.gov/roc/ninth/rahc/procarbazinehcl.pdf)
- [387] Kristiansen, K., Hagen, S., Kollevold, T., Torvik, A., Holme, I., Nesbakken, R., Hatlevoll, R., Lindgren, M., Brun, A., Lindgren, S., Notter, G., Andersen, A.P., Elgen, K., Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time, *Cancer*, 47, 649-52, 1981
- [388] Roth, W., Weller, M., Chemotherapy and immunotherapy of malignant glioma: molecular mechanisms and clinical perspectives, *Cell Mol. Life Sci.*, 56, 481-506, 1999
- [389] Heideman, R.L., Kelley, J.A., Packer, R.J., Reaman, G.H., Roth, J.S., Balis, F., Ettinger, L.J., Doherty, K.M., Jeffries, S.L., Poplack, D.G., A pediatric phase I and pharmacokinetic study of spirohydantoin mustard, *Cancer Res.*, 48, 2292-5, 1988
- [390] Yung, W.K.A., Future directions for temozolomide therapy, *Sem. Oncol.*, 28, 43-6, 2001
- [391] Macdonald, D.R., Temozolomide for recurrent high-grade glioma, *Sem. Oncol.*, 28, 3-12, 2001
- [392] Levin, V. A., Silver, P., Hannigan, J., Wara, W.M., Gutin, P., Davis, R.L., Wilson, C.B., Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 18, 321-4, 1990

- [393] Vertosick, F.T.Jr., Selker, R.G., Long-term survival after the diagnosis of malignant glioma: A series of 22 patients surviving more than 4 years after diagnosis, *Surg. Neurol.*, 38, 359-63, 1992
- [394] Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P.C., Walker, M., Selker, R., Vick, N.A., Black, K., Sisti, M., Brem, S., Mohr, G., Muller, P., Morawetz, R., Schold, S.C., Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas, *Lancet*, 345, 1008-12, 1995
- [395] Knerich, R., Adinolfi, D., Giunta, F., Buoncristiani, P., Gaetani, P., Assietti, R., D'Ettorre, F., Butti, G., Schiffer, D., Single versus multiple drug therapy in the combined treatment of malignant gliomas. A multicenter study, *J. Neurosurg. Sci.*, 34, 251-5, 1990
- [396] Gormley, P.E., Gangji, D., Wood, J.H., Poplack, D.G., Pharmacokinetic study of cerebrospinal fluid penetration of cis-diamminedichloroplatinum (II), *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 5, 257-60, 1981
- [397] Madajewicz, S., Kanter, P., West, C., Bhargava, A., Prajapati, R., Caracandas, J., Avellanosa, A., Fitzpatrick, J., Plasma, spinal fluid and organ distribution of cis-platinum (DDP) following intravenous (IV) and intracarotid (IC) infusion, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 22, 176, 1981
- [398] Kiu, M.-C., Chang, C.-N., Cheng, W.-C., Lin, T.-K., Wong, C.-W., Tang, S.G., Leung, W.-M., Chen, L.-H., Ho, Y.-S., Ng, K.-T., Chen, J.-S., Yang, T.-H., Lai, G.-M., Combination chemotherapy with carmustine and cisplatin before, during, and after radiotherapy for adult malignant gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 25, 215-20, 1995
- [399] Hochberg, F.H., Pruitt, A.A., Beck, D.O., DeBrun, G., Davis, K., The rationale and methodology for intra-arterial chemotherapy with BCNU as treatment for glioblastoma, *J. Neurosurg.*, 63, 876-80, 1985
- [400] Recht, L., Fram, R.J., Strauss, G., Fitzgerald, T.J., Liepman, M., Lew, R., Kadisch, S., Sherman, D., Wilson, J., Greenberger, J., Preirradiation chemotherapy of supratentorial malignant primary brain tumors with intracarotid cis-platinum (CDDP) and iv BCNU - a phase II trial, *Am. J. Clin. Oncol.*, 13, 125-31, 1990
- [401] Madajewicz, S., Chowhan, N., Tfayli, A., Roque, C., Meek, A., Davis, R., Wolf, W., Cabahug, C., Roche, P., Manzione, J., Iliya, A., Shady, M., Hentschel, P., Atkins, H., Braun, A., Therapy for patients with high grade astrocytoma using intraarterial chemotherapy and radiation therapy, *Cancer*, 88, 2350-6, 2000
- [402] Bartus, R.T., Elliott, P., Hayward, N., Dean, R., McEwen, E.L., Fisher, S.K., Permeability of the BBB by the bradykinin agonist RMP-7: evidence for a sensitive, auto-regulated, receptor-mediated system, *Immunopharmacol.*, 33, 270-8, 1996
- [403] Thomas, H.D., Lind, M.J., Ford, J., Bleehen, N., Calvert, A.H., Boddy, A.V., Pharmacokinetics of carboplatin administered in combination with the bradykinin agonist Cereport (RMP-7) for the treatment of brain tumours, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 45, 284-90, 2000
- [404] Qureshi, A.I., Suri, M.F., Khan, J., Sharma, M., Olson, K., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., Superselective intra-arterial carboplatin for treatment of intracranial neoplasms: experience in 100 procedures, *J. Neuro-Oncol.*, 51, 151-8, 2001
- [405] Dean, R.L., Emerich, D.F., Hasler, B.P., Bartus, R.T., Cereport (RMP-7) increases carboplatin levels in brain tumors after pretreatment with dexamethasone, *Neuro-Oncol.*, 1, 268-74, 1999
- [406] Creaven, P.J., Allen, L.M., PTG, a new antineoplastic epipodophyllotoxin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 227-33, 1975
- [407] Stewart, D.J., Richard, M.T., Hugenholtz, H., Dennery, J., Nundy, D., Prior, J., Montpetit, V., Hopkins, H.S., Penetration of teniposide (VM-26) into human intracerebral tumors. Preliminary observations on the effect of tumor type, rate of drug infusion and prior treatment with amphotericin B or oral glycerol, *J. Neuro-Oncol.*, 2, 315-24, 1984
- [408] Zucchetti, M., Rossi, C., Knerich, R., Donelli, M.G., Butti, G., Silvani, V., Gaetani, P., D'Incalci, M., Concentrations of VP16 and VM26 in human brain tumors, *Ann. Oncol.*, 2, 63-6, 1991
- [409] Glantz, M.J., Chamberlain, M.C., Chang, S.M., Prados, M.D., Cole, B.F., The role of paclitaxel in the treatment of primary and metastatic brain tumors, *Semin. Radiat. Oncol.*, 9, 27-33, 1999
- [410] Wiernik, P.H., Schwartz, E.L., Strauman, J.J., Dutcher, J.P., Lipton, R.B., Paietta, E., Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol, *Cancer Res.*, 47, 2486-93, 1987
- [411] Glantz, M.J., Choy, H., Kearns, C.M., Mills, P.C., Wahlberg, L.U., Zuhowski, E.G., Calabresi, P., Egorin, M.J., Paclitaxel disposition in plasma and central nervous systems of humans and rats with brain tumors, *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1077-81, 1995
- [412] Bamberg, M., Mehdorn, H.M., Weller, M., Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid - NOA-4, [www.neuroonkologie.de/noa04](http://www.neuroonkologie.de/noa04)
- [413] O'Reilly, S.M., Newlands, E.S., Glaser, M.G., Brampton, M., Rice-Edwards, J.M., Illingworth, R.D., Richards, P.G., Kennard, C., Colquhoun, I.R., Lewis, P., Temozolomide: a new oral cytotoxic

- chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours, *Eur. J. Cancer*, 29A, 940-2, 1993
- [414] Stupp, R., Dietrich, P.Y., Ostermann-Kraljevic, S., Pica, A., Maillard, I., Maeder, P., Meuli, R., Janzer, R., Pizzolato, G., Miralbell, R., Porchet, F., Regli, L., de Tribolet, N., Mirimanoff, R.O., Leyvraz, S., Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide, *J. Clin. Oncol.*, 20, 1375-82, 2002
- [415] Dinnes, J., Cave, C., Huang, S., Milne, R., A rapid and systematic review of the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma, *Br. J. Cancer*, 86, 501-5, 2002
- [416] Seligman, A.M., Nachlas, M.M., Manheimer, L.H., Friedman, O.M., Wolf, G., Development of new methods for the histochemical demonstration of hydrolytic intracellular enzymes in a program of cancer research, *Ann. Surg.*, 130, 333, 1949
- [417] Horowitz, M.E., Poplack, D.G., Development of chemotherapy treatment for pediatric brain tumors, *Neurologic Clinics*, 9, 363-73, 1991
- [418] Pendergrass, T.W., Milstein, J.M., Geyer, J.R., Mulne, A.F., Kosnik, E.J., Morris, J.D., Heideman, R.L., Ruymann, F.B., Stuntz, J.T., Bleyer, W.A., Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, 5, 1221-31, 1987
- [419] Bottom, K.S., Ashley, D.M., Friedman, H.S., Longee, D.C., Evaluation of pre-radiotherapy cyclophosphamide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme, *J. Neuro-Oncol.*, 46, 151-6, 2000
- [420] Resio, M.J., DeVroom, H.L., Spiromustine and intracarotid artery cisplatin in the treatment of glioblastoma multiforme, *J. Neuroscience Nursing*, 18, 13-22, 1986
- [421] Taylor, S.A., New agents in the treatment of primary brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, 20, 141-53, 1994
- [422] Levin, V.A., Edward, M.S., Wright, D.C., Seager, M.L., Pischer, T.L., Wilson, C.B., Modified procarbazine, CCNU and vincristine combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors, *Cancer Treatm. Rep.*, 64, 237-41, 1981
- [423] Cairncross, G., Macdonald, D., Ludwin, S., Lee, D., Cascino, T. Buckner, J., Fulton, D., Dropcho, E., Stewart, D., Schold, C., Jr. Wainman, N., Eisenhauer, E., Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma, *J. Clin. Oncol.*, 12, 2013-21, 1994
- [424] Wisoff, J.H., Boyett, J.M., Berger, M.S., Brant, C., Li, H., Yates, A.J., McGuire-Cullen, P., Turski, P., Sutton, L.N., Allen, J.C., Packer, R.J., Finlay, J.L., Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945, *J. Neurosurg.*, 89, 52-59, 1998
- [425] Levin, V.A., Wara, W.M., Davis, R.L., Silver, P., Resser, K.J., Yatsko, K., Nutik, S., Gutin, P.H., Wilson, C.B., Northern California Oncology Group Protocol 6G91: response to treatment with radiation therapy and seven-drug chemotherapy in patients with glioblastoma multiforme, *Cancer Treat. Rep.*, 70, 739-43, 1986
- [426] van Eys, J., Cangir, A., Coody, D., Smith, B., MOPP regimen as primary chemotherapy for brain tumors in infants, *J. Neuro-Oncol.*, 3, 237-43, 1985
- [427] Friedman, H.S., Pluda, J., Quinn, J.A., Ewesuedo, R.B., Long, L., Friedman, A.H., Cokgor, I., Colvin, O.M., Haglund, M.M., Ashley, D.M., Rich, J.N., Sampson, J., Pegg, A.E., Moschel, R.C., McLendon, R.E., Provenzale, J.M., Stewart, E.S., Tourt-Uhlig, S., Garcia-Turner, A.M., Herndon, J.E. 2nd, Bigner, D.D., Dolan, M.E., Phase I trial of carmustine plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma, *J. Clin. Oncol.*, 18, 3522-8, 2000
- [428] Lund, E.L., Spang-Thomsen, M., Skovgaard-Poulsen, H., Kristjansen, P.E.G., Tumor angiogenesis - a new therapeutic target in gliomas, *Acta Neurol. Scand.*, 97, 52-62, 1998
- [429] Lam, P.Y., Breakefield, X.O., Potential of gene therapy for brain tumors, *Hum. Mol. Genet.*, 10, 777-87, 2001
- [430] Brady, L.W., Miyamoto, C., Woo, D.V., Rackover, M., Emrich, J., Bender, H., Dadparvar, S., Stepkowski, Z., Koprowski, H., Black, P., Lazzaro, B., Nair, S., McCormack, T., Nieves, J., Morabito, M., Eshleman, J., Malignant astrocytomas treated with iodine-125 labeled monoclonal antibody-425 against epidermal growth factor receptor: a phase II trial, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 22, 225-30, 1991
- [431] Yoshida, J. Wakabayashi, T. Mizuno, M., Sugita, K. Yoshida, T., Hori, S., Clinical effect of intra-arterial tumor necrosis factor-alpha for malignant glioma, *J. Neurosurg.*, 77, 78-83, 1992
- [432] Tashiro, T., Yoshida, J., Mizuno, M., Sugita, K., Reinforced cytotoxicity of lymphokine-activated killer cells toward glioma cells by transfection with the tumor necrosis factor-alpha gene, *J. Neurosurg.*, 78, 252-6, 1993

- [433] Weller, M., Dekorin-Gentherapie bei Glioblastoma multiforme, [http://www.medizin.uni-tuebingen.de/izkf/pro\\_2.htm](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/izkf/pro_2.htm)
- [434] Hanisch, U.-K., Neuhaus, J., Rowe, W., van Rossum, D., Möller, T., Kettenmann, H., Quirion, R., Neurotoxic consequences of central long-term administration of interleukin-2 in rats, *Neuroscience*, 79, 799-818, 1997
- [435] Ram, Z. Walbridge, S., Heiss, J.D., Culver, K.W., Blaese, R.M., Oldfield, E.H., In vivo transfer of the human interleukin-2 gene: negative tumoricidal results in experimental brain tumors, *J. Neurosurg.*, 80, 535-40, 1994
- [436] Riva, P., Franceschi, G., Riva, N., Casi, M., Santimaria, M., Adamo, M., Role of nuclear medicine in the treatment of malignant gliomas: the locoregional radioimmunotherapy approach, *Eur. J. Nucl. Med.*, 27, 601-9, 2000
- [437] Reardon, D.A., Akabani, G., Edward, Coleman, R., Friedman, A.H., Friedman, H.S., Herndon, J.E. 2nd, Cokgor, I., McLendon, R.E., Pegram, C.N., Provenzale, J.M., Quinn, J.A., Rich, J.N., Regalado, L.V., Sampson, J.H., Shafman, T.D., Wikstrand, C.J., Wong, T.Z., Zhao, X.G., Zalutsky, M.R., Bigner, D.D., Phase II Trial of Murine (131)I-Labeled Antitenascin Monoclonal Antibody 81C6 Administered Into Surgically Created Resection Cavities of Patients With Newly Diagnosed Malignant Gliomas, *J. Clin. Oncol.*, 20, 1389-97, 2002
- [438] Xia, H., Anderson, B., Mao, Q., Davidson, B.L., Recombinant human adenovirus: targeting to the human transferrin receptor improves gene transfer to brain microcapillary endothelium, *J. Virol.*, 74, 11359-66, 2000
- [439] Folkman, J., Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *N. Engl. J. Med.*, 285, 1182-6, 1971
- [440] Auerbach, W., Auerbach, R., Angiogenesis inhibition: a review, *Pharmacol. Ther.*, 63, 265-311, 1994
- [441] Liekens, S., De Clercq, E., Neyts, J., Angiogenesis: regulators and clinical applications, *Biochem. Pharmacol.*, 61, 253-70, 2001
- [442] Takamiya, Y., Brem, H., Ojeifo, J., Mineta, T., Martuza, R.L., AGM-1470 inhibits the growth of human glioblastoma cells in vitro and in vivo, *Neurosurg.*, 34, 869-75, 1994
- [443] Yeh, J.-R., Mohan, R., Crews, C.M., The antiangiogenic agent TNP-470 requires p53 and p21CIP/WAF for endothelial cell growth arrest, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 12782-7, 2000
- [444] Fine, H.A., Figg, W.D., Jaeckle, K., Wen, P.Y., Kyritsis, A.P., Loeffler, J.S., Levin, V.A., Black, P.M., Kaplan, R., Pluda, J.M., Yung, W.K., Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas, *J. Clin. Oncol.*, 18, 708-15, 2000
- [445] Gazit, A., Yaish, P., Gilon, C., Levitzki, A., Tyrosinase I: synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 32, 2344-52, 1989
- [446] Penar, P.L., Khoshyomn, S., Bhushan, A., Tritton, T.R., Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine kinase blocks glioblastoma invasion of the brain, *Neurosurg.*, 40, 141-51, 1997
- [447] Morin, M.J., From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents, *Oncogene*, 19, 6574-83, 2000
- [448] Brem S., Angiogenesis and Cancer Control: From Concept to Therapeutic Trial, *Cancer Control*, 6, 436-58, 1999
- [449] Couldwell, W.T., Hinton, D.R., Surnock, A.A., DeGiorgio, C.M., Weiner, L.P., Apuzzo, M.L., Masri, L., Law, R.E., Weiss, M.H., Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral high-dose tamoxifen, *Clin. Cancer Res.*, 2, 619-22, 1996
- [450] Mastronardi, L., Puzzilli, F., Couldwell, W. T., Farah, J.O. Lunardi, P., Tamoxifen and carboplatin combinational treatment of high-grade gliomas Results of a clinical trial on newly diagnosed patients, *J. Neuro-Oncol.*, 38, 59-68, 1998
- [451] <http://www.angio.org>
- [452] Chakravarti, A., Loeffler, J.S., Dyson, N.J., Insulin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3-kinase signaling, *Cancer Res.*, 62, 200-7, 2002
- [453] Black, K.L., Ciacci, J.D., Ammirati, M., Selch, M.T., Becker, D.P., Clinical trial of *Serratia marcescens* extract and radiation therapy in patients with malignant astrocytoma, *J. Clin. Oncol.*, 11, 1746-50, 1993
- [454] Nagai, M., Arai, T., Clinical effect of interferon in malignant brain tumours, *Neurosurg. Rev.*, 7, 55-64, 1984
- [455] Boiardi, A., Silvani, A., Milanese, I., Munari, L., Broggi, G., Botturi, M., Local immunotherapy ( $\beta$ -Ifn) and systemic chemotherapy in primary glial tumors, *Ital. J. Neurol. Sci.*, 12, 163-8, 1991
- [456] Duff, T.A., Borden, E., Bay, J., Piepmeier, J., Sielaff, K., Phase II trial of interferon- $\beta$  for treatment of recurrent glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 64, 408-13, 1986

- [457] Salazar, A.M., Levy, H.B., Ondra, S., Kende, M., Scherokman, B., Brown, D., Mena, H., Martin, N., Schwab, K., Donovan, D., Dougherty, D., Pulliam, M., Ippolito, M., Graves, M., Brown, H., Ommaya, A., Long-term treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinic-polycytidylic acid stabilized with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study, *Neurosurg.*, 38, 1096-103, 1996
- [458] Ménage, P., Thibault, G., Lebranchu, Y., Jan, M., Bardos, P., Deficiency of CD4+CD45RA+ lymphocytes in patients with glioblastoma multiforme, *Eur. J. Med.*, 1, 362-4, 1992
- [459] Grossman, S.A., Phuphanich, S., Lesser, G., Rozental, J., Grochow, L.B., Fisher, J., Piantadosi, S., Toxicity, efficacy, and pharmacology of suramin in adults with recurrent high-grade gliomas, *J. Clin. Oncol.*, 19, 3260-6, 2001
- [460] Zurawski, G., de Vries, J.E., Interleukin-13, an interleukin-4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells, *Immunol. Today*, 15, 19-26, 1994
- [461] Barth, S., hIL-13-PE38QQR NeoPharm, *Curr. Opinion Invest. Drugs*, 2, 1309-13, 2001
- [462] [http://www.inpharm.com/intelligence/esp\\_news0271101.html](http://www.inpharm.com/intelligence/esp_news0271101.html), Further data on NeoPharm's tumour-targeting agent - 21. Nov. 2001
- [463] Brady, L., Quang, T., Emrich, J., Class, R., A new treatment for high grade gliomas of the, *Progress in Radio-Oncology VII*, Kogelnik, H.D., Lukas, P., Sedlmayer, F. (eds.), Monduzzi Editore, Bologna, brain 635-41, 2002
- [464] Riva, P. Franceschi, G., Arista, A., Frattarelli, M., Riva, N. Cremonini, A.M., Giuliani, G., Casi, M., Local application of radiolabeled monoclonal antibodies in the treatment of high grade malignant gliomas: a six-year clinical experience, *Cancer*, 80, S2733-42, 1997
- [465] Wikstrand, C.J., Hale, L.P., Batra, S.K., Hill, M.L., Humphrey, P.A., Kurpad, S.N., McLendon, R.E., Moscatello, D., Pegram, C.N., Reist, C.J., Traweek, T., Wong, A.J., Zalutsky, M.R., Bigner, D.D., Monoclonal antibodies against EGFRvIII are tumor specific and react with breast and lung carcinomas and malignant gliomas, *Cancer Res.*, 55, 3140-8, 1995
- [466] Wikstrand, C.J., McLendon, R.E., Friedman, A.H., Bigner, D.D., Cell surface localization and density of the tumor-associated variant of the epidermal growth factor receptor, EGFRvIII, *Cancer Res.*, 57, 4130-40, 1997
- [467] Culver, K.W., Ram, Z., Wallbridge, S., Ishii, H., Oldfield, E.H., Blaese, R.M., In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors, *Science*, 256, 1550-2, 1992
- [468] Martuza, R.L., Malick, A., Markert, J.M., Ruffner, K.L., Coen, D.M., Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant, *Science*, 252, 854-6, 1991
- [469] Moolten, F.L., Tumor chemosensitivity conferred by inserted herpes thymidine kinase genes: paradigm for a prospective cancer control strategy, *Cancer Res.*, 46, 5276-81, 1986
- [470] Langgretth, R., Moore, S.D., Not proud of it right now, *The Wallstreet Journal*, Oct., 1999
- [471] Shand, N., Weber, F., Mariani, L., Bernstein, M., Gianella-Borradori, A., Long, Z., Sorensen, A.G., Barbier, N., A phase 1-2 clinical trial of gene therapy for recurrent glioblastoma multiforme by tumor transduction with the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. GLI328 European-Canadian Study Group, *Hum. Gene Ther.*, 10, 2325-35, 1999
- [472] Klatzmann, D., Valery, C.A., Bensimon, G., Marro, B., Boyer, O., Mokhtari, K., Diquet, B., Salzmann, J.L., Philippon, J., A phase I/II study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for recurrent glioblastoma. Study Group on Gene Therapy for Glioblastoma, *Hum. Gene Ther.*, 9, 2595-604, 1998
- [473] Rainov, N.G., A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme, *Hum. Gene Ther.*, 11, 2389-401, 2000
- [474] Bischoff, J.R., Kirn, D.H., Williams, A., Heise, C., Horn, S., Muna, M., Ng, L., Nye, J.A., Sampson-Johannes, A., Fattaey, A., McCormick, F., An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells, *Science*, 274, 373-6, 1996
- [475] Le-Gal-La-Salle, G., Robert, J.J., Berrard, S., Ridoux, V., Stratford-Perricaudet, L.D., Perricaudet, M., Mallet, J., An adenovirus vector for gene transfer into neurons and glia in the brain, *Science*, 259, 988-90, 1993
- [476] <http://www.antisensepharma.com>
- [477] Nieder, C., Nestle, U., A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults, *Strahlenther. Onkol.*, 176, 251-8, 2000
- [478] Chandler, K.L., Prados, M.D., Malec, M., Wilson, C.B., Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme, *Neurosurg.*, 32, 716-20, 1993
- [479] Pollak, L., Gur, R., Walach, N., Reif, R., Tamir, L., Schiffer, J., Clinical determinants of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme, *Tumori*, 83, 613-17, 1997

- [480] Victor, S., Lausberg, G., Das maligne Hirngliom - eine katamnestiche Studie über 100 operierte Patienten, *Zent. bl. Neurochir.*, 52, 59-68, 1991
- [481] Puzilli, F., Ruggeri, A., Mastronardi, L., Di Stefano, D., Lunardi, P., Long-term survival in cerebral glioblastoma. A case report and critical review of the literature, *Tumori*, 84, 69-74, 1998
- [482] Salford, L.G., Brun, A., Nirfalk, S., Ten-year survival among patients with supratentorial astrocytomas grade III and IV, *J. Neurosurg.*, 69, 506-9, 1988
- [483] Masciopinto, J.E., Levin, A.B., Mehta, M.R., Rhode, B.S., Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme, *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 63, 233-40, 1994
- [484] Genc, M., Zorlu, A.F., Atahan, I.L., Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas, *Radiother. Oncol.*, 56, 233-8, 2000
- [485] Coffey, R.J., Lunsford, L.D., Taylor, F.H., Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas, *Neurosurg.*, 22, 465-73, 1988
- [486] Jose, B., Duncan, A., Paris, K., Lindberg, R.D., Spanos, W.J.Jr., Glioblastoma multiforme in adults: results of treatment, *Kentucky Med. Assoc. J.*, 88, 650-2, 1990
- [487] Simpson, J.R., Horton, J., Scott, C., Curran, W.J., Rubin, P., Fischbach, J., Isaacson, S., Rotman, M., Asbell, S.O., Nelson, J.S., Weinstein, A.S., Nelson, D.F., Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 26, 239-44, 1993
- [488] Keles, G.E., Anderson, B., Berger, M.S., The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere, *Surg. Neurol.*, 52, 371-9, 1999
- [489] Wood, J.R., Green, S.B., Shapiro, W.R., The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group, *J. Clin. Oncol.*, 6, 338-43, 1988
- [490] Kreth, F.W., Berlis, A., Spiropoulou, V., Faist, M., Scheremet, R., Rossner, R., Volk, B., Ostertag, C.B., The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults, *Cancer*, 86, 2117-23, 1999
- [491] Palma, L., Trends in surgical management of astrocytomas and other brain gliomas, *Forum Trends Exp. Clin. Med.*, 8, 272-81, 1998
- [492] Guyotat, J., Signorelli, F., Frappaz, D., Madarassy, G., Ricci, A., Bret, P., Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified?, *Oncol. Rep.*, 7, 899-904, 2000
- [493] Kapp, J.P., Microorganisms as antineoplastic agents in CNS tumors, *Arch. Neurol.*, 40, 637-42, 1983
- [494] Goldie, J.H., Coldman, A.J., A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate, *Cancer Treat. Rep.*, 63, 1727-33, 1979
- [495] Norton, L., Simon, R., Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules, *Cancer Treat. Rep.*, 61, 1307-17, 1977
- [496] Yamashita, T., Kuwabara, T., Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning, *Surg. Neurol.*, 20, 464-70, 1983
- [497] Young, B., Oldfield, E.H., Markesbery, W.R., Haack, D., Tibbs, P.A., McCombs, P., Chin, H.W., Maruyama, Y., Meacham, W.F., Reoperation for glioblastoma, *J. Neurosurg.*, 55, 917-21, 1981
- [498] Hurtt, M.R., Moossy, J., Donovan-Peluso, M., Locker, J., Amplification of epidermal growth factor receptor gene in gliomas: histopathology and prognosis, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 51, 84-90, 1992
- [499] Bigner, S.H., Burger, P.C., Wong, A.J., Werner, M.H., Hamilton, S.R., Muhlbaier, L.H., Vogelstein, B., Bigner, D.D., Gene amplification in malignant human gliomas: clinical and histopathologic aspects, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 47, 191-205, 1988
- [500] Newcomb, E.W., Cohen, H., Lee, S.R., Bhalla, S.K., Bloom, J., Hayes, R.L., Miller, D.C., Survival of patients with glioblastoma multiforme is not influenced by altered expression of p16, p53, EGFR, MDM2 or Bcl-2 genes, *Brain Pathol.*, 8, 655-67, 1998
- [501] Korshunov, A., Golanov, A., Sycheva, R., Pronin, I., Prognostic value of tumour associated antigen immunoreactivity and apoptosis in cerebral glioblastomas: an analysis of 168 cases, *J. Clin. Pathol.*, 52, 574-80, 1999
- [502] Torp, S.H., Helseth, E., Dalen, A., Unsgaard, G., Relationships between Ki-67 labelling index, amplification of the epidermal growth factor receptor gene, and prognosis in human glioblastomas, *Acta Neurochir. (Wien)*, 117, 18206, 1992
- [503] Fuller, G.N., Bigner, S.H., Amplified cellular oncogenes in neoplasms of the human central nervous system, *Mutat. Res.*, 276, 299-306, 1992
- [504] Diedrich, U., Soja, S., Behnke, J., Zoll, B., Amplification of the c-erbB oncogene is associated with malignancy in primary tumours of neuroepithelial tissue, *J. Neurol.*, 238, 221-4, 1991

- [505] Burton, E.C., Lamborn, K.R., Forsyth, P., Scott, J., O'Campo, J., Uyehara-Lock, J., Prados, M., Berger, M., Passe, S., Uhm, J., O'Neill, B.P., Jenkins, R.B., Aldape, K.D., Aberrant p53, mdm2, and proliferation differ in glioblastomas from long-term compared with typical survivors (1), *Clin. Cancer Res.*, 8, 180-7, 2002
- [506] Kraus, J.A., Wenghoefer, M., Glesmann, N., Mohr, S., Beck, M., Schmidt, M.C., Schroder, R., Berweiler, U., Roggendorf, W., Diets, S., Dietzmann, K., Heuser, K., Muller, B., Fimmers, R., von Deimling, A., Schlegel, U., TP53 gene mutations, nuclear p53 accumulation, expression of Waf/p21, Bcl-2, and CD95(APO-1/Fas) proteins are not prognostic factors in de novo glioblastoma multiforme, *J. Neuro-Oncol.*, 52, 263-72, 2001
- [507] Kraus, J.A., Glesmann, N., Beck, M., Krex, D., Klockgether, T., Schackert, G., Schlegel, U., Molecular analysis of the PTEN, TP53 and CDKN2A tumor suppressor genes in long-term survivors of glioblastoma multiforme, *J. Neuro-Oncol.*, 48, 89-94, 2000
- [508] Debinski, W., Slagle, B., Gibo, D.M., Powers, S.K., Gillespie, G.Y., Expression of a restrictive receptor for interleukin 13 is associated with glial transformation, *J. Neuro-Oncol.*, 48, 103-11, 2000
- [509] Kraus, J.A., Wenghoefer, M., Schmidt, M.C., von Deimling, A., Berweiler, U., Roggendorf, W., Diets, S., Dietzmann, K., Muller, B., Heuser, K., Reifenberger, G., Schlegel, U., Long-term survival of glioblastoma multiforme: importance of histopathological reevaluation, *J. Neurol.*, 247, 455-60, 2000
- [510] Sutton, M.L., Adult central nervous system, *The Radiotherapy of Malignant Disease*, Pointon, R.C.S. (ed.), Springer-Verlag, London, 207-234, 1991
- [511] Yaes, R.J., Tumor heterogeneity, tumor size, and radioresistance, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 993-1005, 1989
- [512] Rieger, J., Roth, W., Glaser, T., Winter, S., Rieger, L., Dichgans, J., Weller, M., Glioblastoma multiforme: mechanisms of resistance to chemotherapy, *Neurol. Psychiatry Brain Res.*, 7, 37-46, 1999
- [513] Iwadate, Y., Fujimoto, S., Yamaura, A., Differential chemosensitivity in human intracerebral gliomas measured by flow cytometric DNA analysis, *Int. J. Mol. Med.*, 10, 187-92, 2002
- [514] Toth, K., Vaughan, M.M., Peress, N.S., Slocum, H.K., Rustum, Y.M., MDR1 P-glycoprotein is expressed by endothelial cells of newly formed capillaries in human gliomas but is not expressed in the neovasculature of other primary tumors, *Am. J. Pathol.*, 149, 853-8, 1996
- [515] Doolittle, N.D., Miner, M.E., Hall, W.A., Siegal, T., Jerome, E., Osztie, E., McAllister, L.D., Bubalo, J.S., Kraemer, D.F., Fortin, B., Nixon, R., Muldoon, L.L., Neuwelt, E.A., Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjugation with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors, *Cancer*, 88, 637-47, 2000
- [516] =[515]
- [517] Blasberg, R.G., Patlak, C., Fenstermacher, J.D., Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 195, 73-83, 1975
- [518] Sampath, P., Brem, H., Implantable Slow-Release Chemotherapeutic Polymers for the Treatment of Malignant Brain Tumors, *Cancer Control*, 5, 130-7, 1998
- [519] Ratain, M.J., Pharmacology of Cancer Chemotherapy-Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, in *Cancer: Principle & Practice of Oncology*, DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 375-85, 1997
- [520] Fine, H.A., Dear, K.B., Loeffler, J.S., Black, P.M., Canellos, G.P., Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults, *Cancer*, 71, 2585-97, 1993
- [521] S.G. Stolberg, Five questions for Dr. French Anderson - The long horizon of gene therapy, [www.frenchanderson.org/history/horizon.pdf](http://www.frenchanderson.org/history/horizon.pdf)
- [522] Brower, V., Gene therapy's wake-up call- adenoviral vectors not ready for prime time, [www.biospace.com/articles/010300\\_print.cfm](http://www.biospace.com/articles/010300_print.cfm)
- [523] Freeman, S.M., Abboud, C., Whartenby, K., Packman, C., Koeplin, D., Moolten, F., Abraham, G., The "bystander effect": tumor regression when a fraction of the tumor mass is genetically modified, *Cancer Res.*, 53, 5274-83, 1993
- [524] Gromeier, M., Lachmann, S., Rosenfeld, M.R., Gutin, P.H., Wimmer, E., Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97, 6803-8, 2000
- [525] Taghian, A., Ramsay, J., Allalunis-Turner, J., Budach, W., Gioioso, D., Pardo, F., Okunieff, P., Bleehen, N., Urtasun R., Suit, H., Intrinsic radiation sensitivity may not be the major determinant of the poor clinical outcome of glioblastoma multiforme, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 25, 243-9, 1993
- [526] Sneed, P.K., Russo, C., Scharfen, C.O., Prados, M.D., Malec, M.K., Larson, D.A., Lamborn, K.R., Lamb, S.A., Voss, B., Weaver, K.A., Phillips, T.L., Gutin, P.H., Wara, W.M., Edwards, M.S.N., Long-term follow-up after high-activity 125-I brachytherapy for pediatric brain tumors, *Pediatr. Neurosurg.*, 24, 314-22, 1996

- [527] Fertil, B., Malaise, E.P., Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 7, 621-9, 1981
- [528] Malaise, E.P., Fertil, B., Chavaudra, N., Guichard, M., Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological types: comparison of in vitro to in vivo data, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 12, 617-24, 1986
- [529] Bronstein, I.N., Semendjajew, K.A., Taschenbuch der Mathematik, Harri-Deutsch-Verlag, Zürich, 2000
- [530] Munro, T., Gilbert, C., Relation between tumor lethal dose and the radiosensitivity of tumor cells, *Br. J. Radiol.*, 34, 246-51, 1961
- [531] Voth, D., Krauseneck, P. (eds.), *Chemotherapy of gliomas*, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 1985
- [532] Kleinschmidt-Demasters, B.K., Diffuse bone marrow metastases from glioblastoma multiforme: the role of dural invasion, *Hum. Pathol.*, 27, 197-201, 1996
- [533] Davis, F.G., Freels, S., Grutsch, J., Barlas, S., Brem, S., Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology and end results (SEER) data, 1973-1991, *J. Neurosurg.*, 88, 1-10, 1998
- [534] Das, A., Chapman, C.A., Yap, W.M., Histological subtypes of symptomatic central nervous system tumours in Singapore, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 68, 372-4, 2000
- [535] Scholz, M., Kraft, G., Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, X-ray sensitivity and target size, *Radiat. Protect. Dosim.*, 52, 29-33, 1994
- [536] Scholz, M., Modelling heavy ion radiation effects, in *Ion Beams in Tumor Therapy*, Linz, U. (ed.), Chapman & Hall, London, 45-52, 1995
- [537] Blakely, E.A., Ngo, F.Q.H., Curtis, S.B., Tobias, C.A., Heavy-ion radiobiology: cellular studies, *Adv. Radiat. Res.*, 11, 195-389, 1984
- [538] Schulte, R., Early and late responses to ion irradiation, in *Ion Beams in Tumor Therapy*, Linz, U. (ed.), Chapman & Hall, London, 53-62, 1995
- [539] Kraft, G., Kraft-Weyrather, W., Taucher-Scholz, G., Scholz, M., What kind of radiobiology should be done at a hadrontherapy centre? in *Advances in Hadrontherapy*, Amaldi, U., Larsson, B., Lemoigne, Y. (eds.), Elsevier Sci. BV, Amsterdam, 38-54, 1997
- [540] Groß, K.D., Pavlovic, M. (eds.), *Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy*, GSI Darmstadt, 1998
- [541] Kawachi, K., HIMAC - a new start for heavy ions, in *Ion Beams in Tumor Therapy*, Linz, U. (ed.), Chapman & Hall, London, 325-32, 1995
- [542] Karlsson, U., Black, P., Nair, S., Yablon, J.S., Brady, L.W., Radical proposal for the treatment of malignant astrocytoma, *Am. J. Clin. Oncol.*, 14, 75-79, 1991
- [543] Bush, S.E., Smith, A.R., Zink, S., Pion radiotherapy at LAMPF, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 2181-6, 1982
- [544] Elvidge, A.R., Barone, B.M., Long-term postoperative survival in two cases of glioblastoma multiforme, *J. Neurosurg.*, 22, 382-6, 1965
- [545] Salzman M., Surgical decision-making for malignant brain tumors, *Clin. Neurosurg.*, 35, 285-313, 1989
- [546] Imperato, J.P., Paleologos, N.A., Vick, N.A., Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas, *Ann. Neurol.*, 28, 818-22, 1990
- [547] Rutz, H.P., de Tribolet, N., Calmes, J.M., Chapuis, G., Long-term survival of a patient with glioblastoma and Turcot's syndrome, *J. Neurosurg.*, 74, 813-5, 1991
- [548] Yoshida, T., Kawano, N., Oka, H., Fujii, K., Nakazato, Y., Clinical cure of glioblastoma - two case reports, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 40, 224-9, 2000
- [549] Haroun, R.I., Clatterbuck, R.E., Gibbons, M.C., Burger, P.C., Parker, R., Fruehauf, J.P., Brem, H., Extreme drug resistance in primary brain tumors: in vitro analysis of 64 resection specimens, *J. Neuro-Oncol.*, 58, 115-23, 2002

## 10 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Frontalschnitt mit temporalem GBM. Makroskopischer Aspekt .....	9
Abb. 2: Mikroskopisches Bild eines GBM. Übersicht und Detailvergrößerung.....	9
Abb. 3: Genetisches Modell der GBM-Entstehung .....	12
Abb. 4: Schema der Steuerung des Zellzyklus am Kontrollpunkt für den Wechsel von der G1- in die S-Phase.....	19
Abb. 5: Schematische Darstellung des Plasminogenaktivierungssystems und seiner möglichen Rolle bei Tumorwachstum und Metastasierung .....	25
Abb. 6: Kontrastmittelverstärktes Computertomogramm eines GBM .....	28
Abb. 7: Magnetresonanztomographische Aufnahme eines GBM .....	29
Abb. 8: Überlebenskurven von GBM-Patienten nach Operation bzw. zusätzlicher Strahlentherapie .....	34
Abb. 9: Tiefendosisprofil verschiedener Brachytherapie-Isotope .....	43
Abb. 10: Tiefendosisprofile verschiedener Strahlungsarten .....	56
Abb. 11: Tiefendosisprofile von Pi-Mesonen im Vergleich zu anderen Strahlungsarten .....	58
Abb. 12: Unterschied zwischen exponentiellem Wachstum und Tumorwachstum nach der Gompertzkinetik .....	82
Abb. 13: Überlebensraten verschiedener Studien mit GBMs bzw. Oligodendrogliomen mit Nekrose .....	87
Abb. 14: Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorkontrolle als Funktion der Strahlendosis .....	98
Abb. 15: Überlebensraten von GBM-Patienten aus verschiedenen Studien .....	100
Abb. 16: Prinzip der magnetischen Rasterung eines Ionenstrahls .....	103
Abb. 17: Ablaufschemata für die beiden vorgeschlagenen Therapieprotokollalternativen .....	106

## 11 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Klassifikation der Gliome nach WHO .....	5
Tab. 2: Vergleich zwischen WHO- und St. Anne/Mayo-Klassifikationssystem für Astrozytome .....	6
Tab. 3: Genloci, die mit der Entstehung von GBMs in Verbindung gebracht werden .....	14
Tab. 4: Eigenschaften einiger für die Brachytherapie wichtiger Radioisotope .....	41
Tab. 5: Photosensibilisatoren und ihre Wirkung .....	46
Tab. 6: Chemotherapeutika und ihre Wirkung .....	60-62
Tab. 7: Mögliche Angriffsstellen für zellspezifische Antitumoragenzien.....	69
Tab. 8: Modellsubstanzen mit antiangiogener bzw. antiinvasiver Wirkung .....	70
Tab. 9: Immunmodulatoren .....	73

## 12 Anhang

	Seite
Tab. A1: Therapiebedingungen und -ergebnisse nach überwiegend operativer Behandlung...	A1
Tab. A2: Therapiebedingungen und -ergebnisse nach Operation und radiotherapeutischer Standardfraktionierung .....	A2-4
Tab. A3: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Hypo- und Hyperfraktionierung .....	A5
Tab. A4: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit radiochirurgischem Schritt.....	A6
Tab. A5: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit intraoperativer Bestrahlung.....	A7
Tab. A6: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Brachytherapie .....	A8-10
Tab. A7: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Strahlensensibilisatoren .....	A11
Tab. A8: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Hyperthermie ...	A12
Tab. A9: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Neutronen .....	A13
Tab. A10: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Borneutroneneinfangtherapie .....	A14
Tab. A11: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Ionenstrahlen ....	A15
Tab. A12: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Pionen .....	A16
Tab. A13: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie .....	A17-20
Tab. A14: Therapiebedingungen und -ergebnisse für Therapieschemata mit Immun- und Genterapie .....	A21-22
Tab. A15: GBM-Patienten mit einer Lebensdauer von mindestens 2 Jahren nach Diagnosestellung.....	A23-25

Ref. #	Publ. jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter/ Median	Histo/ System	Tumor- lokal.	KPI- präop	KPI- postop	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherap. Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Median (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen	
387	1981	118 71 M 47 F	1974- 1979	20-69	AC III&IV	21 f 31 t 30 p-po 36 sonstige	kA	kA	st-v Reop	RT≤ 4 w nach Op 2F: po 45 Gy, 1.8 Gy/d 5x/d GK	ChT: während RT Bleomycin: 15 mg/d 3x/w  Steroide	kA	Op Op+RT Op+RT+ ChT	5.2 10.8 10.8	kA	kA	kA	kA	kA	kA		
247	1990	177 88M 89F	1975- 1984	kA/ 57	kA	kA	kA	kA	24 st-v 153 B-p	teilw./ 2F: po 46 Gy GK + 8-11 Gy Boost 2 Gy/d, 5x/w	nein	Mortal.:22.5 % (≤1m)	alle Op Op+RT	4 3 9	kA 4 10	kA	kA	kA	kA	Op- Ausmaß, RT	Alter, präop. Neurol	
2	1991	118	1978- 1986	kA	kA	kA	47 ≥80 60 ≥50 11 <50	63 ≥80 34 ≥50 4 <50	Mikro- o. Makrochir. 83 v 35 p	teilw./ kA	teilw. ChT	Mortal.:3.4% (≤1w) 17 % (≤ 1m)	Op Op+RT Op+RT+ChT	2.7 12.8 10.2	kA	kA	kA	kA	kA	kA	genaue Angaben über Op- Techniken	
160	1994	7 5M 2F		53-78/ 62	Burger	5 li, 2 re 3f 1p 3t	kA	kA	7 v 4 Reop (1- 2x)	nein	IT: 3/7	kA	alle	8	3/7	2/7	0	kA	kA	kA		
241	1995	51 24M 27F	1980- 1990	kA	Kernohan IV	kA	kA	kA	34 v 15 p	nein	kA	kA	pOp vOp	2.6 5.9	kA	kA	kA	kA	Alter, KPS, Reop.	kA		
44	1996	138 80M 58F	1966- 1986	21-87/ 59	Kernohan IV	36 % f 31 % p 29 % t 4 % o	kA	kA	73 v 62 p 3 B	60/138/ ca. 50 Gy	ChT: 11/138	kA	alle pOP vOp pOp+RT vOp+RT	7 3 4 10 12	20	3	kA	0	Alter, RT	kA		

1 Resektionsausmaß v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie

Tab. A1: Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten nach überwiegend operativer Behandlung.

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./größe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapiegruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
1	1962	425 257 M 168 F	1943-1955	kA (2 ≤10 6 ≤20 9 ≤30 38 ≤ 40 100 ≤50 175 ≤60 90 ≤70 5 ≤80)	Kernohan 377 GBM, 42 "GBM- artige AC", 6 "sek. GBMs"	133 f 41 p 136 t 47 fp 30 tp 23 po 12 Call 3 "tief"/ kA	kA	kA	177 p-st 248 B	33-35 in 2 Zyklen über 3 m 40 Gy kontinuierlich, 25 Gy (nur f. tief) 50-55 Gy (nur f. frontal) meist lokal, selten GK 1-2 Gy/d	nein	kA	Op Op+RT B B+RT	2 8 < 2 6	1 32 0 16	10	10	6	RT	Alter Geschl. Lokal.: re/li f/o	prä-CT- Zeitalter, Histo- kriterien unklar
242	1977	225 143 M 82 F	kA	kA	191 GBM & maligne Gliome 18 maligne AC 16 Sonst.	123 re, 102 li 72 f 59 p 74 t 15 o 2 thal 3 KH	kA	kA	213 p-v 12 B	kA	teilw. ChT: BCNU	kA	alle Op Op+RT	6.0 3.2 8.3	kA	kA	kA	kA	Alter Hypovas- kularität Neuro: Krampf- anfälle Op	Geschl. Histo Invasivität Lokal Nekrose, Neuro: Kopf- schmerzen, Pers. änderung, Motorik, Sprache, Sensorik, Zeit: Sympt. bis Op	prä-CT- Zeitalter, Histo- kriterien unklar,
239	1979	621	kA	kA	Kernohan 86% GBM, 10% AC III, ACIV, Sponglo- blastoma multif. gemischte Typen	kA	kA	kA	kA	2F: po 1-62 Gy GK 1.7-2 Gy/d, 5x/w	Steroide  teilw. ChT: Mithramycin o. BCNU o. BCNU+ MeCCNU, 8w-Zyklen		Op Op+RT≤45 Gy Op+RT≤50 Gy Op+RT≤55 Gy Op+RT≤60 Gy	4.1 3.1 6.4 8.3 9.7	kA	kA	kA	kA	Dosis	Alter Histo KPI	
246	1989	113	10/73- 11/86	kA	Kernohan AC IV (teilw. nur radiol. Diagnose)	kA	kA	kA	teilw.: 90 ca. 14 d nach Diagnose 67 ≥ 75 % 23 B	Beginn: 18±7 d nach Op bzw. 29±24 d nach Diagn. < 1980: 36 42 MeV X+ Elektronen (1:1) ≥ 1980: 77 2F: po 2 Gy/d 5x/w	nein	kA	Op+RT B+RT	12.5 5.7	50 15	13 0	5 0	0	Alter≤ 57 Dosis≥50 Gy Histo Operabil.	Lokal.:BG, Ventrikel, CC Op Strahlen- feldgröße	Prognost. Bewertung der Einfluss- größen für alle Histo- klassen bzw. Therapie- schemata (L o.GK+B) gemeinsam

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie, Reop: Nachoperation

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A2: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Operation und radiotherapeutischer Standardfraktionierung

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./ gröÙe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika-tionen	Therapie-gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer-kungen
--------	------------	-----------	----------------	------------------------	---------------	---------------------	------------------	---------------	--------------------------------------	---------------------------	------------------------	-----------------	------------------	---------------	----------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------------------	--------------

486	1990	51 24 M 27 F	1973-1980	62 (7<40 7<50 22<60 9<70 6>70)	GBM	12 f 18 p 17 t 2 o 2 unbek.	kA	kA	14 v 24 p 13 B	60Co o. Linac 4 MV 44-66 Gy 3<50 Gy 43<60 Gy 5<70 Gy GK + Boost	Steroide	kA	alle v p B	8.5 12 8 6.5	38	10	kA	kA	Alter KPI Nekrose	kA	Einteilung nur nach Op nicht nach RT
5	1990	135	7/62-4/88	2-76	WHO: GBM	supra (S) 46 f 29 p 30 t 11 o 19 "tief"	kA	kA	50 st-v 85 B-p	60Co (vor 11/80) 10 MV Rö-Linac (nach 11/80) 45-72 Gy KM+ ≤ 2cm (vor 1972) GK ± Boost (1978-80) KM+ > 2 cm (1973-77 u. nach 1980) 1979-82: 4Gy/d, 1x/w+1Gy/d, 4x/w ab 1987: 2x1.5 Gy/d, 5x/w o. 1.8 Gy/d, 5x/w	5 BudR (500 mg/m2/d, ia) + MTX (2-3mg/d); 5 Misonidazol (2.5mg/m2); 36 ACNU (80- 100 mg/m2, ia, alle 3 m); 14CCNU (po), MeCCNU (po), Vincristin (iv), 5FU (po)	kA	Op+RT≤57 Gy Op+RT≤63 Gy Op+RT≤71 Gy	10 13 16	kA	kA	kA	kA	Dosis ≤57 o. ≥ 63 Gy Histo Op	Alter Geschl. Lokal.: f, p, t, o Strahlen- feldgröße	nur Pat. mit vollst. RT, viele Variationen ohne Aus- wirkung auf ÜR
480	1991	100 50 M 50 F	kA	58 (12-82)	WHO 41 GBM 8 RZ-GB 12 AC-IV 37 AC-III 1 AODG 1 sarkom. GB	55 re 40 li 5 bilat. 30 f 12 p 22 t 15 tp 21 po, 23 HS	kA	kA	35 v 64 st 1 B 41 L, 33 Reop (1-3)	teilw.: 70 60Co 2 Serien à 30Gy	kA	1MM: 9 %	alle Op Op+RT vOp±RT pOp±RT nur GBM	10.9 1.0 15.0 18.2 6.6 13.3	32	12	5	3	Alter <30 Lokal: t, o Neuro: präop. Op	Geschl.	Histounter- schiede u. Reop nicht berück- sichtigt
201	1993	115	1/86-3/91	I: 55 II: 57	Burger GBM	supra 27 f 16 p 52 t 6 o 7 CC 7 BG	I: 70 II: 60	I: Mikro- Op 49 v 6 st 2p II: 58 B	RT-Beginn in ≤ 3w p. Op 50-60 Gy GK+Boost 1.7-2 Gy/d	nein	nach Op: 10.5 % transient (Blutung, Infarkt, Pneumonie, Infektion)	Op+RT B+RT	9.5 7.3	kA	0	kA	kA	Alter ≤60 KPI ≥70	Lokal: re/li, Lappen/ Mitte Neuro: präop. Op Tumorø,	genaue Angaben zu Op u. B, S-Bias operabel/ inoperabel	
55	1993	645	1974-1989	12% <40J 51% <60J 37% ≤60J (S: < 75)	GBM	43% f 25% p 28% t 3% o 38% <5cm 56% ≤10cm 6% >10cm	55% ≥80, 45% <80	kA	19% v 64% p 17% B	60-82 Gy Dosiseskalation GK o. GK+ Boost	teilw. ChT BCNU o. MeCCNU + DTIC	kA	vOp+RT±ChT pOp+RT±ChT B+RT±ChT vOp+RT±ChT <40, KPI≥80, f	11.3 10.4 6.6 17	kA	kA	kA	kA	Alter <40 KPI Lokal.: f Op	kA	Histo. fragl.

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie, Reop: Nachoperation

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A2 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Operation und radiotherapeutischer Standardfraktionierung

Ref. #	Publ. jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt.- ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
--------	------------	-----------	------------------	------------------------	---------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------------------------	----------------------------	------------------------	------------------	-------------------	---------------	----------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------------------	---------------

203	1993	116 72 M 44 F	1/81- 12/90	42 (2-76)	WHO/ Zürich 71 GBM 45 AA	supra 52 re, 51 li, 13 bilat. 103 oberfl., 13 tief (inkl. BG, Thal)  33 ≤15 ml 66 ≤30 ml 17 >30 ml	4 ≤40 31 ≤70 81 ≥80  3 ≤40 32 ≤70 78 ≥80	4 ≤40 24 ≤70 73 ≥80	36 v 40 st 40 B-p 17 Reop	teilw.: 88 (keine RT: 8 pers. Gründe 14 med. Gründe 6 tot) 50 Gy GK 2 Gy/d 5x/w	kA	Op-Mortal: 5.2%	nur GBM	10	40	9	1	0	Alter <20 Histo KPI >40 Neuro: Symptome >16 w Op RT	Geschl. Neuro: motorisch, sensorisch, Anfälle, Lokal.: oberfl./tief, re/li, Mittellinie	Gliederung nach Alter, Op, RT u. LTS ohne histol. Trennung, ÜR beinhaltet Reop!
241	1995	151 87 M 64 F	1980- 1990	57.5 (MW)	Kernohan GBM	supra	kA	kA	111 v 40 p 33 Reop	teilw.: 97 Elektronen, Linac 10 < 50 Gy 87> 50 Gy 1.7-2 Gy/d 5x/w	teilw. ChT: 41 BCNU (80 mg/m2/d) o. CCNU (200 mg) + Vincristin (1.5 mg/m2),  12 nach Rezidiv: PDT o. IORT	1MM: 2%	alle pOp+RT vOp+RT	11.6 8.5 15.1					Alter ChT KPI ≥60 Op RT	Lokal: Lappen/ Mitte Neuro: Anfälle	Reop nicht ausge- wiesen, z.T Gruppen von nur 4 Pat.
4	1999	124 70 M 54 F	1990- 1995	58 20-77	WHO GBM 9 nur radiol. Diagnose	34.5 ml 0.4-216 ml	kA	kA	Op: 8 (1- 258) d nach Diagnose	Bestrahlungsplan individuell  27 % 50-60 Gy 55% 40-50 Gy 11% 30-40 Gy 7 % <30 Gy (gesundh.) KM+2-3 cm => 30-45 Gy Boost: 0-15 Gy Mediane Behandlungs- dauer: 45d (≤110 d)	kA	irrev. Alopezie bei 60 Gy	alle	12	50	28	18.5	kA	Alter ≤60	Dosis > 45 Gy Op Tumorvol.	Variation vieler Parameter

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie, Reop: Nachoperation

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A2 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Operation und radiotherapeutischer Standardfraktionierung

Ref. #	Publ. jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./größe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapie-gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
267	1989	557	5/78-12/80	17.4% 15-44 21.4% ≤54 36.8% ≤64 24.4% ≥65	480 GBM 77 AA	kA	17.5% ≥90 42.9% ≥ 80 32.8% ≥50 6.8% ≤40 (S)	kA	p-v	MV Linac 2F: po Standard: 60 Gy GK 1.7-2 Gy/d, 5x/w Hyperfx: 66 Gy GK 2x 1.1 Gy/d, 5x/w	ChT: nach RT BCNU 80 mg/m <sup>2</sup> /d iv alle 8 w	18 % periphere Neuropathie 14 % Leukopenie 11 % Allergie 9 % Thrombo- penie, 6 % GIT	Op+StandRT+B CNU Op+HyperfxRT +BCNU	9.9 10.4	39 41	10 16	kA	6 7	Alter KPI Histo RT	kA	
259	1989	50 30 M 20 F	4/69- 3/77 u. 4/77- 12/84	kA	GBM	20 f 17 t 13 po	kA	kA	25 p 25 st Reop	Linac-Rö Standard: GK + Boost: KM+1 cm 2 Gy/d, 5x/w Hypofx: 5Gy/d, 2x/w 100 TDF	kA	kA	Op+ Stand.RT Op+ Hypofx	kA	65 63	8 36	4 17	0 4	kA	kA	Dosis- berechnung nach TDF- Schema!
254	1993	44	4/84- 12/89	kA	WHO/ Zülich GBM	kA	kA	kA (keine Reop.)	2-4 w nach Op 60Co 2F:po Bezug: zentrale Feldachse GK+Boost: KM+3cm Standard: 60Gy 25xGK+5x Boost 2Gy/d, 5x/w Hypofx: 50 Gy 10x GK+5xBoost GK: i2 Serien à 4Gy/d 5x/w mit 1m Pause Boost: 5x2Gy/d	12-24 mg/d Dexamethason, Antikonvulsiva: Phenytoin o. Phenobarbital	alle Alopezie nur Hypofx: 1 Nekrose n. 15m	Op+ Stand.-RT Op+Hypofx-RT	11 17	kA	10 23	kA	0 0	kA	kA	prospektive Studie!	
266	1994	18	1/88- 12/90	46.5 23-71	Burger &Vogel GBM	kA	≥70 (S)	kA	B-v 2 Reop	66-72 Gy 15x (KM + 2-3 cm) => 45 Gy 7-9x Boost: KM+1 cm => 21- 27 Gy 2x 1.5 Gy/d	IuDR: 1000 mg/m <sup>2</sup> /d 2x14d kont. iv mit 2w-Intervall	kA	alle (Hyperfx)	15	kA	33	5.5	0	Histo	Op Alter<45	prospektive Studie! strenge Selektion
263	2001	64	1982- 1995	3-88	kA	kA	kA	kA	B-v	10 MV Linac Rö, 2F: po 34 Standard: 22-81 Gy 2Gy/d, 5x/w Dauer: 22-106 d 30 UFX: 25-99 Gy 5Gy/d, 1x/w +1Gy/d, 4x/w Dauer: 19-105 d GK o. GK + Boost o. KM + 2 cm	teilw. ChT: ACNU (1mg/kg) 1x/w	kA	Op+Stand.RT bzw. Op+UFX	11.7	46	21	kA	7	Alter Op Histo Strahlen- feldgröße	Geschl. Fraktio- nierung	große Variation der Behand- lungspara- meter

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, p: partiell, B: Biopsie, Reop: Nachoperation  
2 ChT: Chemotherapie  
TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung

Tab. A3: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Hypo- und Hyperfraktionierung.

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaÙ¹	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges²	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
270	1992	37 20 M 17 F	5/88- 5/91	50 14-84	WHO 23 GBM 14 AA	15 f 3 p 4 t 2 o 12 thal, cc, 1 infra Ø ≤ 4 cm (S) 1.2-72 ml  kein HS, Chiasma, Ventrikel (S)	≥70 (S)	kA	20 p-v 17 B 7 Reop	≤ 2 w n. Op 4 MV Linac KM + 3-4 cm 60 Gy 1.8 Gy/d, 5x/w  RS: ≤ 4 W n. RT 6 MV Linac KM+0.2-0.4 cm, 10-20 Gy 1-3 Isozentren	Steroide	progressives Ödem: 2 letal Nekrose: 1 letal	nur GBM	26	90	60	kA	kA	kA	kA	prospektive Studie! strenge Selektion
271	1994	31 22 M 9 F	1/89- 12/92	57 20-78	GBM	supra > 1 cm von N. opticus (S)  Ø ≤ 4 cm (S) 17.4 ml 2.3-59.7 ml	70 20-90	kA	12 B 17 st 2 v teilw. Mikro-Op	6 MV X Linac RS: nichtkoplanare Bögen  3D-Behandlungs- planung: 2-7 Isozentren  54 + 15-30 Gy KM+ 2-3 cm 1.8-2 Gy/d (Ø RT: 1 Pat pers. Gründe 1 Pat wg. vorbestrahtem kontralat AA)	Dexamethason: 0-16 mg/d  ChT: 3	Nekrose: 13 %	alle	9.6	38	28	kA	kA	Op Alter Steroid- bedarf	Geschl. KPI Lok.: f Tumorvol.	strenge Selektion
264	1998	35	1986- 1997?	54.5 28-80	Kernohan GBM o. WHO AC IV	Ø ≤ 5cm (S)	kA	≥70 (S)	kA	GroÙfeld: Linac 6 MV Boost: Linac15 MV: 9 isozentr. Bögen o. 14 isotrope Stehfelder, Lamellen- kollimator 54+15 Gy KM+2 cm, Boost: KM+0.5 cm 2x 1.8 Gy/d Intervall ≥ 6h Boost: 1x 8-30 Gy	20 mg Dexamethason prä- u. posttherapeut.	akut: keine spät: Alopezie	alle	10.1	35	6	3	kA	kA	Boostvol.	strenge Selektion

1 ResektionsausmaÙ: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie, Reop:

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A4: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit radiochirurgischem Schritt.

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen	
274	1989	30	1982-1987	55 11-75	Kernohan ACIII/IV	kA	kA	kA	B-st inoperabel (S)	IORT: <sup>60</sup> Co 20 Gy/ 5-20 min  RT: 2 w nach IORT <sup>60</sup> Co 60 Gy 2 Gy/d, 4x/w GK: 40 Gy Boost: KM+1 cm 20 Gy	Steroide	1 Dura-Riss, 1 subdurales Hämatom	alle	7	42	kA	kA	kA	kA	kA	kA	ungünstige Selektion aber: keine Trennung nach ACIII u. ACIV
275	1994	101	6/77-6/90	kA	GBM	kA	kA	kA	52 B-st 49 v 23 Reop	IORT: 8-20 MeV Elektronen 10-25 Gy  RT: KM+ 2cm 30-80 Gy 2Gy/d, 5x/w	kA	(sub)akut: keine	pOp+RT vOp+RT vOP+IORT+RT	9.7 22.5 27.3	43 79 97	11 47 61	8 37 33	kA 7	kA	kA	teilweise Rezidiv- patienten! selektive Gruppe: nur ca. 25% geeignet f. IORT	
277	1995	23 13 M 10 F	5/92-11/93	55 36-71	WHO 8 GBM 9 AC GIII 2 ODG GIII 1 Misch- gliom GIII 1 Epen- dymom 2 Mela- nommetas	8 li 12 re 3 bds. 5 f 4 fp 10 pt 4 po	70 20-100	kA	kA	IORT: 7-18 MeV Elektronen 20-25 Gy KM+1 cm f. 5 Pat. einzige Therapie  RT: <sup>60</sup> Co o. 10 MV Rö-Linac 40-60 Gy, 1.8 Gy/d, 5x/w 6 Rezidivpat. mit 50-60 Gy vorbehandelt	kA	3 Wund- infektionen (2 mit Hydro- cephalus) 2 Blutungen, 2 Hirnödeme	alle nur GBM GBM < 5 cm, supra, KPI ≥ 60	11* (ca.15)	56 75	kA	kA	kA	(Alter)	(Histo)	ungünstige Selektion kleine, heterogene Gruppe, teilw. Rezidiv	
278	1997	30 22 M 8 F	1/92-4/96	22-85 > 20 (S)	GBM	supra 12 f 10 t 3 p 2 o 3 BG/CC	≥40 (S)	kA	14 v 6 st 7 p 3 B	IORT: teilw. 10-15 Gy Elektronen (nur bei oberfl. Tumoren) RT: KM+3-4 cm 50-60 Gy, 2 Gy/d	ChT: ≤ 2 w nach Op cis-Pt 4-6 mg/m <sup>2</sup> , iv, tägl. vor RT	Übelkeit u. Anorexie: 70 % Leuko- u. Thrombo- penie: ca. 30 % Nephro-, Neurotox: keine	alle Op+cis-Pt/RT Op/IORT+cis- Pt/RT	15 15 22	70 61 89	32 35 33	kA	kA	kA	kA	IORT- Gruppe prognos- tisch günstige Voraus- setzungen	
276	2002	32 22 M 10 F	1987-1997	59 24-72	21 GBM 11 AA	supra 12 f 4 p 13 t 3 o	kA	kA	kA	IORT: 4-15 MeV Elektronen 12-15 Gy  RT: ca. 2 (1.5-7) w nach IORT 10 MV Rö-Linac KM+2cm 17-72 Gy	kA	kA	nur GBM: Op+RT Op+IORT+RT	14.6 13.3	70 63	18 26	kA	6 0			matched pairs	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
S: Selektion, ÜR: Überlebensrate  
Tumorkalisation: f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital  
\* mediane rezidivfreie Überlebenszeit

Tab. A5: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit intraoperativer Bestrahlung (IORT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./ gröÙe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt.-ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika-tionen	Therapie-gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer-kungen	
282	1990	35 19 M 16 F	2/87- 6/90	50 5-70	Burger & Vogel GBM	supra unifokal (S)	kA	80 70-90	33 p-v 2 B 40 % Reop	RT: ≤ 2 w nach Op LINAC: 6 o.15MV multiple F  BT: <sup>125</sup> I 2 w nach RT 20-50 mCi, 50 (38-55) Gy, 0.4 (0.3-0.6) Gy/h Stereo: Brown- Robert-Wells Vol.: 25 (3-75) ml Ref.vol: KM+0.5cm 3-11 Katheter	14 Etanidazol (während BT)	Infektion: 4 Hirn- abszess: 1 Blutung: 1	alle	27	87	57	kA	kA	kA	kA	kA	7/42 Pat. nicht aus- gewertet!
294	1990	38	1/85- 6/88	kA	20 GBM 12AA 6?	tp Thal BG	kA	kA	inoperabel	RT: teilw. 2-3 w nach BT: 60Co o. Linac  BT: <sup>192</sup> Ir fraktioniertes Afterloading 2x2Gy/d =>30Gy	kA	kA	alle BT+RT Sonstiges+BT	8.8 11.2 7.9	kA	kA	kA	kA	kA	kA	ungünsti- ges Kollektiv!	
284	1991	67 39 M 28 F	1/82- 1/90	51 20-74	GBM	unifokal unilateral	≥70 (S)	48≥90 19 70-80	15 v 47 p-st 5 B 15 Reop	RT: 60 Gy 1.8-2 Gy/d GK o. "fokal"  BT: teilw. <sup>125</sup> I ≤ 3 w nach RT 50-60 Gy 0.4-0.6 Gy/h Stereo: Brown- Robert-Wells	HU: 300 mg/m2 alle 2d während RT Steroide, Antikonvulsiva  ChT: 2 w nach BT-Ende: PCV: ≤ 6 Zyklen CCNU (110 mg/m2, Procarbazin (60 mg/m2) Vincristin (1.4mg/m2)	"keine wesent- lichen"	alle Op+RT+BT BT ohne Reop BT mit Reop.	15.4 20.2 17.7 24.8	kA	26	9	kA	kA	kA	hoch- selektive Gruppe, gute Ergebnisse auch ohne Reop.	

<sup>1</sup> Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie, Reop:

ChT: Chemotherapie, HT: Hyperthermie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A6: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Brachytherapie (BT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./ gröÙe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt.-ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapiegruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
--------	------------	-----------	----------------	------------------------	---------------	---------------------	------------------	---------------	--------------------------------------	---------------------------	------------------------	----------------	-----------------	---------------	----------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------------------	-------------

287	1992	20	12/86-1/91	32-73	GBM	37 ml (5-100) unifokal (S) nicht Sprachzentrum, Mittellinie (S)	78 50-100	kA	17 p-v 3 B Reop (1-2)	RT: teilw., nach BT, 60 Gy BT: <sup>125</sup> I Stereo: Brown-Robert-Wells 6 (2-18) Katheter, 11 (4-26) Quellen 0.4 (0.2-0.5) Gy/h, 60 Gy Vol: 67 (11-184) ml	Steroide ChT: teilw. nach BT Carmustin iv (200mg/m2)	kA	alle	22	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	
265	1993	28 15 M 13 F	11/89-10/92	42 19-74: 12 <40 8 <60 8 ≥60	18 GBM 9 AA 1 AODG	6-105 ml (S) 13 ≤25 9 ≤50 4 ≤75 2 >76	≥ 70 (S) 90 80-100		4 v 20 st (>90%) 4 B-p 4 Reop	RT: nach BT BT: <sup>125</sup> I Stereo: Brown-Robert-Wells-Rahmen 60 Gy/6d Ref.vol: KM+0.5cm	ChT: cis-Pt während BT	3 tot Nekrose: 7 Embolie: 6	alle nur GBM	15 13	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	hoch-selektive Gruppe kurze Beobachtungszeit
244	1994	25 14 M 11 F	1/82-1/90	48 20-70	GBM	supra 5 f 7 p 4 t 1 o 1 fp 3 tp 4 po	≥70 (S)	kA	72 % Reop (1-3)	RT: 60 Gy, 1.8-2 Gy/d, 5x/w GK+Boost o. KM+2-3 cm BT: <sup>125</sup> I 2 w nach RT 52.3 (42-66) Gy 0.4 (0.3-0.6) Gy/h Stereo: Brown-Robert-Wells Vol: 20.9 (3.6-84.4) ml	HU: 300 mg/m2/ 6h alle 2d während RT Steroide, Antikonvulsiva ChT: 2 w nach BT PCV: ≤ 6 Zyklen CCNU (110 mg/m2) Procarbazin (60 mg/m2) Vincristin (1.4mg/m2)	Nekrose: 3	alle	22.5	92	44	20	12	kA	Boostvol.	hoch-selektive Gruppe, 7/34 Pat. nicht ausgewertet!	
293	1994	62 38 M 24 F	5/82-11/90	21-79	45 GBM 17 AA	ø ≤ 5cm (S) kein HS, Fossa post. (S)	≥ 70 (S)	70-90	kA	RT: 40-60Gy, 1.8-2 Gy/d, 5x/w KM+3-4cm BT: <sup>192</sup> Ir o. <sup>125</sup> I 2-4 w nach RT 1-15 Katheter 0.4-0.6 Gy/h 24-60 Gy Vol: 14-132	teilw. HT teilw. ChT	Enzephalopathie: 2 Infektion: 1 Abszess: 1 letale Blutung: 1	Op+RT+BT Op+RT+BT/HT	13.3 23.5	53 80	18 48	12 36	12 13	Alter Histo KPI ≥ 80 HT	Geschl. Tumorvol.	keine Trennung nach Histo	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie, Reop:

ChT: Chemotherapie, HT: Hyperthermie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A6 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Brachytherapie (BT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./ gröÙe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt.-ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapie-gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
--------	------------	-----------	----------------	------------------------	---------------	---------------------	------------------	---------------	--------------------------------------	---------------------------	------------------------	----------------	------------------	---------------	----------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------------------	-------------

283	1995	159 61 M 98 F	2/81- 12/92	52 18-73 < 30: 9 30-39.9: 19 40-49.9: 45 50-59.9: 76 ≥ 60: 40	GBM	36 f 53 p 36 t 7 o 11 po 9 fp 6 tp 1 ft ø < 6cm (S)	≥ 70 (S)	70-100 83% ≥90	43 v 105 p 11 B (stereo o. cranio) 81 Reop	RT: 4-18 MV Rø 2 F: po o. Keil, 3 F 60 Gy 1.8-2 Gy/d, 5x/w KM+2-3 o. GK ± Boost  BT: <sup>125</sup> I ≤ 3 w nach RT Stereo: Brown- Robert-Wells 35.7-66.5 Gy / 55.0 Gy 0.3-0.7 / 0.43 Gy/h => 4-6 d Vol: KM  Gesamtdosis: 95-141 Gy	Steroide teilw. HU: alle 48h: 300 mg/m2/6h  ChT: ≤ 2 w nach BT 89 PCV 13 unklar	schweres Ödem, Abszess Meningitis, Blutung, Hemiparese je ca. 1-2	alle < 30 J < 40 J < 50 J < 60 J ≥ 60 J	9.3 (>36)	85 100	36 78	20 78	26 37	5 26	7 18	kA	Alter < 30J ChT: PCV	Geschl. Dosis: RT, BT, GK RT+BT, BT- Dosisrate, BT-Vol., Implan- tations- dauer KPI Op Tumorlok.	hoch- selektive Gruppe Therapiemo- dallitäten über 10J verändert
289	1995	48	12/86- 5/90	kA	40 GBM 8 AA	kA	kA	kA	27 Reop	BT: <sup>125</sup> I Stereo: Brown- Robert-Wells 6 (2-18) Katheter, 11 (4-26) Quellen 216 (79-495)mCi, 0.4 Gy/h, 60 (53.2-70.3) Gy Vol: 62.3 (13- 175) ml  RT: 20 mit prim Tumor: 6 w nach BT 60 Gy 2 Gy/d, 5x/w	ChT: teilw.	kA	BT - Reop BT + Reop BT: ideal BT: adäquat BT: inadäquat	9.8 17.1 15.9 17.4 14.8	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	keine Trennung nach Histo., teilw. Rezidive, Selektions- kriterien im Verlauf geändert		
301	1999	75 41 M 34 F	7/91- 12/97	52 4-79	53 GBM 22 AA	kA	90 50-100	kA	59 p-v 15 B 1 7s	RT: Linac ≥ 4MV 2 po 50-54 Gy 1.8-2 Gy/d KM+2-3cm  BT: <sup>125</sup> I permanent: 0.05 Gy/h initial Zieldosis: 104 Gy	kA	kA	nur GBM	17	kA	kA	kA	18	kA	kA	Stratif- zierung d. Pat. kollektivs!			

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie, Reop:

ChT: Chemotherapie, HT: Hyperthermie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A6 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Brachytherapie (BT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÖe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
314	1979	61	kA	kA	Kernohan GBM	supra (S)	kA	kA	kA	50 Gy, GK 1.7-1.9Gy/d Boost: 10 Gy 2 Gy/d	HU: während RT 275 mg/m2 4x/d jeden 2. Tag ChT: 2 w n. RT BCNU (80 mg/m2) alle 8 w	HU: 2 gastro- intestinale Intoleranz temporäre Myelosupp.	Op+RT+ ChT Op+RT/HU+Ch T	11.5 13.1	kA	kA	kA	kA	HU	kA	randomi- sierte Studie Prä-CT- Zeitalter kurze Beobach- tungszeit
267	1989	557	5/78- 12/80	17.4% 15-44 21.4% ≤54 36.8% ≤64 24.4% ≥65	480 GBM 77 AA	kA	17.5% ≥90 42.9% ≥80 32.8% ≥50 6.8% ≤40	kA	p-v	MV Linac 2F: po 60 Gy GK 1.7-2 Gy/d, 5x/w	während RT Misonidazol 1.5 g/d, 2x/w ChT: nach RT BCNU 80 mg/m2/d iv alle 8 w	18 % periphere Neuropathie 14 % Leukopenie 11 % Allergie 9 % Thrombo- penie, 6 % GIT	Op+RT+Miso+B CNU Op+RT+ BCNU	9.2 9.9	37 39	9 10	kA	4 6 9	Alter KPI Histo RT Nitroso- harnstoff	kA	alle Pat. in Auswer- tung einbe- zogen, auch wenn Therapie nicht beendet
317	1990	15 12 M 3 F	3/87- 8/89	45 16-72	GBM	kA	kA	kA	7 v 6 p 2 B	≤ 2 w nach Op MV Linac 45 Gy GK + 20 Gy Boost: KM+ 3cm	während RT: Fluosol 8 ml/kg 5-7x 100 % O2 f. 45 min vor Bestrahlung Dexamethason 4mg/d ≥ 7 w ChT: teilw. BCNU	Leuko-/ Thrombo- penie: 1 transient Ödem: 1 persistent	alle	15	53	kA	kA	kA	kA	kA	Daten für jeden Pat. einzeln aufgeführt! kurzer Beobach- tungszeit- raum, primär Toxizitäts- studie
266	1994	18	1/88- 12/90	46.5 23-71	Burger & Vogel GBM	kA	≥70 (S)	kA	B-v 2 Reop	66-72 Gy 15x (KM + 2-3 cm) => 45 Gy 7-9x Boost: KM+1 cm => 21- 27 Gy 2x 1.5 Gy/d	während RT: IUdR 1000 mg/m2/d 2x14d kont. iv mit 2w-Intervall	milde Mukositis u. Thrombopen ie (dosisabh.) Grad4: keine	alle	15	kA	33	5.5	0	Histo	Op Alter<45	prospektive Studie! strenge Selektion

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, p: partiell, B: Biopsie

2 ChT: Chemotherapie

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A7: Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Beispiele für Therapieschemata mit Strahlensensibilisatoren.

Ref. #	Publ. jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
293	1994	62 38 M 24 F	5/82- 11/90	21-79	45 GBM 17 AA	ø ≤ 5cm (S) kein HS, Fossa post. (S)	≥ 70 (S)	70-90	kA	RT: 40-60Gy, 1.8-2 Gy/d, 5x/w KM+3-4cm  BT: <sup>192</sup> Ir o. <sup>125</sup> I 2-4 w nach RT 1-15 Katheter 0.4-0.6 Gy/h 24-60 Gy Vol: 14-132	HT: teilw. ChT: teilw.	letale Blutung: 1 Enzepha- lopathie: 2 Infektion: 1 Abszess: 1	Op+RT+BT Op+RT+BT/HT	13.3 23.5	53 80	18 48	12 36	12 13	Alter Histo KPI ≥ 80 HT	Geschl. Tumorvol.	keine Trennung nach Histo! Gruppen mit ungleichem AA-Anteil
334	1992	28 16 M 12 F	3/88- 10/90	44 32-79 ≥ 21 (S)	19 GBM (15P, 4R) 9 AA (7P, 2R) nur GBM: 10 li, 9 re 3 f 3 p 1 t 1 o 1 fp 1 ft 4 tp 4 po 1otp	unifokal (S) V ≤ 100ml (S) kein HS, Fossa post. (S) V = 56 (10- 132) ml	≥ 50 (S)		p-v? 14 Reop (1-2)	RT: nach HT nur bei P 40-54 Gy 1.8-2 Gy/d, 5x/w  BT: <sup>192</sup> Ir nach RT bzw. nach Op bei R 0.04-0.07 Gy/h 32.7 (26-41) Gy bei R: 40 (13.9- 50) Gy	HT: gleichzeitig mit u. teilw. nach BT (2. HT) ferromagn. Implantate u. Induktionsspule 4 Temp.sonden 18 (4-33) Kathether 2x 1h, Kern: T90 = 41.4 °C, Peripherie T90 = 39.2 °C  ChT: teilw.  Steroide	HT: letales Ödem: 1 fakale Anfälle: 6 Hydro- cephalus: 1 Pneumo- cephalus: 1 Blutung: 1	alle nur GBM (P)	20.6 14.9	73	kA kA	kA kA	Alter Histo	KPI HT: T90 Tumor- größe Tumor- status: P vs. R	sehr genaue Pat.anga- ben aber: multimodal mit Variation Einbe- ziehung von Rezidiven, keine Trennung nach Histo!	
331	1998	79	8/90- 8/95	55 24-75	GBM	supra (S) unifokal (S) ø ≤ 5 cm (S) kein CC, Ventrikel (S)	90 70-100 (S)	kA	32 v (>90%) 43 p 4 B (<10 %) 44 Reop (1-3)	RT: ≤ 4w nach Op 60 Gy, 1.8 Gy/d, 5x/w KM+2-3cm  BT: <sup>125</sup> I ≤ 2 w nach RT Stereo: Brown- Robert-Wells 1-9 Katheter, 2-17 Quellen 31-336 mCi, 0.45 (0.35-0.83) Gy/h, 60 (49-66) Gy Vol: 62.3 (13- 175) ml	HU:während RT 300 mg/m2 alle 6 h, 3d/w  HT: teilw. ≤ 30 min vor u. nach BT: 915 MHz MW, 1-7 Antennen, 2-10Temp. sonden Kumulatives Min-Äquivalent bei 43°C, T90: 14.1 (0-771) T50: 75 (0.1- 4652) ChT: teilw.	Grad 3: 7 Grad4: 2	alle Op+RT+BT Op+RT+BT/HT	15.4 17.5 19.6	kA kA kA	kA 15 31	kA kA		therm. Dosis: CEM-T43	prospektiv, randomi- siert! Variation der Parameter	

<sup>1</sup> Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie

ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A8: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Beispiele für Therapieschemata mit Hyperthermie (HT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./größe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapiegruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
344	1978	22	9/73-3/77	56.1 20-75	Kernohan AC IV	supra 4 f 11 p 8 t 3 o	kA	kA		RT: teilw. <sup>60</sup> Co 1.8 Gy/d, 3x/w Neu: Cyclotron: 21 MeV d(Be): FWHM: 3-14 MeV 50 % Isodosenkurve: 9 cm Photonenanteil < 10 %	kA	nur Neu: ZNS-Verfall gemischt: Koagulationsnekrose lokale u. diffuse Demyelinierung in weißer Substanz Gliose	nur <sup>60</sup> Co nur Neu Neu+ <sup>60</sup> Co	9.9 7 8.7	kA	0 0			kA	kA	
343	1980	63 34 M 29 F	1/73-7/76	20-65	52 AC IV 11 AC III	kA	kA	kA	kA	RT: 6MV Linac 3 Felder: po+ lat. 50 bzw. 55 Gy 1.8-2 Gy/d, 5x/w Neu: Cyclotron 16 MeV d(Be) 15.6 -13 Gy/12 fx 3x/w	ChT: teilw. bei Rezidiv CCNU (130 mg/m2)	Neu:2 Hautnekrosen diffuse Hirnschädigung => progressive Demenz	nur Rö nur Neu	11.4 10	36 30	9.6 0	kA	kA	kA	kA	
345	1988	190	9/80-1/85	kA	Nelson 160 GBM 30 AA	supra	kA	kA	kA	Rö: Linac: 1-10 MV o. <sup>60</sup> Co 45 Gy 1.5 Gy/d, 5x/w Neu: ≤ 3 h vor Rö Cyclotron: 22 bzw. 25 MeV d(Be) o. 42 bzw. 66 MeV p(Be) o. Gastarget d(d) 0.3-0.5 Gy/d 2x/w	ChT: teilw. bei Rezidiv	Neu: Strahlenschäden auf allen (6) Dosisstufen	kA	8.6- 13.9	kA	kA	kA	kA	Alter <40 Histo KPI ≥80,	Op Neu-Dosis	kein therap. Fenster!
346	1989	62	kA	kA	52 GBM 10 AA	kA	kA	kA	kA	Neu: 16-18 Gy 2.7-3 Gy/d, 6x/2w - 6x/6w KM+Boost o. KM+1 cm	Dexamethason: 12-16 mg/d	massive Spätschäden Gliose	nur GBM	9.6	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kein Effekt durch beschleunigte Fraktionierung
342	1990	34	7/85-3/87	56 22-74	Nelson GBM	supra	kA	82	7 v 16 p 10 B 1?	Rö: 45 Gy GK 1.5 Gy/d, 5x/w Neu: 5-20 min vor RT 5.2 Gy KM+1cm 0.4 Gy/d, 2x/w	Steroide ChT: teilw. bei Rezidiv	Neu: keine zusätzlichen	nur GBM	11	kA	kA	kA	kA	Alter < 40 Histo Op	KPI, präop. Tumor- größe	
238	1993	39 19 M 20 F	7/76-6/85	46.9	23 GBM 16 AA	supra	kA	kA	9 v 14 st 11 p 3 B 2?	Rö: Linac: 6-10 MV Photonen 2F:po o. Keil Neu: Cyclotron: 30 MeV d(Be): Photonenanteil < 4 %	kA	Neu: keine zusätzlichen	nur GBM	15.5	kA	36	kA	9	Alter < 50 Op Rö-Dosis: >37 Gy	Histo Neu: gleichztg./ nachträglich	Dosisberechnung nach TDF- Schema

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A9: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Beispiele für Therapieschemata mit Neutronen (Neu).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeitraum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./ gröÙe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplikationen	Therapiegruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemerkungen
359 & 358	1994 & 1975	84	1968-1985	50.2 (BNCT) 43.5 (konv.)	WHO Grad 3- 4	kA	kA	kA	kA	RT: teilw. vor BNCT BNCT: 10-80 mg <sup>10</sup> B/g KG (BSH) 3x10 <sup>9</sup> Neu/cm2/s => 3x10 <sup>13</sup> Neu	Steroide ChT/IT: teilw.	zeitw. Diab. insipidus Retinapigmentdegeneration Strahlenkr. o: nur bei vorangeg. RT	Op+ BNCT Op+ RT+ ChT/IT oberfl. Tumor +BNCT	9.4 11.5 25.3	kA	kA	kA	19 5 58	kA	kA	10JÜR: 9.6 bzw. 29.2% (oberfl. T.)! aber: keine histol. Trennung, teilw. wdspr. Angaben zu Histo keine Berücksichtigung von Pat., die in ≤30 d starben keine Dosisabh.
365	1997	64	8/68-4/95	kA	WHO GBM	kA	kA	kA	p-v	RT: teilw. vor BNCT BNCT: 10-80 mg <sup>10</sup> B/g KG (BSH) 5x10 <sup>9</sup> - 3x10 <sup>9</sup> Neu/cm2/s => 3x10 <sup>13</sup> Neu 1-3 x	Steroide ChT/IT: teilw.	3MM: 8 %	alle	21.0	kA	11	kA	kA	Alter Histo Neu-Fluss Tumorgröße Tumorlokal.	kA	neue histol. Klassif. 3 % 10JÜR! Diskrepanz zu früheren Ergebnissen
367	1999	37 22 M 15 F	9/94-5/98	56 → 18 (S)	Nelson GBM	supra (S) ≤ 6 cmTiefe ø 2-8.7 cm Vol: 2-83 ml 20 li, 17 re 6 f 7 p 8 t 4 o 4 fp 3 tp 5 po	80 ≥ 70 (S)	kA	24 v 13 st 12 Reop (1-2)	BNCT: 3-5 w nach Op 250-290 mg <sup>10</sup> B-BPA-F/kg KG => 18-55 GyE Neu 1-2 Feld	Dexamethason Diazepam	Grad 3 -5: keine 8 Krampfanfälle	alle	13	kA	kA	kA	kA	Alter KPI Op-Ausmaß Symptom-Dauer BNCT-Dosis	genaue Patientenangaben, 1/3 Reop! keine Dosisabh.	

<sup>1</sup> Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie

ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie, IT: Immuntherapie, S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

Tab. A10: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Beispiele für Therapieschemata mit Borneutroneneinfangtherapie (BNCT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaÙ¹	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges²	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
368 Ne	1997	14 12 M 2 F	5/89- 5/92	54 44-73	GBM	kA	95	kA	43 % Reop	Neon Multiport 20 bzw. 25 Gy 1 Gy/d, 5x/w KM+1-2cm	Steroide	kA	alle 20 Gy 25 Gy	12.7 12.5 14	kA	kA	0		kA	kA	zu kleine Gruppen
369 H	1999	23 16 M 7 F	1992- 1996	51 21-68	Daumas- Duport 23 ACIV : davon 1 RZ-GBM, 1 Glio- sarkom, 1 Epen- dymom	supra 5 f 23 ACIV : 8 p 4 t 2 o kein CC, subependym al (S)	90 70-90 (S)	kA	9 v 13 p 1 B 13=57 % 1-3 Reop	Rö: 21-85 d nach Op 4 MV o. 10 MV- Linac, 2-4 F 30-60 Gy 2x1.8 Gy/d, 5x/w  H: Cyclotron 2-7 F 52 (30-63) Gy  Gesamtdosis: 90 (82-94) Gy	Steroide  ChT: teilw. 6 w nach Op, Procarbazin+ Carboplatin+ Vincristin: 1 Zyklus	Hirnödem: 1 Beinvenen- thrombose: 3 ventrikulo- peritonealer Shunt: 2 bleibende Alopezie: 2	20	78	34	18	4	kA	kA		

¹ Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie

ChT: Chemotherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

S: Selektion, ÜR: Überlebensrate

Tab. A11: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Ionenstrahlen (IST).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges <sup>2</sup>	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
371	1997	81	1988-1994	58 18-70 (S)	Kernohan 67 GBM 14 AA	42 ml	80 ≥ 50 (S)	kA	52 p-v 29 B	Rö: Linac, 60 Gy 2 Gy/d, 5x/w 2-4 F, Keil, maßgefertigte Blocks  Pion: 33-34.5 Gy 5-6x/w 1-2 F: lateral o. po KM+2cm	kA	3MM: 12%	Rö Pion	10 10	kA	kA	kA	kA	Alter Op Tumor- größe	Histo KPI	keine histol. Trennung
372	1990	34	11/83- 11/86	52 31-67			≥ 60 (S)		6 st-v 46 B-p	Pion: 27.2-34.2 Gy 1.7-2.1 Gy/d, 4x/w	Dexamethason	6/52 zeitw. neurolog. Defizit, keine Nekrose, keine Demyelinisie- rung	alle	9	kA	kA	kA	kA	kA	kA	keine Gruppe Variation vieler Parameter
373 & 543	1987 & 1982	35	1977- 1981	kA	Gliom Grad IV	kA	kA	kA	kA	Rö: teilw. vor o. nach Pion GK 36-50 Gy Pion: 2F: po, (GK+ )Boost 27-40 Gy (12-15 Gy f. Kombi +Rö) 1-1.35 Gy/d, 5x/w	kA	(Pion: 1/59 Strahlennekr- ose bei AA)	alle	10	kA	kA	kA	kA	kA	kA	

<sup>1</sup> Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
S: Selektion, ÜR: Überlebensrate, 3MM: 3-Monatsmortalität

Tab. A12: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Pionen.

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Chemo- therapie/ Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
242	1977	225 143 M 82 F	kA	kA	191 GBM & maligne Gliome 18 maligne AC 16 Sonst.	123 re, 102 li 72 f 59 p 74 t 15 o 2 thal 3 KH	kA	kA	213 p-v 12 B	kA	teilw. BCNU	kA	alle Op Op+RT Op+BCNU Op+RT+BCNU	6.0 3.2 8.3 4.1 7.8	kA	kA	kA	kA	Alter Hypovas- kularität Neuro: Krampf- anfälle Op-Ausmaß	Geschl. Histo Invasivität Lokal Nekrose Neuro: Kopf- schmerzen, Pers. änderung, Motorik, Sprache, Sensorik, Zeit: Symp. bis Op	prä-CT- Zeitalter, unklare Histo- kriterien
379	1979	102 61 M 41 F	9/72- 12/76	50	"GBM" 67 ACIII 35 ACIV	t, f > fp, p	kA	kA	74 v 28 st 1 Reop	RT: ≤ 2 w nach OP <sup>137</sup> Cs 2F: po, 50 Gy	ChT: während u. nach RT BCNU: 80 mg/m <sup>2</sup> /d iv 3d, alle 6-8 w CCNU: 130 mg/m <sup>2</sup> po alle 6-8 w Dexamethason	1 letale Blutung	Op+RT Op+RT+BCNU Op+RT+CCNU	10.5 12 16	kA	kA	kA	kA	kA	prospektiv, randomi- siert, unklare Histo- kriterien.	
253	1989	571	1980- 1983	>15 (S) 15-44: 23% 45-54: 22% 55-64: 34% ≥65: 21%	80% GBM 20 % AA	supra (S)	≥40 (S)	kA	st-v	RT: ≤ 3 w nach Op MV Linac 2F: po, 60 Gy, 1.7 Gy/fx, 5x/w GK o. GK+Boost: KM+2cm	BCNU: 45-80 mg/m <sup>2</sup> /d iv 3d, alle 8 w HU: 0.35-1 g/m <sup>2</sup> /d, po, alle 2 d f. 3w Procarbazin: 80-150 mg/m <sup>2</sup> po 28d, alle 16 w Teniposid: 130 mg/m <sup>2</sup> /d 1d/w, 6x, alle 8w Antikonvulsiva Steroide	BCNU: Lungenfibro- se (dosisbe- grenzend) Procarbazin: Exanthem (therapie- begrenzend)	Op+RT+BCNU Op+RT+BCNU/ Procarbazin Op+RT+BCNU+ HU/Procarbazin +Teniposid	13.1 11.3 13.8	54 45 56	21 22 26	kA 16 12	Alter Histo KPI Op-Ausmaß	Blutgruppe präop. Tumor- gröÙe	viele (Dosis)- Variationen keine Trennung nach Histo	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung,

Tab. A13: Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie (ChT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaÙ¹	Radiotherapie- Bedingungen	Chemo- therapie/ Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
5	1990	135	7/62-4/88	2-76	WHO: GBM	supra (S) 46 f 29 p 30 t 11 o 19 "tief"	kA	kA	50 st-v 85 B-p	60Co (vor 11/80) 10 MV R6-Linac (nach 11/80) 45-72 Gy KM+ ≤ 2cm (vor 1972) GK ± Boost (1978-80) KM+ > 2 cm (1973-77 u. nach 1980) 1979-82: 4Gy/d, 1x/w+1Gy/d, 4x/w ab 1987: 2x1.5 Gy/d, 5x/w o. 1.8 Gy/d, 5x/w	5 BudR (500 mg/m2/d, ia) + MTX (2-3mg/d) 5 Misonidazol (2.5mg/m2); 36 ACNU (80-100 mg/m2, ia, alle 3 m); 14 CCNU (po), MeCCNU (po), Vincristin (iv), 5 FU (po)	kA	Op+RT Op+RT+ChT Op+RT+ACNU	12 14 15	kA	17 14	kA	0.9 kA kA	Dosis ≤57 o. ≥ 63 Gy Histo Op-Ausmaß	Alter Geschl. Lokal.: f, p, t, o Strahlen- feldgrÖÙe	nur Pat, mit vollst. RT, viele Variationen ohne Auswirkung auf ÜR
300	1992	68	1/88-12/89	54 16-81	kA	n	ca. 70	ca. 70	B-v	teilw.	BCNU	kA	alle I: < 6cm, diskret, supra, unifokal II: ≥6cm, diffus, alle Lokal., uni- u. multif.	8.8 13.9 5.8	kA	kA	kA	kA	Alter KPI Op	kA	Einfluss von Selektions- kriterien f. BT auf ÜR
241	1995	151 87 M 64 F	1980-1990	57.5 (MW)	Kernohan GBM	supra	kA	kA	111 v 40 p 33 Reop	teilw.: 97 Elektronen, Linac 10 < 50 Gy 87> 50 Gy 1.7-2 Gy/d 5x/w	teilw. ChT: 41 BCNU (80 mg/m2/d) o. CCNU (200 mg) + Vincristin (1.5 mg/m2), 12 nach Rezidiv: PDT o. IORT	1MM: 2%	alle pOp+RT vOp+RT pOp+RT+ChT vOp+RT+ChT	11.6 8.5 15.1 18.5 18.3	kA	kA	kA	kA	Alter ChT KPI ≥60 Op RT	Lokal: Lappen/ Mitte Neuro: Anfälle	Reop nicht ausgewiese n, z.T Gruppen von nur 4 Pat.

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung,

Tab. A13 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie (ChT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÖe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Chemo- therapie/ Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
--------	------------	-----------	------------------	------------------------	---------------	----------------------	--------------------	-----------------	--------------------------------------	----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------	---------------	----------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------------------	---------------

267	1989	557	5/78-12/80	17.4% 15-44 21.4% ≤54 36.8% ≤64 24.4% ≥65	480 GBM 77 AA	kA	17.5% ≥90 42.9% ≥ 80 32.8% ≥50 6.8% ≤40	kA	p-v	MV Linac 2F: po 60 Gy GK 1.7-2 Gy/d, 5x/w	während RT <b>Misonidazol</b> 1.5 g/d, 2x/w  ChT: nach RT <b>BCNU</b> 80 mg/m <sup>2</sup> /d iv alle 8 w o. <b>Strepto- zocin</b> iv, 1.25 g/m <sup>2</sup> /w	18 % periphere Neuropathie 14 % Leukopenie 11 % Allergie 9 % Thrombo- penie, 6 % GIT	Op+RT+Miso+ BCNU Op+RT+ BCNU Op+RT+ Streptozotocin	9.2 9.9 9.9	37 39 41	9 10 19	kA 6 9	4 6 9	Alter KPI Histo RT Nitroso- harnstoff	kA	alle Pat. in Auswer- tung einbe- zogen, auch wenn Therapie nicht beendet
378	1995	157	kA	19-79 >15 (S)	GBM	supra (S)	kA	kA	st-v	45-60 Gy	<b>PCNU</b> , iv: 45- 125 mg/m <sup>2</sup> o. <b>cis-Pt</b> , ia: 60 mg/m <sup>2</sup> alle 3-5 w  Steroide Antikonvulsiva Antiemetika	PCNU: 38 % hematotox. Pt: 14 % nephrotox., ia-Appl: 13%	Op+RT+PCNU Op+RT+cis-Pt	10.3 7.7	kA kA	kA kA	kA kA	Alter Histo KPI Zeit seit Op	kA	randomi- siert aber: strenge Vorselek- tion	
278	1997	20 14 M 6 F	1/92- 4/96	33-85 > 20 (S)	GBM	supra 7 f 9 t 1 p 3 BG/CC	≥40 (S) 40-90	kA	7 v 5 st 5 p 3 B	RT: ≤ 2 w nach Op KM+3-4 cm 50-60 Gy, 2 Gy/d	ChT: ≤ 2 w nach Op <b>cis-Pt</b> 4-6 mg/m <sup>2</sup> , iv, tägl. vor RT	Übelkeit u. Anorexie: 70 % Leuko- u. Thrombo- penie: ca. 30 % Nephro- -, Neurotox: keine	Op+cis-Pt/RT	15	61	35	kA kA	kA kA		niedrig- dosiertes Pt genaue Angaben zu Pat. u. Therapie	
401	2000	63 38 M 25 F	1987- 1997	59 29-82	GBM	kA	14 ≥70 40 ≥50 9 < 50	kA	7 v 19 p 37 B	RT: nach o. während ChT MV Linac 2F: po GK+ Boost: KM+2cm 45 + 16-18 Gy 1.8 Gy/d,	ChT: vor o. während RT ia: <b>cis-Pt</b> : 60 mg/m <sup>2</sup> + <b>Etoposid</b> : 40 mg/m <sup>2</sup> 1x/3w, 2-3 Zyklen Dexamethason Antikonvulsiva	Übelkeit u. Erbrechen: 14 % Anfälle: 1.4 % Myelosupp: keine	ChT vor RT ChT während RT	20 7	kA kA	kA 0	kA 0	kA kA	kA	ChT vor RT! sehr genaue Angabe der Tox.	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung,

Tab. A13 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie (ChT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Chemo- therapie/ Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
404	2001	12 6 M 6 F	4/83- 2/00	46.5 26-67	12 GBM	kA	kA	kA	kA	RT: vor ia ChT	iv ChT mit unterschiedl. Subst.? => ia <b>Carbo-Pt:</b> 286 mg/m <sup>2</sup> ± RMP-7: 11 µg/m <sup>2</sup>	neurolog.: 13 %, davon 1 Schlaganfall hämatol: nur I u. II weniger Tox. mit RMP-7?	alle	11	45	25	kA	kA	kA	kA	sehr genaue Angabe zu Pat., Therapie u. Tox.
385	1997	34 22 M 12 F	kA	45-74 > 45 (S)	GBM	Vol: 1.7-87.8 ml	kA	kA	p-st	RT: nach ChT	ChT: vor RT <b>Paclitaxel:</b> iv 140-230 mg/m <sup>2</sup> 1-3 Zyklen teilw. Antikonvulsiva	Neutropenie : ca. 30% (dosisbegrenzend)	alle	11.6	kA	kA	kA	kA	kA	kA	ChT vor RT! neg. Selektion Paclitaxel-Dosis in Abh. von enzym-induz. Antikonvulsiva
414	2002	64 39 M 25 M	kA	52 24-70	GBM	kA	41 > 90 23 ≤ 80	kA	27 v 22 p 15 B	Linac: ≥6 MV RÖ KM+2-3 cm 60 Gy 2 Gy/d, 5x/w	ChT: während u. nach RT <b>Temozolomid:</b> 75 mg/m <sup>2</sup> /d 7d/w, 6-7 w bzw. 200 mg/m <sup>2</sup> /d, 5d/w alle 4 w ≤ 6Zyklen	Thrombopenie u. Neutropenie Grad 3-4: je 6% Lymphozytopenie Grad 3-4: 79% Infektion (Pneumoc. carinii): 2 spät: ≥18 Leukenzephalopathie 1 blind 1 Lähmung & Gedächtnisstörung	alle vOp+RT+ChT pOp+RT+ChT B+RT+ChT	16.0 18.8 16.0 5.3	58 73 61 18	31 47 35 0	kA	kA	Alter<50 Op vs. B	Op-Ausmaß	
387	1981	118 71 M 47 F	1974	20-69	AC III&IV	21 f 31 t 30 p-po 36 sonstige	kA	kA	st-v Reop	RT≤ 4 w nach Op 2F: po 45 Gy, 1.8 Gy/d 5x/d GK	ChT: während RT <b>Bleomycin:</b> 15 mg/d 3x/w Steroide	kA	Op Op+RT Op+RT+ Bleomycin	5.2 10.8 10.8	kA	kA	kA	kA	kA	kA	prospektiv, randomisiert

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung,

Tab. A13 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie (ChT).

Ref. #	Publ. jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ gröÙe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Chemo- therapie/ Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen	
252	1993	249 159 M 90 F	4/83- 1988	50 18-81 ≥ 18 (S)	165 GBM 62 AA 8 AODG 14 son- stige maligne Gliome	ka	≥50 (S)	ka	194 st-v 59 B	RT: ≤ 3w nach Op <sup>60</sup> Co o. MV Linac 2F: po GK: 42-48 Gy Boost: 12-19 Gy 1.7 -2 Gy/d, 5x/w	ChT: 8 w nach RT <b>AZQ:</b> 15 mg/d iv, 3d, alle 4w <b>BCNU:</b> 200 mg iv, alle 8w	ka	AZQ BCNU	12 16	ka	21 25	ka	ka	ka	ka	ka	prospektiv randomi- siert
392	1990	60	12/77- 2/83	21-76	GBM	ka	≥70 (S)	ka	11v 49 p-st	60 Gy, 1.8-2 Gy/d GK	<b>HU:</b> 400 mg/m2 po, alle 2 d während RT <b>BCNU</b> : 200 mg/m2 iv alle 6-8 w oder <b>PCV</b> = <b>CCNU:</b> 110 mg/m2 po d1, <b>Procarbazin:</b> 60 mg, po d8- d21, <b>Vincristin:</b> 1.4 mg/m2, iv, d8 & d29, alle 6-8 w	ka	Op+RT/HU+ BCNU Op+RT/HU+ PCV	13.2 11.6	ka	ka	ka	ka	ka	ka	ka	randomi- siert
308	1991	173 120 M 53 F	1983- 1987	54 19-80 > 18 (S)	GBM	ka	≥ 70 (S)	ka	28 v 137 st 8 B	<sup>60</sup> Co o. Rô: 2F: po, 60 Gy, 1.8 Gy/d, 5x/w KM+ 2-3 cm	<b>BdUR:</b> 0.8 g/m2, iv 4d/w während RT ChT: ≤ 2w nach RT <b>PCV</b> = <b>CCNU:</b> 110 mg/m2 po, d1 <b>Procarbazin:</b> 60 mg/m2 po, d8-d21 <b>Vincristin:</b> 1.4 mg/m2, iv, d8 & d29, alle 6-8 w	1 Stevens- Johnson-S (letal) Grad 4: 1 periphere Neuropathie 6 Hauttrkt. 3 Übelkeit/- Erbrechen	alle	12.8	ka	ka	ka	ka	Alter BdUR-Dosis KPI Anzahl PCV-Zyklen	ka	randomi- siert	
395	1990	150 75 M 75 F	1983- 1989	≤40:16 % ≤50:21 % ≤60: 28% >60: 35%	81 GBM 69 AA	supra f>t, p, o	≤40: 1% ≤60: 21% ≤80: 45% ≤100: 33%		45 v 105 p-st	RT: gleichzeitig mit ChT 60 Gy: GK: 40-45 Gy Boost: 15-20 Gy	ChT: ≤ 3w nach Op <b>CCNU:</b> 130 mg/m2, po, d1 <b>Teniposid:</b> 120 mg/m2, iv, d2-d4 <b>5-FU:</b> 450 mg/m2 iv, d9- d13 alle 8 w	höhere Tox. bei Poly- chemo- therapie	Op+RT+CCNU Op+RT+CCNU+ Teniposid Op+RT+CCNU+ Teniposid+ 5FU	13.8 14.7 18.2	ka	ka	ka	ka	ka	ka	angeblich randomi- siert, prospektiv tatsächlich sehr unterschied- liche Behand- lungsarme keine histol. Trennung	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, L: Lappen, B: Biopsie

2 IT: Immuntherapie, ChT: Chemotherapie, BT: Brachytherapie

Lokalisation: supra: supratentoriell, f: frontal, p: parietal, t: temporal, o: occipital, BG: Basalganglien, CC: Corpus callosum, HS: Hirnstamm, Thal: Thalamus

1MM: 1-Monats-Mortalität, S: Selektion, TDF: Time-Dose-Fractionation, ÜR: Überlebensrate, UFX: ungleiche Fraktionierung,

Tab. A13 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse bei GBM-Patienten. Therapieschemata mit adjuvanter Chemotherapie (ChT).

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit-raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor-lokal./größe	KPI-präop/postop	KPI-post-rad.	Op.Bed./ Resekt.-ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie-Bedingungen	Sonstiges	Komplika-tionen	Therapie-gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer-kungen
453	1993	11 9 M 2 F	kA	57 42-69	GBM	kA	90 ≥ 50 (S)	kA	4 v 3 p 4 B	18 MV Linac Standard: 1.8-2 Gy/d, 5x/w => 59.4 Gy oder Hyperfx: 2x 1-1.2 Gy/d, 5x/w => 72 Gy	mit Beginn der RT: Serratia marc. Extrakt: 1-3 mg sc, Zyklus: 1x/w über 5 w,, 2 w Pause  Dexamethason	Grad 4: 1 (Diarrhoe) Grad 3: 8 Erythem, 4 Neurologie	alle	15.9	64	18	0		kA	kA	
430 & 463	1992 & 2002	180 114 M 66 F	01/87-10/94	50 11-70 5< 40 13 40-59 7 ≥60	123 GBM 55 AA 2 ODG	kA	80 60-100	kA	120 p-v 50 B 10? 14 Reop	RT: 61.2 Gy 2F: po "großflächig" => "lokal" Dauer: 6-7 w  IMAB: 3-4 w nach RT <sup>125</sup> I-anti-EGFR iv(IMAB-425) ca. 45-50 mCi/fx 3x/2w 0.7-0.9 <sup>125</sup> I/Molekül	kA	akut: 6 % (bei Einzeldosis > 60 Gy) Grad4: keine spät: 1 Hypothyreose n. 2J	nur GBM  GBM <60 J GBM >60 J GBM: KPI <70 GBM: KPI >70	(15.6)* 13.3 17.3 11.4 10.3 17.4	(60)*	kA	kA	2	Alter Histo KPI Op	kA	Ref. 648 neuester Stand der Studie mit Nachbeobachtungszeitraum ≥ 5 J BHS erst nach RT durchlässig f. Ak Verteilung Hirn:Tumor = 1:4
464 & 436	1997 & 2000	62	1990-1996	25-72	58 GBM 4 AA	Vol: 38.3 ml 25-72 ml	>60 (S)	kA	Primär-tumor: 24 v 7 p Rezidiv: 16 v 15 p	RT: <sup>57</sup> Co o. Linac 55-65 Gy  IMAB: ≤ 1 Mon nach RT bzw. 2 w nach Rezidiv-Op <sup>131</sup> I Anti-Tenascin (BC2 & BC4) intrakraniell ca. 50 mCi/fx 3x/Mon	Antiepileptika Steroide, KI	HAMA-bei ≥ 3 mAk-Gaben Produktion akut u. spät:, keine Grad 4	alle vOp+RT+IMAB pOp+RT+IMAB Primärtumor Rezidiv nur GBM#	23 27 17 22 24 19#	kA	kA	kA	kA	kA	kA	Hälfte der Pat. Rezidivpat.
455	1991	28	kA	38-69	WHO IV GBM	kA	≥50 (S)	kA	28 st	Hyperfx: 2.3 Gy/fx, 3x/d, 3d/w 2x mit 1 Mon Pause => 42 Gy	Ifn-β: vor u. nach RT 2x106 IE/d, lokal über Ommaya-Reservoir  ChT: teilw. Cisplatin (45 mg/m2)+ Etoposid (120 mg/m2), 3d alle 4 w	Grad 3 u. 4: keine Fieber: 7/10	nur Op+RT+Ifn	4.9	kA	0			kA	kA	kleine Gruppen

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
S: Selektion, ÜR: Überlebensrate, IMAB: iod-markierte monoklonale Antikörper  
\*: Daten in Klammer aus Ref. 430, #: Daten aus Ref. 436

Tab. A14: Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Immun- und Genterapie.

Ref. #	Publ. Jahr	Pat. zahl	Stud. zeit- raum	Alter: Median (Spanne)	Histo/ System	Tumor- lokal./ grÖÖe	KPI- präop/ postop	KPI- post- rad.	Op.Bed./ Resekt. ausmaß <sup>1</sup>	Radiotherapie- Bedingungen	Sonstiges	Komplika- tionen	Therapie- gruppen	ÜR Med. (mon)	1JÜR (%)	2JÜR (%)	3JÜR (%)	5JÜR (%)	Progn. Faktoren	Faktor ohne progn. Relevanz	Bemer- kungen
457	1996	18	kA	58 22-70	GBM	Vol: 21 ml 3-65 ml	kA	80 60-100 ≥50 (S)	kA	60 Gy	ca. 2 Mon nach RT: poly-ICLC: 10-50 µg/kg KG im, 1-3x/w  ChT: teilw. CCNU o. BCNU	keine Grad 3 u. 4	alle piCLC≥2x/w piCLC: 1x/w -ChT +ChT	16 19 11 19 15	78	33	17	kA	kA	kA	
473	2000	237	7/96- 4/98	59	WHO GBM	kA	≥70 (S)	kA	st-v	RT: 2-3 w nach Op 56-60 Gy 2 Gy/fx, 5x/w	Gen-T: HSV- tk/GLI328, d0 GCV: 5 mg/kg iv, 2x/d, d14-d27	1 MM: 10	Op+RT Op+RT+ Gen-T	12 12	kA	kA	kA	kA	kA	kA	
437	2002	33 23 M 10 F	11/96- 6/00	50 19-68	27 GBM 4 AA 2 AODG	Vol: 10.5 ml 0.5-30.5 ml	100 ≥ 60 (S)	kA	st-v (S) 2 Reop	RT: 4 w. nach Op u. IMAB 60 Gy  IMAB: vor RT <sup>131</sup> I Anti-Tenascin (mu81C6) intrakraniell 120 mCi	ChT: nach RT NU	Hämatol. Grad 4: 27 % (rev.) nicht hämatol Grad 3 &4: 15 % irrev. neuro. Tox. 3 % rev. Radio- nekrose	nur GBM	18.2	kA	kA	kA	kA	kA	kA	

1 Resektionsausmaß: v: vollständig, st: subtotal, p: partiell, B: Biopsie  
S: Selektion, ÜR: Überlebensrate, IMAB: iod-markierte monoklonale Antikörper  
\*: Daten in Klammer aus Ref. 430, #: Daten aus Ref. 436

Tab. A14 (Forts.): Therapiebedingungen und -ergebnisse von GBM-Patienten. Therapieschemata mit Immun- und Gentherapie.

Ref. #	PubJahr	Pat.-zahl	Geschl.	Alter bei Diagn.	(Med)	Histo/System	Tumoralokal.	Operat.	Radiotherapie Dosis / Vol.	Brachytherapie	Chemotherapie	Lebensdauer/ Median	Progn. Faktoren	Neurol. Defizit	Besonderheiten
236	1950	2	M F	42 25	n/a	GBM (bestätigt)	li, fp re, KH u. Pons	B B	60 Gy (+30: 7 J später) ja	nein	nein	10 6	Alter (>24, <42) fokale Krampfanfälle, Symptombdauer	mot. Aphasie u. Parese fortschreitend	2 LTS nach Biopsie!!
544	1965	2	F M	30 19	n/a		1 re. f 1 li, p	v v	nein 49 Gy	nein	nein	23+ 17+	kA	nein Krampf: selten	
454	1984	1/32	M	30	n/a	GBM	re, fp	p	ja	nein	ja	3+	kA	mäßig	iv/ Ommaya-Katheter beta-Ifn/ HFIF
234	1985	2	M M	30 16	n/a	gemischt GBM/ ODG zyst.	1 re, p 1 li, f	v v	45 Gy	nein	nein	25+ 9+	Alter Op	nein Krampf: selten	
545	1989	18	10 M 8 F	26-56	34	AC IV	kA	1-5	51-70 Gy	nein	alle NU, teilw. zusätzl. weitere Subst.	3-9+	Alter	kA	
5	1990	1/135	M	51	n/a	GBM	li, o	v	56.2 Gy	kA	kA	8.5+	kA	kA	
546	1990	7/100	4 M 3 F	22-65	41	Burger G3	2 re f 2 li (fp, t) 3 kA	v 3 Reop (1-3)	Rö : GK+Boost: 5 bzw. KM+4 cm: 1 45-64 Gy GK Rö + Neutronen- Boost: 1 18 GyE	nein	3 BCNU 1 CCNU 1 AZQ/ CCNU 1 AZQ/PCB/ BCNU	2-10+	kA	1 nein 3 wenig 1 mittel 2 dement	

Tab. A15: GBM-Patienten mit einer Lebensdauer von mindestens 2 Jahren nach Diagnosestellung (LTS).

Ref. #	PubJ ahr	Pat.-zahl	Geschl.	Alter bei Diagn.	(Med)	Histo/System	Tumor-lokal.	Operat.	Radio-therapie Dosis / Vol.	Brachy-therapie	Chemo-therapie	Lebens-dauer/ Median	Progn. Faktoren	Neurol. Defizit	Beson-derheiten
547	1991	1	M	21	n/a	GBM	ka	v	60 Gy/ GK +Boost	nein	nein	14+	KA	KA	Turcot-S.: Colon-Ca u. fam. Polyposis coli
480	1991	3	F 2M	56 18 u. 71	n/a	GBM 1 RZ	re, f 2 re, po	v	30-60 Gy	nein	nein	3-8+	Alter KPI Op	2 unbe- kannt 1 nein	
393	1992	13	6F 7M	30-73	37	GBM	8 re (2f, 4po, 1tp, 1fp), 5 li (1f, 2t, 1tp, 1fo)	11 p-v 2 B 1 Reop nach 7 J	60 Gy	1 125I	3 BCNU iv 2 BCNU ia 2 BCNU+FU iv 1 BCNU + PCB iv 1 PCNU iv 3 Streptozo- tocin iv 1 Medrol	4-15(+)	Alter KPI (Wund- infekt?)	teilw.	2 LTS nach Biopsie!!
478	1993	22/449	12 F 10 M	15-63	39.2	GBM	14 re (4f, 3p, 3t, 2po, 1tp, 1o) 8 li (3f, 2p, 1t, 1ft, 1o)	2 v 20 p 9 Reop (1- 3)	16 GK 6 fokal	5 ja	18 NU initial 9 nach Rezidiv	5-13.6(+)	Alter KPI	nein	
244	1994	3/25	ka	ka	n/a	GBM	ka	p-v 2Reop	ca. 60 Gy/ 1 GK 2 fokal	ja	alle PCV	>5+	KA	KA	
283	1995	14/159	ka	ka	ka	GBM	ka	p-v Reop	ca. 60 Gy/ Tumor+2-3 cm Saum	ja: 125-I	teilw. PCV	≥3(+)	Alter, ChT KPI	mäßig- stark	
89	1996	10	3F 7M	24-62	40	GBM	3 re (2p, 1t) 7 li (5t, 1f, 1p)	v	ka	ka	ka	7-15(+)		teilw.	

Tab. A15 (Forts.): GBM-Patienten mit einer Lebensdauer von mindestens 2 Jahren nach Diagnosestellung (LTS).

Ref. #	PubJahr	Pat.-zahl	Geschl.	Alter bei Diagn.	(Med)	Histo/System	Tumoralokal.	Operat.	Radiotherapie Dosis / Vol.	Brachytherapie	Chemotherapie	Lebensdauer / Median	Progn. Faktoren	Neurol. Defizit	Besonderheiten
365	1997	2/63	M F	50 60	n/a	WHO "G 3-4"	li, f kA	p kA	nur BNCT: 1 bzw. 1.3 10 <sup>13</sup> Neutronen bei 15 bzw. 27 µg <sup>10</sup> B/g Hirn	nein	nein	20+ 15+	kA	gering beide arbeits- fähig	Angaben z.T. aus früheren Ref.
479	1997	2	M F	25 15	n/a	GBM	1 li, p 1 li, th	v v	50 Gy (60Co)/	nein	nein	10+ 11+	Alter Op	nein nein	Lokal. Thalamus
51	1998	5/279	2 F 3 M	32-58	45	GBM	kA	5 p 3 Reop	2 < 60 Gy 3 ≥ 60 Gy	nein	1 CCNU	≥3	Alter <50, KPI≥90 (Mitose- anzahl, Ki-67)	alle ± dement	Daten aus Sterbe- register
200	1998	1	M	54	n/a	GBM, zystisch	re, f	v	60 Gy/ GK+Boost	nein	nein	6.5	kA	fortschrei- tend	iv Ifn-beta
481	1998	1	M	50	n/a	GBM RZ	li, t	p Reop nach 11J	60 gy/ GK	nein	nein	11+	kA	nach 11 J wg. Rez.	
21	2000	13/165	kA	kA	36	GBM (bestätigt)	kA	kA	ja	k.A	9/13	>3(+)	Alter, KPI Op Tumor- größe,	kA	
548	2000	2	I: M II: F	46 34	n/a	GBM (bestätigt) II: RZ, zystisch	li, f li, f	p, 2 Reop v	nach ChT: 60 Gy	nein	BrdU / FU Nimustin /Vincristin	15+ 14	Alter, Riesen- zellen, zyst. Tumor	gering nein	I: zusätzlich Immun- therapie mit Krestin über 9 Jahre

Tab. A15 (Forts.): GBM-Patienten mit einer Lebensdauer von mindestens 2 Jahren nach Diagnosestellung (LTS).