

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der subventrikulären Zone bei der
Radiotherapie des Glioblastoms

The role of subventricular zone irradiation in glioblastoma

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Bender

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Darstellung des Forschungsstandes.....	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Klinik und Diagnostik	9
1.3 Therapie.....	9
1.4 Therapie älterer Patienten und Patienten mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand	10
1.5 Prognose	11
1.6 Ursprungszellen des Glioblastoms	11
1.7 Die subventrikuläre Zone	12
1.8 Die Bestrahlung der subventrikulären Zone als neuer Therapieansatz	12
2. Material und Methoden	17
2.1 Konturierung und Dosimetrie.....	17
2.2 Datenakquisition.....	18
2.3 Klassifikation der Tumoren.....	19
2.4 Follow-Up	19
2.5 Statistik.....	20
3. Ergebnisse	20
3.1 Eigenschaften der Patientenkohorte	20
3.2 Bestrahlungsparameter	23
3.3 Prognostische Faktoren	23
3.3.1 Prognostische Faktoren des progressionsfreien Überlebens	23
3.3.3 Prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens	25
3.4 Einordnung der eigenen Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext	27
3.5 Klinische Anwendungen und zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen	28
Literaturverzeichnis.....	29
Eidesstattliche Versicherung	33
Anteilerklärung	34
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	35

Publikation: Katja Bender, Malte Träger, Helena Wahner, Julia Onken, Michael Scheel, Marcus Beck, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul, What is the role of the subventricular zone in glioblastoma patients?, Radiotherapy and Oncology, 2021, S. 138-145.....	36
Lebenslauf.....	44
Publikationsliste	45
Danksagung.....	46

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Konturierung der subventrikulären Zone:	18
Tabelle 1: Patientencharakteristika	21
Tabelle 2: Univariate Analyse potentieller prognostischer Faktoren für das progressionsfreie Überleben.....	24
Tabelle 3: Univariate und multivariable Analyse potentieller prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben.....	26

Abkürzungsverzeichnis

CSC	Krebsstammzelle (Cancer Stem Cell)
CT	Computertomographie
CTV	Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GTV	Makrotumor-Volumen (Gross Tumor Volume)
Gy	Gray
IDH 1/2	Isocitratdehydrogenase 1/2
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
MVA	Multivariable Analyse
NSC	Neuronale Stammzelle (Neural Stem Cell)
PTV	Planungszielvolumen (Planning Target Volume)
SVZ	Subventrikuläre Zone
TERT	Telomerase Reverse Transkriptase
UVA	Univariate Analyse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Zusammenfassung

Einführung

Die Prognose einer Glioblastomerkkrankung ist trotz intensiver trimodaler Therapie infaust.

Die Stammzellhypothese besagt, dass Stammzellen aus der subventrikulären Zone (SVZ) möglicherweise die Ursprungszellen des Glioblastoms darstellen und eine Rolle bei der Entstehung des Primärtumors und beim Rezidiv spielen. Die Bestrahlung der Stammzellnische ist als ein vielversprechender Therapieansatz diskutiert worden. In dieser Studie haben wir retrospektiv den Einfluss der SVZ-Strahlendosis auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in einer großen homogenen Kohorte von 200 Glioblastompatienten untersucht, die postoperativ eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben.

Material und Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histopathologisch gesicherten Glioblastom, die zwischen 2009 und 2020 postoperativ mit einer Radiochemotherapie in der Radioonkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt worden sind. Klinische, radiologische und molekularpathologische Patientendaten wurden systematisch erfasst.

Die subventrikuläre Zone wurde standardisiert auf den originalen Bestrahlungsplänen konturiert. Aus dieser Konturierung erfolgte die Kalkulation und Extraktion von Dosis-Volumen-Histogrammen. Die Tumoren wurden anhand präoperativer MRT-Bilder nach ihrer Lokalisation in Bezug zur Stammzellnische klassifiziert.

Ergebnisse

In unserer Kohorte gab es keine positive Korrelation zwischen mittlerer Bestrahlungsdosis in der SVZ und dem Gesamtüberleben. Eine präoperative Tumorlokalisierung in der subventrikulären Zone war bei unseren Patienten mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert.

Diese Studie stellt die zweitgrößte Untersuchung zur SVZ-Bestrahlung beim Glioblastom dar.

Abstract

Introduction

Prognosis of glioblastoma remains unfavorable even after intensive trimodal therapy. Recently stem cells in the subventricular zone have been hypothesized to be the cell of origin of glioblastoma. These stem cells might play a role in tumor initiation and relapse. Some authors have argued that subventricular zone irradiation might be a promising approach to further improve outcome. In our study we retrospectively examined the impact of dose to the subventricular zone on overall – and progression free survival in a large homogenous cohort of glioblastoma patients who underwent surgical resection followed by combined radiochemotherapy.

Materials and methods

Our study includes 200 patients with histopathologically proven glioblastoma who were treated with adjuvant radiochemotherapy between August 2009 and June 2020 at the Department of Radiation Oncology at Charité - Universitätsmedizin Berlin.

We performed standardized delineation of the subventricular zone on treatment plans, extracted dosimetry data and collected clinical information. The tumors were classified according to their subventricular zone proximity. Molecular analysis was conducted in the majority of patients.

Results

In our cohort an increased mean dose to the subventricular zone did not correlate with improved survival. This is contrary to many rather small retrospective studies in which the authors proclaim a benefit of higher dose to the subventricular zone.

Patients whose tumor directly involved the subventricular zone showed significantly worse overall survival. Our study comprises the second largest number of glioblastoma patients covering this topic.

1. Darstellung des Forschungsstandes

1.1 Einleitung

Glioblastome sind mit einer Inzidenz von 3,2/100.000/ Jahr die häufigsten malignen hirneigenen Tumoren im Erwachsenenalter (1). Sie machen 48,6% aller bösartigen Tumoren des zentralen Nervensystems aus (1). Glioblastome treten häufiger bei Erwachsenen über 55 Jahre und selten bei Kindern auf (1, 2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren (3). Männer sind 1,6-mal häufiger betroffen als Frauen (1). Das Glioblastom ist bevorzugt in den Großhirnhemisphären lokalisiert. Nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems sind Glioblastome als äußerst maligne, die Lebenszeit deutlich begrenzende Tumoren dem Grad 4 zugeordnet (2). Das mediane Überleben liegt in klinischen Studien bei 15-18 Monaten, trotz intensiver trimodaler Therapie bestehend aus Operation und Radiochemotherapie (4).

Glioblastome sind genetisch komplexe Tumoren. Sie werden als diffuse astrozytische Gliome definiert und molekularpathologisch nach ihrem Isocitratdehydrogenase 1/2 (IDH 1/2) Mutationsstatus in primäre und sekundäre Glioblastome eingeteilt. Primärglioblastome weisen keine IDH 1/2-Mutation auf und entstehen de novo. Sie machen etwa 90% aller Glioblastome aus und kommen vornehmlich bei Patienten um das sechzigste Lebensjahr vor.

Histologisch sind sie durch mikrovaskuläre Proliferationen und Nekrosen und molekular häufig durch Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gen-Amplifikationen und Telomerase Transkriptase (TERT) Promoter-Mutationen charakterisiert. Etwa 10% sind sekundäre, IDH-mutierte Glioblastome. Sie entwickeln sich aus niedergradigen Astrozytomen und manifestieren sich oft bei jüngeren Patienten um das 44. Lebensjahr. Hier finden sich vermehrt Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens (2).

Die O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promoter-Methylierung stellt einen bedeutsamen prädiktiven Marker bei der Therapie des Glioblastoms dar (5). Das MGMT-Gen kodiert ein DNA-Reparaturprotein. Patienten mit methylierter Promoterregion des MGMT-Gens haben eine geringere Reparaturenzym-Aktivität. DNA-Schäden, die beispielsweise durch alkylierende Substanzen wie das Chemotherapeutikum Temozolomid gesetzt werden, können bei geringer Enzymaktivität weniger gut repariert werden und führen so zu einem besseren Ansprechen der Therapie. Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter zeigen ein signifikant längeres Überleben nach alleiniger adjuvanter Temozolomidgabe und nach kombinierter Radiochemotherapie mit

Temozolomid (5, 6). Hingegen weisen Patienten mit hoher MGMT-Aktivität im Tumorgewebe eine Resistenz gegenüber alkylierenden Substanzen auf (7).

1.2 Klinik und Diagnostik

Das Glioblastom verursacht unspezifische Symptome. Oft haben die Patienten nur eine kurze Anamnese, mit einer durchschnittlichen Dauer von vier Monaten (2). Zu den Frühsymptomen können Kopfschmerzen und psychische Auffälligkeiten gehören. Im Verlauf kommt es durch schnelles Tumorwachstum zu fokalen neurologischen Symptomen wie einer Hemiparese, Hemianopsie oder Aphasie. Das oft schon frühzeitig ausgeprägte peritumorale Ödem führt zu einem intrakraniellen Druckanstieg mit rasch progredienter Hirndrucksymptomatik. Ein großes Begleitödem in der initialen Bildgebung geht mit einem kürzeren Gesamtüberleben einher und stellt möglicherweise einen eignen prognostischen Faktor beim Glioblastom dar (8). Durch eine Blutung in den Tumor kann es zu einem apoplektischen Einsetzen oder einer akuten Verschlechterung der neurologischen Symptomatik kommen.

Im Elektroenzephalogramm findet sich ein ausgeprägter Herdbefund und häufig eine sogenannte Allgemeinveränderung.

In der Computertomographie (CT) präsentiert sich das Glioblastom heterogen, als iso- bis hypodenser Tumor mit zentraler hypodenser Nekrose. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich oft ein kräftiges, inhomogenes, ringförmiges Tumorenancement. Ein extensives, periläsionales Ödem kann zu einer Mittellinienverlagerung führen.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Glioblastom oft unscharf begrenzt mit heterogenem Signal in T1 und T2 gewichteten Sequenzen. Im T1 gewichteten Bild präsentiert sich der Tumor iso- bis hypointens. In T2 gewichteten Sequenzen ist der Tumor unregelmäßig hyperintens. In T1 nach Kontrastmittelgabe ergibt sich ein ungleichmäßiges Enhancement. Häufig zeigt der Tumor eine kräftige, randständig betonte Kontrastmittelaufnahme bei zentraler Nekrose mit dem Aspekt einer Ring- oder Girlandenformation (9).

1.3 Therapie

Als aktueller Behandlungsstandard des Glioblastoms gilt die maximale Resektion des Tumors mit histologischer Diagnosesicherung und anschließender Radiotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie (10). Angestrebt wird eine möglichst radikale Tumorentfernung. Die

vollständige Resektion, englisch gross total resection, stellt beim Glioblastom einen eigenständigen prognostischen Faktor für das Überleben dar (11).

Eine Radikaloperation ist aufgrund von Tumorgröße, eloquenter Tumorumlage, Multifokalität oder reduziertem Allgemeinzustand oft nicht möglich. In dieser Situation wird eine subtotale Resektion zur Reduktion der Tumormasse und Hirnschwellung oder nur eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Postoperativ erfolgt eine Radiochemotherapie nach Stupp et al. (10, 12). Eine konkomitante Radiochemotherapie wird mit einer kumulativen Gesamtdosis von 60 Gy, normofraktioniert in 30 x 2 Gy und simultaner Gabe von 75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (m^2 KOF) Temozolomid per os als Chemotherapeutikum täglich über einen Zeitraum von sechs Wochen verabreicht. Einen Monat nach der Radiatio beginnt die adjuvante Erhaltungstherapie mit insgesamt sechs Zyklen Temozolomid ($150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ KOF). Die Einnahme erfolgt an fünf Tagen in der Woche über einen Zyklus von je 28 Tagen. Temozolomid ist ein alkylierendes Zytostatikum, das antineoplastisch wirkt, indem es die DNA-Replikation in den Tumorzellen stört (13).

Alternativ zum normofraktionierten Bestrahlungsschema kann eine akzelerierte Hyperfraktionierung mit 2 x täglicher Applikation von bis zu 1,6 Gy entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 3,2 Gy und simultaner Temozolomidgabe erfolgen. Hier wird ein vergleichbares Outcome bei verkürzter Hospitalisierungszeit erreicht (14).

1.4 Therapie älterer Patienten und Patienten mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 50-70%) kann statt einer normofraktionierten Radiatio ein hypofraktioniertes Bestrahlungsschema angewandt werden (15, 16). Hierbei erfolgt fünfmal in der Woche eine Bestrahlung mit beispielsweise 2,7 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40,5 Gy mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie (17).

Beim skandinavischen Therapieansatz werden ältere Patienten über 70 Jahre mit nachgewiesener MGMT-Promoter-Methylierung ausschließlich chemotherapeutisch oder bei fehlender MGMT-Promoter-Methylierung mit alleiniger Radiotherapie behandelt (18).

1.5 Prognose

Insgesamt ist die Prognose trotz intensiver multimodaler Therapie infaust mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von weniger als 18 Monaten in Studien (4). Weniger als 5% der Glioblastompatienten überleben länger als 5 Jahre (3).

Wichtige prognostische Faktoren sind das Ausmaß der Tumoresektion, das Patientenalter bei Diagnosestellung und der Karnofsky-Index (3).

Das mediane Gesamtüberleben nach Operation und adjuvanter Radiatio liegt bei 9,9 Monaten. Nach trimodaler Therapie bestehend aus Operation und adjuvanter Radiochemotherapie liegt das mediane Überleben bei 15 Monaten (2).

Auch unter maximaler Therapie kann das Fortschreiten der Krankheit derzeit also nur verlangsamt werden.

1.6 Ursprungszellen des Glioblastoms

Auch intensive Forschungs- und Therapiebemühungen konnten die Prognose des Glioblastoms in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessern (19). Ein möglicher Grund dafür könnte die fehlende Kenntnis über den zellulären Ursprung des Glioblastoms sein (19). In Glioblastomgewebe konnten Krebsstammzellen (englisch cancer stem cells (CSC)) nachgewiesen werden. CSC haben die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und sich zu differenzieren (20). Sie spielen möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung, beim Wachstum, bei der Aufrechterhaltung und der Therapieresistenz des Tumors (20). Es ist in der Literatur umstritten, ob diese CSC ihren Ursprung in bereits ausdifferenzierten Zellen oder in Stammzellen haben (21).

Konventionelle Krebstheorien besagen, dass jede ausdifferenzierte somatische Zelle maligne entarten kann (21). Dies kann durch eine Akkumulation von onkogenen Mutationen und Mutationen in Tumorsuppressorgenen geschehen. Diese Veränderungen können zu einem ungehinderten Zellwachstum und zu einer Transformation hin zu CSCs führen (21).

Vertreter der neueren Krebsstammzellhypothese nehmen an, dass CSC das Resultat onkogener Mutationen in Stammzellen sind. Einige Studien deuten darauf hin, dass neuronale Stammzellen (englisch neural stem cells (NSC)), eine Untergruppe der Astrogliazellen, die Ursprungszellen des Glioblastoms darstellen könnten (22-24). NSC sind in den Stammzellnischen des Gehirns, in der subventrikulären Zone und im Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen worden (25, 26). Sie sind multipotent, können Vorläuferzellen produzieren, die zu Neuronen und Gliazellen differenzieren und haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung (20, 24). Durch Mutation oder

Deregulation könnten NSC zu Hirntumor-Vorläuferzellen (englisch brain tumor propagating cells) werden. Anders als NSC, könnten diese mutierten NSC die Stammzellnischen verlassen und in andere Bereiche des Gehirns migrieren, um dort Gliome zu bilden (21). Lee et al. konnten in NSC der SVZ die gleichen Treibermutationen nachweisen, die auch in Glioblastomzellen zu finden sind. Die Autoren kamen aufgrund dieser Beobachtung zu dem Schluss, dass die SVZ den Ursprungsort von Glioblastomzellen darstellt (23).

1.7 Die subventrikuläre Zone

Die SVZ ist eine 3-5 mm breite Struktur, die sich lateral entlang der Seitenventrikel befindet (24, 27, 28). Sie kann in vier Schichten aufgeteilt werden: Die erste Schicht trennt die SVZ vom Lumen des Seitenventrikels durch eine Zellschicht aus Ependymzellen. Darauf folgt eine hypozelluläre Schicht, die hauptsächlich astrozytische und ependymale Fortsätze enthält (21). Die dritte Schicht, auch als astrozytisches Band beschrieben, enthält NSC und Neuroblasten (24). Die vierte Schicht, auch Transitionalzone, grenzt an das Hirnparenchym und enthält myelinisierte Axone und Oligodendrozyten (21, 24, 28).

1.8 Die Bestrahlung der subventrikulären Zone als neuer Therapieansatz

Sanai et al. haben 2004 als erste Gruppe NSC aus der SVZ des adulten menschlichen Gehirn isolieren können (24). Die SVZ beherbergt die größte Dichte an NSC im adulten menschlichen Gehirn (29).

Als möglicher Ursprungsort des Glioblastoms wurde die SVZ als ein Zielvolumen der Bestrahlung diskutiert. Absicht einer solchen kombinierten Bestrahlung wäre nicht nur die Behandlung des Primärtumors, sondern auch die vollständige Beseitigung der CSC, die möglicherweise einen Progress des Tumors fördern (20, 30).

Jedoch ist die Frage, ob die Bestrahlung der SVZ Einfluss auf das Überleben beim Glioblastom hat, Gegenstand kontroverser Diskussion in der Literatur.

Einige Studien haben einen Überlebensvorteil für Patienten festgestellt, bei denen hohe Bestrahlungsdosen in der SVZ verabreicht worden sind (30-40).

Die erste Studie, die retrospektiv den Einfluss einer hohen unabsichtlich applizierten SVZ-Dosis auf das Überleben von Hirntumorpatienten analysiert hat, wurde 2010 von Evers et al. veröffentlicht. Untersucht wurden 55 Patienten mit WHO Grad 3 und 4 Gliomen. Berichtet wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (15 vs. 7,2 Monate) für Patienten, die bilateral

periventriculär eine Dosis von ≥ 43 Gy erhalten haben. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine hohe Bestrahlungsdosis in der SVZ einen unabhängigen Indikator für das Überleben von Glioblastompatienten darstellt. Eine höhere zufällig applizierte Dosis in der zweiten Stammzellnische, dem Gyrus dentatus, verlängerte das progressionsfreie Überleben hingegen nicht (30). Der Einfluss der SVZ-Bestrahlung auf das Gesamtüberleben wurde nicht untersucht. Weiter liefert die Studie keine Informationen über den MGMT-Promoter-Methylierungsstatus; eine MGMT-Methylierung stellt jedoch einen anerkannten prognostischen Faktor beim Glioblastom dar (41).

Eine nachfolgende Studie mit 40 Glioblastompatienten fand eine positive Korrelation zwischen einer ipsilateralen SVZ-Dosis von $\geq 59,9$ Gy und einem längeren Gesamtüberleben. Ein Einfluss auf das progressionsfreie Überleben konnte nicht festgestellt werden (35). Die größte Studie, die einen positiven Effekt einer höheren SVZ-Dosis aufzeigen konnte, stammt von Lee et al. und umfasst eine Kohorte von 173 Glioblastompatienten aus zwei akademischen Zentren. Eine relativ kleine Subgruppe dieser Studie von 21 vollständig resezierten Patienten, die eine mittlere ipsilaterale SVZ-Dosis von $\geq 59,4$ Gy erhalten haben, wiesen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben auf (12,6 vs. 9,9 Monate). Dieser Effekt konnte nicht für Patienten gezeigt werden, die subtotal operiert worden sind oder nur eine Biopsie erhalten haben. Die ipsilaterale SVZ-Dosis hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Der MGMT-Status wurde nicht evaluiert (38).

Eine Studie mit 116 Fällen konnte ebenfalls nur für einen kleinen Teil der Patienten mit einer vorausgegangenen Totalresektion einen Überlebensvorteil feststellen. So zeigte sich bei 41 vollständig resezierten Fällen ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (15,1 vs. 10,3 Monate) und Gesamtüberleben (17,5 vs. 15,6 Monate) ohne Verschlechterung des Karnofsky-Index. Patienten ohne Totalresektion profitierten nicht von einer höheren Dosis in der SVZ (32).

In einer weiteren Studie mit 50 Patienten, die neben Glioblastomen auch Astrozytome WHO Grad 3 eingeschlossen hat, wurde ein signifikant längeres Gesamtüberleben (19,83 vs. 6,07 Monate) bei einer Bestrahlung der ipsilateralen SVZ mit >50 Gy festgestellt (40).

Iuchi et al. haben in einer Phase II Studie 46 Glioblastompatienten mit hypofraktionierter Hochdosis intensitätsmodulierter Radiotherapie behandelt. Bei zwanzig Patienten führte die Bestrahlung zu einer Radionekrose in der SVZ, welche signifikant mit einem längeren Überleben dieser Patienten korrelierte. Allerdings wurde bei Langzeitüberlebenden mit Strahlennekrose in der SVZ eine Beeinträchtigung des Karnofsky-Index als Spätfolge beobachtet, sodass die Autoren nicht zu einem eindeutigen Urteil über den Nutzen der SVZ-Bestrahlung kamen (36).

Malik und Kollegen haben 2015 die erste einarmige prospektive Studie zur SVZ-Bestrahlung durchgeführt. 54 Patienten mit Glioblastom erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie. Die

SVZ als 5mm breite Zone entlang des ipsilateralen Seitenventrikels, die periventrikuläre Zone als 5mm breite Zone entlang der ipsilateralen Ventrikel und die subgranuläre Zone des ipsilateralen Hippocampus wurden in das klinische Zielvolumen integriert. Hierbei wurde in der SVZ eine mittlere ipsilaterale Dosis von 52 Gy, in der ganzen periventrikulären Zone von 47 Gy und in der subgranulären Zone eine mittlere Dosis von 51 Gy erreicht. Eine ipsilaterale SVZ-Dosis von ≥ 58 Gy korrelierte positiv mit einem längeren Gesamtüberleben (16 vs. 14 Monate) (39).

Eine höhere Dosis in der subgranulären und in der periventrikulären Zone korrelierte nicht mit dem Überleben. Die Autoren wiesen darauf hin, dass dieses Ergebnis in größeren randomisierten Studien überprüft werden sollte. Dabei sollten auch klinische und molekulare prognostische Faktoren berücksichtigt werden. Zum Ausschluss von Langzeitfolgen wurden von den Autoren in künftigen Studien auch neurokognitive Testungen empfohlen (39).

Foro et al. analysierten 53 Glioblastompatienten und fanden ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei kontralateraler Bestrahlung der SVZ mit ≥ 51 Gy (34). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Foro Arnalot et al., die in einer Studie mit 65 Glioblastompatienten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für Patienten feststellten, die eine kontralaterale SVZ-Dosis von $\geq 48,8$ Gy erhielten. Es wurde kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt (33).

Adeberg et al. stellten einen positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben für Glioblastompatienten fest, die in der ipsilateralen SVZ ≥ 40 Gy und in der kontralateralen SVZ ≥ 30 Gy erhalten hatten. Eine Bestrahlung des Gyrus dentatus hatte keinen Einfluss auf das Überleben (31).

Khalifa et al. kommen in ihrer Studie mit 43 Glioblastompatienten zu dem Schluss, dass eine „insuffiziente“ bilaterale SVZ-Dosis und Kontakt des Tumors mit der SVZ unabhängige prognostische Faktoren eines kürzeren progressionfreien Überlebens sein könnten (37).

Insgesamt ist die Bestrahlung der SVZ in der Literatur trotzdem nicht unumstritten: Zwei Studien berichteten über eine potentiell schädliche Wirkung der SVZ-Bestrahlung (35, 42). Elicin et al. untersuchten eine Kohorte von 60 Glioblastompatienten und machten dabei in der univariaten Analyse eine kontralaterale SVZ-Dosis von $> 59,2$ Gy als schädlich für das progressionsfreie Überleben aus. In der multivariablen Analyse wurde diese Beobachtung für verschiedene Subgruppen bestätigt: Alter über 54 Jahre, männliches Geschlecht, alleinige subtotaler Resektion oder alleinige Biopsie und Tumorkontakt zur SVZ waren assoziiert mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Überleben bei einer hohen kontralateralen SVZ-Dosis. Auch wurde ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben in der Gruppe der lediglich subtotal resezierten oder nur biopsierten Fälle mit einer hohen kontralateralen SVZ-Dosis beobachtet. Eine kontralaterale Dosis $> 59,2$ Gy war in der Untergruppe der Patienten mit alleiniger subtotaler Resektion oder Biopsie signifikant mit

einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Eine hohe ipsilaterale SVZ-Dosis $>62,25$ Gy korrelierte mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben für Patienten mit einem Karnofsky-Index $>90\%$ und fehlendem Tumorkontakt zur SVZ (42). In der Kohorte von Gupta et al. war eine hohe kontralaterale SVZ-Dosis von $>57,9$ Gy in der univariaten Analyse mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert. Die Autoren führten an, dass die schlechteren Überlebensdaten eher nicht auf die Bestrahlung der kontralateralen SVZ zurückzuführen seien. Vielmehr spreche eine hohe kontralaterale SVZ-Dosis für größere, die Mittellinie überschreitende Tumoren, die weniger gut resektabel seien. Jedoch gab es in dieser Patientengruppe keine Korrelation zwischen dem Planungsvolumen und dem progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben (35).

Auch die Bestrahlung der ipsilateralen SVZ führte zu nicht eindeutigen Resultaten.

Eine Analyse von 88 Patienten durch Anker et al. zeigte ein verkürztes progressionsfreies Überleben bei einer ipsilateralen SVZ-Dosis von $>56,4$ Gy. Es ergab sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben (43). Ähnliche Ergebnisse wurden von Sakuramachi et al. berichtet: Eine hohe ipsilaterale SVZ-Dosis von $>58,2$ Gy und eine unvollständige Resektion waren assoziiert mit einem signifikant kürzeren progressionsfreien Überleben, aber hatten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (44). Tonse et al. untersuchten 80 Glioblastomfälle und fanden eine inverse Korrelation zwischen ipsilateraler und kontralateraler SVZ-Dosis und dem Überleben. Eine ipsilaterale SVZ-Dosis von >59 Gy war signifikant mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert. Patienten mit einer kontralateralen SVZ-Dosis von $>47,86$ Gy wiesen ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben auf, das Gesamtüberleben war bei einer hohen kontralateralen Dosis hingegen nicht verkürzt (45). In einer Studie mit 50 Patienten von Muracciole et al. war ein schlechteres Gesamtüberleben assoziiert mit ipsilateralen SVZ-Dosen von $>57,4$ Gy, kontralateralen SVZ-Dosen von >35 Gy und bilateralen SVZ-Dosen von >44 Gy. Patienten, die in der ipsilateralen SVZ weniger als $57,4$ Gy und in der kontralateralen SVZ weniger als 37 Gy erhalten haben, hatten ein längeres Gesamtüberleben. Auf das progressionsfreie Überleben hatten geringere ipsilaterale und kontralaterale SVZ-Dosen keinen Einfluss (46).

Mehrere Studien haben keinerlei Assoziation zwischen SVZ-Bestrahlungsdosis und Überleben der Patienten gefunden: Slotman et al. haben 2011 als erste Gruppe den Nutzen der SVZ-Bestrahlung in Frage gestellt. Sie haben in einer Kohorte von 40 Glioblastompatienten den Einfluss von ipsilateraler, kontralateraler und bilateraler SVZ-Bestrahlungsdosis auf das Überleben untersucht und konnten keine Korrelation feststellen. Die Autoren kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die SVZ nicht in das Zielvolumen integriert werden sollte (47). Chua et al. untersuchten 49 Glioblastompatienten, die mit moderat hypofraktionierter Radiotherapie und Dosisescalation

behandelt worden waren und fanden keinen Zusammenhang zwischen einer hohen SVZ-Dosis von 60 Gy und einem längeren Überleben (48).

Mathew et al. analysierten 47 Glioblastompatienten und konnten keine Korrelation zwischen ipsilateralen SVZ-Dosen ≥ 56 Gy, kontralateralen SVZ-Dosen ≥ 50 Gy und dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben ermitteln (49).

Die größte Studie zu dem Thema wurde 2018 von Murchinson et al. publiziert (50). In einer großen Kohorte von 370 Glioblastompatienten konnte ebenfalls kein signifikanter Effekt einer SVZ-Bestrahlung auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Ferner evaluierte die Gruppe verschiedene SVZ-Dosiswerte anderer Autoren in ihrer eigenen Kohorte. Auch dabei stellte sich kein SVZ-Dosiswert als vorteilhaft für das Überleben heraus.

Valiyaveetil und Kollegen veröffentlichten 2020 eine prospektive Studie zur Bestrahlung der Stammzellnischen mit 89 Glioblastompatienten (51). In das Bestrahlungsfeld wurden die subventrikuläre Zone und die periventrikuläre Zone eingeschlossen. In der ipsilateralen SVZ wurde eine mittlere Dosis von 55,1 Gy, in der periventrikulären Zone eine mittlere Dosis von 56,2 Gy appliziert. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Überleben und ipsilateraler, kontralateraler oder bilateraler SVZ- und periventrikulärer Dosis. Die Autoren empfehlen, die Stammzellnische in zukünftigen Studien zum Schutz neurokognitiver Funktionen bei der Bestrahlung auszusparen (51).

Nourallah et al. haben 2017 in einer Übersichtsarbeit elf retrospektive Studien und eine prospektive Studie zur Bestrahlung der SVZ beim Glioblastom untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Literatur keine Korrelation zwischen einer besseren Prognose und der SVZ-Dosis bei Glioblastompatienten darlegen kann (52).

Ein systematisches Review und eine Meta-Analyse wurden von Susman et al. 2019 durchgeführt. Acht Studien wurden qualitativ, vier Studien wurden quantitativ ausgewertet: Die Daten deuteten auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Applikation hoher ipsilateraler SVZ-Dosen hin, aber es gäbe keinen Anhalt für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (53).

Vor dem Hintergrund dieser Veröffentlichungen ist festzustellen, dass der Stellenwert der Bestrahlung der subventrikulären Zone bei Glioblastompatienten noch nicht abschließend geklärt ist.

In unsere Studie wurde eine große, weitgehend homogene Kohorte von Glioblastompatienten eingeschlossen, die standardisiert unizentrisch behandelt wurde.

Alle Patienten wurden operativ versorgt und haben eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten. Das Follow-Up erfolgte einheitlich in Abständen von drei Monaten.

Die SVZ wurde auf den originalen Bestrahlungsplänen standardisiert konturiert. Es erfolgte eine Klassifikation der Tumoren anhand ihrer präoperativen Lage in Bezug zur SVZ.

2. Material und Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund eines histopathologisch gesicherten Glioblastoms zwischen August 2009 und Juni 2020 in der Charité - Universitätsmedizin Berlin radioonkologisch behandelt worden sind. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht mit der verordneten Gesamtdosis bestrahlt wurden.

Alle Behandlungsentscheidungen basierten auf Beschlüssen des interdisziplinären Tumorboards. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (EA2/236/19).

2.1 Konturierung und Dosimetrie

Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit der Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) und iPlan (Brainlab, München, Deutschland).

Die Konturierung der Zielvolumina wurde auf den MRT-Aufnahmen der Patienten durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Planungs-CT nicht älter als vier Wochen sein durften.

Das Tumorumfang (englisch gross tumor volume (GTV)) wurde definiert als die Summe aus Resektionshöhle, residualem Tumor als kontrastmittelanreichernde Läsion in T1 gewichteten MRT-Bildern und jeder kontrastmittelanreichernden Masse in co-registrierten präoperativen T1 gewichteten MRT-Bildern. Als klinisches Zielvolumen (englisch clinical target volume (CTV)) galt das GTV mit einem zusätzlichen Saum von 1,5-2 cm. Das peritumorale Ödem wurde nicht standardmäßig in das CTV integriert. Das Planungszielvolumen (englisch planning target volume (PTV)) bestand aus dem CTV zuzüglich eines Sicherheitssaums von 0,1-0,5 cm, abhängig von den Behandlungsmodalitäten und der Präzision der Lagekontrolle vor der Bestrahlung.

Alle Patienten wurden an 6 MeV Linearbeschleunigern mit Multilamellenkollimation und Intensitätsmodulierung bestrahlt (DHX Linac 2300i, Varian Medical Systems, Kalifornien und Novalis Therapy System, Brainlab, München, Deutschland).

Die SVZ wurde standardisiert nach Richtlinien von Barani et al. als 5mm breite Struktur beidseits lateral entlang des gesamten Seitenventrikels konturiert (27). Die Konturierung erfolgte auf den

originalen Bestrahlungsplänen basierend auf den Planungs-CT-Bildern mit anschließender Kontrolle durch einen Radioonkologen und einen Neuroradiologen (Abbildung 1).

Die Dosis-Volumen-Histogramme wurden basierend auf den Berechnungen des initialen Bestrahlungsplanes automatisch von den Bestrahlungsprogrammen generiert. Dokumentiert wurden die mittleren Dosen und Volumina der tumorseitigen, ipsilateralen SVZ, der kontralateralen SVZ und des Planungszielvolumens.

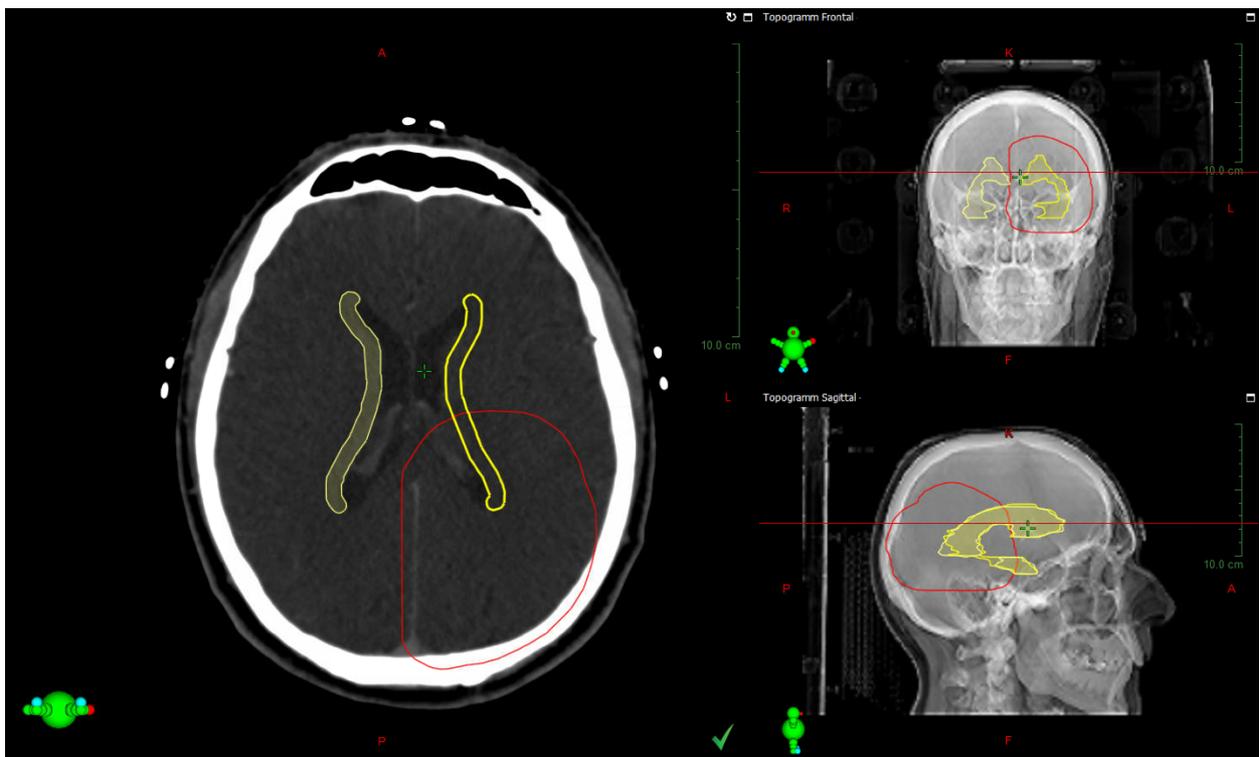


Abbildung 1: Konturierung der subventrikulären Zone: Konturierung der subventrikulären Zone (gelbe Markierung periventrikulär) und des Planungszielvolumens (rote Markierung) in Planungs-CT-Bildern in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene.

2.2 Datenakquisition

Die klinischen Daten wurden retrospektiv aus dem klinikinternen Patienteninformationssystem erhoben. Dazu gehörten demographische Angaben, wie Name, Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung, Geschlecht, Todesdatum, sowie Tumorlokalisierung, Datum der initialen Tumorresektion, Resektionsstatus, postoperativer Karnofsky-Index, histopathologische Befunde inklusive IDH-Status und MGMT-Promoter-Methylierungsstatus, neuroradiologische und

nuklearmedizinische Befunde und klinische Behandlungsverläufe. Zusätzlich wurden radioonkologische Daten dokumentiert. Hierzu gehörten der Bestrahlungszeitraum, das Fraktionierungsschema, die verabreichte Dosis pro Fraktion, die applizierte Gesamtdosis, Informationen über Boost-Bestrahlungen, Gabe von Temozolomid als Chemotherapeutikum und Dexamethasongabe. Sofern die Todesdaten nicht verfügbar waren, erfolgte eine Abfrage beim zuständigen Einwohnermeldeamt.

2.3 Klassifikation der Tumoren

Anhand präoperativer MRT-Bilder erfolgte eine Einteilung der Tumoren nach ihrer Lokalisation in Bezug zur Stammzellnische. Dieses Klassifikationssystem wurde von Lim et al. entwickelt und in weiteren Studien etabliert (54).

Die Tumoren wurden in vier Kategorien eingeteilt: Kategorie 1 umfasste Tumoren, die sowohl Kontakt mit der subventrikulären Zone als auch mit dem Cortex hatten. In Kategorie 2 fielen Tumoren, die Kontakt zur SVZ aufwiesen, nicht aber zum Cortex. Kategorie 3 Tumoren hatten ausschließlich Kontakt zum Cortex. Tumoren der Kategorie 4 hatten weder Kontakt zur SVZ noch zum Cortex.

2.4 Follow-Up

Nach Abschluss der Bestrahlung wurden die Patienten in einem Dreimonatszyklus untersucht, einschließlich einer kraniellen MRT bis zum Rezidiv oder Tod. Die Patienten hatten ein medianes Follow-Up von 13 Monaten, gemessen vom Tag der initialen Operation bis zum letzten Kontakt oder Tod. Als Rezidiv wurde ein Tumorprogress in einem kontrastmittelgestützten MRT oder CT gewertet.

Die zwei Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Das progressionsfreie Überleben wurde als Zeitspanne zwischen initialer Tumorresektion und Tumorprogress in der Bildgebung oder Tod berechnet. Patienten, die bei der Datenerhebung noch am Leben waren und keinen Tumorprogress aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups zensiert. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Primäroperation und Tod. Lebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups zensiert.

2.5 Statistik

Die Statistischen Tests wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 25.0, Armonk, New York, USA; IBM Corp.) durchgeführt. Zur Überlebenszeitanalyse wurde das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Es wurde eine univariate und multivariable Cox Regression durchgeführt, um Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu vergleichen. Alle Variablen der univariaten Analyse (UVA) wurden in die multivariable Analyse (MVA) eingebracht. Um den Effekt der Dosis der ipsilateralen und kontralateralen SVZ zu testen, wurde zunächst die Dosen als kontinuierliche Variable behandelt und in der UVA und MVA analysiert. In einem zweiten Schritt wurden die Dosen dichotomisiert, um die Patienten in zwei Kohorten stratifizieren zu können, basierend auf in anderen Studien veröffentlichten SVZ-Dosiswerten (30-35, 38, 40). Ein p-Wert von $<0,5$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Patientenkohorte

In die Studie eingeschlossen wurden 200 Patienten mit einem histopathologisch gesicherten Glioblastom, die zwischen 2009 und 2020 in der Radioonkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt worden sind. Die Eigenschaften der Patienten wurden in Tabelle 1 zusammengetragen. Bei 193 Tumoren handelte es sich um primäre Glioblastome, sieben Tumoren wurden als sekundäre Glioblastome klassifiziert. Die Studienkohorte umfasste 129 Männer (64,5%) und 71 Frauen (35,5%). Das mediane Lebensalter der Patienten betrug zum Beginn der Bestrahlung 61 Jahre (13-80 Jahre). Die meisten Tumoren in der Kohorte waren präoperativ frontal (29,0%) lokalisiert, gefolgt von einer temporalen (25,0%), parietalen (13,0%), parieto-occipitalen Lage (11%). Fast zwei Drittel (66,0%) aller Patienten hatten einen Tumor, der präoperativ Kontakt zur SVZ aufwies. Die meisten Tumoren (41,5%) fielen nach der Limschen Klassifikation in die Tumorgruppe I und hatten damit sowohl Kontakt zur SVZ als auch zum Cortex (54). 26,5% der Tumoren hatten ausschließlich Kontakt zum Cortex und wurden der Gruppe III zugeordnet. 24,5% hatten nur Kontakt zur SVZ und wurden der Gruppe II zugeordnet. In Gruppe IV fielen 7,5% der Tumoren, die weder Kontakt zur SVZ noch zum Cortex hatten. Der Großteil der Tumoren (75,0%) wurde als IDH 1/2-Wildtyp klassifiziert. Fast die Hälfte (47,5%) der Glioblastome zeigten keine MGMT-Promotor-Methylierung, in 38,5% der Fälle war der MGMT-Promoter methyliert. Alle

Patienten wurden operativ versorgt. Mehr als die Hälfte der Tumoren wurden subtotal reseziert (56,5%). Eine vollständige Resektion konnte in 35,0% der Fälle erreicht werden. Eine alleinige stereotaktische Biopsie wurde bei 8,5% der Patienten durchgeführt. Der postoperative Karnofsky-Index betrug im Median 70%. Alle Patienten haben eine Strahlentherapie erhalten und das Bestrahlungsprotokoll vollständig absolviert. Bei fast allen Patienten (98,0%) wurde eine simultane konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt. Als Chemotherapeutikum wurde während des gesamten Bestrahlungszeitraums täglich Temozolomid oral mit einer Dosis von 75mg/m² KOF appliziert. Vier Patienten erhielten während der Bestrahlung kein Temozolomid. Mehr als die Hälfte der Patienten (52,5%) wurde nach einem normofraktionierten Schema bestrahlt, die andere Hälfte (47,5%) erhielt eine akzeleriert hyperfraktionierte Radiotherapie. Dexamethason wurde bei der Mehrheit der Patienten (81,0%) unter der Therapie gegeben.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

		Gesamtkohorte (n = 200)	
		n	%
Geschlecht	männlich	129	64,5%
	weiblich	71	35,5%
Präoperative Tumorlokalisation	frontal	58	29,0%
	frontoparietal	10	5,0%
	frontotemporal	5	2,5%
	temporal	50	25,0%
	temporoparietal	3	1,5%
	temporo-occipital	4	2,0%
	parietal	26	13,0%
	parieto-occipital	22	11,0%
	parieto-temporo-occipital	2	1,0%
	occipital	8	4,0%
	insulär	4	2,0%
	andere	8	4,0%
	Tumorklassifikation	Gruppe I (SVZ+, Crtx+)	83
Gruppe II (SVZ+, Crtx-)		49	24,5%

	Gruppe III (SVZ-, Crtx+)	53	26,5%
	Gruppe IV (SVZ-, Crtx-)	15	7,5%
Tumorkontakt zur SVZ	SVZ +	132	66,0%
	SVZ -	68	34,0%
MGMT-Status	unmethyliert	95	47,5%
	methyliert	77	38,5%
	k/a	28	14,0%
IDH 1/2-Status	Wildtyp	150	75,0%
	mutiert	3	1,5%
	k/a	47	23,5%
Tumortyp	primäres GBM	193	96,5%
	sekundäres GBM	7	3,5%
Resektionsstatus	Biopsie	17	8,5%
	subtotale Resektion	113	56,5%
	Totalresektion	70	35,0%
Karnofsky-Index	40%	3	1,5%
	50%	9	4,5%
	60%	56	28,1%
	70%	53	26,5%
	80%	60	30,0%
	90%	17	8,5%
	100%	2	1,0%
Radiatio vollständig erhalten	ja	200	100%
	nein	0	0%
Fraktionierungsschema	normofraktioniert	105	52,5%
	akzeleriert hyperfraktioniert	95	47,5%
Konkomitante	ja	196	98,0%
Temozolomidgabe	nein	4	2,0%
Dexamethasongabe	ja	162	81,0%
während der Therapie	nein	38	19,0%

Abkürzungen: Crtx = Cortex; GBM = Glioblastom; IDH 1/2 = Isocitratdehydrogenase 1/2; k/a= keine Angabe; MGMT = O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; SVZ = subventrikuläre Zone. Tabelle modifiziert nach Bender et al. (55).

3.2 Bestrahlungsparameter

Alle Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (englisch intensity modulated radiotherapy (IMRT)). Die applizierte mediane Gesamtdosis war 60 Gy (50,49-72,60 Gy) mit einer medianen Einzeldosis von 2 Gy (1,6-2,25 Gy). Die mediane Dosis, die zufällig in der ipsilateralen SVZ appliziert worden ist, lag bei 47,79 Gy (14,85-67,88 Gy). In der kontralateralen SVZ lag die zufällig applizierte mediane Bestrahlungsdosis bei 27,04 Gy (0,62-56,35 Gy).

Das mediane Planungszielvolumen war 307,1 cm³.

3.3 Prognostische Faktoren

In der Studienkohorte lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 7,2 Monaten (0,2-104 Monate). Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,1 Monate (2-104 Monate).

Das mediane Follow-Up war 13 Monate.

In der multivariablen Analyse prognostischer Faktoren für das progressionsfreie und Gesamtüberleben wurden verschiedene Modelle getestet. Alle bestrahlungsunabhängigen Variablen aus der univariaten Analyse wurden in jedes multivariable Modell eingebracht. In jedem multivariablen Modell wurden die bestrahlungsunabhängigen Variablen kombiniert, entweder mit der Dosis als kontinuierliche Variable oder mit von anderen Autoren vorgeschlagenen Grenzwerten für die SVZ-Dosis.

3.3.1 Prognostische Faktoren des progressionsfreien Überlebens

Prognostische Faktoren des progressionsfreien Überlebens in der univariaten Analyse waren ein Karnofsky-Index $\geq 70\%$ ($p=0,014$, HR=0,670 [95% CI: 0,487-0,921]), eine MGMT-Promoter-Methylierung ($p<0,001$, HR=0,603 [95% CI: 0,505-0,721]) und eine mittlere ipsilaterale SVZ-Dosis ≥ 40 Gy ($p=0,038$, HR=1,432 [95% CI: 1,021-2,010]) (Tabelle 2).

In den multivariablen Analyse Modellen für das progressionsfreie Überleben mit der ipsilateralen oder kontralateralen Dosis als kontinuierliche Co-Variable, erwiesen sich die bestrahlungsunabhängigen Faktoren eines Karnofsky-Index $\geq 70\%$ und eines methylierten MGMT-Promotors als prognostische Faktoren für ein längeres progressionsfreies Überleben. Kein ipsilateraler oder kontralateraler SVZ-Dosiswert, der von anderen Autoren veröffentlicht worden ist, erwies sich in der multivariablen Analyse in unserer Patientenkohorte als signifikant. Auch die mittleren

ipsilateralen und kontralateralen SVZ-Dosen als kontinuierliche Variablen waren keine signifikanten Faktoren für das progressionsfreie Überleben in der multivariablen Analyse.

Tabelle 2: Univariate Analyse potentieller prognostischer Faktoren für das progressionsfreie Überleben

Progressionsfreies Überleben	Univariate Analyse			
	Variable	p-Wert	HR	95% KI
Alter (\geq vs. $<$ median 61 Jahre)	0,296	0,850	0,627	1,153
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,299	1,186	0,859	1,636
Karnofsky-Index (\geq vs. $<$ median 70%)	0,014 (*)	0,670	0,487	0,921
MGMT-Status (methyliert vs. unmethyliert)	<0,001 (*)	0,603	0,505	0,721
SVZ Kontakt vs. kein SVZ Kontakt	0,211	1,226	0,891	1,685
Resektion (Totalresektion / subtotale Resektion vs. Biopsie)	0,915	0,965	0,507	1,837
PTV (\geq vs. $<$ median 307,1 cm ³)	0,320	1,167	0,860	1,584
Fraktionierungsschema (akzeleriert hyperfraktioniert vs. normofraktioniert)	0,291	1,179	0,868	1,600
ipsilaterale SVZ Durchschnittsdosis als kontinuierliche Variable	0,172	1,009	0,996	1,022
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 40 Gy) (31, 32)	0,038 (*)	1,432	1,021	2,010
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 43 Gy) (30)	0,053	1,369	0,996	1,882
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ Median 47,79 Gy)	0,533	1,101	0,813	1,492
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 50 Gy) (40)	0,434	1,131	0,830	1,542
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 59,4 Gy) (38)	0,079	0,507	0,237	1,082
ipsilaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 59,9 Gy) (35)	0,071	0,348	0,111	1,093
kontralaterale SVZ Durchschnittsdosis als kontinuierliche Variable	0,095	1,010	0,998	1,022
kontralaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ Median 27,04 Gy)	0,061	1,339	0,987	1,815
kontralaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 30 Gy) (31)	0,124	1,276	0,935	1,742
kontralaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 43 Gy) (30)	0,244	1,360	0,811	2,281
kontralaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 48,8 Gy) (33)	0,717	0,809	0,258	2,544
kontralaterale SVZ Dosis (\geq vs. $<$ 51 Gy) (34)	0,276	0,048	0,000	11,433

Abkürzungen: HR= Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MGMT = O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; PTV = Planungszielvolumen; SVZ = subventrikuläre Zone.

3.3.3 Prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens

In der univariaten Analyse waren folgende Variablen prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens: ein Karnofsky-Index $\geq 70\%$ ($p=0,001$, HR=0,596 [95% CI: 0,437-0,814]), eine MGMT-Promotor-Methylierung ($p<0,001$, HR=0,603 [95% CI: 0,507-0,716]), präoperativer Tumorkontakt mit der SVZ ($p=0,009$, HR=1,525 [95% CI: 1,112-2,091]), vollständige und subtotale Resektion statt alleiniger Biopsie ($p=0,006$, HR=0,474 [95% CI: 0,277-0,809]), ein medianes Planungsvolumen von $\geq 307,1 \text{ cm}^3$ ($p=0,048$, HR=1,347 [95% CI: 1,003-1,809]), eine mittlere Dosis von $\geq 43 \text{ Gy}$ auf die ipsilaterale SVZ nach Evers et al. (30) ($p=0,021$, HR=1,443 [95% CI: 1,058-1,967]) sowie die mittlere kontralaterale SVZ-Dosis (kontinuierliche Variable, $p=0,007$, HR=1,016 [95% CI: 1,004-1,028]) und eine kontralaterale mediane SVZ-Dosis von $\geq 27,04 \text{ Gy}$ ($p=0,038$, HR=1,367 [95% CI: 1,017-1,837]). Der von Adeberg et al. (31) publizierte Wert einer mittleren kontralateralen SVZ-Dosis von $\geq 30 \text{ Gy}$ erwies sich in unserer univariaten Analyse als signifikanter Faktor des Gesamtüberlebens ($p=0,008$, HR=1,496 [95% CI: 1,109-2,019]), konnte jedoch in der multivariablen Analyse nicht bestätigt werden. Auch kein weiterer SVZ-Dosiswert aus anderen Publikationen war in unserer Kohorte ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben in der multivariablen Analyse. Die mittleren Dosen der ipsilateralen und kontralateralen SVZ als kontinuierliche Variablen hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in der multivariablen Analyse (Tabelle 3). Als prognostisch ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben zeigten sich in der multivariablen Analyse ein höheres Patientenalter ($p=0,036$, HR=1,436 [95% CI: 1,024-2,013]), ein niedriger Karnofsky-Index $<70\%$ ($p<0,001$, HR=0,487 [95% CI: 0,338-0,702]), eine fehlende MGMT-Promoter-Methylierung ($p<0,001$, HR=0,518 [95% CI: 0,429-0,626]), ein präoperativer Tumorkontakt zur SVZ ($p=0,016$, HR=1,562 [95% CI: 1,086-2,248]) und eine alleinige Biopsie oder subtotale Resektion statt einer Totalresektion ($p=0,016$, HR=0,422 [95% CI: 0,209-0,852]) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Univariate und multivariable Analyse potentieller prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben

Gesamtüberleben Variable	Univariate Analyse				Multivariable Analyse - ipsilaterale SVZ Durchschnittsdosis als kontinuierliche Variable			
	p-Wert	HR	95% KI		p-Wert	HR	95% KI	
Alter (≥vs. < Median 61 Jahre)	0,072	1,313	0,976	1,767	0,036 (*)	1,436	1,024	2,013
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,244	1,203	0,881	1,641	0,544	0,892	0,617	1,29
Karnofsky-Index (≥ vs. < median 70%)	<0,001 (*)	0,596	0,437	0,814	<0,001 (*)	0,487	0,338	0,702
MGMT-Status (methyliert vs. unmethyliert)	<0,001 (*)	0,603	0,507	0,716	<0,001 (*)	0,518	0,429	0,626
SVZ Kontakt vs. kein SVZ Kontakt	0,009 (*)	1,525	1,112	2,091	0,016 (*)	1,562	1,086	2,248
Resektion (Totalresektion / subtotale Resektion vs. Biopsie)	0,006 (*)	0,474	0,277	0,809	0,016 (*)	0,422	0,209	0,852
PTV (≥ vs. < Median 307,1 cm ³)	0,048 (*)	1,347	1,003	1,809	0,106	1,398	0,931	2,100
Fraktionierungsschema (akzeleriert hyperfraktio- niert vs. normofraktioni- ert)	0,365	1,148	0,851	1,549	0,881	1,027	0,721	1,464
ipsilaterale SVZ Durchschnittsdosis als kontinuierliche Variable	0,138	1,01	0,997	1,022	0,512	1,006	0,988	1,024

Abkürzungen: HR= Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MGMT = O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; PTV = Planungszielvolumen; SVZ = subventrikuläre Zone.

3.4 Einordnung der eigenen Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext

Eine höhere mittlere SVZ-Dosis war in unserer Kohorte nicht mit einem längeren progressionsfreien Überleben oder einem längeren Gesamtüberleben assoziiert. Mit diesem Ergebnis wird die Beobachtung einer größeren Anzahl von Studien in Frage gestellt, die einen Überlebensvorteil bei hoher applizierter Strahlendosis in der SVZ berichtet hatten.

Diese Studien sind in ihrer Konzeption oft heterogen mit uneinheitlicher Patientenauswahl, SVZ-Konturierung und Therapie. Ferner haben viele Studien keine oder unvollständige Informationen über den molekulargenetischen oder Performancestatus geliefert.

Die bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten untersuchten überwiegend kleine Patientenkollektive. Murchinson und Kollegen haben 2018 die größte Studie mit 370 Glioblastompatienten publiziert und konnten auch in dieser großen Kohorte keinen signifikanten Effekt einer SVZ-Bestrahlung auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben feststellen. Die SVZ-Dosiswerte, die von anderen Autoren mit einem Überlebensvorteil assoziiert wurden, konnten Murchinson et al. nicht bestätigen (50).

Unsere Arbeit stellt mit 200 Patienten die zweitgrößte Studie zur SVZ-Bestrahlung beim Glioblastom dar und bestätigt die Ergebnisse der größten Studie.

Die SVZ-Dosiswerte, die in den zitierten Studien zu einem verbesserten Überleben geführt haben, waren auch in unserer relativ großen Kohorte nicht reproduzierbar.

Einige Autoren haben nicht nur Glioblastome, sondern auch anaplastische Astrozytome WHO Grad 3 in die Untersuchung eingeschlossen (30, 44). Da das anaplastische Astrozytom einen früheren Altersgipfel als das Glioblastom hat und längere Überlebenszeiten aufweist, könnte dies das Ergebnis verzerren (2). Auch erfolgte keine standardisierte Konturierung der SVZ. Darüber hinaus unterscheiden sich die berichteten prognoseverbessernden SVZ-Bestrahlungsdosen erheblich: So wurde ein positiver Einfluss auf das Überleben bei ipsilateralen SVZ-Dosen von ≥ 40 Gy bis zu $> 59,9$ Gy und bei kontralateralen SVZ-Dosen von ≥ 30 Gy bis > 51 Gy beobachtet.

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit Tumoren, die präoperativ die SVZ berührt haben, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Jafri et al. (56). Entgegen der Schlussfolgerung der Autoren, dass die SVZ aggressiver behandelt werden müsse, zeigt sich in unserer Kohorte, dass die Patienten nicht von einer höheren Strahlendosis in der SVZ profitiert haben.

Einige Studien haben eine Assoziation zwischen einer hohen SVZ-Strahlendosis und einem längeren progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben berichtet. Konträr dazu zeigte sich bei der Testung dieser SVZ-Dosiswerte in unserer Kohorte univariat eine inverse Korrelation

zwischen hoher SVZ-Dosis und dem Patientenüberleben: Hier waren eine hohe mittlere ipsilaterale Dosis von ≥ 43 Gy (30) und eine hohe kontralaterale SVZ-Dosis von ≥ 30 Gy prognostisch ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben (31). Eine hohe mittlere ipsilaterale SVZ-Dosis von ≥ 40 Gy war in unserer Kohorte univariat signifikant mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert (31). In der multivariablen Analyse gab es jedoch keine signifikante Korrelation zwischen einem SVZ-Dosiswert und dem Überleben.

3.5 Klinische Anwendungen und zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen

Wenn zentral gelegene Tumoren bestrahlt werden, insbesondere große Tumoren, erhält auch die SVZ aufgrund der periventrikulären Lage die hohe Strahlendosis des Planungszielvolumens. Dennoch profitieren diese Patienten mit zentralen Tumoren in unserer Kohorte nicht von einer hohen SVZ-Dosis. Das könnte einerseits erklärt werden durch eine relativ geringe Strahlensensibilität der SVZ oder andererseits durch eine lageabhängig schlechtere radikale Resektabilität.

Die Frage, ob die SVZ bestrahlt oder sie möglicherweise als Risikoorgan behandelt werden sollte, lässt sich also retrospektiv nicht abschließend beantworten.

Zur weiteren Evaluation der Rolle der SVZ und insbesondere zur Unterscheidung von Strahlentherapieeffekten von anderen Einflussgrößen auf die SVZ müsste ein interventionelles, prospektives Studiendesign gewählt werden. Der retrospektive Ansatz unserer Untersuchung maskiert möglicherweise positive Effekte der SVZ-Bestrahlung, da sich nachteilige Auswirkungen einer hirnstammnahen Tumorlage und eines großen Tumorumens überlagern. In zukünftigen Studien sollten genaue Angaben über den molekularpathologischen Status und neurokognitive Testungen nach der Bestrahlung erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015;163:1-14.
4. Venur VA, Peereboom DM, Ahluwalia MS. Current medical treatment of glioblastoma. *Cancer Treat Res.* 2015;163:103-15.
5. Dunn J, Baborie A, Alam F, Joyce K, Moxham M, Sibson R, Crooks D, Husband D, Shenoy A, Brodbelt A, Wong H, Liloglou T, Haylock B, Walker C. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy. *Br J Cancer.* 2009;101(1):124-31.
6. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
7. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR. Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(25):4189-99.
8. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, Heinzl H, Lahrmann H, Marosi C, Grisold W. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol.* 2009;16(7):874-8.
9. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns:* Springer Berlin Heidelberg; 2011. 213-216
10. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10):987-96.
11. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62(3):564-76; discussion -76.
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff R-O. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology.* 2009;10(5):459-66.
13. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol.* 2001;2(9):552-60.
14. Kaul D, Florange J, Badakhshi H, Grün A, Ghadjar P, Exner S, Budach V. Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma. *Radiation Oncology.* 2016;11(1):70.

15. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):916-26.
16. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dytus-Cebulok K, Drodge S, Ghosh S, Jeremić B, Rosenblatt E, Fidarova E. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4145-50.
17. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-37.
18. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
19. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005;353(8):811-22.
20. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):105-11.
21. Altmann C, Keller S, Schmidt MHH. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma. *Cancers*. 2019;11(4):448.
22. Alcantara Llaguno S, Chen J, Kwon C-H, Jackson EL, Li Y, Burns DK, Alvarez-Buylla A, Parada LF. Malignant Astrocytomas Originate from Neural Stem/Progenitor Cells in a Somatic Tumor Suppressor Mouse Model. *Cancer Cell*. 2009;15(1):45-56.
23. Lee JH, Lee JE, Kahng JY, Kim SH, Park JS, Yoon SJ, Um J-Y, Kim WK, Lee J-K, Park J, Kim EH, Lee J-H, Lee J-H, Chung W-S, Ju YS, Park S-H, Chang JH, Kang S-G, Lee JH. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature*. 2018;560(7717):243-7.
24. Sanai N, Tramontin AD, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, Lawton MT, McDermott MW, Parsa AT, Manuel-García Verdugo J, Berger MS, Alvarez-Buylla A. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*. 2004;427(6976):740-4.
25. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*. 2004;41(5):683-6.
26. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-7.
27. Barani IJ, Cuttino LW, Benedict SH, Todor D, Bump EA, Wu Y, Chung TD, Broaddus WC, Lin P-S. Neural Stem Cell-Preserving External-Beam Radiotherapy of Central Nervous System Malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2007;68(4):978-85.
28. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Soriano-Navarro M, Gonzalez-Perez O, Mirzadeh Z, Gil-Perotin S, Romero-Rodriguez R, Berger MS, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells. *The Journal of Comparative Neurology*. 2006;494(3):415-34.
29. Alvarez-Buylla A, García-Verdugo JM. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *The Journal of Neuroscience*. 2002;22(3):629-34.

30. Evers P, Lee PP, Demarco J, Agazaryan N, Sayre JW, Selch M, Pajonk F. Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma. 2010;10(1):384.
31. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Mohr A, Rieber J, Koelsche C, Rieken S, Debus J. Do Increased Doses to Stem-Cell Niches during Radiation Therapy Improve Glioblastoma Survival? *Stem Cells International*. 2016;2016:1-10.
32. Chen L, Guerrero-Cazares H, Ye X, Ford E, McNutt T, Kleinberg L, Lim M, Chaichana K, Quinones-Hinojosa A, Redmond K. Increased Subventricular Zone Radiation Dose Correlates With Survival in Glioblastoma Patients After Gross Total Resection. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2013;86(4):616-22.
33. Foro Arnalot P, Pera O, Rodriguez N, Sanz X, Reig A, Membrive I, Ortiz A, Granados R, Algara M. Influence of incidental radiation dose in the subventricular zone on survival in patients with glioblastoma multiforme treated with surgery, radiotherapy, and temozolomide. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(10):1225-31.
34. Foro P, Pera O, De Dios NR, Sanz J, Castillejo AR, Conejo IM, Fernandez-Velilla E, Quera J, Ortiz A, Algara M. Relationship Between Subventricular Zone Dose and Survival in Patients With Glioblastoma Multiforme Treated With Surgery Followed Radiation Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015;93(3):E81.
35. Gupta T, Nair V, Paul SN, Kannan S, Moiyadi A, Epari S, Jalali R. Can irradiation of potential cancer stem-cell niche in the subventricular zone influence survival in patients with newly diagnosed glioblastoma? 2012;109(1):195-203.
36. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, Hasegawa Y, Hara R. Phase 2 Trial of Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2014;88(4):793-800.
37. Khalifa J, Tensaouti F, Lusque A, Plas B, Lotterie JA, Benouaich-Amiel A, Uro-Coste E, Lubrano V, Cohen-Jonathan Moyal E. Subventricular zones: new key targets for glioblastoma treatment. *Radiation Oncology*. 2017;12(1).
38. Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, Cloughesy T, Slotman B, Nghiemphu PL, Wang P-C, Kupelian P, Agazaryan N, Demarco J, Selch MT, Steinberg M, Kang JJ. Evaluation of High Ipsilateral Subventricular Zone Radiation Therapy Dose in Glioblastoma: A Pooled Analysis. 2013;86(4):609-15.
39. Malik M, Akram KS, Joseph D, Valiyaveetil D, Ahmed SF. Prospective Study of Irradiation of Potential Stem Cell Niches in Glioblastoma. 2015;93(3):S111.
40. Ravind RR, Prameela CG, Dinesh M. P0111 Sub-ventricular zone irradiation in glioblastoma: Can it increase survival? *European Journal of Cancer*. 2015;51:e23.
41. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4189-99.
42. Elicin O, Inac E, Uzel EK, Karacam S, Uzel OE. Relationship between survival and increased radiation dose to subventricular zone in glioblastoma is controversial. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;118(2):413-9.
43. Anker CJ, Bagshaw HP, Sarkar V, Dritto M, Boucher K, Jensen RL, Shrieve DC. Impact of Subventricular Zone Dose and Relationship to Glioblastoma Tumor Location on Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015;93(3):E110-E1.
44. Sakuramachi M, Igaki H, Nomoto A, Sekiya N, Takahashi W, Sakumi A, Tago M, Nakagawa K, Otomo K. Radiation Dose to Ipsilateral Subventricular Zone as a Prognostic Factor in Malignant Glioma Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015;93(3):E68.

45. Tonse R, Sood S, Gupta T, Moiyadi A, Upreti R, Shastri J, Shetty P, Mahajan A, Bano N, Jalali R. P09.61 Detailed analysis and correlation of survival with subventricular zone dosimetry in patients diagnosed with glioblastoma treated with focal conformal radiotherapy: Results of a prospective trial. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_3):iii84-iii.
46. Muracciole X, El-Amine W, Tabouret E, Boucekine M, Barlier A, Petrirena G, Harivony T, Solignac L, Chinot OL, Macagno N, Figarella-Branger D, Padovani L. Negative Survival Impact of High Radiation Doses to Neural Stem Cells Niches in an IDH-Wild-Type Glioblastoma Population. *Front Oncol.* 2018;8.
47. Slotman BJ, Eppinga WSC, De Haan PF, Lagerwaard FJ. Is Irradiation of Potential Cancer Stem Cell Niches in the Subventricular Zones Indicated in GBM? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2011;81(2):S184.
48. Chua M, Kusumawidjaja G, Gan P, Ong WS, Teyateeti A, Dankulchai P, Tan D, Chua ET, Chua KLM, Tham CK, Wong FY. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy and irradiation of subventricular zones in relation to tumor control outcomes of patients with glioblastoma multiforme. 2016:1115.
49. Mathew BS, Kaliyath SB, Krishnan J, Bhasi S. Impact of subventricular zone irradiation on outcome of patients with glioblastoma. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1202-6.
50. Murchison SC, Wiksyk B, Gossman S, Jensen B, Sayers D, Lesperance M, Truong PT, Alexander A. Subventricular Zone Radiation Dose and Outcome for Glioblastoma Treated Between 2006 and 2012. *Cureus.* 2018.
51. Valiyaveetil D, Malik M, Syed K, Fayaz Ahmed S, Joseph DM. Prospective study to assess the survival outcomes of planned irradiation of ipsilateral subventricular and periventricular zones in glioblastoma. *ecancermedicallscience.* 2020;14.
52. Nourallah B, Digpal R, Jena R, Watts C. Irradiating the Subventricular Zone in Glioblastoma Patients: Is there a Case for a Clinical Trial? *Clinical Oncology.* 2017;29(1):26-33.
53. Şuşman S, Leucuţa D-C, Kacso G, Florian ŞL. High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma—a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research.* 2019;Volume 11:6741-53.
54. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen M-H, Keles E, Vandenberg S, Berger MS. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol.* 2007;9(4):424-9.
55. Bender K, Träger M, Wahner H, Onken J, Scheel M, Beck M, Ehret F, Budach V, Kaul D. What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients? *Radiotherapy and Oncology.* 2021;158:138-45.
56. Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, Barani IJ, Cha S. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro Oncol.* 2013;15(1):91-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Bender, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle der subventrikulären Zone bei der Radiotherapie des Glioblastoms“ / „The role of subventricular zone irradiation in glioblastoma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

30.11.2023

Anteilsklärung

Katja Bender hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Katja Bender, Malte Träger, Helena Wahner, Julia Onken, Michael Scheel, Marcus Beck, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul,

What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients?,

Radiotherapy and Oncology, Volume 158, 2021, Pages 138-145, ISSN 0167-8140,

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814021060801>)

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherche
- Konzept und Studiendesign gemeinsam mit dem Erstbetreuer PD Dr. Kaul
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien (Publikation: Unterpunkt „Materials and methods“)
- Datenakquisition: Erfassung und Auswertung klinischer Daten der 200 Patienten, Dokumentation in einer Excel-Tabelle (Primärdaten)
- Einteilung der 200 Tumoren in vier Tumorgruppen nach ihrer Lokalisation in Bezug zur Stammzellnische anhand präoperativer MRT-Bilder (Publikation: Unterpunkt „patient characteristics“, Visualisierung des Ergebnisses in „Table 1“)
- Konturierung der subventrikulären Zone in den originalen Bestrahlungsplänen der 200 Glioblastompatienten mittels der Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse und iPlan (Publikation: Visualisierung der Konturierung in Figure 1)
- Bestrahlungsplanungssoftware-basierte Kalkulation und anschließende Dokumentation der Dosis-Volumen-Histogramme in einer Excel-Tabelle (Primärdaten)
- Erhebung aller Bestrahlungsdaten aus Patientendokumentationsprogramm und Bestrahlungsplanungsprogramm (Publikation: Visualisierung in „Table 2“)
- Auswertung der Charakteristika der 200 Patienten (Publikation: Visualisierung in „Table 1“ im Ergebnisteil)
- Statistische Auswertung der Daten mit dem Statistikprogramm SPSS (Publikation: Unterpunkt „Prognostic factors“ im Ergebnisteil): Zur Überlebenszeitanalyse Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens, für multivariable Modelle Verwendung der Cox-Regression mit anschließender Überprüfung durch den Erstbetreuer PD Dr. Kaul und einen Statistiker (Publikation: Visualisierung in „Table 3“ und „Table 4“)
- Analyse und Darstellung der Ergebnisse (Publikation: Unterpunkt „Results“)
- Wesentlicher Beitrag zur Diskussion (Publikation: Unterpunkt „Discussion“)
- Vollständige Erstellung aller Abbildungen der Publikation: Figure 1 „Delineation of the subventricular zone (SVZ)“
- Vollständige Erstellung aller Tabellen der Publikation: Table 1 „Characteristics of the 200 glioblastoma patients“, Table 2 „Treatment data“, Table 3 „Univariable and multivariable analysis of overall survival“ und Table 4 „Univariable and multivariable analysis of progression free survival“
- Entwurf des Manuskriptes inklusive Literaturliste, Korrektur und Überarbeitung des Manuskriptes, Einreichung der Studie beim Journal „Radiotherapy and Oncology“, Adressierung der Kommentare der Reviewer mit anschließender Überprüfung durch den Erstbetreuer PD Dr. Kaul

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 133 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
2	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	9,028	11.148	0.017100
3	RADIOLOGY	52,731	7.931	0.057130
4	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	26,844	7.887	0.032990
5	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	15,787	7.081	0.023630
6	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	21,657	6.685	0.030060
7	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	5,042	6.587	0.006200
8	NEUROIMAGE	102,632	5.902	0.125360
9	Photoacoustics	715	5.870	0.001760
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	44,197	5.859	0.042160
11	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320
12	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	13,078	5.571	0.018050
13	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
14	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,136	5.156	0.008830
15	RADIOGRAPHICS	12,418	4.967	0.010750
16	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,185	4.966	0.002530
17	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,774	4.856	0.026510
18	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
19	HUMAN BRAIN MAPPING	23,094	4.421	0.042760
20	Journal of the American College of Radiology	4,409	4.268	0.010730

Publikation

Katja Bender, Malte Träger, Helena Wahner, Julia Onken, Michael Scheel, Marcus Beck, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul,

What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients?,
Radiotherapy and Oncology, Volume 158, 2021, Pages 138-145, ISSN 0167-8140,

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814021060801>)

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Katja Bender, Malte Träger, Helena Wahner, Julia Onken, Michael Scheel, Marcus Beck, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul,

What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients?,

Radiotherapy and Oncology, Volume 158, 2021, Pages 138-145, ISSN 0167-8140, IF = 4,856.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.017>

Helena Wahner, Malte Träger, **Katja Bender**, Leonille Schweizer, Julia Onken, Carolin Senger, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul,

Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of

108 patients, Radiation Oncology 15, 282, 2020, IF = 2,817.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01728-8>

Katja Bender, Eilís Perez, Mihaela Chirica, Julia Onken, Johannes Kahn, Winfried Brenner, Felix Ehret, Philipp Euskirchen, Arend Koch, David Capper, David Kaul,

High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP): the Charité experience with a new central nervous system tumor entity, Journal of Neuro-Oncology 153, 109–120 (2021), IF= 4,506.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03749-z>

Kongressbeiträge:

Katja Bender, Marcus Beck, Felix Ehret, Volker Budach, David Kaul,

Die Nähe zur subventrikulären Zone ist ein möglicher Indikator für kürzere Gesamtüberlebenszeit beim Glioblastom, DEGRO 2021, Volume: Strahlentherapie und Onkologie (2021) (Suppl. 1) 197:S1–S246.

Katja Bender, Felix Ehret, Siyer Roohani, Eilís Perez, Simone Schmid, David Capper, Daniel Zips, David Kaul,

Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, H3-Wildtyp und IDH-Wildtyp (pHGG): Eine neue Tumorentität im Kontext radioonkologischer Therapie, DEGRO 2023 Abstractbuch. Strahlenther Onkol 199 (Suppl 1), 1–192 (2023).

Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.