

Aus der Klinik für Neurochirurgie

**Volumetrische Analyse des präoperativen Wachstumsverhalten von
Glioblastomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Feucht, Daniel Florian

2024

Dekan: Professor Dr. B Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Krumm

Tag der Disputation: 11.03.2024

FÜR
GUDRUN & SARAH

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung	9
1.1 Glioblastome – Übersicht	9
1.1.1 WHO 2021 Klassifikation.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	11
1.1.3 Symptome	12
1.1.4 Bildgebende Diagnostik.....	12
1.1.5 Therapieoptionen	12
1.2 Tumorwachstum	15
1.2.1 Allgemein.....	15
1.2.2 Potenzielle Wachstumsfunktionen	16
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Patientenkollektiv.....	20
2.3 Datenerhebung.....	21
2.4 Methodik	24
2.5 Statistische Auswertung	28
3 Ergebnisse	31
3.1 Schritt 1 - Beobachtung eines exponentiellen Wachstumstyps.....	32
3.1.1 Wachstumskurven absoluter Tumolvolumina	32

3.1.2	Wachstumskurven relativer Tumervolumina	40
3.1.3	Kurvenregressionsmodelle	41
3.2	Schritt 2 - Deskriptive Statistik der präoperativen Wachstumsrate und Analyse korrelierender Faktoren und des Zusammenhangs mit dem Überleben	42
3.2.1	Deskriptive Statistik der volumetrischen Ergebnisse.....	42
3.2.2	Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit klinischen und bildmorphologischen Parametern	45
3.2.3	Definition und Vergleich von Wachstumstypen	48
3.2.4	Zusammenhang zwischen dem Wachstumsverhalten und dem postoperativen Überleben.....	53
3.2.4.1	Multivariable Analyse	59
4	Diskussion	60
4.1	Glioblastomwachstum	60
4.2	Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit	65
4.3	Einfluss auf das postoperative Überleben	68
4.4	Limitationen	69
4.5	Schlussfolgerungen für die Praxis und Ausblick.....	70
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis	73
7	Erklärung zum Eigenanteil	80
8	Danksagung	81

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation astrozytärer bzw. oligodendroglialer Gliome nach aktuell gültiger WHO 2021 Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems	10
Abbildung 2: Beispiel verschiedener Wachstumsfunktionen	16
Abbildung 3: Tumorsegmentation in 3D Slicer.....	25
Abbildung 4: Segmentiertes Tumolvolumen und quantitative Volumenberechnung.....	26
Abbildung 5: Segmentierung des KM-aufnehmenden Tumorteils.....	27
Abbildung 6: Flussdiagramm des Auswahlprozesses der Studienpopulation...	31
Abbildung 7: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 1.	33
Abbildung 8: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 2	33
Abbildung 9: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 3	34
Abbildung 10: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 4	34
Abbildung 11: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 5	35
Abbildung 12: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 6	35
Abbildung 13: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 7	36
Abbildung 14: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 8	36
Abbildung 15: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 9	37
Abbildung 16: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 10	37
Abbildung 17: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 11	38
Abbildung 18: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 12	38
Abbildung 19: Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 13	39
Abbildung 20: Wachstumskurven relativer Tumorumfänge.....	40
Abbildung 21: Kurvenanpassungen für relative Tumorumfänge	41
Abbildung 22: Korrelationen der SGR mit klinischen/bildmorphologischen Parametern.....	45
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen nach neurochirurgischem Eingriff (Resektion oder Biopsie)	53

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „Patienten mit Tumorresektion“	54
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „biopsierte Patienten“	55
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „Stupp-Schema“	56
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für MGMT-Promoter Methylierungsstatus	57
Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben der Wachstumsgruppen	58
Abbildung 29: Beispiel eines exponentiellen Tumorwachstums	62
Abbildung 30: Hypothetische Wachstumsfunktion des Glioblastomwachstums.....	64
Abbildung 31: Beispiel eines klinisch relevanten Tumorwachstums.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Daten	22
Tabelle 2: Deskriptive Statistik erfasster Tumervolumina sowie berechneter Wachstumsparameter	43
Tabelle 3: Korrelationen der SGR mit klinischen/bildmorphologischen Parametern	46
Tabelle 4: Lineare Regression	47
Tabelle 5: Charakteristika des Studienkollektivs und der Wachstumsgruppen "Slow Type" und "Fast Type"	49
Tabelle 6: Charakteristika der Wachstumsgruppen innerhalb der Subgruppe „Tumorresektion“	51
Tabelle 7: Multivariable Cox proportional-hazard Regression	59
Tabelle 8: Wachstumsraten aus der Literatur	65

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absolut
GTR	Vollständige Resektion des Tumors (engl.: „gross-total resection“)
HR	Hazard Ratio
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Index (engl.: Karnofsky Performance Scale)
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NTR	Nahezu totale Resektion (engl.: „near-total resection“)
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. "progression-free survival")
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Rel.	Relativ
SGR	Spezifische Wachstumsrate (engl.: „specific growth rate“)
STR	Subtotale Resektion (engl.: „subtotal resection“)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V	Volumen
VDT	Volumenverdopplungszeit (engl.: „volume doubling time“)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-ala	5-Aminolävulinsäure

1 Einleitung

1.1 Glioblastome – Übersicht

Der Begriff „Gliom“ wurde erstmalig 1863 von Rudolf Virchow verwendet als Beschreibung einer Geschwulst von Neuroglia.¹ Das Wort „Glia“ ist griechischen Ursprungs und bedeutet „Leim“. Es bezieht sich auf eine Gruppe von Zellen im Gehirn, welche die Nervenzellen umgeben, unterstützen und an der Immunabwehr sowie der Aufrechterhaltung von Stoffwechselfvorgängen beteiligt sind. Als Bezeichnung einer Entartung dieser Zellen wurde in weiterer Folge der Begriff „Glioblastoma multiforme“ erstmals 1914 vorgeschlagen und 1926 von Percival Bayley und Harvey Cushing in einer Publikation zur histopathologischen Klassifikation zu Gliomen übernommen und dadurch etabliert. Dabei bestand die Vorstellung, dass diese Tumore von undifferenzierten Gliazellen („Glioblasten“) entstehen, sich teilen, invasiv wachsen und dabei histologisch ein „multiformes“ Erscheinungsbild aufweisen können.^{2,3}

In der folgenden Zeit war die Einteilung der Gliome komplex und weit gefasst, sodass zur Simplifikation eine erstmalige Einteilung astrozytärer Tumore in vier Grade anhand Anaplasie und Malignität im Jahr 1949 erfolgte.⁴ Diese ging schließlich zugunsten einer weltweit einheitlichen Einteilung zur einfacheren diagnostischen Einordnung in der ersten WHO-Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) im Jahr 1979 auf.⁵

Die Definition und diagnostischen Kriterien eines Glioblastoms wurden aufgrund eines besser werdenden Verständnisses der Erkrankung seither mehrfach verändert. Die aktuelle WHO 2021 Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems wird im Folgenden erläutert.

1.1.1 WHO 2021 Klassifikation

Wurde die Einteilung zu Beginn des Jahrhunderts noch rein histologisch vorgenommen⁶, erfolgt die Diagnose nun anhand einer integrierten histomolekularen Klassifikation.⁷ Dies folgt der Erkenntnis, dass verschiedene molekulare Alterationen einen bestimmten Tumortyp definieren (beispielsweise,

dass ein Tumor mit einer 1p/19q Kodeletion obligatorisch ein Oligodendrogliom (definiert) sowie prognostische Marker darstellen können. Ein aktuell bedeutendes Beispiel hierfür ist eine sich auf das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) günstig auswirkende Mutation im Isocitrat-Dehydrogenase 1/2 (IDH) Gen. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prognose von Tumoren mit unterschiedlichem molekularem Profil wurde in der aktuell gültigen WHO 2021 Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems eine neue Einteilung vorgenommen:

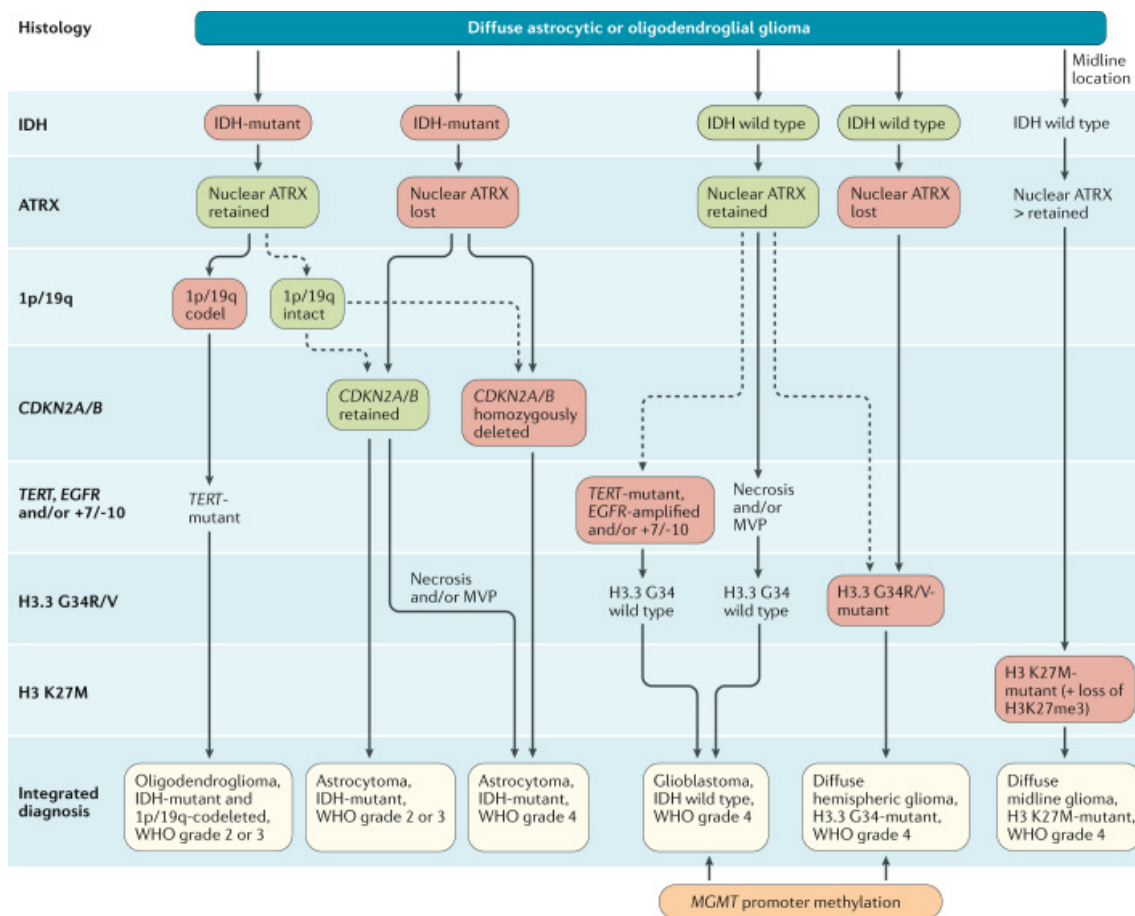


Abbildung 1: Klassifikation astrozytärer bzw. oligodendroglialer Gliome nach aktuell gültiger WHO 2021 Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems (nach Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. 2021)⁸

So stellt die Diagnose „Glioblastom“ einen bestimmten Teil von Tumoren dar (siehe Abbildung 1): Immunhistochemischer Nachweis eines IDH-Wildtyps (IDH1 R132H Negativität, ggf. IDH2 Negativität) und nukleärer ATRX-Retention, in der Histologie astrozytärer Tumor mit Nekrose / mikrovaskulärer Proliferation.

Sollte sich histomorphologisch keine entsprechende Diagnose stellen lassen, erfolgt eine Testung auf weitere genetische Alterationen: Vorliegen einer EGFR-Amplifikation, TERT-Promotor Mutation, kombinierter Zugewinn auf Chromosom 7 und Verlust auf Chromosom 10 (+7/-10).⁷ IDH-mutierte Astrozytome können daher als WHO Grad 4 Tumor eingestuft werden, stellen definitionsgemäß allerdings in der aktuellen Klassifikation eine andere Entität als Glioblastome (welche in der vorliegenden Arbeit behandelt werden) dar. Neben den erwähnten molekularen Markern hat sich insbesondere eine Methylierung des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase Gens (MGMT) als prognostisch günstig erwiesen. Dies erklärt sich durch ein besseres Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie mit Temozolomid (siehe Kapitel 1.1.5).⁹

1.1.2 Epidemiologie

Glioblastome sind die häufigsten primären, malignen Hirntumore. Sie machen 14.3% aller Tumore des zentralen Nervensystems und hierbei 49.1 % aller malignen Tumore des ZNS aus.¹⁰ Eine rezente Veröffentlichung, welche die oben dargestellte WHO 2021 Klassifikation zugrunde legt, gibt eine jährliche Inzidenz von 1.74/100000 Einwohner in den USA an¹¹ (dieser steht eine Inzidenz von 3.23/100000 aus früheren Erhebungen gegenüber¹⁰). Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten liegt bei 63 Jahren, dabei besteht eine Prädominanz für das männliche Geschlecht (\approx 60% männlich, 40% weiblich).¹¹

Unbehandelt versterben betroffene Patienten innerhalb von 3-4 Monaten.¹² Trotz multimodaler Behandlungsmöglichkeiten sind Glioblastome nach wie vor unheilbar und die mediane postoperative Überlebenszeit behandelter Patienten liegt in ausgewählten aktuellen klinischen Studien bei 17 – 24 Monaten.^{13,14}

Die genaue Entstehungsursache von Glioblastomen ist noch nicht verstanden. Es gibt jedoch Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Glioblastom in Verbindung gebracht werden. Als gesichert gilt ein erhöhtes Risiko nach hochdosierter Strahlenexposition, wie beispielsweise im Rahmen einer Radiotherapie für ein anderes Tumorleiden. Weitere anerkannte Risikofaktoren sind ein höheres Patientenalter sowie Tumordispositionssyndrome (Lynch-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom).¹⁵ Für einen oft diskutierten Zusammenhang

zwischen der Benutzung von Mobiltelefonen und Gliomen gibt es aktuell noch keine qualitativ hochwertige Evidenz.¹⁶

1.1.3 Symptome

Klinische Zeichen von Glioblastomen können Ausdruck des direkten, destruktiven und infiltrativen Tumorwachstums, als auch des raumfordernden Effekts sein. Je nach Tumorlokalisation äußern diese sich als Ausfall von neurologischen Funktionen, unter anderem durch kognitive Defizite, Persönlichkeitsveränderungen, Sehstörungen, Aphasie und / oder motorischen Ausfällen. Weitere Symptome können im Rahmen einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks durch ein, bei Glioblastomen oft ausgeprägtes, perifokales Ödem entstehen. Letztlich können Glioblastome fokale und/oder generalisierte epileptische Anfälle auslösen.^{17,18}

1.1.4 Bildgebende Diagnostik

Bei entsprechender Symptomatik wird zur weiteren Diagnostik eine Bildgebung des Neurokraniums durchgeführt. Der Goldstandard zur Darstellung eines Glioblastoms ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelverstärkten (KM) Sequenzen. Klassischerweise stellt sich ein Glioblastom hierauf als girlandenförmig KM-aufnehmende Raumforderung mit zentraler Nekrose dar. Dies ist allerdings nicht obligat.⁷ Die Computertomographie hat in der primären Diagnostik heutzutage weniger Stellenwert und wird hauptsächlich in der initialen Diagnostik bei unklarer, akuter Symptomatik, bei der beispielsweise der Verdacht auf eine intrakranielle Blutung besteht, oder bei Patienten mit Kontraindikation für eine MRT (z.B. Herzschrittmacher), verwendet.¹⁸ Eine Positronen-Emissionstomografie kann als ergänzendes Tool dienen, vor allem postoperativ zur genaueren Planung einer Radiotherapie oder Identifikation von Progression und/oder Rezidiv.¹⁹

1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie von Glioblastomen beruht auf einem individuellen, multimodalen und interdisziplinären Vorgehen. Für die Entscheidungsfindung werden dabei Faktoren herangezogen wie das Alter des Patienten, die Lage und Größe des

Tumors sowie die zu erwartende postoperative Lebensqualität beziehungsweise perioperative Morbidität. Die dabei in jedem Fall primär anzustrebende Therapie ist eine maximale, sichere Tumorresektion mit adjuvanter Radiochemotherapie. Sollte diese aufgrund von individuellen Faktoren wie einer eloquenten Tumorlokalisierung oder Alter und Allgemeinzustand des Patienten nicht zielführend oder möglich sein, wird alternativ eine Teilresektion oder eine Biopsie zur histopathologischen Diagnosesicherung mit anschließender Therapie durchgeführt.²⁰

Wenn möglich, sollte die primäre Therapie aus einer (neuro-)chirurgischen Resektion bestehen, da eine Volumenreduktion des Tumors mit einem verlängerten Überleben assoziiert ist. Das Resektionsausmaß ist von entscheidender Bedeutung: Ein Benefit für die postoperative Prognose konnte ab einer Entfernung von >78% Tumormasse gezeigt werden.²¹ Wenn möglich, sollte allerdings eine vollständige Resektion (insbesondere der KM-aufnehmenden Teile) angestrebt werden (100% der Tumormasse), da hierfür ein maximaler Überlebensvorteil gegenüber einer fast-vollständigen Resektion (95-99.9%), einer subtotalen Resektion (80-94.9%), einer Teilresektion (<80%) und einer Biopsie (keine Volumenreduktion) gezeigt werden konnte (Benefit in absteigender Reihenfolge; die Definition und Einteilung nach Resektionsausmaß variiert je nach Publikation).^{13,22} Ein möglicher Vorteil einer Resektion über das im MRT KM-aufnehmende Tumorgewebe hinaus („supramaximale Resektion“), wird kontrovers diskutiert.²³

Aufgrund des infiltrativen Wachstums und der ähnlichen Erscheinung der Gliome ist dem menschlichen Auge eine Abgrenzung des Tumors zum gesunden Hirngewebe, trotz Zuhilfenahme des Operationsmikroskops, nur schwer möglich. Ohne weitere Hilfsmittel besteht daher ein erhöhtes Risiko für eine inkomplette Resektion sowie postoperative neurologische Ausfälle.²⁴ Es existieren daher mittlerweile mehrere Möglichkeiten, während der Operation das Resektionsausmaß zu erhöhen beziehungsweise die Tumorgrenzen einzuschätzen. Die aktuell am häufigsten verwendeten Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt:

Ein erstes intraoperatives Hilfsmittel zur Erhöhung des Resektionsausmaßes sowie Wahrung neurologischer Funktionen stellt die (rahmenlose) Neuronavigation dar.²⁵ Hierbei kann durch Registrierung des fixierten Patientenkopfes mit präoperativ angefertigten, hochqualitativen MRT-Sequenzen (1mm Schichtdicke; 3D Datensätze) mithilfe Infrarot-Kameras die Ortung eines Zeigeinstruments im OP-Situs sowie Visualisierung von dessen Position erfolgen. Da für die intraoperative Lokalisierung des Zeigeinstruments präoperativ angefertigte Bilddatensätze verwendet werden, unterliegt die Neuronavigation aufgrund der sich während der Operation durch Liquorverlust und Tumorsektion verändernden Anatomie („brain shift“), sowie einer möglichen geringfügigen Verlagerung des Kopfes in der Mayfield-Klemme einer eventuellen Ungenauigkeit und wird daher meist durch weitere Hilfsmittel ergänzt.²⁶

Insbesondere der Einsatz von 5-Aminolävulinsäure (5-ala) hat sich in den letzten Jahren etabliert. Dieser Wirkstoff wird präoperativ oral verabreicht und als Metabolit des menschlichen Stoffwechsels zu Protoporphyrin IX metabolisiert, welches aufgrund eines Enzymdefekts in Tumorzellen akkumuliert. Bei intraoperativer Beleuchtung mit blauem Licht einer bestimmten Wellenlänge wird (unter anderem) in höhergradigen Gliomen eine Fluoreszenz erzeugt.^{27,28} Studien zeigten, dass bei der Operation von hochgradigen Gliomen durch den Einsatz von 5-ala ein signifikant höheres Resektionsausmaß erzielt wird.²⁹

Ein potentiell gleichwertiges Verfahren stellt das intraoperative MRT dar.¹³ Dabei wird nach Resektion des tumorverdächtigen Gewebes noch im Operationsaal eine MRT-Bildgebung angefertigt und so ein eventueller residueller Tumor lokalisiert, welcher in derselben Sitzung entfernt werden kann. Unter Verwendung dieses Verfahrens konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant längeres postoperatives Überleben gezeigt werden.³⁰

Weitere Möglichkeiten stellen das intraoperative elektrophysiologische Monitoring, die Wachoperation mit direkter elektrischer Stimulation, sowie die Verwendung des intraoperativen Ultraschalls dar.^{31,32} Keine der präsentierten Verfahren ist obligat exklusiv zu verwenden und der Einsatz sollte individuell auf

den Tumor des Patienten zugeschnitten eingesetzt und Verfahren gegebenenfalls kombiniert werden.

Postoperativ wird abhängig von prognostischen, patientenbezogenen Parametern und molekularem Profil des Tumors die weitere Therapie eingeleitet. Am häufigsten eingesetzt ist hier die Radiochemotherapie nach Stupp-Protokoll zu nennen: Hierbei wird zunächst eine Strahlentherapie täglich über einen Zeitraum von sechs Wochen durchgeführt, während simultan eine Chemotherapie mit Temozolomid verabreicht wird. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit 6 Zyklen (alle 4 Wochen für 5 Tage) Temozolomid.³³ Auf weitere Therapieprotokolle, beispielsweise Tumor Treating Fields oder im Rahmen von Studien angewandte, wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Trotz Ausschöpfung aller Therapieoptionen kommt es bei nahezu allen behandelten Patienten zu einem Tumorrezidiv oder -progress. Eine definitive Handlungsempfehlung für rezurrenente Glioblastoma existiert nicht und die weitere Behandlung wird individuell und interdisziplinär festgelegt.³⁰ Eine erneute neurochirurgische Resektion kann erwogen werden, wenn das rezurrenente, KM-aufnehmende Tumorgewebe ohne hohes Risiko neuer neurologischer Symptome entfernt werden kann.³⁴

1.2 Tumorwachstum

1.2.1 Allgemein

Generell unterliegt die Geschwindigkeit des Tumorwachstums einer Vielzahl von Faktoren. Eine Rolle spielen zum Beispiel Angiogenese, Versorgung mit Nährstoffen, sowie der potenzielle Ausbreitungsraum. Als Einflussfaktor in vivo besteht in diesen Aspekten eine Konkurrenz zwischen Tumor und dem Organismus.³⁵

Innerhalb des Tumors bestehen ebenfalls Faktoren, welche seine Aggressivität bestimmen, unter anderem der Anteil der proliferierenden Zellen, deren Zellzyklusdauer sowie der Anteil absterbender Zellen.³⁶

Das Wachstum von Gliomen ist diffus und infiltrativ. Hierbei dringen einzelne Zellen in das Gehirngewebe ein, oftmals entlang der weißen Substanz oder in der Nähe von Blutgefäßen.³⁷ Dabei bestehen, neben oben genannten, eine Vielzahl intrinsischer und extrinsischer Faktoren auf zellulärem bzw. subzellulärem Level, welche die Interaktion zwischen Gliomzelle und extrazellulärer Matrix bestimmen.³⁸

1.2.2 Potenzielle Wachstumsfunktionen

Aus multipler Messung von Tumolvolumina über Zeit können Wachstumsfunktionen berechnet werden. Diese werden seit geraumer Zeit in vitro und in vivo untersucht. Im Folgenden werden drei oft diskutierte Funktionen vorgestellt:

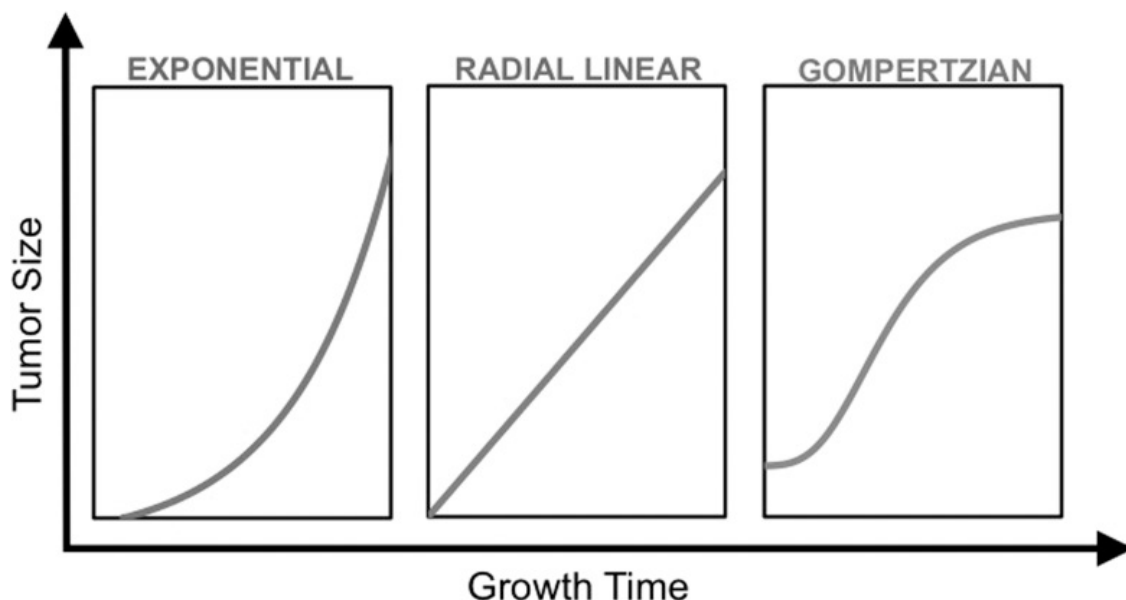


Abbildung 2: Beispiel verschiedener Wachstumsfunktionen. (Badve C, Sloan AE. 2015)³⁹

Abbildung 2 zeigt mögliche zugrundeliegende Wachstumsfunktionen von Tumoren. Links zu sehen ist ein exponentielles Wachstumsmuster, mittig ein radial-lineares und rechts ein Gompertz-Wachstum. An dieser Stelle nicht dargestellt ist das logistische Wachstum, welches in seiner Kurvenform dem Gompertz-Wachstum ähnelt.

Exponentielles Tumorwachstum

Vereinfacht ist bei diesem Tumorwachstum der zugrunde liegende Gedanke, dass während dem Zellzyklus aus einer Zelle durch Zellteilung zwei Tochterzellen entstehen und die weitere Proliferation der sich in Teilung befindenden Zellen mit konstanter Zellzyklusdauer stattfindet.⁴⁰ Die Annahme, dass Tumore exponentiell mit einer daraus ableitbaren konstanten Verdopplungszeit wachsen, wurde 1956 von Collins präsentiert, der mittels serieller Röntgenbilder Lungenmetastasen untersuchte.⁴¹

Um die Wachstumsrate zu bestimmen, wird anhand zweier Tumorumfänge sowie der zwischen den Untersuchungen liegenden Zeit die Tumorverdopplungszeit berechnet (englisch: Tumor Volume doubling time; VDT, siehe Methoden, Kapitel 2.5).⁴² Äußere Einflüsse, welche die Wachstumsdynamik beeinflussen können, finden in diesem Model keine Berücksichtigung.⁴³

Linear-radiales Tumorwachstum

Beim linear-radialen Tumorwachstum ergibt die wiederholte Messung des Radius eines Tumors einer linearen Steigung. Dies unterliegt der Annahme, bzw. Beobachtung, dass die Zellteilung hauptsächlich am Tumorrand stattfindet.³⁵ Aus einem linear-radialen Tumorwachstum folgt ein kubisches Wachstum des Tumorumfanges.⁴⁴

Gompertz-Wachstum

Dieses Wachstum ist nach Benjamin Gompertz, einem englischen Mathematiker, benannt und wurde 1825 publiziert.⁴⁵ Es ähnelt einem logistischen Wachstum: Zu Beginn der Kurve zeigt sich ein annähernd exponentielles Wachstum, welches nach einem Wendepunkt schließlich mit zunehmender Tumormasse exponentiell abflacht und sich einer natürlichen Beschränkung asymptotisch annähert.⁴⁶ Anwendung fand dieses Modell bisher unter anderem in der Biologie und Medizin zum Ausdruck von Wachstum von Bakterienkulturen oder Tumoren.⁴⁷ Als pathophysiologischer Grundgedanke besteht dabei ein zunehmendem Bedarf und Wettbewerb der Zellen um Ausbreitungsplatz,

Sauerstoff und Nährstoffe, woraus eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit folgt.⁴⁰

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Da Glioblastome in der klinischen Praxis als schnell wachsende Tumore bekannt sind, ist für die Verbesserung der Symptome der Patienten sowie für die pathohistologische Diagnosestellung eine rasche Operation erforderlich, welche in der Regel innerhalb von ein bis zwei Wochen durchgeführt wird.⁴⁸ Eine mehrmalige präoperative Bildgebung im Sinne einer Verlaufskontrolle ist aufgrund limitierter Ressourcenverfügbarkeit (d.h. MRT-Untersuchungen) oft nicht möglich. Weiterhin sollte aufgrund des erfahrungsgemäß raschen Tumorwachstums eine schnellstmögliche Therapie in die Wege geleitet werden. Ebenfalls ist eine zweite präoperative Bildgebung zur Neuronavigation nicht obligat und spezialisierten Zentren mit entsprechenden Kapazitäten vorenthalten. Daher ist wenig über die natürliche Wachstumsdynamik von unbehandelten und neu diagnostizierten Glioblastomen in vivo bekannt. Eine mögliche prognostische Bedeutung der präoperativen Tumorwachstumsdynamik für das Überleben und das Fortschreiten des Tumors wird in einzelnen vorliegenden Studien kontrovers diskutiert.^{49–51} Die genannten bisherigen Studien stützen sich auf MRT-Sequenzen mit unterschiedlicher Qualität und einer Schichtdicke von bis zu 5 mm, was möglicherweise zu einer Verzerrung durch über- oder unterschätzte Tumorgrößen aufgrund von interpolierten Volumenberechnungen führt.⁵² Weiterhin wird in den wenigen bisherigen Studien, welche die präoperative Wachstumsgeschwindigkeit bei Glioblastomen untersuchen, aus pathophysiologischen Überlegungen zur Berechnung der Wachstumsrate von einem exponentiellen Tumorwachstum beziehungsweise Gompertz-Wachstum ausgegangen. Abgesehen von mathematischen Modellen gibt es keine Studien, die ein solches Wachstum bei unbehandelten Glioblastomen bei Menschen in vivo aufzeigen.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist die Visualisierung des präoperativen Tumorwachstumsverhaltens von Glioblastomen und der damit verbundenen Wachstumskurven anhand der Tumorumfänge von Patienten mit mindestens

drei präoperativen MRT-Scans. Abhängig von diesen Ergebnissen sollte eine zugrundeliegende Wachstumsfunktion bestimmt werden, um die Grundlage für weitere Berechnungen zu schaffen.

Das zweite Ziel ist, die daraus abgeleitete präoperative Wachstumsrate für Glioblastome anhand hochqualitativer, präoperativer MRT-Sequenzen zu berechnen, die Ergebnisse mit vorliegender Literatur zu vergleichen und potenzielle Einflussfaktoren zu erforschen.

In der weiteren Auswertung soll als drittes Ziel untersucht werden, ob eine Assoziation der präoperativen Wachstumsrate mit dem postoperativen (progressionsfreien und gesamten) Überleben vorliegt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer retrospektiven Datenauswertung durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (EK Votum 875/2021BO2).

Es wurden zwei konsekutive Schritte geplant, wobei Schritt 2 auf den Ergebnissen aus Schritt 1 aufbauen sollte:

- Schritt 1: Evaluation einer, dem Glioblastomwachstum zugrunde liegenden, Wachstumsfunktion und Festlegung einer Formel zur Berechnung der Wachstumsrate mithilfe von Glioblastom-Patienten welche ≥ 3 präoperative, KM-gestützte MRT-Bildgebungen des Neurokraniums erhielten
- Schritt 2: Analyse der berechneten Wachstumsrate und Korrelation mit klinischen Parametern, sowie postoperativem Überleben anhand Glioblastom-Patienten mit 2 hochqualitativen, präoperativen MRT-Bildgebungen des Neurokraniums

2.2 Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie umfasste alle Patienten, die eine operative Behandlung bzw. Biopsie eines Glioblastoms, ZNS WHO Grad 4, im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2020 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) erhielten. Dabei wurde zunächst ein Screening der Patientendatenbank des Universitätsklinikums Tübingen nach dem ICD-10 Diagnoseschlüsse „C71 – Bösartige Neubildung des Gehirns“ durchgeführt.

In Frage kommende Patienten wurden auf die unten beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Einschlusskriterien:

- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- Diagnose eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp, WHO Grad 4 nach der aktuellen WHO 2021 Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems⁷
- Nachweis einer supratentoriellen, intraaxialen, in T1-Sequenzen KM-aufnehmenden Raumforderung mittels cranialem MRT
- Bei Schritt 1: In ≥ 3 präoperativen Bildgebungen (in chronologischer Reihenfolge MRT1, MRT2, usw. genannt). Aufgrund der zu erwartenden kleinen Kollektivgröße wurden MRT-Bildgebungen mit Schichtdicken bis zu 5 mm eingeschlossen
- Bei Schritt 2: In 2 präoperativen Bildgebungen. Der Mindestabstand zwischen den Bildgebungen wurde als sieben Tage festgelegt. Um möglichst präzise Volumina zu erhalten, wurden nur MRT-Sequenzen mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm eingeschlossen. Alle eingeschlossenen MRT-Sequenzen wurden auf einem 1,5 oder 3 Tesla MRT durchgeführt
- Primäre Tumorresektion oder diagnostische Biopsie mit weiterer Therapie (allerdings keine folgende Tumorresektion)
- Postoperatives, KM-gestütztes MRT innerhalb von 72 Stunden nach Operation zur Beurteilung eines möglichen Resttumors

Ausschlusskriterien

- Andere präoperative Behandlung der Raumforderung (z.B. Gamma Knife bei Verdacht auf Metastase eines vorbekannten Tumorleidens)

2.3 Datenerhebung

Die Daten von 749 an einem Glioblastom im relevanten Zeitraum operierten Patienten wurden im Picture Archiving and Communication System (PACS) des Universitätsklinikum Tübingen auf das Vorliegen von ≥ 3 präoperativen Bildgebung bzw. 2 präoperativen Bildgebungen mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm durchsucht. Im folgenden Schritt wurde jeder der Patienten anhand der im klinikinternen Krankenhaus-Informationssystem (SAP for healthcare, i.s.h.med) gespeicherten vorliegenden systeminternen Daten auf

das Zutreffen aller Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Simultan wurden die für die statistische Auswertung relevanten klinischen Daten erhoben. Der Endzeitpunkt für das Follow-Up wurde auf den 31.12.2021 festgelegt.

Alle Daten wurden UKT intern in einer Excel Liste gespeichert. Nach erfolgter Erhebung wurden alle Patienten fortlaufend pseudonymisiert. Einsicht hatten lediglich der Doktorand sowie der Betreuer.

Die zur Auswertung erhobenen Parameter aus Patientenkurven, Arztbriefen und -Befunden sind in Tabelle 1 aufgeführt, die genaue Definition einzelner Parameter ist darunter angeführt.

Tabelle 1: Erhobene Daten

Demographische Parameter	Alter Geschlecht Überlebensstatus Todesdatum
Klinische Parameter	MGMT-Promoter Methylierungsstatus Karnofsky-Index (KPS) Corticosteroideinnahme präoperativ Weiterbehandlung postoperativ Datum der ersten Progression im MRT Datum Rezidiv Operation
MRT-Daten	Prä- und postoperative Tumorzvolumina Tumorkalisation Eloquenz der Lokalisation Seite der Raumforderung Durakontakt der Raumforderung

Tumorvolumen

Die volumetrische Analyse wurde an T1-gewichteten, KM-verstärkten Sequenzen (T1-KM) durchgeführt. Als gesamtes Tumorvolumen wurde die T1-gewichtete, KM-aufnehmende Tumormasse definiert, einschließlich, falls vorhanden, zystischer oder nekrotischer Anteile. Drei Volumina wurden separat gemessen: Gesamtes Tumorvolumen, KM-aufnehmender Teil, nekrotischer Teil.

Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens ist im Methodenteil weiter unten aufgeführt.

Volumen eines Resttumors

Zur Feststellung eines Resttumors wurden innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ angefertigte T1-Sequenzen mit KM mit nativen T1-Sequenzen verglichen.⁵³ Eine Kontrastmittelaufnahme ohne Hyperintensität in der korrespondierenden nativen Region wurde als Tumorrest gedeutet. Eine Kontrastmittelaufnahme der Meningen und Gefäße wurde manuell exkludiert.

Die Definition der Klassifizierung des Resttumors basierte auf den von RANO resect group (Response Assessment in Neuro-Oncology) vorgeschlagenen Cut-off-Werten: vollständige Resektion KM-aufnehmender Tumor (GTR): 100% Resektion, nahezu totale Resektion (NTR): 95-99% Resektion, subtotale Resektion (STR): <95% Resektion, Teilresektion (<80%), Biopsie: keine Tumorreduktion.²²

Eloquenz der Lokalisation

Eloquente Lokalisationen umfassten einen Lagebezug zur Zentralregion, den Basalganglien, Capsula interna, Thalamus, Okzipitallappen (visueller Cortex) und auf der dominanten Hemisphäre den Gyrus temporalis superior/parietalis inferior („Wernicke Region“) sowie den Gyrus frontalis inferior („Broca Region“).⁵⁴

Durakontakt

Als Durakontakt wurde ein Lagebezug des Tumors zur Dura im zweiten und/oder ersten diagnostischen MRT definiert.

Postoperative Weiterbehandlung

Es wurde zwischen postoperativer Therapie nach dem Stupp-Schema (Strahlentherapie plus konkomitante tägliche Chemotherapie mit Temozolomid, gefolgt von sechs Zyklen Temozolomids)³³, eine alleinige Radiotherapie (ggf. hypofraktioniert), alleinige Chemotherapie, anderen Therapiemodalitäten (Glariusstudie⁵⁵, CeTeg-Studie⁵⁶), keiner Therapie, sowie unbekannter Therapie („lost to Follow-Up“) unterschieden.

2.4 Methodik

Bildexport & Datenspeicherung

Es wurden von den eingeschlossenen Patienten präoperative und postoperative MRT-Sequenzen aus dem PACS exportiert. Die präoperativen Bilddaten umfassten jeweils KM-verstärkte T1-gewichtete Sequenzen. Exporte der postoperativen Bildgebung beinhalteten native T1-gewichtete Sequenzen, KM-verstärkte T1-gewichtete Sequenzen, T2-gewichtete Sequenzen bzw. FLAIR-Sequenzen, sowie DWI-Sequenzen. Nach erfolgtem Export wurden alle Sequenzen pseudonymisiert. Es wurden alle Patientendaten von den MRT-Sequenzen entfernt und durch eine zuvor vergebene Pseudonymisierung ersetzt. In dieser Form wurden die Bilddaten auf einem externen Datenträger gespeichert.

Volumetrische Analyse:

Die volumetrische Analyse der pseudonymisierten Bilddaten erfolgte mit dem Programm 3D Slicer⁵⁷, Version 4.11.20210226 auf einem MacBook Pro, MacOS: Monterey, Version 12.4.

Repräsentative Beschreibung der Volumetrie anhand eines Beispielpatienten:

Die MRT-Sequenzen wurden in das Programm 3D Slicer geladen. Für die volumetrische Messung wurden ausschließlich KM-verstärkte T1-gewichtete

Sequenzen verwendet. Nach Anpassung der Fensterung wurde im Modul „Segment Editor“ die T1-KM Sequenz als Master Volume festgelegt. Es wurden zwei Segmente erstellt. Segment_1 stellt das einzubeziehende Tumorgewebe dar (Ziel), Segment_2 auszuschließende Areale (Hintergrund). Mittels des Effekts „Paint“ wurden zugehörige Voxel markiert (siehe Abbildung 3).

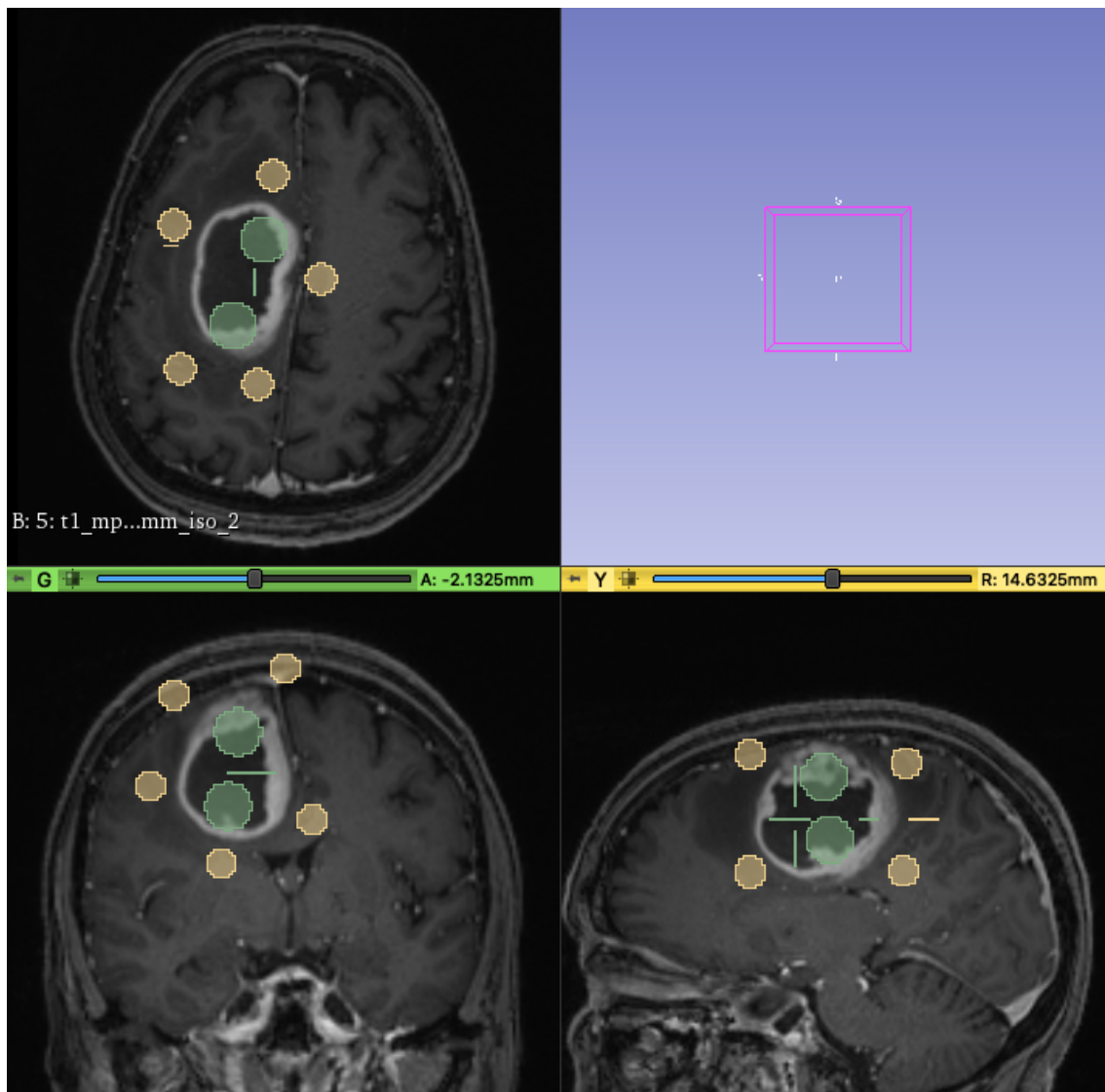


Abbildung 3: Tumorsegmentation in 3D Slicer. Grün Segment_1, gelb Segment_2
Mittels des Effekts „Grow from Seeds“ erfolgte eine semi-automatische Segmentierung der einzubeziehenden anatomischen Strukturen. Für jede Segmentierung erfolgte eine manuelle Nachkontrolle und Überprüfung auf Validität. Dabei wurde jedes einzelne Schnittbild separat kontrolliert und mittels der Funktionen „Paint“ oder „Erase“ die Segmentierung angepasst. Für diesen

Kontrollschritt wurde eine 3D-Visualisierung des segmentierten Tumolvolumens erstellt und mit den vorliegenden 2D Bildern auf Plausibilität verglichen (siehe Abbildung 4).

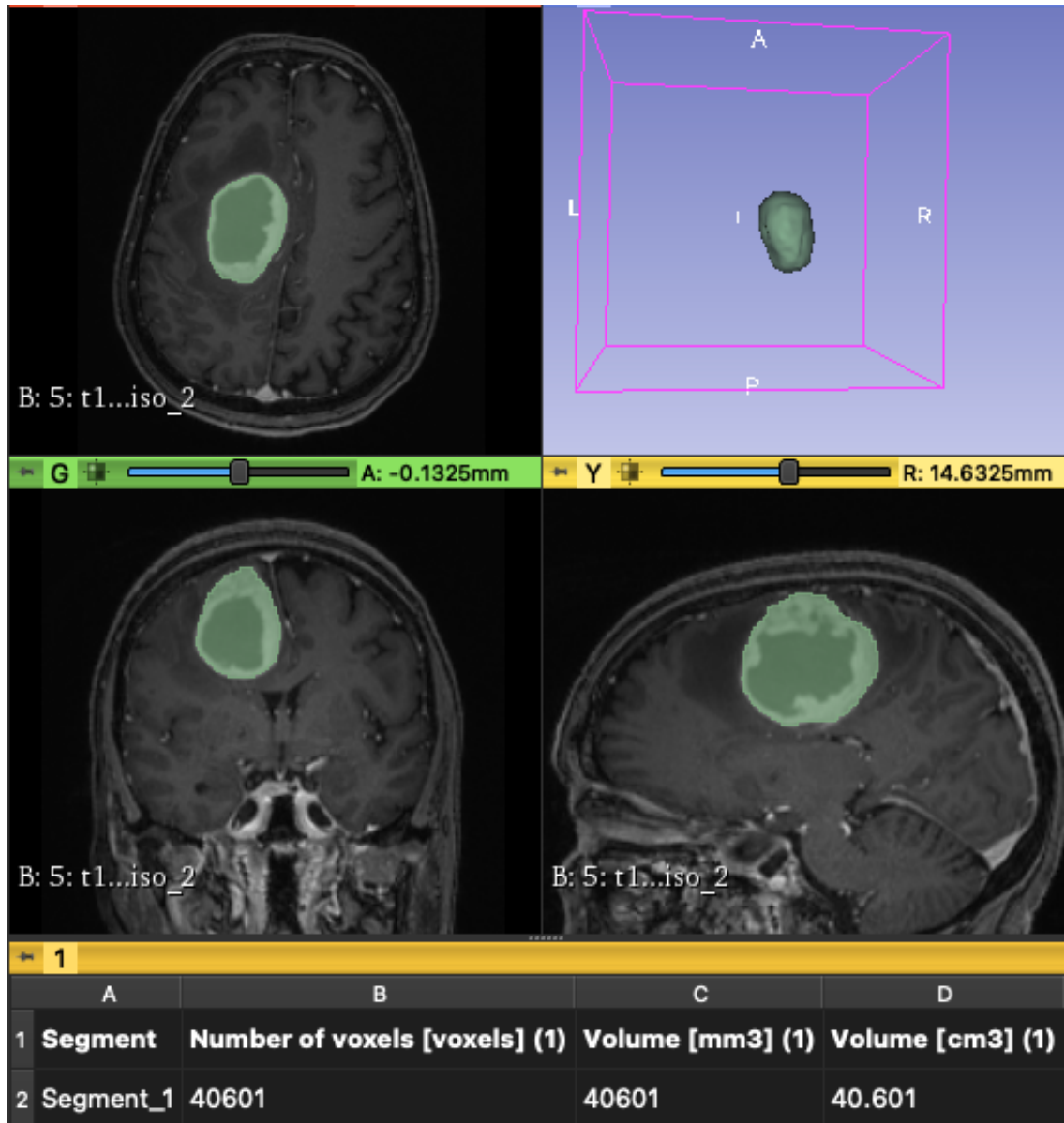


Abbildung 4: Segmentiertes Tumolvolumen und quantitative Volumenberechnung

Im letzten Schritt wurde das Tumolvolumen mit Hilfe des Moduls „Quantifikation > Segment Statistics“ berechnet. Die Berechnung erfolgt durch die Multiplikation der Voxelgröße (Größe des Voxels = Länge in X-Achse * Länge in Y-Achse * Länge in Z-Achse) mit der Anzahl der einbezogenen Voxel.

Nach der Quantifizierung des Tumorzentrums erfolgte die Analyse weiterer Kompartimente: KM-Aufnahme und Nekrose. Mittels des Effektes „Threshold“ wurde der nekrotische bzw. KM-aufnehmende Teil semi-automatisch ausgewählt (siehe Abbildung 5). Die Quantifikation des Volumens erfolgte daraufhin wie oben beschrieben.

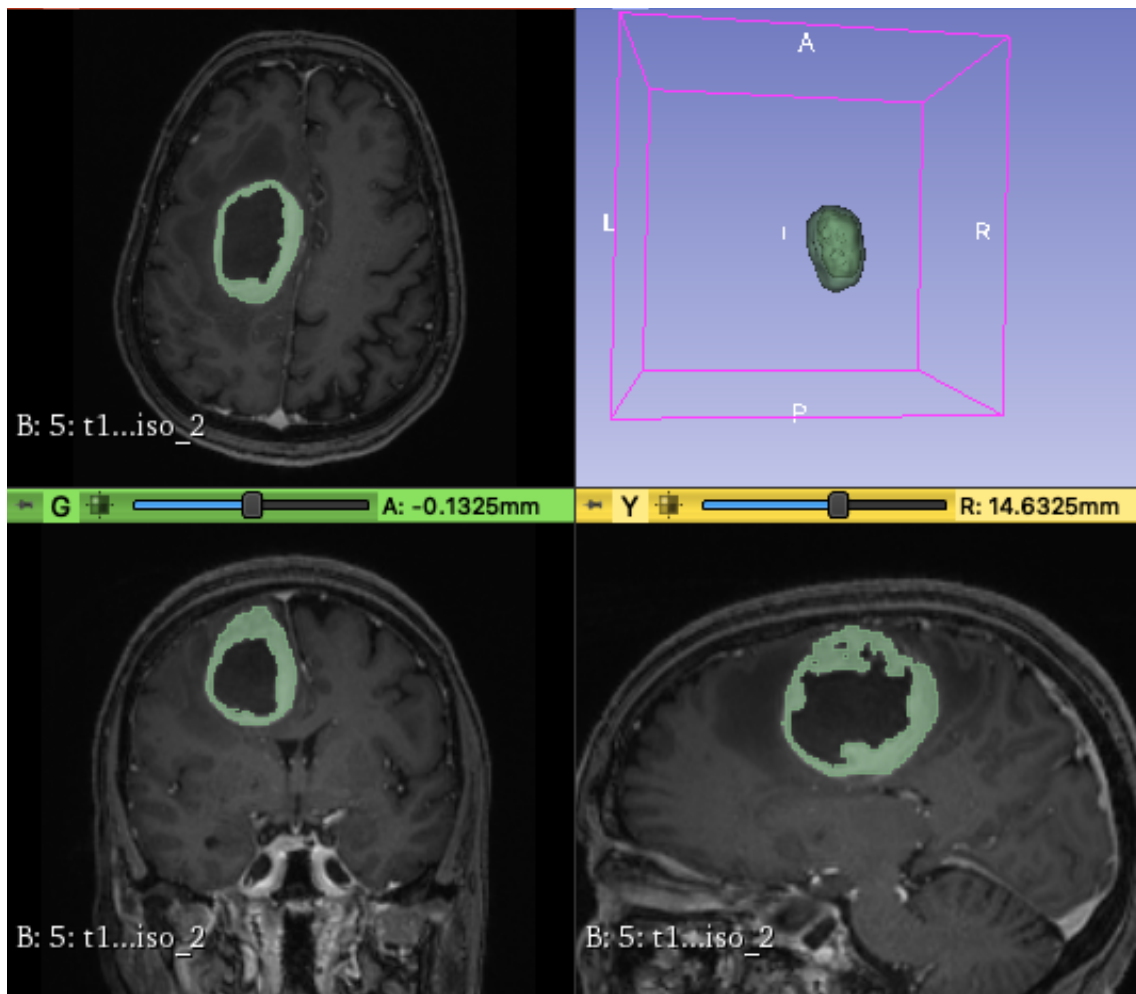


Abbildung 5: Segmentierung des KM-aufnehmenden Tumorteils. Analog dazu erfolgte die Segmentierung des nekrotischen Tumorteils

2.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software IBM® SPSS® Statistics Version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Bei statistischen Tests wurde ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

Schritt 1 - Wachstumsverhalten: Identifizierung eines zugrunde liegenden Wachstumverhaltens bei Patienten mit ≥3 präoperativen MRT-Scans

Zur Visualisierung des Tumorwachstums wurden die absoluten Tumorumfänge in ein Koordinatensystem aufgetragen und Regressionskurven eines exponentiellen und linearen Wachstums sowie das jeweilige Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet. Relative Tumorumfänge wurden berechnet durch Normierung des ersten MRT auf den Wert 1 und Berechnung weiterer relativer Volumina mittels:

$$V_2 (rel.) = \frac{V(abs.)_{MRT2}}{V(abs.)_{MRT1}}; \quad V_3 (rel.) = \frac{V(abs.)_{MRT3}}{V(abs.)_{MRT1}}; \quad usw.$$

V = Tumorumfang in cm^3 ; $MRT_{1/2} = 1./2.$ MRT-Scan ; Rel. = Relativ; Abs. = Absolut

Anschließend wurde eine Kurvenanpassung aller relativen Tumorumfänge durchgeführt und mögliche Wachstumsfunktionen (exponentiell, linear, kubisch, quadratisch) verglichen.

Schritt 2 - Wachstumsrate: Analyse der präoperativen Wachstumsrate aller Patienten mit zwei präoperativen MRT-Scans, die die oben genannten Qualitätskriterien erfüllen.

Die Erkenntnisse aus der Schritt 1 sollten nun auf ein großes Kollektiv übertragen werden. Dabei sollten insbesondere mögliche beeinflussende Faktoren auf die Wachstumsrate sowie deren Einfluss auf die postoperative Prognose untersucht werden.

Analyse der Wachstumsrate:

Angesichts der erzielten Ergebnisse und vergleichbaren früheren Studien wurde für die weitere Analyse von einem exponentiellen Tumorwachstum zwischen den Bildgebungen ausgegangen.^{50,58} Die Wachstumsrate wurde daher wie zuvor beschrieben als Volumenverdopplungszeit (VDT; in Tagen) und spezifische Wachstumsrate (SGR; in Prozent pro Tag) berechnet.^{42,59,60}

SGR und VDT wurden anhand der folgenden Formeln berechnet:

$$SGR = \frac{\ln\left(\frac{V(MRT2)}{V(MRT1)}\right)}{\Delta t} \qquad VDT = \frac{\ln(2)}{SGR}$$

Δt = Zeitintervall zwischen den Scans in Tagen

Tumorvolumina und berechnete Wachstumsraten wurden deskriptiv dargestellt. Aus dem Mittelwert der SGR aller Patienten der Kohorte wurde die dazu äquivalente VDT (eVDT) anhand der obigen Formel berechnet. Von dieser wird angenommen, dass sie einen genaueren Wert für die Wachstumsgeschwindigkeit eines Kollektivs berechnet als die mittlere VDT, welche möglicherweise überschätzte Werte angibt.⁵⁹

Die Annahme einer Normalverteilung wurde mithilfe Kolmogorov-Smirnov Test bzw. Shapiro Wilk Test überprüft. Die Testung auf Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test. Eine mögliche Korrelation der SGR mit klinischen Parametern wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten (r), dem Spearman-Korrelationskoeffizienten (rho) und punktbiserialer Korrelation für parametrische, nichtparametrische bzw. dichotome Stichproben berechnet. In univariablen Analysen signifikante Variablen wurden in ein multivariablen lineares Regressionsmodell eingeschlossen. Zur Prüfung der Signifikanz des Regressionsmodells wurde ein F-Test durchgeführt.

Zur weiteren Auswertung wurde eine Dichotomisierung in einen schnellen Wachstumstyp („Fast Type“) und einen langsamen Wachstumstyp („Slow Type“) anhand der medianen SGR vorgenommen.

Gruppenunterschiede wurden mittels Pearson's χ^2 -Test für kategoriale Daten und t-Test und U-Test für kontinuierliche Daten verglichen. Kategoriale Daten werden in Form von absoluten und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Für metrische Variablen werden entweder Median und Spannweite oder Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die Darstellung des gruppenspezifischen Langzeitüberlebens erfolgt mit Hilfe von Kaplan-Meier-Schätzern. Gruppenunterschiede wurden durch Anwendung des Log-Rank-Tests berechnet. Analoge Berechnungen wurden für das progressionsfreie Überleben („progression-free survival, PFS) sowie weitere Subgruppen (MGMT-promoter Methylierungsstatus, Patienten therapiert nach Stupp-Schema) durchgeführt.

Ein multivariablen Cox proportional-hazards Regressionsmodell wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Faktor "Slow Type" und dem OS zu prüfen. Die proportional-Hazards Annahme wurde mithilfe von Schönfeld-Residuen geprüft. Die anderen in das Modell aufgenommenen Variablen (MGMT-Promotor-Methylierungsstatus; Resektionsausmaß) wurden aufgrund ihrer statistischen Signifikanz in univariablen Modellen sowie auf Grundlage ihres, in der Literatur anerkannten, prognostischen Werts für das Überleben bei Patienten mit Glioblastom ausgewählt.^{61,62}

3 Ergebnisse

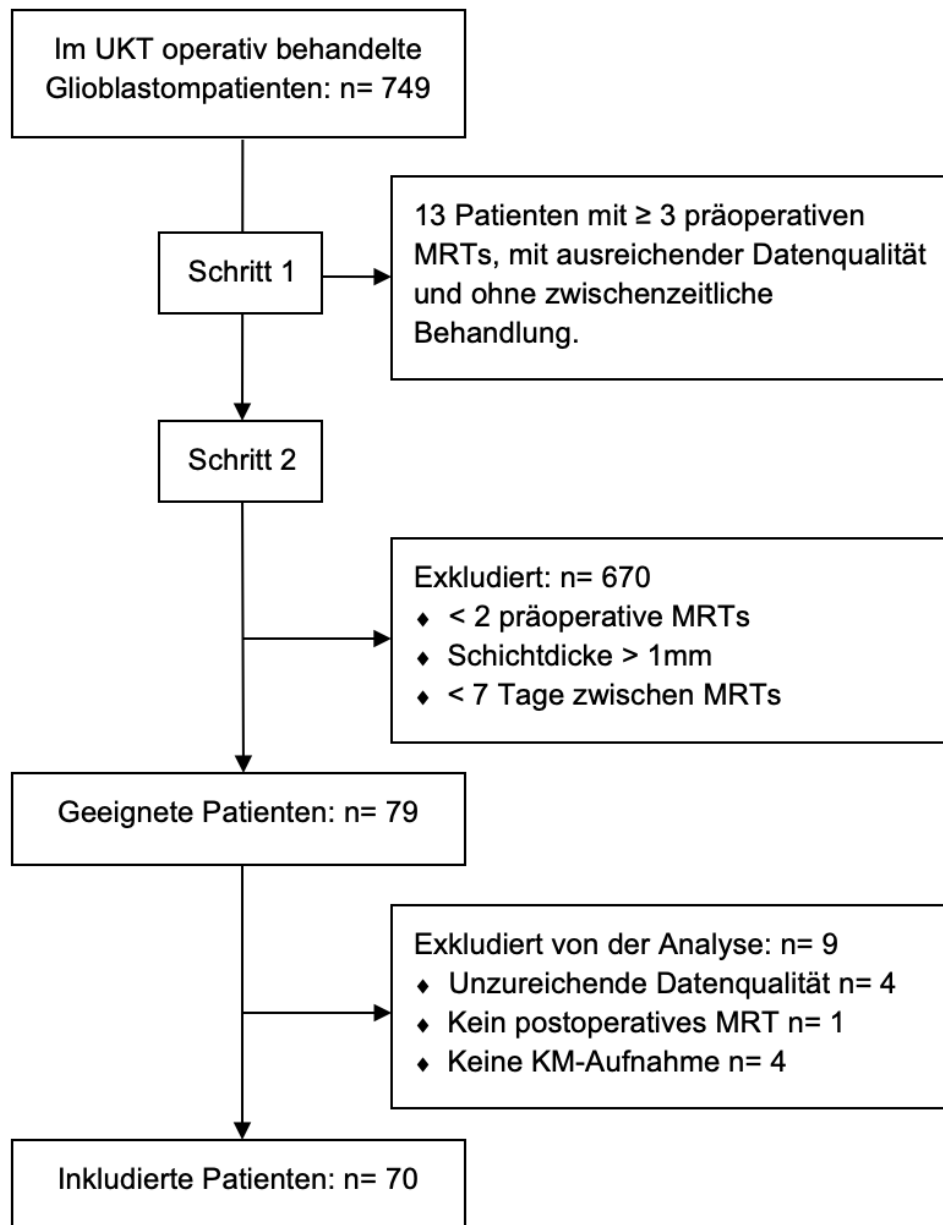


Abbildung 6: Flussdiagramm des Auswahlprozesses der Studienpopulation

Abbildung 6 zeigt den Prozess zur Auswahl der Studienpopulation. Daten von 749 Patienten wurde auf das Vorliegen der Einschlusskriterien beider Schritte

untersucht. Im ersten Schritt konnten 13 Patienten mit ≥ 3 präoperativen MRT-Sequenzen des Neurokraniums mit ausreichender Datenqualität identifiziert werden. Im zweiten Schritt konnten 79 Patienten mit zwei präoperativen MRT Bildgebungen mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm und einem Mindestabstand von sieben Tagen eingeschlossen werden. Hiervon wurden neun Patienten aufgrund unzureichender Datenqualität (n=4), dem Fehlen einer postoperativen MRT-Bildgebung (n=1) oder einem nicht KM-aufnehmendem Tumor (n=4) exkludiert.

3.1 Schritt 1 - Beobachtung eines exponentiellen Wachstumstyps

Um mögliche Wachstumsmuster des Glioblastoms zu identifizieren, wurden Patienten mit ≥ 3 qualitativ ausreichenden präoperativen zerebralen MRT-Aufnahmen analysiert: Dreizehn Patienten wurden eingeschlossen, elf mit jeweils drei und zwei Patienten mit fünf Bildgebungszeitpunkten.

3.1.1 Wachstumskurven absoluter Tumorumina

Abbildungen 7-19 zeigen Volumen-Zeit-Diagramme der absoluten Tumorumina der einzelnen Patienten sowie exponentielle (gestrichelte Linie) und lineare (durchgezogene Linie) Regressionskurven mit zugehörigem Bestimmtheitsmaß R^2 und p-Wert. Einzelne Tumorumina zu verschiedenen Zeitpunkten sind als schwarze Kreise abgebildet.

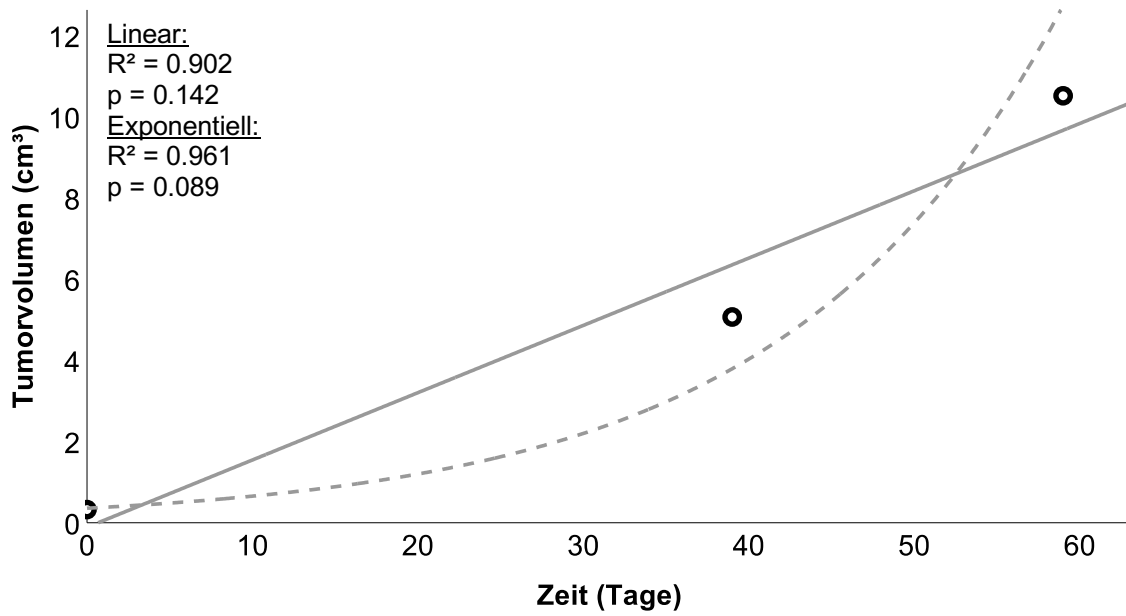


Abbildung 7: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorvolumina - Patient 1.

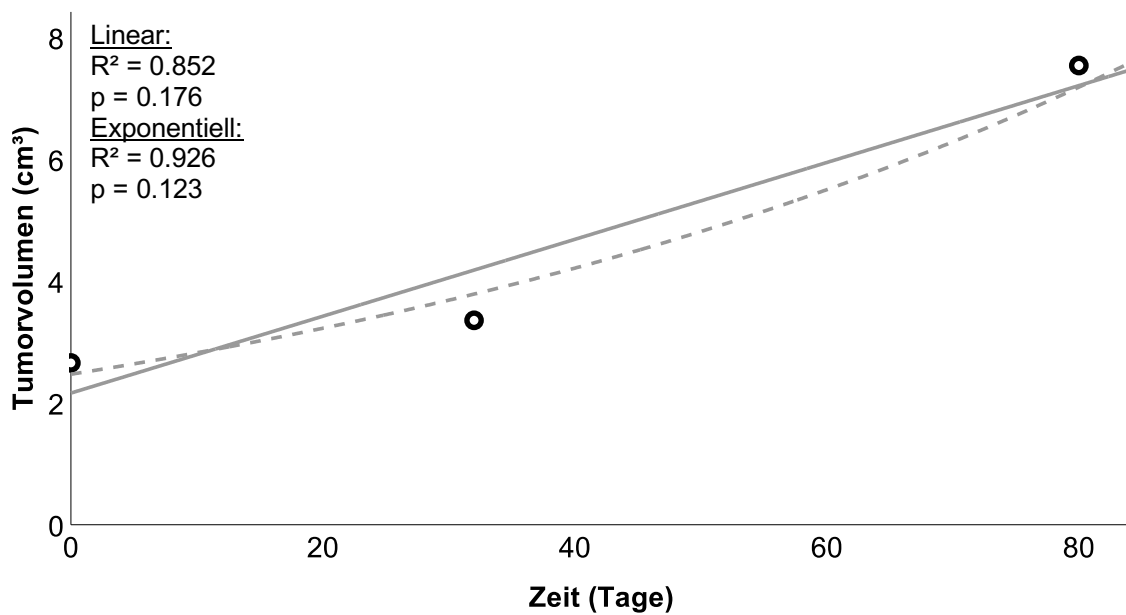


Abbildung 8: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorvolumina - Patient 2

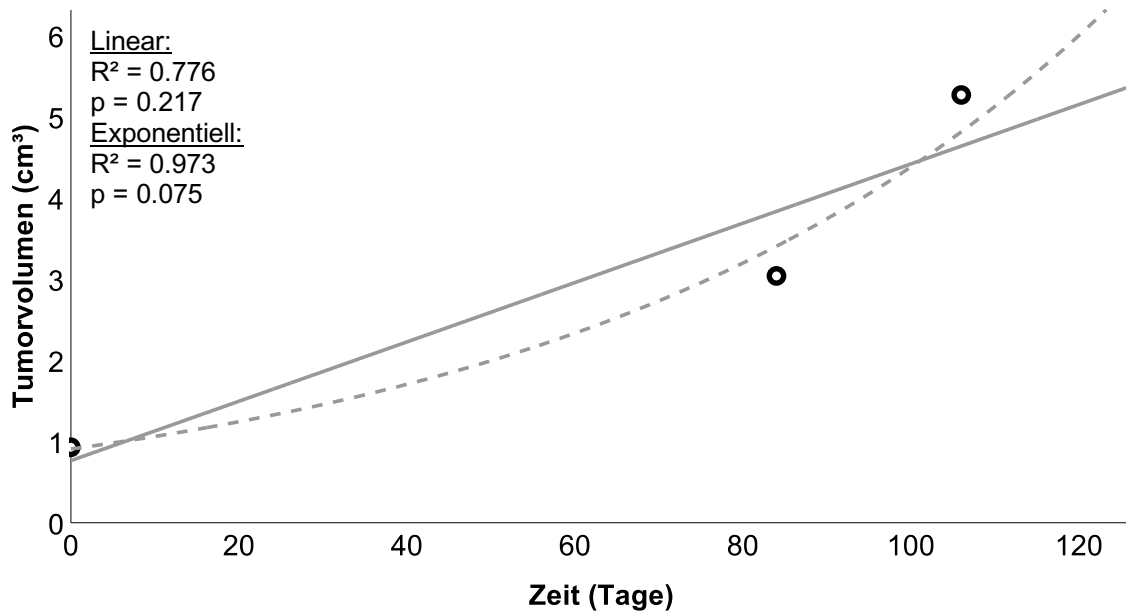


Abbildung 9: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorstadien - Patient 3

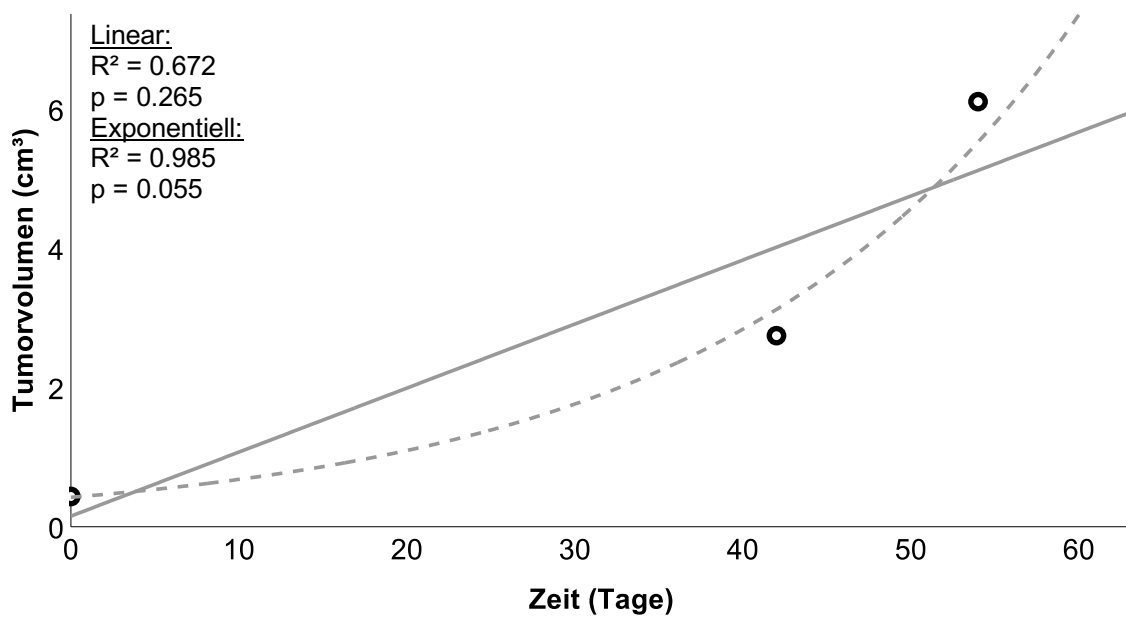


Abbildung 10: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorstadien - Patient 4

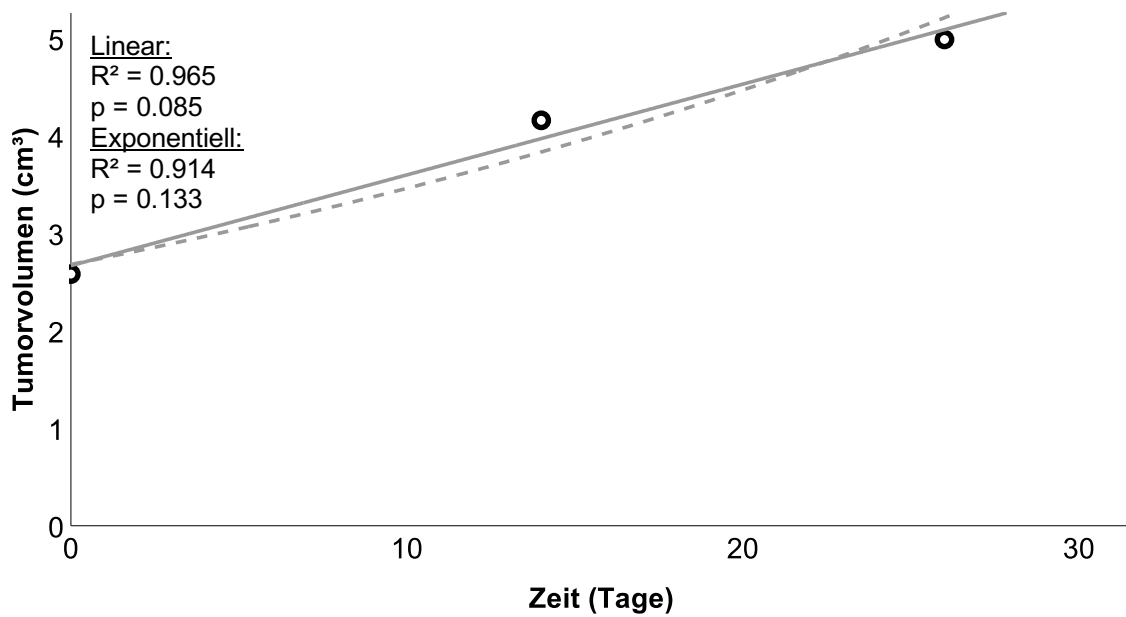


Abbildung 11: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorumina - Patient 5

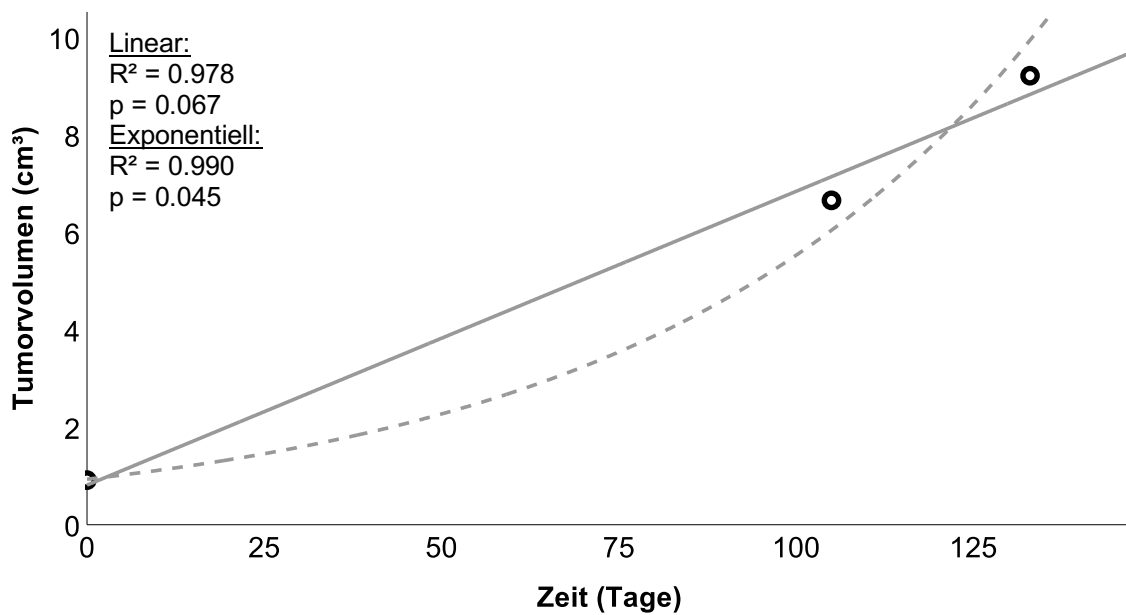


Abbildung 12: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorumina - Patient 6

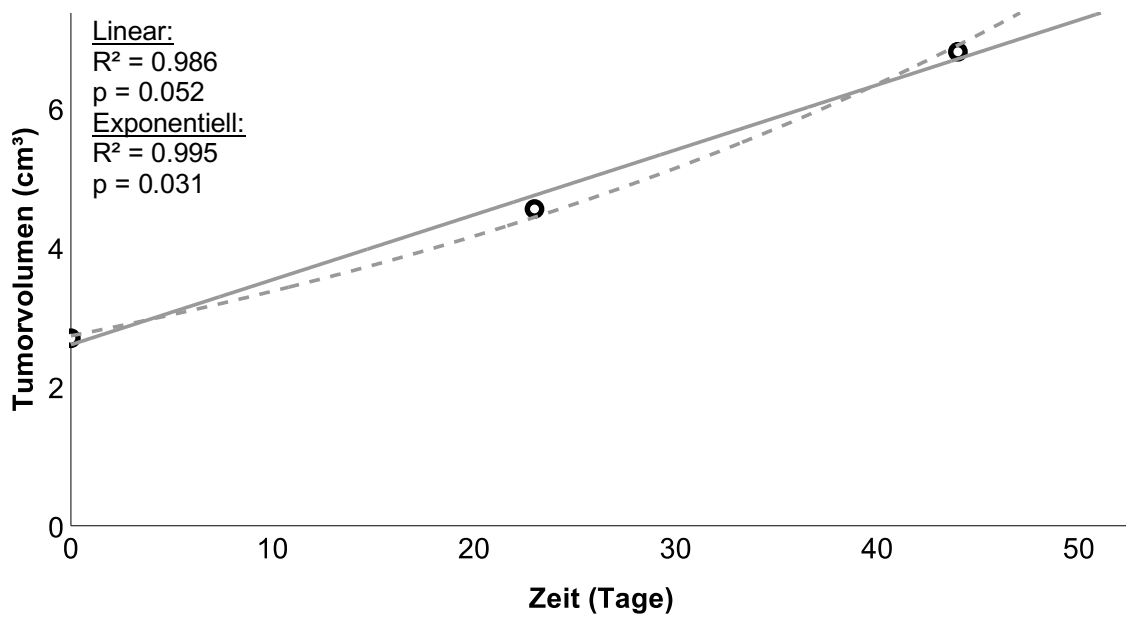


Abbildung 13: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 7

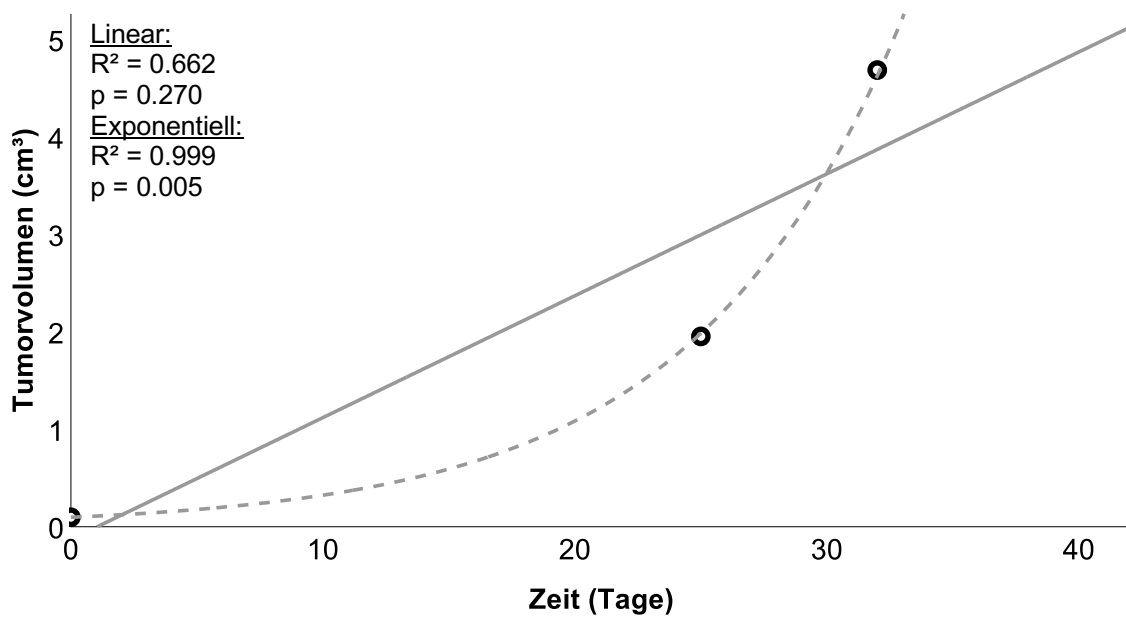


Abbildung 14: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorumfänge - Patient 8

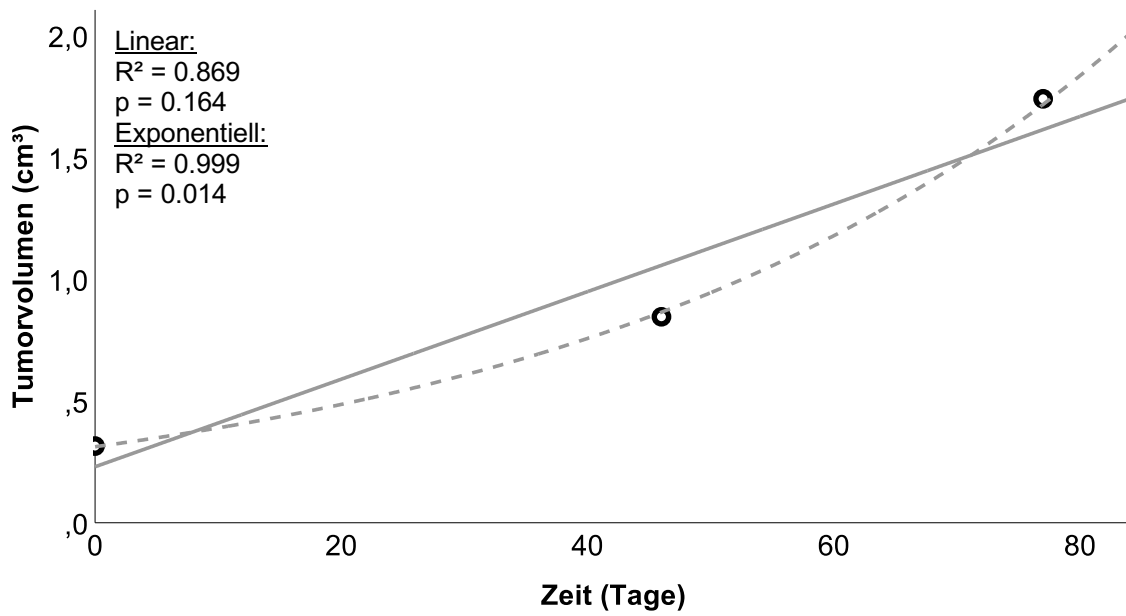


Abbildung 15: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorzvolumina - Patient 9

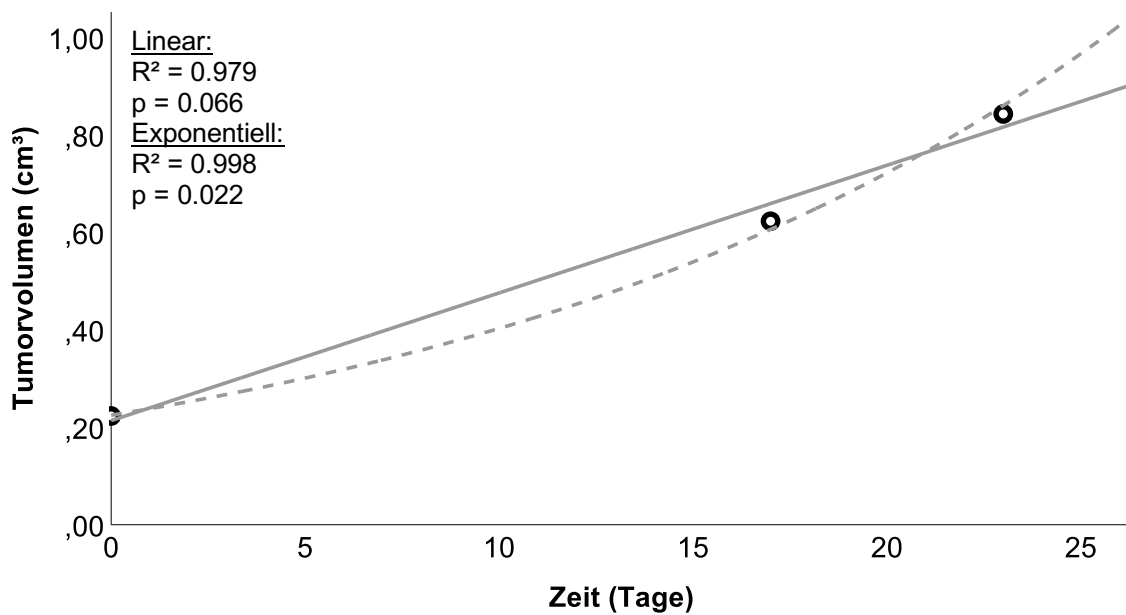


Abbildung 16: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumorzvolumina - Patient 10

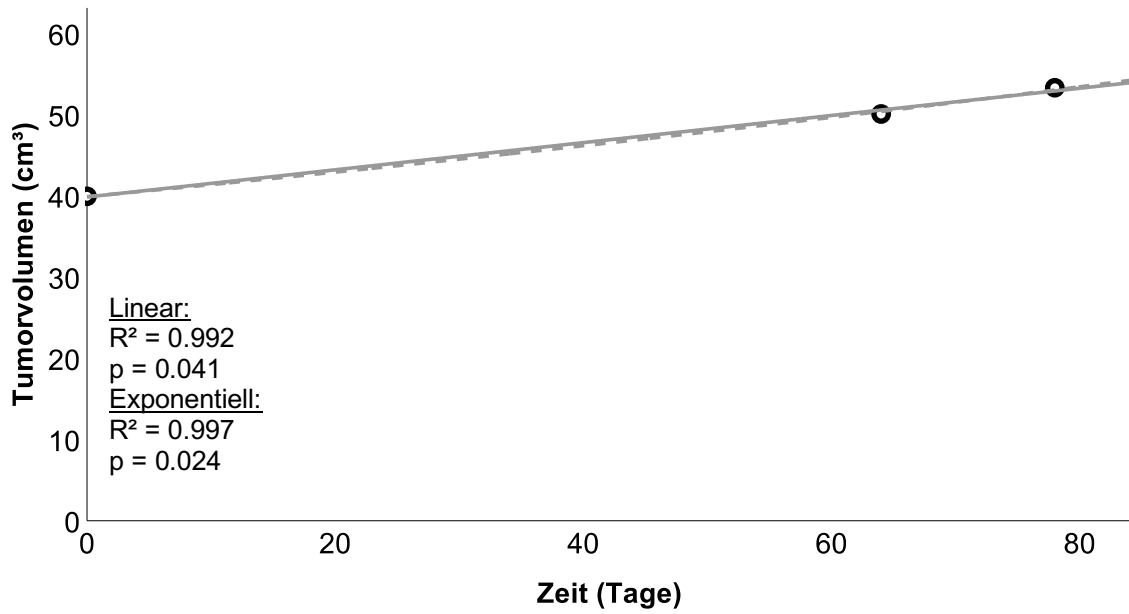


Abbildung 17: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumervolumina - Patient 11

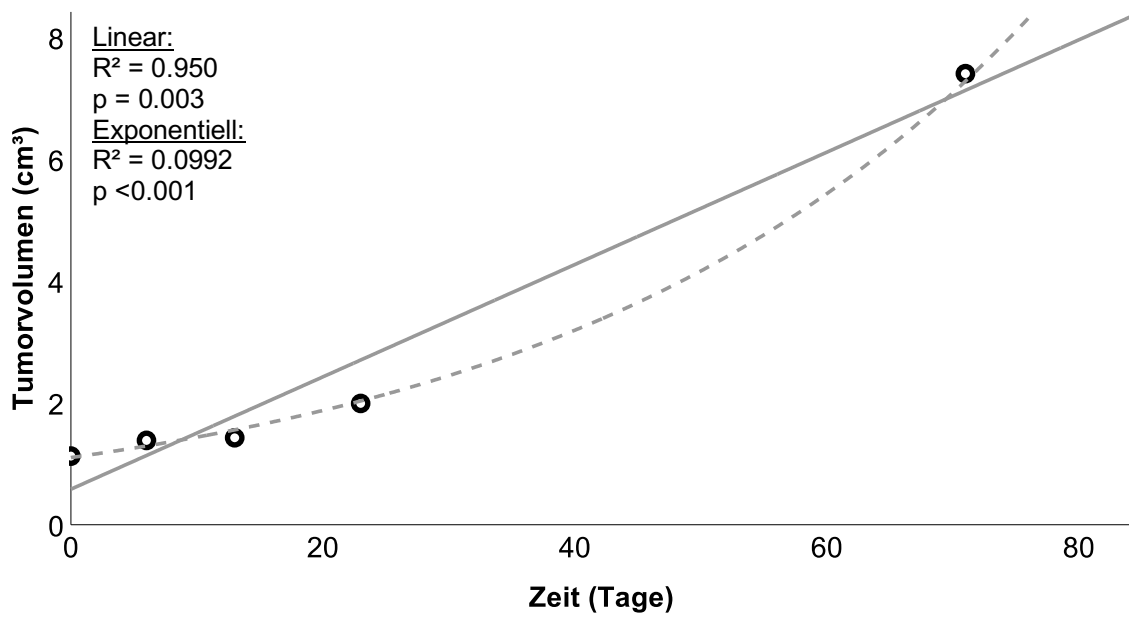


Abbildung 18: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumervolumina - Patient 12

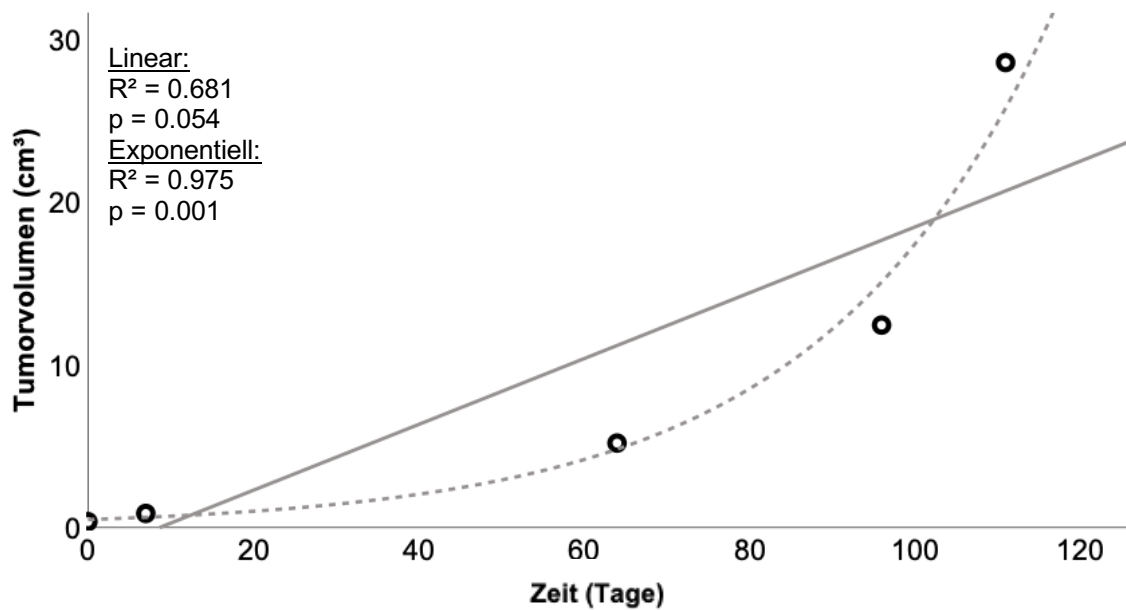


Abbildung 19: Volumen-Zeit Diagramm absoluter Tumolvolumina - Patient 13

Mit einer Ausnahme (Patient 11) wiesen alle Patienten ein Tumolvolumen $<3 \text{ cm}^3$ (Median: 0.68 cm^3 ; Spannweite: $0.10 \text{ cm}^3 - 39.96 \text{ cm}^3$) bei der ersten MRT Bildgebung auf. Das längste Intervall zwischen der ersten und der letzten Bildgebung betrug 133 Tage, das kürzeste 23 Tage. Kurvendiagramme der Volumenänderung von 12 der 13 Tumoren zeigten eine bessere Anpassung der exponentiellen Regressionskurve mit höherem R^2 (zwischen 0.93 und 0.99). Der größte Tumor des Kollektivs (Patient 11) zeigte bei einer Observationszeit von fast 80 Tagen kaum eine Änderung des Tumolvolumens, hierbei zeigte sich im Vergleich relativer Tumolvolumina ebenfalls die geringste relative Änderung zwischen erster und dritter Bildgebung. Die Gründe für mehrfache präoperative MRT-Untersuchungen variierten von Patient zu Patient, wie beispielsweise eine anfänglich fälschliche Differentialdiagnose (Patient 13, zunächst vermutet wurde eine Multiple Sklerose) oder ein Aufschub der Operation auf Wunsch des Patienten (Patient 11).

3.1.2 Wachstumskurven relativer Tumorumfänge

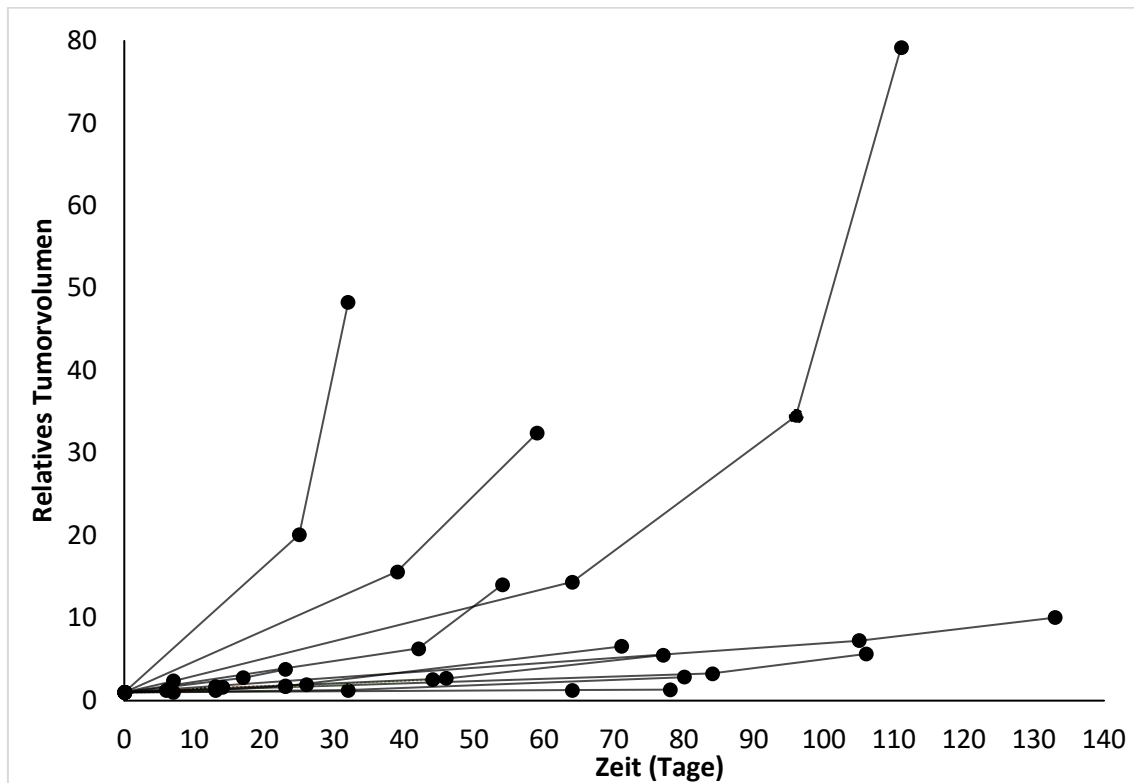


Abbildung 20: Wachstumskurven relativer Tumorumfängen der 13 Patienten mit Vorliegen von ≥ 3 präoperativen MRT. Die Volumina des ersten MRT sind jeweils auf 1 normiert.

Die relativen Volumina aller Tumore und Bildgebungszeitpunkte, die in diese Analyse einbezogen wurden, sind in Abbildung 20 zu sehen. Obwohl die meisten Tumore bei individueller Betrachtung ein exponentielles Wachstumsmuster aufwiesen, waren die Wachstumsraten mit einer starken Variabilität der VDT zwischen 6 und 192 Tagen sehr unterschiedlich. Es lies sich visuell eine Einteilung in eine schneller (4 Patienten) und eine langsam wachsende Gruppe (9 Patienten) treffen.

3.1.3 Kurvenregressionsmodelle

Zur weiteren Validierung eines möglichen exponentiellen Wachstumsmusters wurde zuletzt eine Kurvenregression unter Einbezug aller relativen Tumorzumina durchgeführt.

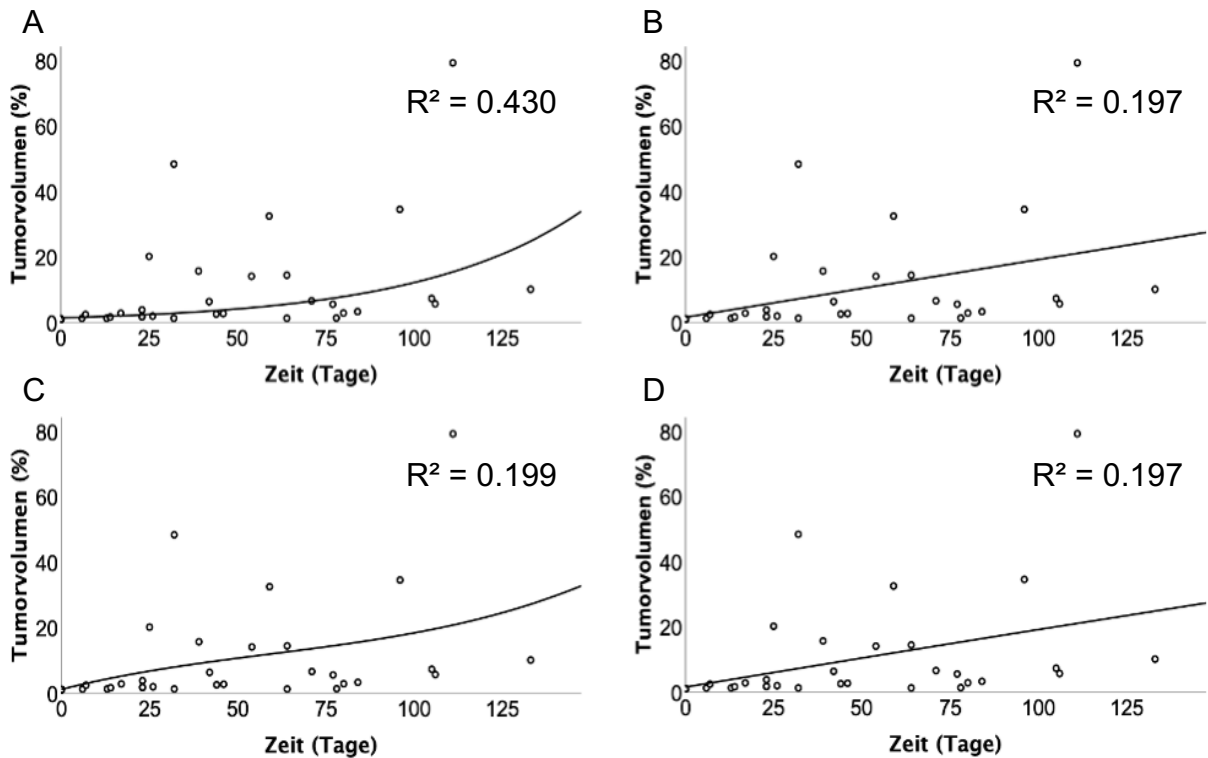


Abbildung 21: Kurvenanpassungen für relative Tumorzumina (schwarze Kreise) aller 13 Patienten. A = exponentiell; B = linear; C = kubisch; D = quadratisch. y-Achse: Tumorzumina in cm^3 ; x-Achse: Zeit in Tagen

Abbildung 21 zeigt Kurvenanpassungen für relative Tumorzumina aller 13 Patienten. Die exponentielle Kurvenregression zeigte im Vergleich mit anderen getesteten Wachstumsfunktionen (linear, exponentiell, kubisch, quadratisch) die höchste Passgenauigkeit ($R^2 = 0.430$).

3.2 Schritt 2 - Deskriptive Statistik der präoperativen Wachstumsrate und Analyse korrelierender Faktoren und des Zusammenhangs mit dem Überleben

In einem zweiten Schritt wurden die individuellen präoperativen Tumorwachstumsraten aller eingeschlossenen Patienten analysiert. Es konnten 70 Patienten eingeschlossen werden, die zwei hochqualitative (1mm Schichten) präoperative Bildgebungen mit mindestens sieben Tagen Abstand erhielten und die restlichen Einschlusskriterien erfüllten.

3.2.1 Deskriptive Statistik der volumetrischen Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Tumorumfänge der präoperativen Bildgebungen sowie daraus berechneten Wachstumsparameter (siehe Seite 43 und 44).

Das mediane Tumorumfang betrug zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 9.9 cm^3 (0.1, 83.2) und beim zweiten Scan 13.7 cm^3 (0.8, 98.9). Das dazu analoge mittlere Tumorumfang betrug $17.5 \pm 21.0 \text{ cm}^3$ und $22.7 \pm 24.6 \text{ cm}^3$. Der Median des relativen Tumorumfangs zwischen den Bildgebungszeitpunkten war 34.2%. Die mediane VDT lag bei 31 Tagen (-42, 3013), die mediane SGR bei 2.2% (-2.6, 18.4) und der Mittelwert der SGR bei 2.9% (± 3.4). Die daraus berechnete eVDT betrug 24 Tage. Zwei Tumore zeigten zwischen den Scans eine Verkleinerung ihres Volumens. Im Laufe der Zeit nahm der Anteil des nekrotischen Teils zu, während der KM-Anteil abnahm: Der prozentuale Anteil der Nekrose des Tumors betrug beim ersten präoperativen Scan 17% und stieg beim zweiten Scan auf 22%. Dies zeigte sich ebenfalls im relativen Wachstum mit 46.3% für den KM-aufnehmenden Teil vs. 55.9% für den nekrotischen Teil.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik erfasster Tumervolumina sowie berechneter Wachstumsparameter

	Gesamter Tumor (T1 KM)	KM-Aufnahme	Nekrose
Volumina			
1. präoperatives MRT			
Mittelwert (cm ³)	17.5 ± 21.0	7.8 ± 8.1	5.4 ± 9.4
Median (cm ³ ; min., max.)	9.9 (0.1, 83.2)	5.3 (0.1, 38.4)	1.2 (0, 40.2)
Anteil am Tumor (%) *	1	60%	19%
2. präoperatives MRT			
Mittelwert (cm ³)	22.7 ± 24.6	10.2 ± 10.3	7.4 ± 11.5
Median (cm ³ ; min., max.)	13.7 (0.8, 98.9)	6.7 (0.8, 55.6)	2.4 (0, 46.8)
Anteil am Tumor (%)	1	56%	22%
Absolutes Wachstum			
Mittelwert (cm ³)	5.2	2.4	1.9
Median (cm ³)	3.7	1.7	0.7
Relatives Wachstum (%)	34.2	46.3	55.9

	Gesamter Tumor (T1 KM)	KM-Aufnahme	Nekrose
Wachstumsparameter			
VDT (Tage)			
Median (min., max.)	31 (-42, 3013)	16 (-623, 3414)	18 (-697, 918)
Mittelwert	157 ± 484	81 ± 569	15 ± 174
SGR (% / Tag)			
Median (min., max.)	2.2 (-2.6, 18.4)	2.4 (-12.2, 17.7)	3.1 (-2.6, 59.6)
Mittelwert	2.9 ± 3.4	2.8 ± 4.6	5.2 ± 8.5
eVDT (Tage)	24	24	13
Tage zwischen präoperativen			
Bildgebungen (Median; min., max.)	14 (7, 110)		

* = Nicht in der Tabelle dargestellt ist nicht KM-aufnehmender Tumoranteil, welcher weder in der Segmentation der KM-Aufnahme oder Nekrose erfasst wurde

3.2.2 Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit klinischen und bildmorphologischen Parametern

Abbildung 22 zeigt Streudiagramme der SGR und ausgewählten klinischen bzw. bildmorphologischen Parametern und bildet die dazugehörigen Korrelationskoeffizienten bzw. p-Werte der Korrelationsanalyse ab. Tabelle 3 zeigt die Korrelation mit weiteren klinischen Parametern.

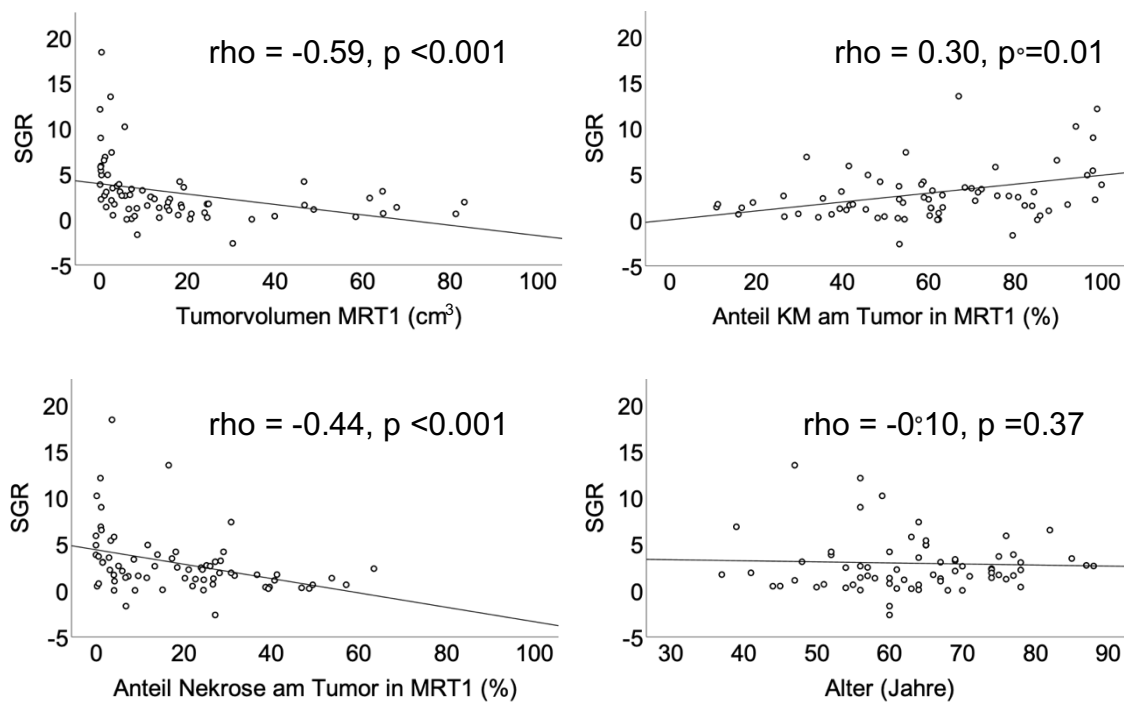


Abbildung 22: Korrelationen der SGR mit klinischen/bildmorphologischen Parametern

Tabelle 3: Korrelationen der SGR mit klinischen/bildmorphologischen Parametern

Parameter	Korrelations- Koeffizient r	p-Wert
Geschlecht	0.07	0.55
MGMT-Promoter Methylierungsstatus	0.06	0.61
Corticosteroide präoperativ	-0.40	<0.001
Durakontakt des Tumors	-0.17	0.16

Die SGR korrelierte negativ mit der TumorgroÙe bei der ersten präoperativen MRT (Spearman: $\rho = -0.59$; $p < 0.001$). Es zeigte sich eine positive Korrelation bei Patienten mit einem hohen Verhältnis von KM zum Gesamttumolvolumen (Spearman: $\rho = 0.30$; $p = 0.01$), sowie eine negative Korrelation der SGR bei Patienten mit einem großen nekrotischen Tumoranteil im MRT1 (Spearman: $\rho = -0.44$; $p < 0.001$). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation der Wachstumsrate mit einer präoperativen Corticosteroideinnahme ($r = -0.17$; $p < 0.001$). Für das Alter, das Geschlecht, den MGMT-Promotorstatus oder einen Durakontakt des Tumors konnte keine Korrelation mit der SGR gefunden werden.

Zur weiteren Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die SGR wurden uni- und multivariable lineare Regressionsmodelle berechnet:

Tabelle 4: Lineare Regression, univariable und multivariable Analyse für die abhängige Variable „SGR“.
 B: Regressionskoeffizient B, KI: Konfidenzintervall, *Log-transformiert

Parameter	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	B	95% KI	p-Wert	B	95% KI	p-Wert
Geschlecht (männlich)	0.003	-0.01, 0.02	0.75			
Alter	0.001	-0.001, 0.001	0.75			
Präoperative Corticosteroide	-0.02	-0.04, -0.003	0.02	-0.01	-0.02, 0.01	0.62
Tumorseite (links)	0.002	-0.01, 0.02	0.82			
Durakontakt	-0.01	-0.03, 0.01	0.17			
Tumorvolumen MRT1 *	-0.03	-0.04, -0.02	<0.001	-0.03	-0.04, -0.02	<0.001
Verhältnis KM/Tumor	0.05	0.02, 0.08	0.01	-0.01	-0.04, 0.03	0.77
MGMT-Methylierung	0.01	-0.01, 0.02	0.55			

Tabelle 4 zeigt das multivariable lineare Regressionsmodell für die abhängige Variable SGR. Es zeigte sich in univariablen Analysen eine statistische Signifikanz für die präoperative Corticosteroidtherapie (B: -0.02; 95% KI: -0.04, -0.003; p=0.02), Tumorgröße in MRT1 (B: -0.03; 95% KI: -0.04, -0.02; p<0.001) und den Anteil der Kontrastmittelaufnahme am Tumor (B: 0.05; 95% KI: 0.02, 0.08; p=0.01). Ein F-Test zeigte, dass die Analyse der Auswirkung mehrerer unabhängiger Parameter auf die SGR ein signifikantes Regressionsmodell bei p<0.05 war. In der multivariablen Analyse zeigte sich weiterhin das MRT1 Tumolvolumen statistisch signifikant (B: -0.03; 95% KI: -0.04, -0.02; p<0.001), während für die präoperative Corticosteroidtherapie sowie den KM-Anteil am Tumor im MRT1 kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte.

3.2.3 Definition und Vergleich von Wachstumstypen

Es erfolgte die Dichotomisierung des Kollektivs und Definition eines schnellen Wachstumstyps („Fast Type“) und eines langsamen Wachstumstyps („Slow Type“). Die Unterteilung erfolgte anhand des berechneten Medians der SGR (2.2%).

Tabelle 5 zeigt die klinischen und chirurgischen Charakteristika des Studienkollektivs sowie der beiden definierten Wachstumstypen, Tabelle 6 für die Subgruppe von Patienten mit primärer Tumorresektion.

Tabelle 5: Charakteristika des Studienkollektivs und der Wachstumsgruppen "Slow Type" und "Fast Type".

Legende: x = Pearson's χ^2 -Test; + = t-Test; u = U-Test; a = inkludiert GLARIUS und CeTeG/NOA09 Studie^{55,56}

Parameter	Patienten definiert durch Tumor-Wachstumstyp			p-Wert
	Studienkollektiv (n =70)	Fast Type (n=35)	Slow Type (n=35)	
Alter (Jahre)	63 ± 11	66 ± 12	61 ± 11	0.10 +
Geschlecht (männlich)	40/70 (57%)	22/35 (63%)	18/35 (51%)	0.33 x
Art des Eingriffs				0.04 x
Resektion	46/70 (66%)	19/35 (54%)	27/35 (77%)	
Biopsie	24/70 (34%)	16/35 (46%)	8/35 (22%)	
OS (Monate)	14.8 ± 13.1	11.3 ± 8.8	18.3 ± 15.9	0.02 +
PFS (Monate)	7.8 ± 8.4	6.1 ± 6.5	9.5 ± 9.8	0.10 +
Tumorlokalisation				
Linke Seite	42/70 (60%)	21/35 (60%)	21/35 (60%)	1 x
Eloquente Lage	33/70 (47%)	19/35 (54%)	14/35 (40%)	0.23 x
Durakontakt	27/70 (39%)	11/35 (31%)	16/35 (46%)	0.22 x
MGMT Promoter Methylierung	29/70 (41%)	15/35 (43%)	14/35 (40%)	0.81 x
Präoperativer KPS (Median; Quartile)	90 (70 – 90)	90 (70 – 90)	90 (80 – 90)	0.66 x

Präoperative Corticosteroide	22/70 (31%)	5 (14%)	17/35 (49%)	<0.01 ^x
Erstlinientherapie				0.82 ^x
Radiotherapie	17/70 (24%)	10/35 (29%)	7/35 (20%)	
Hypofraktioniert	10/17 (59%)	5/10 (50%)	5/7 (71%)	
Temozolomid	4/70 (6%)	2/35 (6%)	2/35 (6%)	
Radiochemotherapie mit Temozolomid (Stupp Schema)	36/70 (51%)	19/35 (54%)	17/35 (49%)	
Keine Therapie	3/70 (4%)	0/35 (0%)	3/35 (9%)	
Unbekannt	4/70 (6%)	2/35 (6%)	2/35 (6%)	
Andere ^a	6/70 (9%)	2/35 (6%)	4/35 (11%)	
Absolutes Tumolvolumen MRT1 (cm ³)		9.5 ± 16.0	25.5 ± 22.9	<0.001 ⁺
Absolutes Tumolvolumen MRT2 (cm ³)		15.8 ± 21.2	29.5 ± 26.0	<0.001 ⁺
Anteil KM am Tumolvolumen MRT1 (%)		68 ± 21	52 ± 23	0.02 ⁺
Anteil Nekrose am Tumolvolumen MRT1 (%)		13 ± 13	25 ± 16	0.01 ⁺
VDT (Median; Tage)		60	19	0.02 ^u
SGR (Mittelwert; %)		0.8	5.0	<0.001 ⁺

Tabelle 6: Charakteristika der Wachstumsgruppen innerhalb der Subgruppe „Tumorresektion“

^b = inkludiert GLARIUS Studie, unbekannte Therapie und keine Therapie

Parameter	Subgruppe Tumorresektion (n = 46)		p-Wert
	Fast Type (n=19)	Slow Type (n= 27)	
Alter (Jahre)	61	61	0.94 ⁺
OS (Monate)	14.4 ± 9.8	21.6 ± 15.8	0.07 ^u
PFS (Monate)	6.9 ± 8.1	10.9 ± 10.6	0.04 ^u
Resektionsausmaß			0.78 ^x
GTR	7/19 (37%)	12/27 (44%)	
NTR	9/19 (47%)	10/27 (37%)	
STR	3/19 (16%)	5/27 (19%)	
Re-Operation während Follow-up	4/19 (21%)	7/27 (26%)	0.70 ^x
Zeit bis Re-Operation (Tage)	231 ± 165	367 ± 320	0.23 ^u
MGMT Promoter Methylierung	9/19 (47%)	10/27 (37%)	0.48 ^x
Erstlinientherapie			0.80 ^x
Radiochemotherapie mit Temozolomid (Stupp Schema)	9/19 (47%)	15/27 (56%)	
Radiotherapie	5/19 (26%)	5/27 (19%)	
Andere ^b	5/19 (26%)	7/27 (26%)	

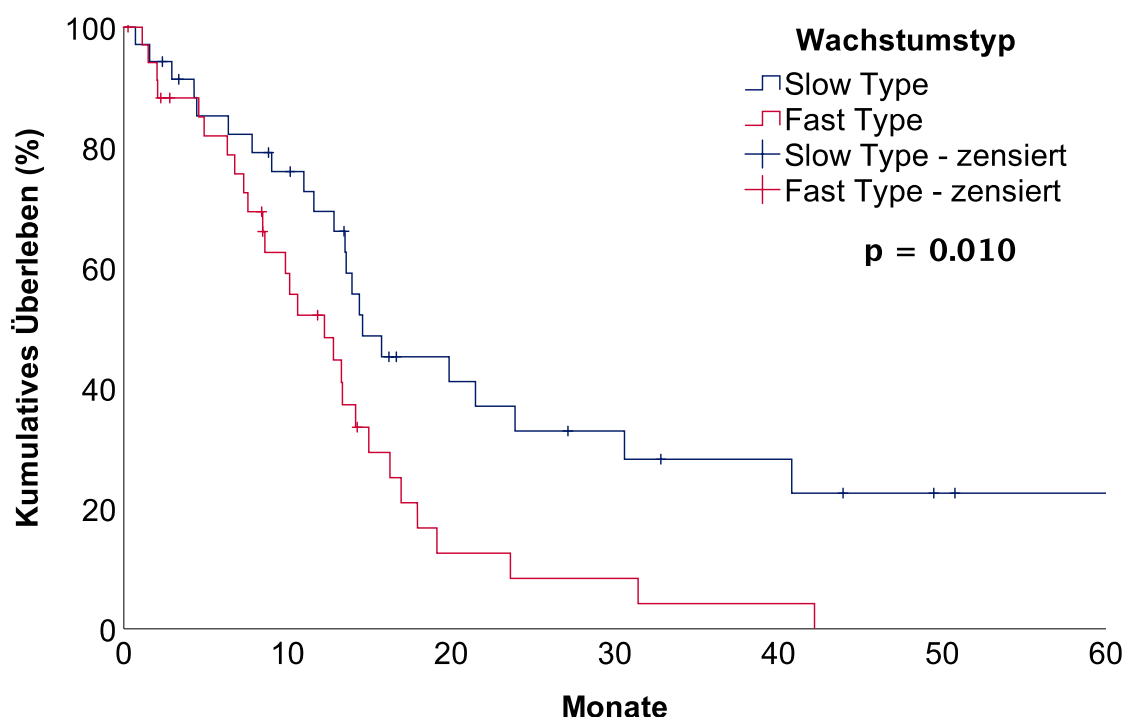
Das Durchschnittsalter der Kohorte betrug 63 ± 11 Jahre. 46 Patienten (66%) wurden mit einer Tumorresektion behandelt, 24 hatten eine Biopsie ohne weitere Tumorresektion. Von allen Patienten mit Tumorresektion wurden elf Patienten wegen eines Tumorrezidivs während der Nachbeobachtung erneut operiert (mediane Zeit bis zur Reoperation = 13 Monate). Das mittlere Follow-Up betrug 14.8 ± 13.1 Monate.

Die Analyse der Subgruppen ergab, dass das OS in der Gruppe mit langsamem Wachstum signifikant länger war als in der Gruppe mit schnellem Wachstum (18.3 vs. 11.3 Monate; $p=0.02$). Das PFS war in dieser Gruppe ebenfalls länger, die Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz (9.5 vs. 6.1 Monate; $p=0.10$). Die Tumorumfänge bei den präoperativen MRT-Untersuchungen unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen: 9.5 cm^3 bei der Gruppe mit schnellem und 25.5 cm^3 bei der Gruppe mit langsamem Wachstum im MRT 1 ($p<0.001$) und 15.8 cm^3 vs. 29.5 cm^3 im MRT 2 ($p<0.001$). Patienten mit dem langsam wachsenden Typ (17 Patienten) und größeren mittleren Tumorumfängen erhielten präoperativ häufiger Corticosteroide als Patienten mit dem schnell wachsenden Typ (5 Patienten; $p=0.002$). Der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus war bei allen Patienten verfügbar, 29 hatten methylierte Promotoren, es bestand eine gleichmäßige Verteilung auf beide Kohorten ($p=0.81$). Für die Tumorlokalisierung und die postoperative Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei schneller wachsenden Tumoren wurde eher eine Biopsie als eine Resektion durchgeführt ($p=0.04$). Der Median der VDT betrug 60 Tage, der Mittelwert der SGR 0.8 % für die Gruppe mit langsamen Wachstum bzw. 19 Tage und 5.0 % für die Gruppe mit schnellem Wachstum ($p=0.02$ und $p<0.001$).

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten nach Tumorresektion durchgeführt ($n=46$). Das OS war in der Gruppe mit dem langsamen Wachstumstyp ebenfalls länger, das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz (14.4 vs. 21.6 Monate; $p=0.07$). Das PFS war in dieser Gruppe signifikant länger (10.9 vs. 6.9 Monate; $p=0.04$). Es wurde kein statistischer Unterschied zwischen den Wachstumsgruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Resektion ($p=0.78$), einer nötigen Re-Operation während des Follow-Ups

($p=0.70$), der Zeit bis zur Reoperation ($p=0.23$), des MGMT-Promoter-Methylierungsstatus ($p=0.48$) und der postoperativen Therapie ($p=0.80$) festgestellt.

3.2.4 Zusammenhang zwischen dem Wachstumsverhalten und dem postoperativen Überleben



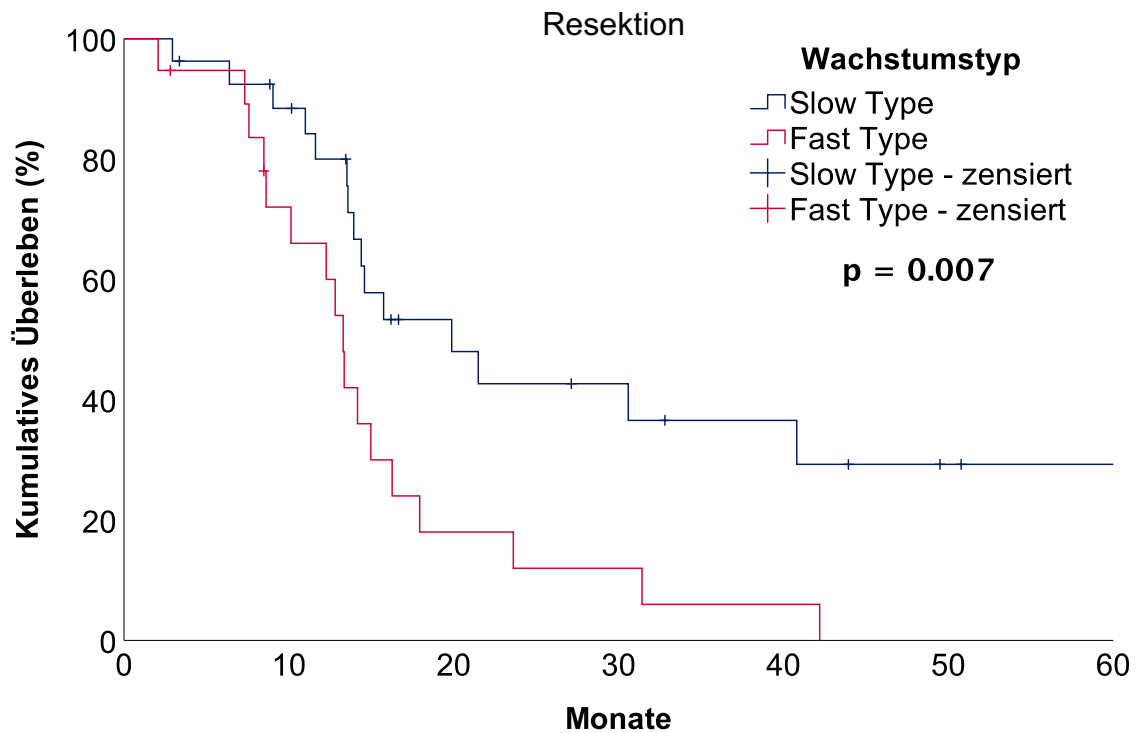
Patienten unter Risiko

Slow Type	35	24	11	7	5	3	1
Fast Type	35	18	3	2	1	0	0

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen nach neurochirurgischem Eingriff (Resektion oder Biopsie)

Abbildung 23 zeigt das kumulative Überleben für die Wachstumsgruppen „Fast Type“ ($n=35$) und „Slow Type“ ($n=35$) nach neurochirurgischem Eingriff bei einem Glioblastom. Die "Slow Type"-Gruppe wies ein signifikant längeres OS auf als die schnelle Gruppe (Log-Rank-Test: $p=0.01$). Dieser Effekt schien zeitabhängig zu

sein, während unmittelbar nach der Operation kein Unterschied zu erkennen ist, zeichnet sich der Einfluss graduell bis zur Zeitmarke von ca. 16 Monaten ab, mit einem deutlichen Effekt auf das Langzeitüberleben danach.



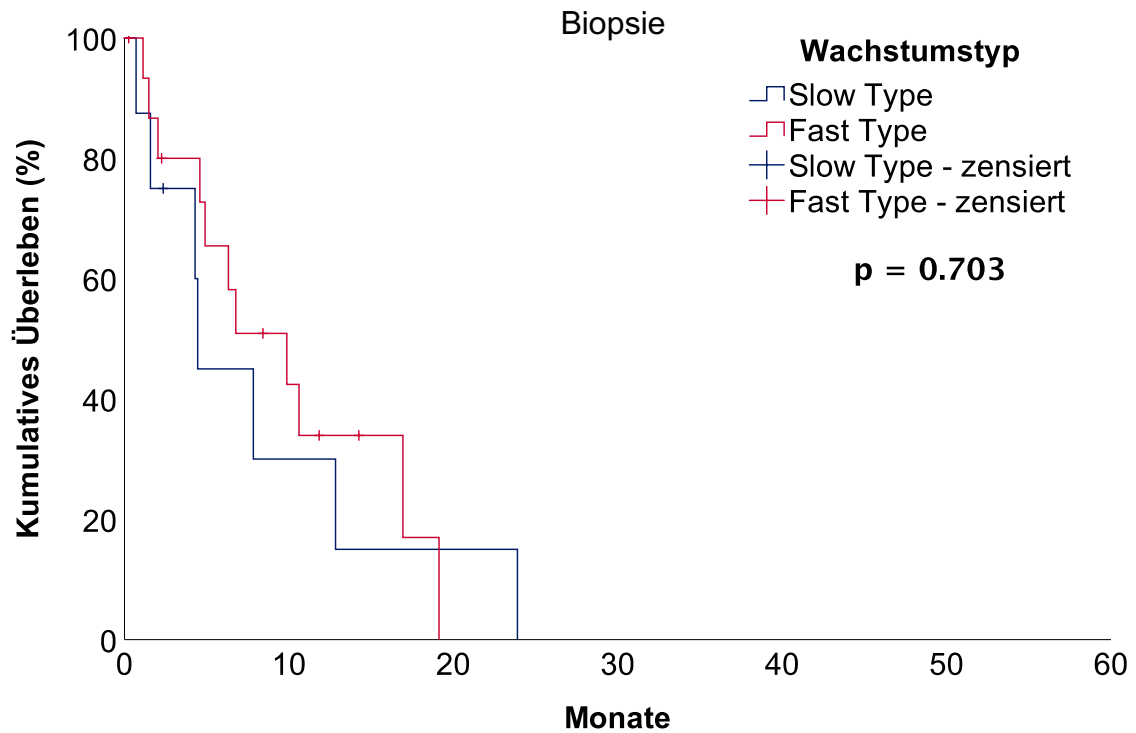
Patienten unter Risiko

Slow Type	27	21	9	7	5	2	1
Fast Type	19	11	3	2	1	0	0

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „Patienten mit Tumorresektion“

Eine Subanalyse ergab, dass vor allem Patienten nach einer mikrochirurgischen Tumorresektion in der Gruppe mit langsamem Wachstum einen OS-Vorteil im Vergleich zur Gruppe mit schnellem Wachstum hatten (siehe Abbildung 24; $p=0.007$), während für Patienten, die lediglich eine Tumorbiopsie erhielten, kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte ($p=0.703$). Diese Subgruppenanalyse war mit 16 bzw. 8 Patienten

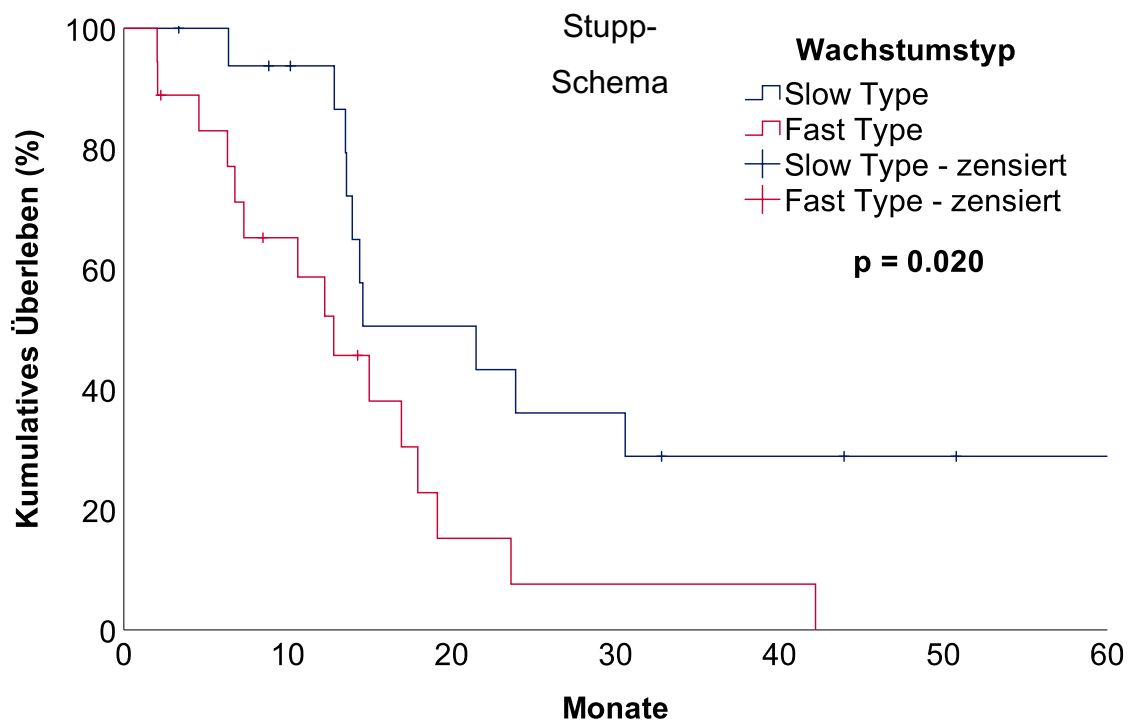
verhältnismäßig klein (siehe Abbildungen 25). Vergleichbare Vorteile für das Überleben ergaben sich für die Untergruppe der Patienten nach einer Radiochemotherapie mit Temozolomid nach Stupp-Schema (siehe Abbildung 26).



Patienten unter Risiko

Slow Type	8	2	1	0	0	0	0
Fast Type	16	6	0	0	0	0	0

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „biopsierte Patienten“

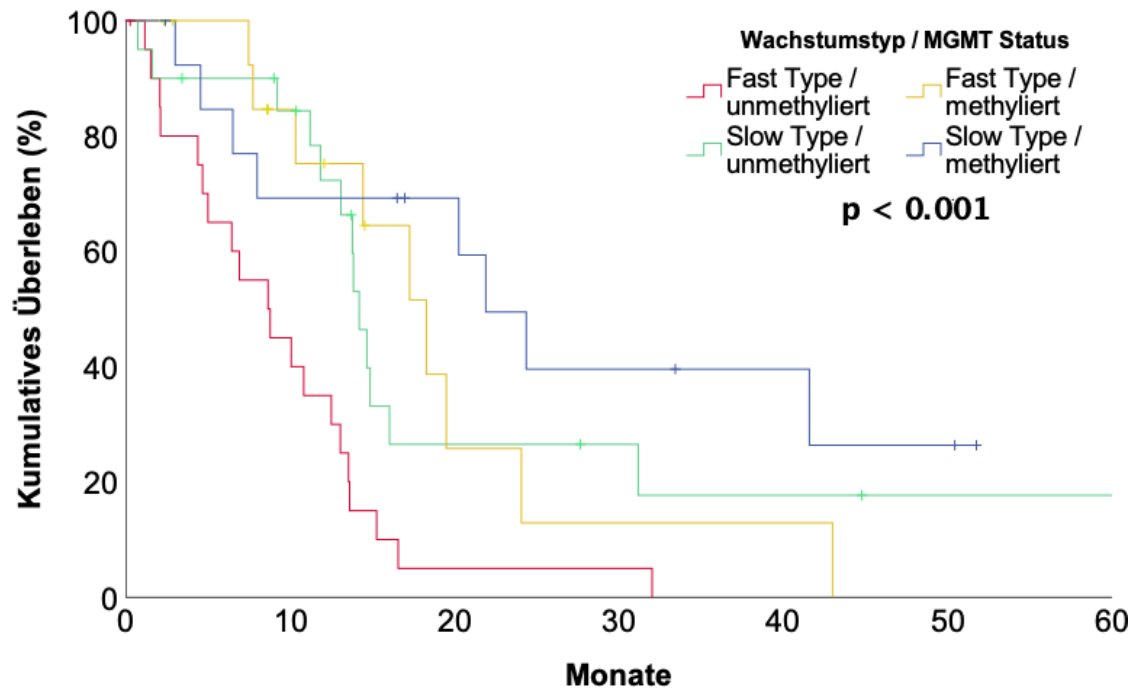


Patienten unter Risiko

Slow Type	18	14	7	5	3	2	1
Fast Type	17	10	2	1	1	0	0

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für die Subgruppe „Stupp-Schema“

Abbildung 27 zeigt eine Kaplan-Meier Kurve von Subgruppen innerhalb des Kollektivs, unterteilt nach MGMT-Promoter, Methylierungsstatus sowie dem Wachstumstyp. Diese Subanalyse zeigte, dass die Subgruppe, welche sowohl eine MGMT-Promoter Methylierung als auch einen langsamen Wachstumstyp vorwies, einen signifikanten Überlebensvorteil hatte, während ein schnelles Wachstum zusammen mit dem Fehlen einer MGMT-Promoter Methylierung mit der kürzesten Lebenserwartung verbunden war (Log-Rank-Test: $p < 0.001$). Die anderen beiden Gruppen zeigten keinen wesentlichen Unterschied im Langzeitüberleben (mittleres Überleben in Monaten: 9 vs. 14 vs. 16 vs. 22)



Mittleres Überleben in Monaten

Fast Type / MGMT unmethyliert : 9	Fast Type / MGMT methyliert: 14
Slow Type / MGMT unmethyliert: 16	Slow Type / MGMT methyliert: 22

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve: OS der Wachstumsgruppen für MGMT-Promoter Methylierungsstatus

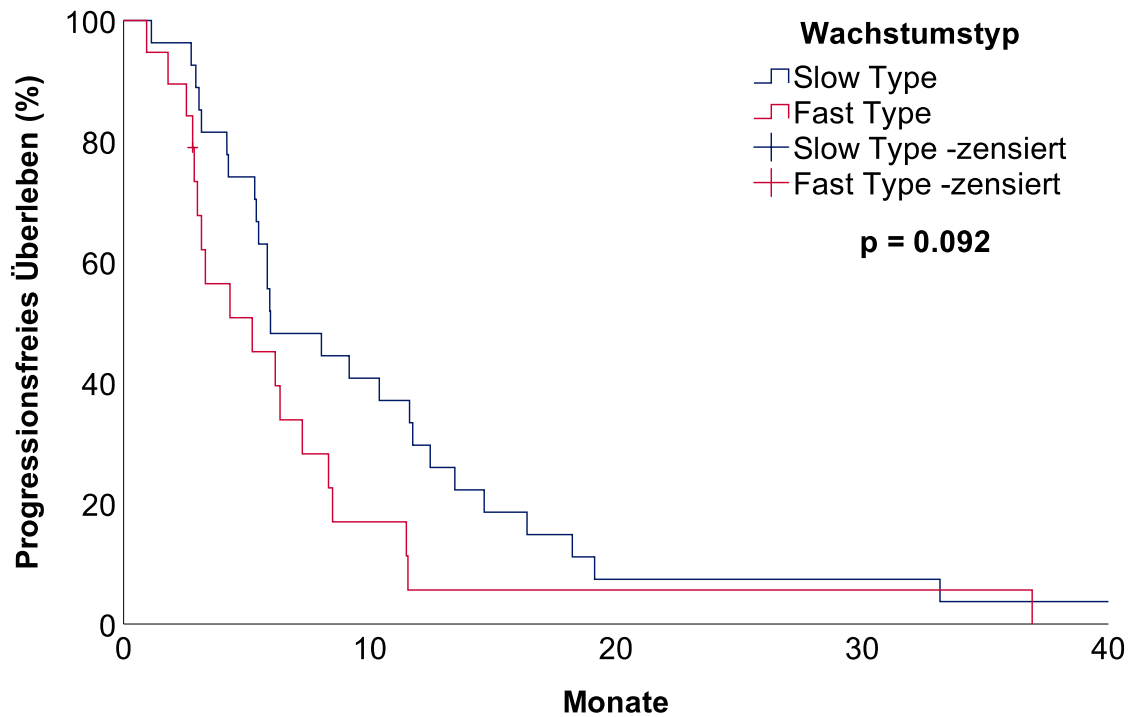


Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben der Wachstumsgruppen

Die Analyse des PFS (siehe Abbildung 28) zeigte in der Kaplan-Meier Kurve leichte Vorteile für den langsam wachsenden Typ. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht ($p=0.09$). Bei fast allen Patienten war spätestens nach etwa 20 Monaten eine Progression aufgetreten.

3.2.4.1 Multivariable Analyse

Tabelle 7: Multivariable Cox proportional-hazard Regression
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

Parameter	HR	95% CI	p-value
Slow Type	0.44	0.02, 0.85	0.01
MGMT	0.33	0.17, 0.63	<0.001
Resektionsausmaß			<0.001
Biopsie			Referenz
STR	0.73	0.25, 2.10	0.56
NTR	0.29	0.13, 0.64	0.002
GTR	0.20	0.09, 0.45	<0.001

Das multivariable Cox-Regressionsmodell (Tabelle 7) zeigte, dass ein langsames präoperatives Wachstum unabhängig mit einem günstigeren OS verbunden war (HR: 0.44; 95% CI: 0.02, 0.85; p=0.01). Die anderen einbezogenen Variablen MGMT-Promotor Methylierung (HR: 0.33; 95% CI: 0.17, 0.63; p<0.001) und das Resektionsausmaß waren ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für das OS. In Bezug auf das Ausmaß der Resektion zeigte eine GTR in dieser Hinsicht einen Vorteil gegenüber NTR und STR (HR: 0.20 vs. 0.29 vs. 0.73; p <0.001).

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, einen Beitrag zum besseren Verständnis des natürlichen Wachstumsverhalten von unbehandelten und de novo diagnostizierten Glioblastomen zu liefern. Hierfür wurden 2 konsekutive Schritte durchgeführt:

1. Identifikation einer dem Glioblastomwachstum zugrundeliegenden Wachstumsfunktion
2. Analyse der daraus ableitbaren Wachstumsrate

Die Ergebnisse der Studie werden im Folgenden diskutiert und im Kontext der vorliegenden Literatur kritisch bewertet.

4.1 Glioblastomwachstum

Erste Versuche, das Wachstumsverhalten von Gliomen mithilfe bildgebender Verfahren zu untersuchen wurden von Yamashita et al. im Jahr 1983 publiziert.⁶⁰ Die Autoren werteten dabei CT-Untersuchungen von elf Patienten aus, welche postoperativ und nach erfolgter adjuvanter Radiochemotherapie durchgeführt wurden. Die Autoren schlossen aufgrund einer semilogarithmischen, grafischen Darstellung der erhobenen Tumolvolumina auf ein exponentielles Wachstum und verwendeten daher um die Wachstumsrate zu bestimmen die Tumorverdopplungszeit, auch bekannt als Schwartz Formel.⁴² Dieser Grundgedanke wurde in den folgenden Jahren in weiteren Studien verwendet, wobei hierbei lediglich die Interaktion der postoperativen Tumorwachstumsgeschwindigkeit mit verschiedenen klinischen Parametern untersucht wurde.^{63,64} Ein möglicher prognostisch günstiger Einfluss einer längeren postoperativen VDT auf das Langzeitüberleben der Patienten konnte gezeigt werden.⁶⁴ Andere Autoren argumentierten für ein logistisches bzw. ein gompertzianisches Wachstum aufgrund externer, das Tumorwachstum beeinflussender Faktoren, wie dem, mit dem Tumolvolumen zunehmenden, Metabolitenverbrauch.^{50,65}

Eine erste Studie, welche das unbehandelte Tumorwachstum mit seriellen präoperativen MRT-Bildgebungen untersuchte, fand an den, in der damalig gültigen WHO-Klassifikation so bezeichneten, niedriggradigen Gliomen (WHO Grad 2) statt.^{6,66} Diese Studie verwendete als Tumormaß anstatt dem Tumolvolumen den mittleren Tumordurchmesser. Es wurde im Zeitraum der Beobachtung und vor einer eventuellen malignen Transformation ein lineares Wachstum dieses mittleren Tumordurchmessers festgestellt. Zu einem ähnlichen Schluss kam eine kurz davor publizierte Studie aus dem bio-mathematischen Bereich. Hierbei wurde versucht, ein möglichst realitätsnahes mathematisches Modell des Gliomwachstums zu definieren und damit Vorhersagen zu treffen. Ein exponentielles Wachstum wurde von den Autoren abgelehnt, mit Hinweis auf das infiltrative Wachstum und damit auf MRT Sequenzen unerkannten Anteilen von Gliomen. Dieser Teil des Glioms könne durch aktuelle bildgebende Verfahren nicht gemessen werden, mit der Folge, dass ein nicht bekannter Teil des Tumors im umliegenden Gewebe aus den Messungen ausgeschlossen ist. Auf das von den Autoren postulierte lineare Wachstum des Tumordurchmessers würde ein kubisches Wachstum des Tumolvolumens folgen.⁶⁷

Versuche in Mausmodellen ergaben ein heterogenes Wachstumsmuster von Glioblastomzellen mit unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit. Es wurde vermutet, dass diese von vielen zeitlich variierenden Faktoren beeinflusst wird, sodass sich präzise Vorhersagen für das Wachstumsverhalten durch mathematische Modelle als schwierig darstellen könnte.⁶⁸

Der erste Schritt dieser Studie bestand darin, bei Patienten mit unbehandeltem Glioblastom, welche ≥ 3 präoperative MRT-Untersuchungen erhalten hatten, das Wachstumsverhalten grafisch darzustellen und damit zum Verständnis des natürlichen Wachstums von Glioblastomen beizutragen. Erwartungsgemäß konnten nur sehr wenige Patienten ($n=13$) mit entsprechenden vorliegenden Daten identifiziert und eingeschlossen werden. Die meisten dieser Patienten wiesen ein nahezu exponentielles Tumorwachstum auf, welches in der Regressionsanalyse bestätigt werden konnte. Dies galt insbesondere für vergleichsweise kleine Tumore. Dieser exponentielle Wachstumstyp konnte bei

Patienten mit fünf präoperativen MRT-Zeitpunkten gut visualisiert werden (Beispielfall, siehe Abbildung 29).

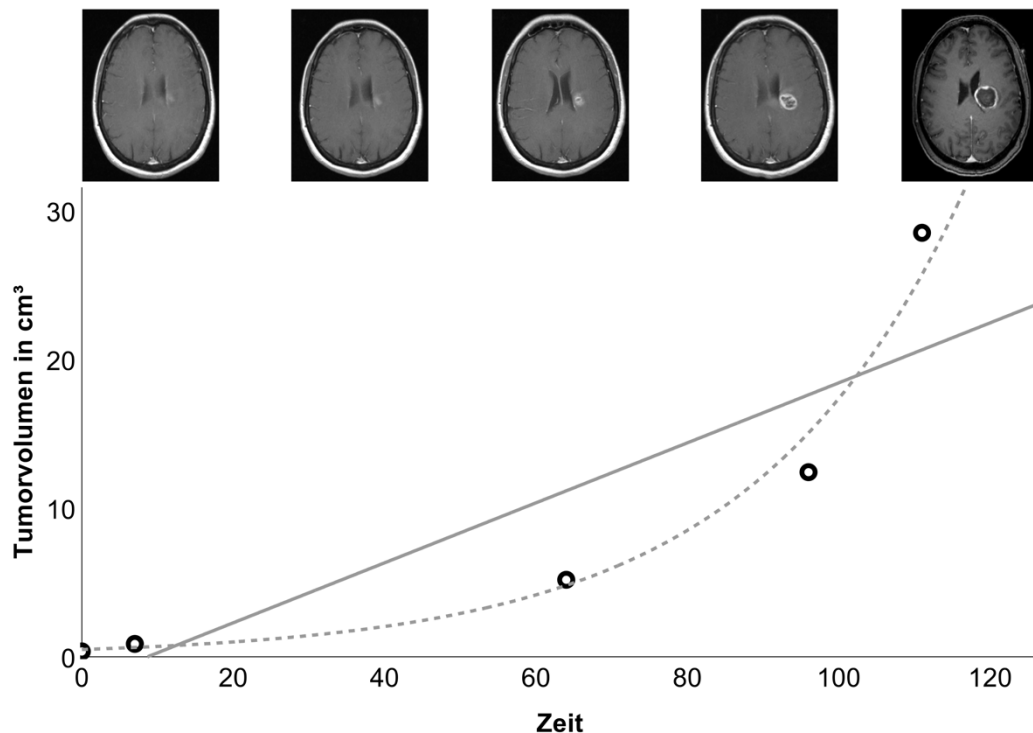


Abbildung 29: Beispiel eines exponentiellen Tumorwachstums. Dargestellt ist das Tumorvolumen im Zeitverlauf eines Patienten, bei dem zunächst eine Multiple Sklerose vermutet wurde und die Raumforderung ~110 Tage nach der ersten MRT biopsiert wurde. Die Tumorvolumina sind als schwarze Kreise dargestellt, die Kurvenregression für exponentielles und lineares Wachstum ist in grau dargestellt. Für jedes Tumorvolumen ist die entsprechende KM-verstärkte zerebrale MRT-Bildgebung abgebildet. Die Exponentialkurve zeigt eine signifikante Anpassung ($R^2 = 0.975$; $p=0.001$)

Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen einer Tübinger Arbeitsgruppe, welche in einem immunkompetenten präklinischen Gliommodell ein exponentielles Wachstumsmuster observierte.⁶⁹ Trotz des exponentiellen Wachstumsmuster der Tumore wurden stark variierende Wachstumsraten gefunden (siehe Abbildung 20). Eine grobe Einteilung in zwei unterschiedliche Gruppen anhand der Wachstumsgeschwindigkeit kann bereits hier erfolgen. Die größere Gruppe (9 Patienten) zeigte ein langsames Wachstumverhalten. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patienten aufgrund des langsamen Wachstums überhaupt eine wiederholte bildgebende

Verlaufskontrolle möglich war. Die im folgenden Schritt durchgeführte Analyse zeigte, dass die Wachstumsraten signifikant mit der Tumorgroße des ersten präoperativen MRT korrelierten. Eine Annahme hierbei ist, dass Tumore ihr ursprünglich rasches exponentielles Wachstum als Folge einer natürlichen Einschränkung verlangsamen könnten, welche durch ihre Größe, ausgedehnte Nekrosen und Bereiche mit unzureichender Nährstoffversorgung verursacht wird.⁵⁰ Unklar bleibt allerdings, warum manche Tumore erst spät entdeckt werden, wenn sie bereits groß sind und andere sehr früh. Da in dieser Studie schnell wachsende Tumore eher früh und in geringer Größe entdeckt wurden, kann spekuliert werden, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass schnell wachsende Tumore zu einem früheren Zeitpunkt symptomatisch werden. Diesbezüglich beschrieben Young et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer höheren SGR und einem niedrigeren präoperativen KPS.⁵¹ In diesem Fall hat das Gehirn möglicherweise nicht genügend Zeit, sich an die lokalen wachstumsbedingten Veränderungen anzupassen und es kann zu einem lokalen Druck oder Irritation mit entsprechender Symptomatik kommen. Dies könnte im Gegensatz zu langsam wachsenden Tumoren stehen, die erst in einem späten Stadium symptomatisch werden, wenn sie eine beträchtliche Ausdehnung erreicht haben. Letztlich spielt diesbezüglich eventuell die Tumorlokalisation (eloquentes / nicht eloquentes Cortexareal) eine Rolle – ein statistisch signifikanter Zusammenhang hierfür konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse (vor allem der signifikanten Korrelation zwischen Tumorgroße im ersten MRT und Wachstumsrate), der Literatur sowie pathophysiologischer Überlegungen wurde geschlussfolgert, dass das GBM-Wachstum, im Ganzen betrachtet, wahrscheinlich ein Gompertz'sches (oder logistisches) Wachstum aufweist.⁵⁰ Es stellt sich dabei die Frage, ob Tumore, welche frühzeitig bzw. in kleiner Tumorgroße symptomatisch werden, unbehandelt überhaupt ein definitives Plateau der Wachstumsgeschwindigkeit erreichen würden, oder ob der Patient zuvor beispielsweise an einer Herniation versterben würde. Zudem werden Patienten üblicherweise zeitnah nach der Erstdiagnose behandelt. Bei den meisten Patienten kann daher spekuliert

werden, dass das Tumorwachstum sich zu diesem Zeitpunkt noch in einer Phase des Gompertz'schen Wachstums befindet, in der ein nahezu exponentielles Wachstum vorliegt. In solchen Fällen hat das Tumolvolumen vermutlich noch kein Plateau erreicht und repräsentiert ein frühes Stadium des Tumorwachstums (siehe Abbildung 30, rote Markierung) ⁴³. Obwohl eine natürliche Beschränkung angenommen werden kann, lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht ableiten, wann und mit welcher Tumorgröße dieses (hypothetische) Plateau erreicht werden würde.

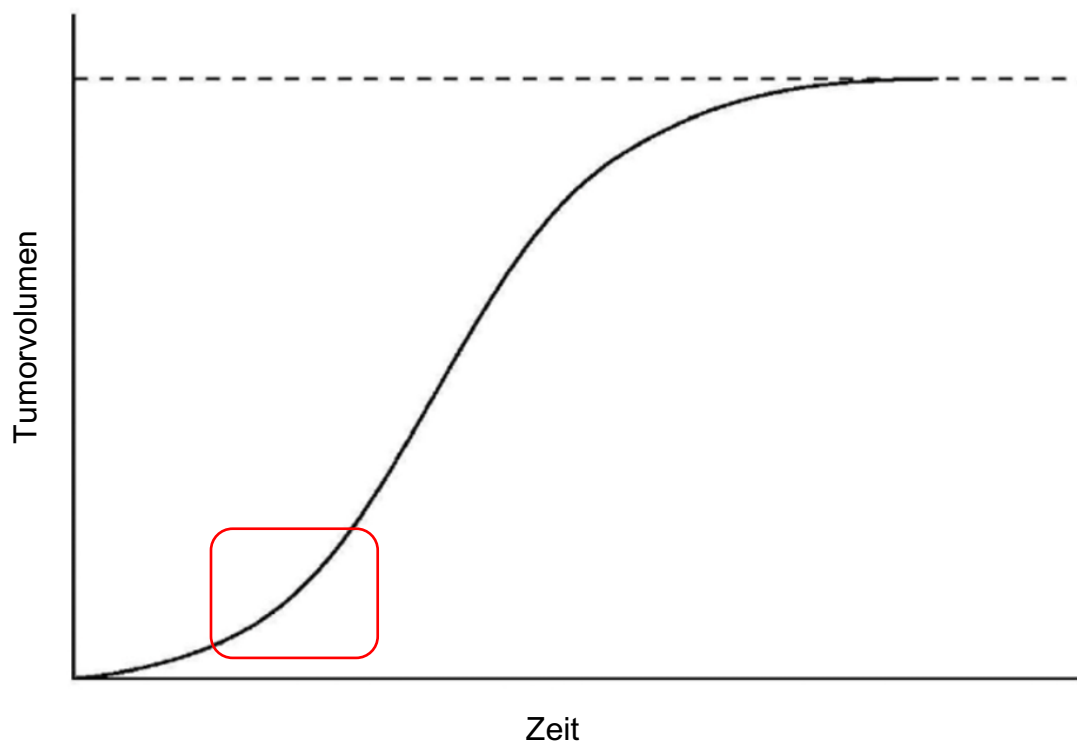


Abbildung 30: Hypothetische Wachstumsfunktion des Glioblastomwachstums

Zusammengefasst lässt sich daher schlussfolgern, dass es für diese, bisherige und nachfolgende Arbeiten gerechtfertigt ist, zur Beurteilung der präoperativen Wachstumsrate für unbehandelte Glioblastome, ein (nahezu) exponentielles Wachstum anzunehmen und zur Beurteilung hierfür die VDT und SGR zu berechnen. Dies trifft vor allem auf „kleinere“ Tumore und die unmittelbar präoperative Phase zu.

4.2 Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit

Der zweite Schritt dieser Studie war es, die präoperative Wachstumsrate, mögliche Einflussfaktoren, sowie die Relevanz auf das OS und PFS zu analysieren. Auf der Grundlage der oben dargestellten Ergebnisse wurde von einem exponentiellen Wachstum ausgegangen und daher die VDT und SGR als Formel für die Wachstumsrate verwendet. Es wurde eine mediane VDT von 31 Tagen und eine mittlere SGR von 2.9 % (eVDT von 24 Tagen; Median 2.2%) berechnet.

Tabelle 8: Wachstumsraten aus der Literatur. Angegeben sind Medianwerte, sofern nicht anders gekennzeichnet

Autor, Jahr	n Patienten	Wachstumsrate	
		VDT (Tage)	SGR (% / Tag)
Stensjøen, 2015 ⁵⁰	106	30	1.4
Ellingson, 2018 ⁵⁸	95	21	2.1
Fan, 2020 ⁷⁰	109	47	1.7
			1.6 (Mittelwert)
Müller, 2021 ⁴⁸	584	22	1.1
Feucht, 2023	70	31	2.2
		24 (eVDT)	2.9 (Mittelwert)

Die in der Literatur bisher berichteten Werte für die VDT und SGR liegen zwischen 21 und 47 Tagen bzw. 1.1 % und 2.1 % (siehe Tabelle 8). Die meisten in Tabelle 8 zitierten Studien gaben Medianwerte an, da die Wachstumsrate eine große Spannweite aufwies. Die vorliegende Studie stellt in diesem Zusammenhang die erste Studie dar, welche die Wachstumsrate anhand zweier hochqualitativer, dünnschichtiger Bildgebungen mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm beider präoperativen MRT-Sequenzen untersucht. Dies ist relevant, da der Einfluss von dickeren Schichten auf volumetrische Analysen mithilfe semiautomatischer Tumor Segmentierungsprogramme wie Slicer 3D oder dem oft verwendeten Brainlab SmartBrush^{®71} bisher noch unklar ist. Auf

eine potentielle Ungenauigkeit dickerer Schichten bei der Konturierung von Metastasen im Rahmen einer Bestrahlungsplanung wurde bereits hingewiesen.⁵² Daher ist fraglich, in wie weit die in dieser Studie vorgestellten Ergebnisse mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen (siehe Tabelle 8) vergleichbar sind, wobei diese Studien zudem teilweise unter der zum damaligen Zeitpunkt jeweils gültigen Definition der Tumorentität Glioblastom durchgeführt wurden, welche sich im Jahr 2021 relevant geändert hat.⁷ Ungeachtet dessen stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den berichteten Werten der Literatur überein und zeigen, dass hochgradige Gliome mit Verdopplungszeiten von weniger als einem Monat in der Regel sehr schnell wachsen können. Dies unterstreicht die Bedeutung einer engmaschigen Patientenbetreuung sowie einer raschen Überweisung zur weiteren notwendigen präoperativen Diagnostik und Therapie.

Vor allem Tumore, die bei der ersten Kernspintomographie klein zur Darstellung kamen, wiesen tendenziell eine größere Wachstumsrate auf. Diese Ergebnisse könnten zukünftig direkte Konsequenzen für die neurochirurgische Operationsplanung haben, da in diesen Fällen präoperativ ein besonderer Wert auf eine Aktualisierung der MRT-Bildgebung gelegt werden sollte. Je nach Tumorlokalisation können bei einer kurzen Verdopplungszeit die chirurgische Strategie und die notwendige präoperative Diagnostik von einer raschen Zuführung zur Operation abhängig sein.

Abbildung 31 zeigt als Beispiel hierfür ein links temporopolares Glioblastom mit deutlichem Tumorwachstum innerhalb von 27 Tagen mit einer Verdopplungszeit von 14 Tagen.

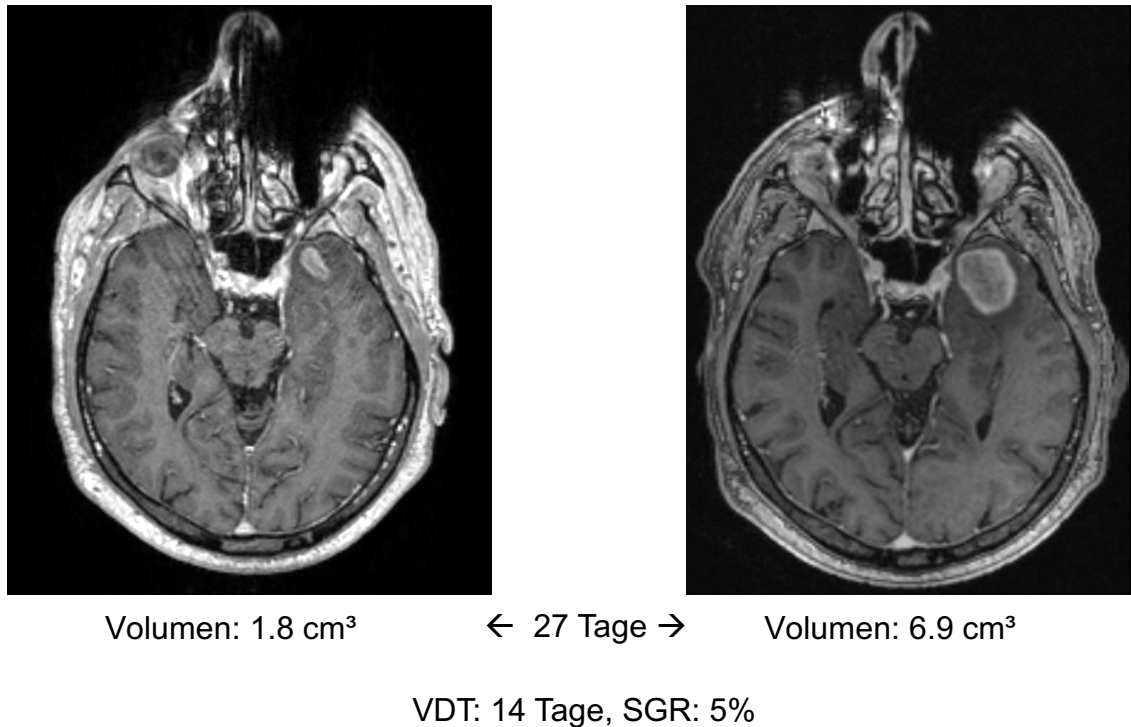


Abbildung 31: Beispiel eines klinisch relevanten Tumorwachstums

Abgesehen von der Tumorgröße im ersten MRT und dem Anteil der KM-Aufnahme am Tumor zeigte die präoperative Corticosteroidgabe eine negative Korrelation mit der Wachstumsrate. Dieser Effekt wurde bereits im Rahmen einer ähnlichen Studie beobachtet und spiegelt wahrscheinlich eine Abhängigkeit zwischen der Tumorgröße und der Verabreichung von Corticosteroiden wider und beruht vermutlich auf einer Verringerung der perifokalen Schwellung bei gleichzeitig langsamer Wachstumsrate.⁴⁹ Andere Faktoren, welche die Unterschiede in der Wachstumsrate erklären, konnten in dieser Studie nicht identifiziert werden. Diesbezüglich könnten weitere molekulare Auswertungen erforderlich sein, um neue relevante Marker zu identifizieren, die in Zukunft gezielt genutzt werden könnten. Die Bedeutung molekularer Marker ist bereits in der Vergangenheit in die Klassifizierung von Gliomen eingeflossen, beispielsweise die prognostisch günstige IDH-Mutation.⁷² Neben anderen Faktoren könnte das bekanntermaßen bessere Langzeitüberleben mit einer langsameren Wachstumsrate von IDH-mutierten Tumoren zusammenhängen.⁷⁰

Weitere molekulare Analysen von Gliomen mit unterschiedlichen Wachstumsraten könnten zusätzliche wichtige prognostische Informationen liefern. Diesbezüglich sind Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten erforderlich.

4.3 Einfluss auf das postoperative Überleben

Obwohl es sich beim Glioblastom vermutlich um eine Erkrankung des gesamten Gehirns handelt⁷³, zeigte die Analyse der Wachstumsdynamik des radiologisch „messbaren“ Teils des Tumors in dieser Studie einen günstigen Einfluss einer langsamen präoperativen Wachstumsrate auf das postoperative Langzeitüberleben. Der Effekt war unabhängig von anderen etablierten Prädiktoren für das postoperative Überleben, wie dem MGMT-Promoter Methylierungsstatus oder dem Resektionsausmaß. Dieser Vorteil wurde vor allem bei Langzeitüberlebenden beobachtet, worauf bereits in der Vergangenheit hingewiesen wurde.⁴⁹ In einer weiteren Analyse konnte ein Überlebensvorteil nur für Patienten mit chirurgischer Reduktion der Tumormasse gezeigt werden, nicht aber bei Patienten, die eine Tumorbiopsie und eine weitere Radio-/Chemotherapie erhielten (kein biopsierter Tumor wurde in dieser Kohorte sekundär reseziert). Die fehlende Signifikanz der Wachstumsrate bei biopsierten Patienten ohne folgende Tumorresektion könnte auf einen oft reduzierten Allgemeinzustand und eine bereits geringere Lebenserwartung dieser Patienten zurückzuführen sein, so dass die Wachstumsrate bei der meist schlechten Prognose keine Bedeutung für das Überleben hatte. Die Patienten in dieser Gruppe waren im Durchschnitt deutlich älter und tolerierten daher möglicherweise die Standardbehandlungsmethoden nicht.⁷⁴ Außerdem zeigte sich, dass die Kombination aus langsamerem präoperativem Wachstum und MGMT-Promoter Methylierung mit dem günstigsten Überleben verbunden war. Interessanterweise zeigten Patienten mit schnellem präoperativem Wachstumstyp und methyliertem MGMT-Promotor ein vergleichbares Überleben wie Patienten mit langsamem präoperativem Wachstum und unmethyliertem Promotor (siehe Abbildung 27). Dies unterstreicht den potenziellen Wert der präoperativen Wachstumsrate als prognostischer Parameter für das

Langzeitüberleben, ähnliche Beobachtungen wurden bereits bei anderen Tumorentitäten verzeichnet.⁷⁵⁻⁷⁷

4.4 Limitationen

Diese Studie weist mehrere Limitationen auf. Eine wesentliche Einschränkung ist das retrospektive und Single-Center Design dieser Studie. Eine prospektive Datenerfassung un behandelter menschlicher Glioblastome durch repetitive MRT-Untersuchungen über einen längeren Zeitraum zur Visualisierung des natürlichen Wachstums ist aus ethischen Gründen nicht möglich. Aufgrund dessen musste sich diese Studie auf Daten von Patienten stützen, welche aus verschiedenen Gründen ohne zwischenzeitliche Behandlung multiple präoperative MRT-Untersuchungen erhielten.

Vor allem die Tumore der in Schritt 1 einbezogenen Patienten zeigten eine langsame Wachstumsrate und präsentierten sich bei der ersten MRT Bildgebung klein. Es ist daher fraglich, inwieweit die Ergebnisse von dieser Gruppe auf das Kollektiv als Ganzes übertragen werden können. Ähnliches gilt für die Korrelation der Wachstumsrate mit der TumorgroÙe. Um eine mögliche Verzerrung aufgrund einer Variabilität der anfänglichen TumorgroÙe zu vermeiden, sollten zukünftige Studien daher die Wachstumsrate von Tumoren ähnlicher Größe und Lage zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vergleichen, was in dieser Studie aufgrund der begrenzten Patientendaten nicht möglich war.

Obwohl nur qualitativ hochwertige MR-Sequenzen mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm einbezogen wurden, könnten andere Parameter wie Feldstärke, verschiedene Scannertypen oder der Zeitpunkt der KM-Applikation die Bildauswertung beeinflussen.⁷⁸ Darüber hinaus beschränken sich die Tumormessungen auf die radiologisch sichtbaren, KM-aufnehmende und nekrotischen Anteile. Der infiltrative Anteil und nicht KM-affine Teil des Glioblastoms kann mit der verwendeten Methode nicht gemessen werden und wird daher nicht berücksichtigt.

Schlussendlich ist eine präzise volumetrische Messung sowie ein ausreichender zeitlicher Abstand zwischen den Bildgebungen erforderlich, da insbesondere bei

kurzem zeitlichem Abstand minimale Abweichungen der gemessenen Volumina zu relevanten Veränderungen der VDT / SGR führen (Siehe Formeln in Kapitel 2.5). Die Berechnung von VDT und SGR ist folglich zu einem Teil untersucherabhängig. Daher sollten für analoge Berechnungen, wenn möglich, qualitativ hochwertige MRT-Sequenzen mit ausreichend zeitlichem Abstand verwendet und die Messungen mehrfach und von verschiedenen Prüfern durchgeführt werden.

4.5 Schlussfolgerungen für die Praxis und Ausblick

Eine besondere Relevanz für die Praxis stellt die gemessene mediane Verdopplungszeit von ca. 31 Tagen dar, sowie die Beobachtung, dass kleine Tumore ein rapides Wachstumspotential aufweisen können (siehe Abbildung 31). Die Zuführung zu einer Therapie sollte darum als zeitkritisch betrachtet werden. Ein Aufschub einer Operation mit dem Argument einer noch geringen Tumorgroße sollte vermieden werden.

Eine mögliche Relevanz der Wachstumsrate wurde in dieser Studie vor allem in den Analysen zum postoperativen Überleben gezeigt. Folglich könnte die präoperative Wachstumsrate als möglicher neuer prognostischer Parameter dienen. Weitere definitive Einflussfaktoren auf die Wachstumsrate konnten in dieser Studie nicht gefunden werden. Weitreichendere molekulargenetische Analysen könnten hier tiefere Einsicht in die unterschiedliche Wachstumsdynamik der Tumore geben und dadurch weitere Subklassifizierungen mit prädiktivem Wert ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Glioblastome stellen die häufigsten, malignen primären Hirntumore dar. Trotz maximaler Therapie ist das durchschnittliche Langzeitüberleben betroffener Patienten mit 17-24 Monaten stark reduziert. Da Patienten nach Möglichkeit rasch nach einer vermuteten Glioblastom-Diagnose einer Therapie zugeführt werden, ist wenig über das Wachstumsverhalten unbehandelter Glioblastome im Menschen bekannt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, das unbehandelte Tumorwachstum humaner Glioblastome zu erforschen, eine zugrunde liegende Wachstumsfunktion zu definieren und anhand dessen die präoperative Wachstumsgeschwindigkeit und deren mögliche prognostische Signifikanz zu analysieren.

Hierbei wurde in 2 konsekutiven Schritten vorgegangen:

Im ersten Schritt wurden Patienten mit ≥ 3 präoperativen MRT-Sequenzen eingeschlossen und anhand erhobener absoluter und relativer Tumervolumina Kurvendiagramme erstellt und Regressionen von möglichen Wachstumsfunktionen berechnet. Es zeigte sich die beste Anpassung für ein exponentielles Tumorwachstum. Bereits in dieser ersten Analyse wurden deutlich unterschiedliche Wachstumsraten observiert.

Im zweiten Schritt wurde in einem größeren Kollektiv mit zweimaliger, hochwertiger präoperativer MRT-Bildgebung die Wachstumsrate berechnet. Diese wurde entsprechend der Ergebnisse aus Schritt 1 als VDT und SGR berechnet und betrug im Median 31 Tage bzw. 2.2%. Eine kleinere Tumorgöße im ersten MRT korrelierte signifikant mit der Wachstumsrate. Andere Einflussfaktoren konnten nicht gefunden werden. Es erfolgte eine Dichotomisierung des Kollektivs anhand des oben genannten Medians. In der statistischen Auswertung zeigte sich für die langsamere Wachstumsgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie in der Literatur, welche anhand mehrerer präoperativer Bildgebungen in Kurvendiagrammen die

Wachstumsdynamik von humanen Glioblastomen untersuchte. Dabei wurde bei den meisten Tumoren ein nahezu exponentielles Tumorwachstum observiert. Fast alle in dieser Auswertung eingeschlossenen Tumore hatten ein Volumen von $<3 \text{ cm}^3$. Es wurde aufgrund pathophysiologischer Vorgänge sowie anatomischer Grenzen vermutet, dass das Glioblastomwachstum im Ganzen betrachtet wahrscheinlich einem Gompertz-Wachstum beziehungsweise logistisches Wachstum mit einer natürlichen Wachstumsbeschränkung folgt. Hierfür spricht, dass im ersten präoperativen MRT größer zur Darstellung kommende Tumore ein signifikant langsames Wachstum aufwiesen. Spekulativ wurden daher in dieser ersten Auswertung speziell Patienten erfasst, welche zum Zeitpunkt der Diagnose ein kleines Tumolvolumen aufwiesen und sich daher in einem Teil dieser Wachstumskurve befanden, in welchem annähernd exponentielles Wachstum anzunehmen ist und ein frühes Stadium des Tumorwachstum abgebildet wird. Da jedoch unklar bleibt, wann genau Glioblastome ein Wachstumsplateau mit Abflachung der Wachstumsrate erreichen, erscheint eine Verwendung der VDT und SGR zur Berechnung der präoperativen Wachstumsrate gerechtfertigt.

Dies ist ebenfalls die erste Studie, welche die präoperative Wachstumsrate von Glioblastomen anhand hochqualitativer MRT-Sequenzen (3D Sequenzen / 1mm Schichtdicke) untersucht und dadurch präzise Werte präsentieren kann. Die Daten dieser Studie unterstreichen, dass bei neu entdeckten zerebralen Läsionen, die auf ein Glioblastom hindeuten, eine engmaschige Patientenbetreuung mit frühzeitiger Zuführung zur Operation wichtig ist. Insbesondere vergleichsweise „kleine“ Raumforderungen wiesen hierbei ein signifikant höheres Wachstumspotential auf. Der definierte Wachstumstyp (schnell oder langsam) stand in signifikantem Zusammenhang mit dem Überleben nach neurochirurgischem Eingriff, unabhängig von weiteren, für das Überleben prädiktiven, etablierten Faktoren.

Mithilfe dieser Ergebnisse könnten in Zukunft die Definition weiterer prognostischer Faktoren, möglicherweise mit molekularen Analysen, sowie Subklassifizierungen und mit prädiktivem Wert möglich sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Virchow R. *Die Krankhaften Geschwülste: Dreissig Vorlesungen, Gehalten Während Des Wintersemesters 1862-1863 an Der Universität Zu Berlin (Volume 2)*. Berlin : Verlag von August Hirschwald; 1863.
2. Mallory FB. *The Principles of Pathologic Histology*. WB Saunders Company; 1914.
3. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott Company. 21s. net. *British Journal of Surgery*. 1927;14(55):554-555. doi:10.1002/bjs.1800145540
4. KERNOHAN JW, MABON RF. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(3):71-75.
5. Zülch KJ, Organization WH. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. World Health Organization; 1979. <https://books.google.de/books?id=x5prAAAAMAAJ>
6. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-225; discussion 226-229. doi:10.1093/jnen/61.3.215
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
8. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
10. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*. 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi:10.1093/neuonc/noab200
11. Iorgulescu JB, Sun C, Neff C, et al. Molecular Biomarker-Defined Brain Tumors: Epidemiology, Validity, and Completeness in the United States. *Neuro Oncol*. Published online April 23, 2022:noac113. doi:10.1093/neuonc/noac113
12. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-1850. doi:10.1001/jama.2013.280319
13. Roder C, Stummer W, Coburger J, et al. Intraoperative MRI-Guided

Resection Is Not Superior to 5-Aminolevulinic Acid Guidance in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Controlled Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 0(0):JCO.22.01862. doi:10.1200/JCO.22.01862

14. Karschnia P, Young JS, Dono A, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro-Oncology*. 2023;25(5):940-954. doi:10.1093/neuonc/noac193
15. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1953-1968. doi:10.1002/cncr.23741
16. Yang M, Guo W, Yang C, et al. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175136. doi:10.1371/journal.pone.0175136
17. IJzerman-Korevaar M, Snijders TJ, de Graeff A, Teunissen SCCM, de Vos FYF. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *J Neurooncol*. 2018;140(3):485-496. doi:10.1007/s11060-018-03015-9
18. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):3-9. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
19. Galldiks N, Niyazi M, Grosu AL, et al. Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):881-893. doi:10.1093/neuonc/noab013
20. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(4):299-312. doi:10.3322/caac.21613
21. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8. doi:10.3171/2011.2.jns10998
22. Karschnia P, Vogelbaum MA, van den Bent M, et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer*. 2021;149:23-33. doi:10.1016/j.ejca.2021.03.002
23. Jackson C, Choi J, Khalafallah AM, et al. A systematic review and meta-analysis of supratotal versus gross total resection for glioblastoma. *J Neurooncol*. Published online June 19, 2020. doi:10.1007/s11060-020-03556-y
24. Baig Mirza A, Christodoulides I, Lavrador JP, et al. 5-Aminolevulinic acid-guided resection improves the overall survival of patients with glioblastoma- a comparative cohort study of 343 patients. *Neurooncol Adv*.

2021;3(1):vdab047. doi:10.1093/noajnl/vdab047

25. Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, et al. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res.* 2000;22(4):354-360. doi:10.1080/01616412.2000.11740684
26. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Med Image Anal.* 2017;35:403-420. doi:10.1016/j.media.2016.08.007
27. Stummer W, Stocker S, Wagner S, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery.* 1998;42(3):518-525; discussion 525-526. doi:10.1097/00006123-199803000-00017
28. Millesi M, Kiesel B, Mischkulnig M, et al. Analysis of the surgical benefits of 5-ALA-induced fluorescence in intracranial meningiomas: experience in 204 meningiomas. *J Neurosurg.* 2016;125(6):1408-1419. doi:10.3171/2015.12.JNS151513
29. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9
30. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):997-1003. doi:10.1016/S1470-2045(11)70196-6
31. Prada F, Bene MD, Fornaro R, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurgical Focus FOC.* 2016;40(3):E7. doi:10.3171/2015.11.FOCUS15573
32. Gogos AJ, Young JS, Morshed RA, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Awake glioma surgery: technical evolution and nuances. *J Neurooncol.* 2020;147(3):515-524. doi:10.1007/s11060-020-03482-z
33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
34. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncology.* 2016;18(4):549-556. doi:10.1093/neuonc/nov326
35. Brú A, Albertos S, Luis Subiza J, García-Asenjo JL, Brú I. The universal dynamics of tumor growth. *Biophys J.* 2003;85(5):2948-2961. doi:10.1016/S0006-3495(03)74715-8
36. Tubiana M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta*

- Oncol.* 1989;28(1):113-121. doi:10.3109/02841868909111193
37. Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(7):455-465. doi:10.1038/nrn3765
 38. Alfonso JCL, Talkenberger K, Seifert M, et al. The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review. *Journal of The Royal Society Interface.* 2017;14(136):20170490. doi:10.1098/rsif.2017.0490
 39. Badve C, Sloan AE. Modeling the growth dynamics of glioblastoma using magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1307-1308. doi:10.1093/neuonc/nov120
 40. Benzekry S, Lamont C, Beheshti A, et al. Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth. *PLOS Computational Biology.* 2014;10(8):e1003800. doi:10.1371/journal.pcbi.1003800
 41. COLLINS VP, LOEFFLER RK, TIVEY H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1956;76(5):988-1000.
 42. SCHWARTZ M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer.* 1961;14:1272-1294. doi:10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1272::aid-cnrc2820140618>3.0.co;2-h
 43. Tabassum S, Rosli N, Mazalan M. Mathematical Modeling of Cancer Growth Process: A Review. *Journal of Physics: Conference Series.* 2019;1366:012018. doi:10.1088/1742-6596/1366/1/012018
 44. Harpold HLP, Alvord EC Jr, Swanson KR. The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2007;66(1):1-9. doi:10.1097/nen.0b013e31802d9000
 45. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* 1825;115:513-583.
 46. NORTON L, SIMON R, BRERETON HD, BOGDEN AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature.* 1976;264(5586):542-545. doi:10.1038/264542a0
 47. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988;48(24 Pt 1):7067-7071.
 48. Müller DMJ, De Swart ME, Ardon H, et al. Timing of glioblastoma surgery and patient outcomes: a multicenter cohort study. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab053. doi:10.1093/noajnl/vdab053
 49. Stensjøen AL, Berntsen EM, Mikkelsen VE, et al. Does Pretreatment Tumor Growth Hold Prognostic Information for Patients with Glioblastoma? *World*

- Neurosurg.* 2017;101:686-694.e4. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.012
50. Stensjøen AL, Solheim O, Kvistad KA, Håberg AK, Salvesen Ø, Berntsen EM. Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1402-1411. doi:10.1093/neuonc/nov029
 51. Young JS, Al-Adli NN, Muster R, et al. Does waiting for surgery matter? How time from diagnostic MRI to resection affects outcomes in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neurosurgery.* Published online 2023:1-14. doi:10.3171/2023.5.JNS23388
 52. Thrower SL, Al Feghali KA, Luo D, et al. The Effect of Slice Thickness on Contours of Brain Metastases for Stereotactic Radiosurgery. *Advances in Radiation Oncology.* 2021;6(4):100708. doi:10.1016/j.adro.2021.100708
 53. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery.* 1994;34(1):45-60; discussion 60-61. doi:10.1097/00006123-199401000-00008
 54. Chang EF, Clark A, Smith JS, et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):566-573. doi:10.3171/2010.6.JNS091246
 55. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1611-1619. doi:10.1200/JCO.2015.63.4691
 56. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10172):678-688. doi:10.1016/S0140-6736(18)31791-4
 57. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1323-1341. doi:10.1016/j.mri.2012.05.001
 58. Ellingson BM, Nguyen HN, Lai A, et al. Contrast-enhancing tumor growth dynamics of preoperative, treatment-naive human glioblastoma. *Cancer.* 2016;122(11):1718-1727. doi:10.1002/cncr.29957
 59. Mehrara E, Forssell-Aronsson E, Ahlman H, Bernhardt P. Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Res.* 2007;67(8):3970-3975. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3822
 60. Yamashita T, Kuwabara T. Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning. *Surg Neurol.* 1983;20(6):464-

470. doi:10.1016/0090-3019(83)90029-0
61. Heinze G, Dunkler D. Five myths about variable selection. *Transplant International*. 2017;30(1):6-10. doi:10.1111/tri.12895
 62. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(8):907-916. doi:10.1016/0895-4356(96)00025-x
 63. Tsuboi K, Yoshii Y, Nakagawa K, Maki Y. Regrowth patterns of supratentorial gliomas: estimation from computed tomographic scans. *Neurosurgery*. 1986;19(6):946-951. doi:10.1227/00006123-198612000-00008
 64. Blankenberg FG, Teplitz RL, Ellis W, et al. The influence of volumetric tumor doubling time, DNA ploidy, and histologic grade on the survival of patients with intracranial astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(5):1001-1012.
 65. Alvord ECJ. Patterns of growth of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(5):1013-1017.
 66. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53(4):524-528. doi:10.1002/ana.10528
 67. Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord ECJ. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):1-10. doi:10.1016/j.jns.2003.06.001
 68. Rutter EM, Stepien TL, Anderies BJ, et al. Mathematical Analysis of Glioma Growth in a Murine Model. *Sci Rep*. 2017;7(1):2508. doi:10.1038/s41598-017-02462-0
 69. Becker H, Castaneda-Vega S, Patzwaldt K, et al. Multiparametric Longitudinal Profiling of RCAS-tva-Induced PDGFB-Driven Experimental Glioma. *Brain Sciences*. 2022;12(11). doi:10.3390/brainsci12111426
 70. Fan Z, Liu Y, Li S, et al. Association of tumor growth rates with molecular biomarker status: a longitudinal study of high-grade glioma. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):7908-7926. doi:10.18632/aging.103110
 71. Porz N, Habegger S, Meier R, et al. Fully Automated Enhanced Tumor Compartmentalization: Man vs. Machine Reloaded. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165302. doi:10.1371/journal.pone.0165302
 72. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812. doi:10.1126/science.1164382
 73. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, et al. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(4):523-526. doi:10.1001/archneurol.2011.2910

74. Berger K, Turowski B, Felsberg J, et al. Age-stratified clinical performance and survival of patients with IDH-wildtype glioblastoma homogeneously treated by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(1):253-262. doi:10.1007/s00432-020-03334-3
75. Baechle JJ, Marincola Smith P, Tan M, et al. Specific Growth Rate as a Predictor of Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Multi-institutional Study from the United States Neuroendocrine Study Group. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):3915-3923. doi:10.1245/s10434-020-08497-4
76. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*. 1994;74(8):2239-2244. doi:10.1002/1097-0142(19941015)74:8<2239::aid-cncr2820740806>3.0.co;2-p
77. Atallah S, Cho BCJ, Allibhai Z, et al. Impact of pretreatment tumor growth rate on outcome of early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(3):532-538. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.03.003
78. Kushnirsky M, Nguyen V, Katz JS, et al. Time-delayed contrast-enhanced MRI improves detection of brain metastases and apparent treatment volumes. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2016;124(2):489-495. doi:10.3171/2015.2.JNS141993

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Constantin Roder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Roder.

Sämtliche Datenerhebung und Volumetrie wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die erhobenen Überlebensdaten wurden mit den Daten einer vorliegenden Gliomdatenbank von Herrn PD Dr. Skardelly abgeglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich mit Unterstützung von Herrn Dr. Patrick Haas. Zur Validation einer verwendeten statistischen Methode erfolgte zudem eine kurze Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 13.12.2023

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Roder für die Ermöglichung der Promotion, die jederzeit hervorragende Betreuung sowie die unermüdliche Unterstützung bei den aus der Arbeit hervorgegangenen Vorträgen und zukünftigen Publikationen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Haas für seine äußerst hilfreichen methodischen und inhaltlichen Anregungen bedanken.

Für eine kurze methodische Beratung zu einer verwendeten statistischen Auswertung bedanke ich mich darüber hinaus bei Herrn Prof. Dr. Martus vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung während meines Studiums, als auch in der darauffolgenden Zeit während der Promotion und des Arbeitsbeginns herzlich bedanken.