

DISSERTATION

Multifokaler Progress von Glioblastoma Multiforme nach Therapie mit  
Tumor Treating Fields

Multifocal Progression of Glioblastoma Multiforme After Treatment  
With Tumor Treating Fields

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Alena Annbalou Hasenburg

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Datum der Promotion: 29.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                       | <b>4</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                       | <b>6</b>  |
| <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>Abstract .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1. Einleitung.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. <i>Definition.....</i>  | 11        |
| 1.2. <i>Epidemiologie und Symptome .....</i>                             | 11        |
| 1.3 <i>Risikofaktoren .....</i>  | 11        |
| 1.4 <i>Wichtige prognostische Faktoren .....</i>                         | 11        |
| 1.5. <i>Gesamtüberleben .....</i>  | 12        |
| 1.6. <i>Therapien beim Glioblastom.....</i>                              | 13        |
| 1.7. <i>Mechanismus von Tumor Treating Fields.....</i>                   | 14        |
| 1.8. <i>TTFields beim GBM.....</i>                                       | 16        |
| 1.8.1 TTFields beim rezidierten GBM .....                                | 16        |
| 1.8.2 TTFields beim primär diagnostizierten GBM .....                    | 17        |
| 1.9. <i>Entwicklung multifokaler Rezidive unter TTFields.....</i>        | 17        |
| <b>2. Material und Methodik.....</b>                                     | <b>19</b> |
| 2.1 <i>Material .....</i>  | 19        |
| 2.1.2. <i>Datenerhebung .....</i>  | 19        |
| 2.1.4. <i>Auswahl von Patient:innen für TTFields-Therapie .....</i>      | 20        |
| 2.1.5. <i>Datenbeschreibung .....</i>                                    | 20        |
| 2.1.6. <i>Analyse der Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika .....</i> | 23        |
| 2.1.7. <i>Primärer Endpunkt .....</i>                                    | 25        |
| 2.1.8. <i>Sekundäre Endpunkte .....</i>                                  | 26        |
| 2.1.9. <i>Materialaufbau und Anwendung von TTFields.....</i>             | 26        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Methodik .....   | 28        |
| 2.2.1. Statistische Analyse .....                             | 28        |
| <b>3. Ergebnisse .....</b>                                    | <b>31</b> |
| 3.1. Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika .....           | 31        |
| 3.2. Primärer Endpunkt: Rezidivmuster.....                    | 35        |
| 3.2.1. Multivariate Analyse von multifokalen Metastasen ..... | 36        |
| 3.3. Sekundäre Endpunkte.....                                 | 38        |
| 3.3.1. Overall Survival .....                                 | 38        |
| 3.3.2. Progression-Free Survival .....                        | 40        |
| 3.3.3. Overall Survival nach MGMT-Status .....                | 42        |
| 3.3.4. Progression-Free Survival nach MGMT-Status.....        | 46        |
| 3.3.5. Overall Survival nach Rezidivmuster .....              | 50        |
| <b>4. Diskussion .....</b>                                    | <b>53</b> |
| 4.1. Weitere Tumorentitäten und Zukunftsaussichten .....      | 60        |
| 4.2. Schlussfolgerung .....                                   | 61        |
| <b>5. Literaturverzeichnis .....</b>                          | <b>62</b> |
| <b>6. Eidesstattliche Erklärung .....</b>                     | <b>68</b> |
| <b>7. Lebenslauf .....</b>                                    | <b>69</b> |
| <b>8. Publikationsliste .....</b>                             | <b>70</b> |
| <b>9. Danksagung .....</b>                                    | <b>70</b> |
| <b>10. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....</b> | <b>71</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Therapie-Guidelines beim Glioblastoma multiforme.....                          | 13 |
| Abbildung 2: Mechanismus von TTFIELDS [1].....  | 16 |
| Abbildung 3: Unterteilung der Gruppen .....   | 21 |
| Abbildung 4: Potenzielle Einflussfaktoren auf multifokale Rezidive.....                     | 25 |
| Abbildung 5: Aufbau des NovoTTF-200A Sets [2].....  | 26 |
| Abbildung 6: Beispiel NovoTTF-200A Set .....  | 27 |
| Abbildung 7: Overall Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A .....                             | 38 |
| Abbildung 8: Overall Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B .....                             | 38 |
| Abbildung 9: Progression-Free Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A.....                     | 40 |
| Abbildung 10: Progression-Free Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B.....                    | 40 |
| Abbildung 11: Overall Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A MGMT methyliert .....            | 42 |
| Abbildung 12: Overall Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A MGMT unmethyliert .....          | 42 |
| Abbildung 13: Overall Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT methyliert .....            | 44 |
| Abbildung 14: Overall Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT unmethyliert .....          | 44 |
| Abbildung 15: Progression-Free Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A MGMT methyliert.....    | 46 |
| Abbildung 16: Progression-Free Survival TTFIELDS A vs. Kontrollen A MGMT unmethyliert ..... | 46 |
| Abbildung 17: Progression-Free Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT methyliert .....   | 48 |
| Abbildung 18: Progression-Free Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT unmethyliert ..... | 48 |
| Abbildung 19: Overall Survival TTFIELDS A nach Rezidivmuster.....                           | 50 |
| Abbildung 20: Overall Survival Kontrollen A nach Rezidivmuster .....                        | 50 |
| Abbildung 21: Overall Survival TTFIELDS B nach Rezidivmuster.....                           | 51 |
| Abbildung 22: Overall Survival Kontrollen B nach Rezidivmuster .....                        | 51 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....  | 19 |
| Tabelle 2: Sonstige adjuvante Therapien .....   | 22 |
| Tabelle 3: Modifizierte Therapieschemata und Therapiezuweisung .....                    | 23 |
| Tabelle 4: Karnofsky Performance Score (55).....  | 23 |
| Tabelle 5: Übersicht multivariate Analyse.....  | 28 |
| Tabelle 6: Follow-up Status .....   | 31 |
| Tabelle 7: Übersicht Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika .....                     | 31 |
| Tabelle 8: Rezidivmuster (Lokalrezidiv vs. Multifokales Rezidiv) .....                  | 35 |
| Tabelle 9: Binär logistisch multivariate Analyse Gruppe A .....                         | 36 |
| Tabelle 10: Binär logistisch multivariate Analyse Gruppe B .....                        | 37 |
| Tabelle 11: Overall Survival TTFIELDS vs. Kontrollen .....                              | 39 |
| Tabelle 12: Progression-Free Survival TTFIELDS vs. Kontrollen.....                      | 41 |
| Tabelle 13: Overall Survival nach MGMT-Status TTFIELDS A vs. Kontrollen A.....          | 43 |
| Tabelle 14: Overall Survival nach MGMT-Status TTFIELDS B vs. Kontrollen B .....         | 45 |
| Tabelle 15: Progression-Free Survival nach MGMT-Status Kontrollen A vs. TTFIELDS A..... | 47 |
| Tabelle 16: Progression-Free Survival nach MGMT-Status TTFIELDS B vs. Kontrollen B..... | 49 |
| Tabelle 17: Overall Survival nach Rezidivmuster in Gruppe A und Gruppe B.....           | 52 |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Ausgeschriebene Form</b>   |
|------------------|---|
| GBM(s)           | Glioblastoma Multiforme   |
| ZNS              | Zentrales Nervensystem  |
| IDH1             | Isocitrat-Dehydrogenase 1   |
| MGMT             | O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase                                   |
| CBTRUS           | The Central Brain Tumor Registry of the United States                     |
| Gy               | Gray  |
| VEGF             | Vascular Endothelial Growth Factor  |
| QoL              | Quality of Life   |
| NSCLC            | Non-Small Cell Lung Cancer  |
| GTR              | Gross Total Resection, vollständige Resektion                             |
| STR              | Subtotal Resection, unvollständige Resektion                              |
| Bx               | Biopsie   |
| TTFields         | Tumor-Treating-Fields, alternating electric fields                        |
| ED               | Erstdiagnose  |
| RT               | Radiotherapie   |
| TMZ              | Temodal/Temozolomid   |
| LTF              | Lost to Follow-up   |
| W                | Weiblich  |
| M                | Männlich  |
| CI               | Konfidenzintervall  |
| OS               | Overall Survival, Gesamtüberleben   |
| PFS              | Progression-Free Survival, Progressions-freie Überleben                   |
| KPS              | Karnofsky Performance Status  |
| LMiDD            | Local Minimum Dose Density, niedrigste lokale Dosisdichte                 |
| TTP              | Time to Progression, Zeit bis zum Progress                                |
| NSCLC            | Non-Small-Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliges<br>Lungenkarzinom         |
| PDAC             | Pancreatic Ductal Adeno Carcinoma, Duktales<br>Adenokarzinom des Pankreas |

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Das Glioblastom (GBM) ist bei Erwachsenen der häufigste maligne hirneigene Tumor mit schlechter Prognose und limitierten Behandlungsmöglichkeiten. Da GBMs selten über das Gehirn hinaus metastasieren, stellen lokale Verfahren wie Tumor Treating Fields (TTFields, Optune, Novo-TTF) eine vielversprechende Therapieoption dar. Die EF-14 Studie demonstrierte für die adjuvante Anwendung von TTFields beim primären Glioblastom einen Überlebensvorteil von 4,9 Monaten in Kombination mit Temozolomid (TMZ) im Vergleich zur TMZ-Monotherapie. Aufgrund dessen wurden TTFields bereits von der FDA als Behandlung für das primäre GBM zugelassen. Kongruent zu der Publikation von Glas et al., welche anhand einer Posthoc-Analyse der EF-14 Studie ein gehäuftes Auftreten von multifokalen Metastasen unter TTFields beschrieb, wurden ähnliche Beobachtungen an der Neurochirurgie Charité Universitätsmedizin Berlin gestellt. Als Folge wurde eine retrospektive und prospektive multizentrische Registerstudie initiiert, um die Therapieeffektivität in der Routineanwendung und das Metastasierungsmuster unter TTFields zu prüfen.

### **Methodik**

Die vorliegende Monografie ist eine retrospektive Analyse von Patient:innen aus der Neurochirurgie der Universitätsmedizin Berlin mit primärem GBM. 36 Patient:innen wurden unter adjuvanter Therapie in Kombination mit TTFields im Vergleich zu 120 Patient:innen ohne TTFields untersucht (Gruppe A). Von der Gruppe A analysierten wir zusätzlich 34 Patient:innen unter TTFields und 77 ohne TTFields, die nur CeTeG oder STUPP erhalten hatten (Gruppe B). Als primärer Endpunkt wurde das Metastasierungsmuster der beiden Gruppen miteinander verglichen und in einer multivariaten Analyse untersucht, ob es weitere Einflussfaktoren gab, die das Auftreten multifokaler Metastasen begünstigten. Sekundäre Endpunkte waren das Overall Survival (OS) und Progression-Free Survival (PFS) der Behandlungsarme im Vergleich, OS und PFS in Abhängigkeit vom MGMT-Methylierungsstatus sowie die Auswirkungen des Metastasierungsmusters auf das OS.

### **Ergebnisse**

In beiden Gruppen traten signifikant häufiger multifokale Rezidive unter TTFields auf (Gruppe A 61,8% vs. 38,2%;  $P < 0,001$ , Gruppe B 62,5% vs. 37,5%;  $P = 0,002$ ).

Zudem war die Behandlung mit TTFields der einzig signifikante Risikofaktor für das Auftreten multifokaler Metastasen (Gruppe A  $p = 0,02$ , Gruppe B  $p = 0,023$ ). Ein multifokales Metastasierungsmuster hatte in keiner Gruppe eine signifikant negative Auswirkung auf das OS.

### **Schlussfolgerung**

Diese Arbeit ist nach unserer Kenntnis bisher die größte, monozentrische Untersuchung zur Anwendung von TTFields beim GBM in der klinischen Praxis und zeigte in unseren Analysen, dass TTFields als einziger unabhängiger Einflussfaktor zum Auftreten multifokaler Metastasen beitrug. Weitere unabhängige, prospektiv randomisierte Studien sollten folgen, um die Hypothese zu bestätigen.

### **Deklaration**

Keine Interessenskonflikte vorhanden



## **Abstract**

### **Background**

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most lethal brain tumor in adults with poor prognosis and limited treatment options. Since GBMs rarely metastasize outside of the brain, local treatments such as Tumor Treating Fields (TTFields, Optune, Novo-TTF) were investigated and showed promising results. The EF-14 trial demonstrated a survival benefit for patients with primary GBM, treated with adjuvant TTFields and Temozolomide (TMZ) of 4.9 months in comparison to TMZ alone. This led to the approval of TTFields for newly diagnosed GBMs in 2015. In a posthoc-analysis of the EF-14 trial, Glas et al. found a higher incidence of multifocal metastases with TTFields vs. TMZ alone. Similar observation had been made at the Department of Neurosurgery at Charité Universitaetsmedizin Berlin. As a result, we initiated a prospective and retrospective, multicentric registry to analyze the efficacy of TTFields in routine patient care and the progression pattern of GBMs under TTFields.

### **Methods**

This study is a retrospective analysis of patients with primary GBM from the Department of Neurosurgery at Charité Universitaetsmedizin Berlin diagnosed between 2015 and 2018. We included 36 patients who had undergone adjuvant therapy in combination with TTFields and 120 patients who had undergone adjuvant therapy without TTFields (group A). Additionally, we analyzed a subgroup of patients (group B) who had only received CeTeG or STUPP as adjuvant treatment in combination with TTFields in 34 patients and 77 patients without additional TTFields treatment. The primary endpoint was the comparison of progression pattern with and without TTFields. We also conducted a multivariate analysis of factors that could potentially have contributed to a multifocal progression pattern. Secondary endpoints were Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) between the treatment arms as well as OS and PFS according to MGMT-promotor-methylation status and the effects of progression patterns on OS.

### **Results**

The results showed a significantly higher incidence of multifocal progression under TTFields in both groups (group A 61.8% vs. 38.2%;  $P < 0.001$ , group B 62.5% vs. 37.5%;  $P = 0.002$ ). Furthermore, TTFields was the only factor significantly

contributing to the higher incidence of multifocal progression between the treatment arms (group A  $p = 0.02$ , group B  $p = 0.023$ ). However, there was no significant negative influence of multifocal recurrences on OS.

### **Conclusion**

To our knowledge, this study is the largest, monocentric analysis of the use of TTFields in clinical practice. It demonstrated that TTFields seem to be the only independent factor contributing to multifocal recurrences. Subsequent prospective randomized trials should be initiated to confirm this hypothesis.

### **Declaration**

No conflicts of interest

## **1. Einleitung**

### 1.1. Definition

Das Glioblastom (GBM) ist bei Erwachsenen der aggressivste und häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS) (3). Laut der WHO-Klassifikation von Tumoren des ZNS von 2016 ist er histologisch definiert als WHO Grad IV Tumor ausgehend von den Astrozyten und gekennzeichnet durch Zellatypien, Nekrosen, Gefäßproliferate, erhöhte mitotische Aktivität, invasiv-destruierendem Wachstum und sind molekulargenetisch unterteilt in Isocitrat-Dehydrogenase (IDH1)-Wildtyp (ca. 90% der Fälle) und IDH1-mutierten (ca. 10% der Fälle) GBMs (4, 5).

### 1.2. Epidemiologie und Symptome

GBMs sind verantwortlich für ca. 49,1% aller primär malignen ZNS-Tumoren und für 58,4% aller Gliome (6). Laut des CBTRUS (The Central Brain Tumor Registry of the United States) Statistical Reports von 2014 – 2018 wiesen GBMs eine jährliche Inzidenz von 3,23 pro 100.000 Einwohner, mit einem 1,6 Mal höheren Auftreten in der männlichen Population auf (6). GBMs sind vor allem prävalent in der älteren Population, mit einem medianen Alter bei Erstdiagnose (ED) von 65 Jahren (6). GBMs können überall im Gehirn vorkommen, manifestieren sich jedoch am häufigsten im Temporal- und Frontallappen (7). Symptome sind vielfältig und abhängig von Tumorwachstum und Lokalisation. Häufige Symptome umfassen Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Wesensveränderungen, sensomotorische oder kognitive Defizite (8, 9).

### 1.3 Risikofaktoren

Die meisten GBMs weisen keine zugrundeliegenden Risikofaktoren auf, sind jedoch bei einigen genetische Erkrankungen mit einem häufigeren Auftreten assoziiert. Diese betreffen vor allem Patient:innen mit Neurofibromatose Typ I, Lynch-Syndrom und Li-Fraumeni-Syndrom (10, 11). Ein nicht genetischer Risikofaktor für das Auftreten eines GBM kann auf eine erhöhte Exposition mit ionisierter Strahlung zurückgeführt werden (12).

### 1.4 Wichtige prognostische Faktoren

Ein Bruchteil der GBMs (ca. 10%) weisen eine somatische IDH1-Mutation auf, die mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht (4, 6). Ein weiterer positiver

molekulargenetischer prognostischer Faktor ist eine Methylierung der O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT) Promotorregion (6). Die Methylierung dieser Promotorregion inhibiert die Transkription der DNA und nachfolgend die Translation des DNA-Reparaturenzyms MGMT (6). Es wird vermutet, dass die herabgesetzte MGMT-Aktivität, die Sensitivität des Tumors für alkylierende Substanzen wie z.B. Temozolomid erhöht (6, 13). Der MGMT-Status wird anhand des prozentualen Methylierungsgrades der Cytidin Phosphat Guanosin Dinukleotide (CpG) gemessen (14). Ca. 35-50% der GBMs sind MGMT methyliert und ca. 50-65% MGMT unmethyliert (15). Patient:innen mit MGMT methyliertem GBM wiesen unter Standardtherapie mit Radiotherapie und Temozolomid, ein medianes OS von 23,4 Monaten und Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM ein medianes OS von 12,6 Monate auf (16). Adulte GBMs mit einer H3 K27M-Mutation sind selten, jedoch mit einem Mittelliniengliom assoziiert und weisen eine schlechtere Prognose auf (17, 18).

Bei den klinisch prognostischen Faktoren ist eine komplette Resektion (Gross Total Resection, GTR) mit Entfernung von > 98% des kontrastmittelaufnehmenden Tumors, ein niedriges Alter bei ED und ein hoher Karnofsky-Performance Status (KPS) mit einer besseren Überlebensprognose assoziiert (17, 19).

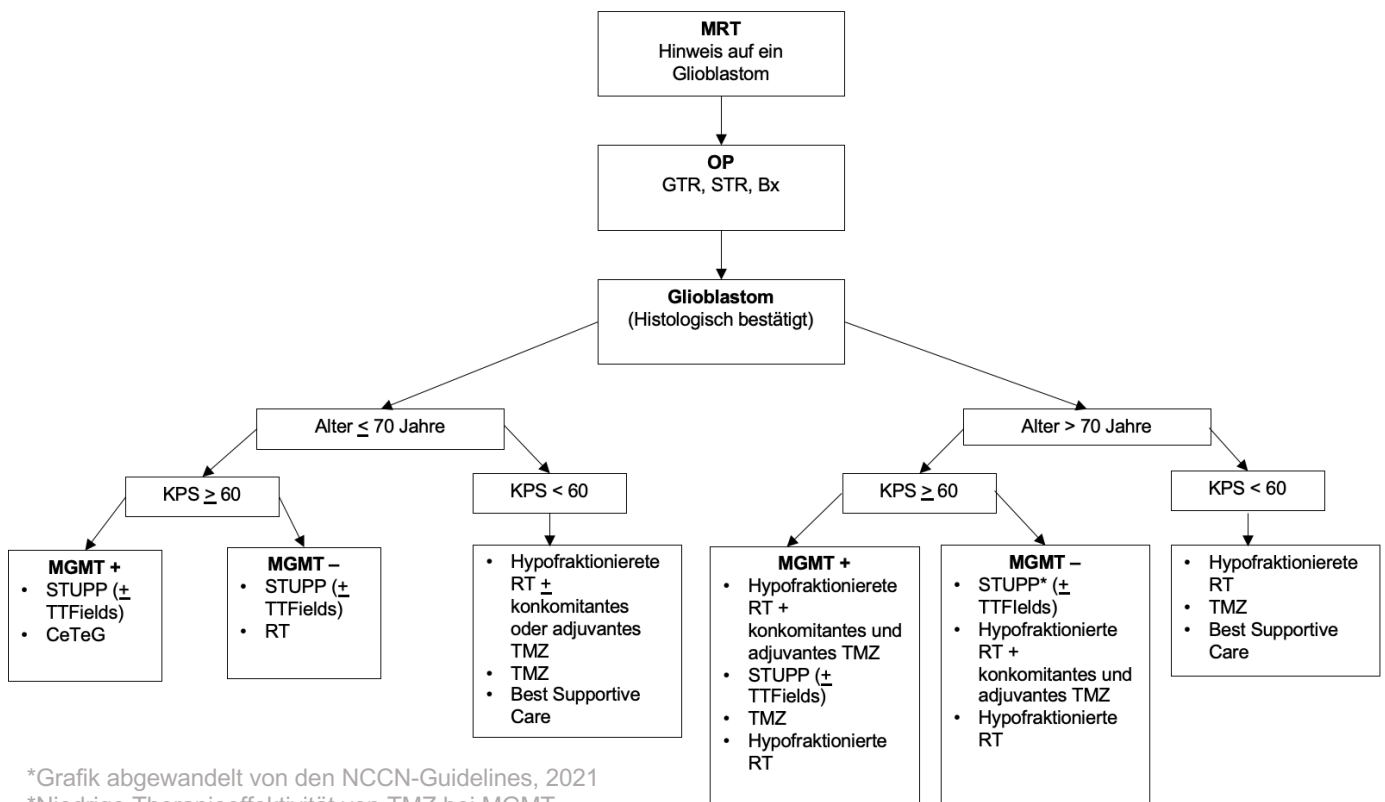
GBMs mit einer IDH1-Mutation, einem methylierten MGMT-Promoter Status, fehlender H3 K27M-Mutation, hohem KPS, niedrigem Alter bei ED und nach GTR weisen demnach eine bessere Prognose auf als Tumore mit IDH1-WT, einem unmethylierten MGMT-Promoter Status, H3 K27M-Mutation, niedrigem KPS, hohem Alter bei ED und einer inkompletten Resektion (Subtotal Resection, STR) oder einer alleinigen Biopsie (Bx) (4, 6, 17-19).

### 1.5. Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben ist mit ca. 16 Monaten und einem medianen 5-Jahresüberleben von 6,8% sehr niedrig (6, 20, 21). Das mediane PFS beträgt bei der Standardtherapie nach Resektion und anschließender Radiochemotherapie ca. 6,7 Monate (21).

## 1.6. Therapien beim Glioblastom

Abbildung 1: Therapie-Guidelines beim Glioblastoma multiforme



Der internationale Goldstandard der Therapie eines GBM basiert auf dem STUPP-Protokoll. Dieses besteht aus einer mikrochirurgischen Resektion, gefolgt von einer Radiotherapie (RT) mit einer Gesamtdosis von 60 Gy (30 x 2 Gy) und gleichzeitiger Chemotherapie mit dem alkylierenden Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> pro Tag für 7 Tage über 6 Wochen mit anschließender Erhaltungstherapie von 6 Zyklen à 28 Tage und TMZ in einer Dosis von 150 – 200 mg/m<sup>2</sup> über die ersten 5 Tage des Zyklus (11, 22). Patient:innen mit MGMT-Methylierung (MGMT+) profitieren nach Operation auch von dem CeTeG-Protokoll mit RT bis zu 60 Gy (30 x 2 Gy) über 6 Wochen und parallel bis zu 6 Zyklen à 42 Tage mit CCNU (100 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 und TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 2-6 des Zyklus, jedoch mit höherer therapieassoziiertes Hämatoxizität (23). Ältere Patient:innen mit niedrigerem KPS <60 zeigten einen Überlebensvorteil durch das Perry-Schema mit hypofraktionierter RT bis zu 40 Gy (15 x 2,67 Gy) für 3 Wochen mit konkomitantem TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) und anschließend 6 Zyklen à 28 Tage mit TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) an den ersten 5 Tagen des Zyklus (24, 25). Biologisch ältere Patient:innen, mit reduziertem Allgemeinzustand profitieren auch von dem Nordic-

Schema mit hypofraktionierter RT bis zu 34 (10 x 3,4 Gy) über 2 Wochen oder zyklischem TMZ-Mono an den ersten 5 Tagen des Zyklus mit einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> für 6 Zyklen mit à 28 Tagen (26). Bei Patient:innen im schlechten Allgemeinzustand mit MGMT-Methylierung, besteht die Option eines individuellen Therapieversuchs mit zusätzlich zyklischem TMZ zur hypofraktionierte Radiotherapie. Metronomisches TMZ ist ein Therapieschema, welches sich durch eine niedrig dosierte tägliche Langzeitchemotherapie auszeichnet (27). Dieses Schema wurde vor allem in Patient:innen mit rezidiviertem GBM getestet und zeigte eine verbesserte Tumorkontrolle bei geringerer Toxizität (27). Nach Auftreten eines Rezidivs sind jedoch die Behandlungsmöglichkeiten je nach körperlichem Zustand auf bspw. die Re-Resektion, Re-Radiatio, Re-Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen oder VEGF-Inhibitoren limitiert, mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) (28, 29).

### 1.7. Mechanismus von Tumor Treating Fields

GBMs infiltrieren das Gehirn mikroskopisch, außerhalb des makroskopisch sichtbaren Tumors (30). Da sie jedoch selten über das Gehirn hinaus metastasieren, sind lokale Behandlungsoptionen wie bspw. mit TTFs eine vielversprechende Option, die das OS verlängern und die QoL der Patient:innen verbessern können (31, 32). TTFs bestehen aus niedrig-frequentierten alternierenden elektrischen Feldern (100-300 Hz), die mit der Mitose interferieren und somit die Zellproliferation und Zellmotilität inhibieren als auch eine Apoptose der Krebszellen induzieren (28, 33-35). Der antimitotische und antiproliferative Effekt von TTFs wurde als Erstes in vitro in unterschiedlichen humanen Krebszellen wie z.B. GBM (intrakranielles F-98 Gliom) nachgewiesen und an einem GBM-Tumormodell an Nagetieren in vivo bestätigt (33).

In Grundlagenforschungen gab es Hinweise darauf, dass TTFs die Zellmigration, Invasion und Angiogenese von Krebszellen behindern als auch das Membranpotenzial der Mitochondrien aufbrechen können (36, 37).

Weitere Studien demonstrierten eine potenzielle immunogene Reaktion durch TTFs (38, 39). TTFs scheinen die Expression von Stressmarkern auf Krebszellen anzuheben und somit die Anfälligkeit für eine immunogene Apoptose zu erhöhen (38, 39). Zudem steigern sie die Membranpermeabilität, welche die

Empfänglichkeit des Tumors für Chemotherapeutika als auch die Vulnerabilität gegenüber ionisierender Radiatio erhöhen kann (40-43).

Der Mechanismus von TTFIELDS beruht darauf, dass Moleküle intrinsische Dipole enthalten und somit empfänglich für elektromagnetische Interaktionen sind (40). Diese elektrischen Felder haben vor allem einen Einfluss auf Proteine mit einem hohen Dipolmoment wie bspw. Tubulin und Mikrotubulin des Spindelapparates, welche eine zentrale Rolle bei der Mitose einnehmen (44).

Die Mitose wird von TTFIELDS insbesondere durch zwei Mechanismen beeinflusst: Dipolfehlausrichtung und Dielektrophorese (45).

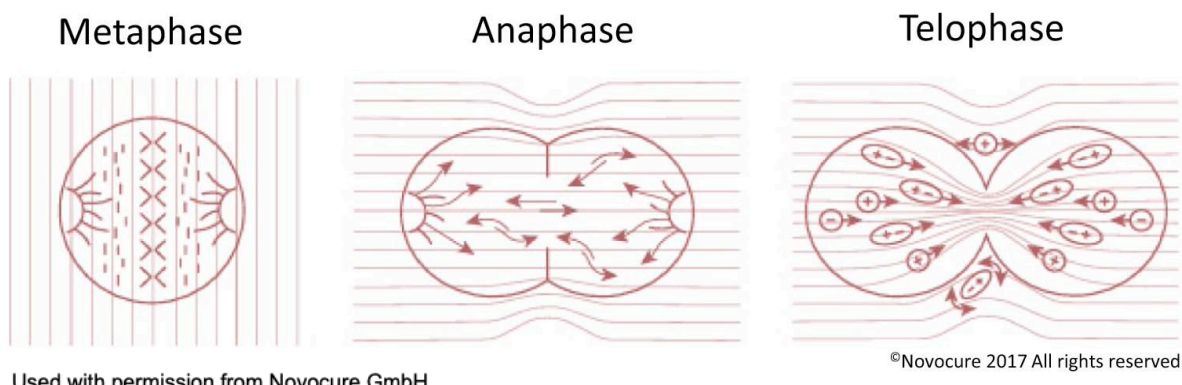
Durch extern applizierte alternierende elektrische Felder wird eine Fehlausrichtung der D-Dimere, welche für die Polymerisierung der Mikrotubuli und somit des Spindelapparates verantwortlich sind, induziert (33, 45). Die Tubuline sind gezwungen, sich am elektrischen Feld, anstatt der Filamentenachse zu orientieren (33). Daraus resultiert eine Fehlausrichtung des Spindelapparats und limitiert die Teilung der Krebszelle in der Metaphase (40).

Die Uhrglasform in der Telophase führt zu einem konzentrierten elektrischen Feld in der Teilungsfurche, wodurch eine Dielektrophorese induziert wird. Chromosomen und weitere polarisierbare Moleküle wandern zur Furche, an der die Feldstärke am intensivsten vorkommt. Dieser Prozess initiiert eine Zellfragmentierung und Apoptose (45). Zusätzlich können durch TTFIELDS deformierte Spindelformationen zur Fehlteilung von Tochterzellen und somit ebenfalls zur Apoptose führen (45).

Kirson und Kolleg:innen zeigten, dass der Effekt der TTFIELDS am stärksten ist, wenn die Felder parallel zur Achse der Zelldivision ausgerichtet sind (33). Da die Achse der Zelldivision und die Krebszellen selbst unterschiedlich ausgerichtet sein können, haben senkrecht zueinander orientierte alternierende elektrische Felder eine höhere Effektivität als unidirektionale alternierende elektrische Felder (33, 46). Ein peritumorales Ödem scheint die Wirksamkeit von TTFIELDS herabzusetzen (1, 47).

Die TTFIELDS zeigen die beste Wirkung bei einer Compliance von  $> 75\%$  der Gesamtzeit (entsprechend  $\geq 18$  Stunden Tragedauert/Tag) (48, 49).

Abbildung 2: Mechanismus von TTFields (1)



Used with permission from Novocure GmbH

## 1.8. TTFields beim GBM

### 1.8.1 TTFields beim rezidierten GBM

Die Pilotstudie zu TTFields wurde von Kirson und Kolleg:innen 2007 bei Patient:innen mit rezidierten GBM durchgeführt (33). In der Studie war das mediane OS mit 62 Wochen unter TTFields um ca. 50% höher als das OS in der historischen Kontrollgruppe (33).

Diese Ergebnisse führten zur ersten randomisierten Phase III Studie (EF-11), welche bei 237 Patient:innen mit rezidiertem GBM in einer 1:1 Randomisierung die Therapie mit TTFields (n = 120) vs. der Therapie mit einem Chemotherapeutikum nach ärztlicher Präferenz (n = 117) verglich (28).

Bei Patient:innen, die ein Chemotherapeutikum nach ärztlicher Wahl erhalten hatten, waren sowohl das mediane OS (6,6 vs. 6 Monate) mit einer Hazard Ratio von 0,86 ([95% CI 0,66 – 1,12]; P = 0,27; stratifizierter log-rank Test) als auch das PFS nach 6 Monaten (21,4% vs. 15,2%; P = 0,13) in der TTFields-Gruppe erhöht, jedoch nicht signifikant (28). Somit zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von TTFields gegenüber einer erneuten Chemotherapie in der Rezidivsituation. Auch wenn die Vorteile weder für OS noch PFS signifikant waren, zeigten die beiden Therapiemodalitäten große Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen (28). Unter Chemotherapie litten die Patient:innen an Schmerzen, Fatigue, hämatologischen, infektiösen, oder gastrointestinalen Nebenwirkungen, während man bei Patient:innen mit TTFields lediglich Exantheme unter den Elektroden beobachtete (28). Diese dermatologischen Nebenwirkungen konnten jedoch gut mit topischen Kortikosteroiden und Antibiotika behandelt werden (50). Zudem wurden TTFields in den meisten QoL-Analysen favorisiert (28). Die Ergebnisse der EF-11-Studie führten durch die Food and Drug



Administration (FDA) zur Genehmigung von TTFIELDS als Monotherapie beim rezidierten GBM (51).

### 1.8.2 TTFIELDS beim primär diagnostizierten GBM

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der EF-11-Studie, folgte die erste multizentrische randomisierte Phase III Studie (EF-14) am primär diagnostizierten GBM (49). Nach abgeschlossener Radio-/Chemotherapie wurden 695 Patient:innen 2:1 randomisiert und die Erhaltungstherapie mit TMZ plus TTFIELDS (n = 466) mit der Standarderhaltungstherapie mit TMZ als Monotherapie (n = 229) verglichen (49). Der mediane KPS (Karnofsky Performance Status) betrug 90% (49). Das mediane OS war für Patient:innen, die eine Erhaltungstherapie mit TMZ plus adjuvanten TTFIELDS erhalten hatten, signifikant erhöht (20,9 Monate vs. 16 Monate) und einem Hazard Ratio von 0,63 ([95% CI 0,53 – 0,76]; P < 0,001; stratifizierter log-rank Test) (49). Auch das mediane PFS war mit 6,7 Monaten in der Gruppe mit TMZ plus TTFIELDS im Vergleich zur Standardtherapie mit TMZ von 4 Monaten und einem Hazard Ratio von 0,63 ([95% CI 0,52 – 0,76]); P < 0,001; stratifizierter log-rank Test) signifikant verlängert (49). Die Compliance in den ersten 3 Therapiemonaten  $\geq$  18 Stunden Tragedauer der TTFIELDS pro Tag betrug 75% (49). Subgruppenanalysen bestätigten, dass die Ergebnisse unabhängig waren vom Alter, Geschlecht, KPS, MGMT-Status oder Resektionsausmaß (48, 49, 52). Die EF-14 Studie führte 2015 zur Genehmigung von TTFIELDS durch die FDA für das primär diagnostizierte GBM (53).

### 1.9. Entwicklung multifokaler Rezidive unter TTFIELDS

Kebir et al. zeigten 2019 in einer Posthoc-Analyse der EF-14-Studie, dass mehr Patient:innen unter der TTFIELDS-Therapie in Kombination mit TMZ Fernmetastasen entwickelten als Patient:innen im Kontrollarm mit TMZ als Monotherapie (18% vs. 8%) (54).

Die Beobachtungen einer erhöhten Prävalenz von multifokalen Rezidiven unter TTFIELDS wurden 2019 von der Neurochirurgie der Charité Universitätsmedizin geteilt. Zur Überprüfung der Hypothese anhand eines Patient:innenkollektivs, welches den klinischen Alltag außerhalb von Studien widerspiegelt, wurde die folgende multizentrische Registerstudie initiiert: „Tumor-Treating-Fields (Optune™) in der Routineanwendung bei der Primärtherapie des Glioblastoms: multizentrische Registerstudie zur Erfassung der Therapieeffektivität und des Rezidivmusters“. Die

vorliegende Monografie fokussiert sich auf die Daten aus der Neurochirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin und beschäftigt sich mit der Frage, ob es auch in einem repräsentativen Alltagskollektiv zu einer erhöhten Prävalenz von multifokalen Rezidiven unter TTFields kommt.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Material

#### 2.1.2. Datenerhebung

Die erhobenen Daten sind Teil einer Registerstudie zur Erfassung der Therapieeffektivität und des Rezidivmusters beim primären GBM. Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum des Ethikausschusses des Campus Mitte der Universitätsmedizin Charité (Antragsnummer: EA1/243/19) vom 21.02.2020 vor. In der vorliegenden Monografie wurden die klinischen Daten der Patient:innen aus der Neurochirurgie, Universitätsmedizin Charité mittels SAP durch Einsehen der jeweiligen Patientenakte, der Arztbriefen, des Bildmaterials und archivierter Befunden retrospektiv analysiert.

*Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien*

|                              | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  |
|------------------------------|--|--|
| Kontrollen A und TTFields A, | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Histologisch gesicherte Primärdiagnose Glioblastoma multiforme laut der WHO-Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 (4)</li> <li>• Erstdiagnose zwischen 2015 und 2018</li> <li>• Geschäftsfähigkeit / Einwilligungsfähigkeit, gesetzlicher Betreuer darf einwilligen</li> <li>• Neuro-onkologische Behandlung im Prüfzentrum</li> <li>• Therapiedauer TTFields <math>\geq</math> 3 Monate</li> <li>• KPS <math>\geq</math> 60</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>• Diagnose eines sekundären Glioblastoms, Astrozytoms oder Oligodendroglioms</li> <li>• Geschäftsunfähigkeit / Einwilligungsunfähigkeit / Delir</li> <li>• Therapiedauer TTFields &lt; 3 Monate</li> <li>• Progress im MRT vor Therapiebeginn mit TTF</li> <li>• KPS &lt; 60</li> <li>• Keine adjuvante Therapie (Radiatio und / oder Chemotherapie)</li> <li>• Erstdiagnose vor 2015</li> </ul> |

|                             |   |  |
|-----------------------------|---|--|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvante Tumorthherapie wurde initiiert (auch Radiatio allein oder Monotherapie mit Temozolomid erlaubt)</li> </ul>   |  |
| Kontrollen B und TTFields B | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es galten die gleichen Einschlusskriterien wie für Kontrollen A und TTFields A, bis auf die adjuvante Therapie, bei denen nur Patient:innen in Kontrollen B und TTFields B eingeschlossen wurden, die ausschließlich STUPP oder CeTeG erhielten</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für Kontrollen A und TTFields A, bis auf die adjuvante Therapie, bei denen alle Patient:innen ausgeschlossen wurden, die weder STUPP noch CeTeG erhielten</li> </ul> |

#### 2.1.4. Auswahl von Patient:innen für TTFields-Therapie

Patient:innen wurde in der neuroonkologischen Sprechstunde der Neurochirurgie, Universitätsmedizin Berlin eine TTFields-Therapie angeboten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Ein KPS von  $\geq 60$
- Begleitperson in der Häuslichkeit zur Hilfestellung bei der Handhabung und des Aufklebens sogenannten Transducer arrays
- Gut erwartbare Compliance
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Abgeheilte Operationswunde

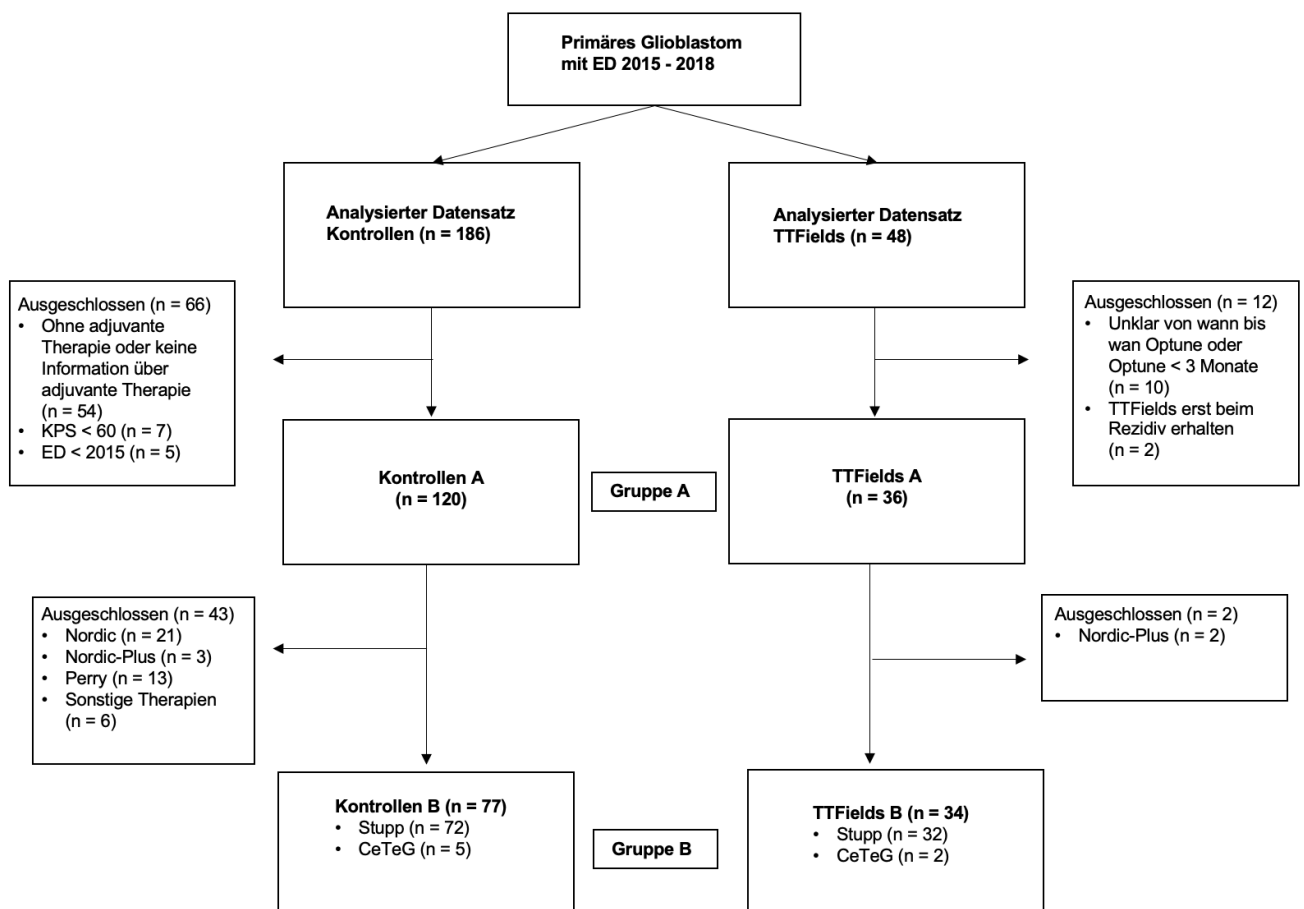
#### 2.1.5. Datenbeschreibung

In der retrospektiven Analyse wurden 232 Patient:innen mit primär diagnostiziertem GBM zwischen 2015 – 2018 analysiert. Davon erhielten 186 Patient:innen eine adjuvante Therapie ohne TTFields (Kontrollen) und 48 Patient:innen nach Abschluss der Strahlentherapie zusätzlich zur adjuvanter Therapie eine Behandlung mit TTFields (TTFields-Gruppen). Anhand der oben aufgeführten Einschlusskriterien wurden 120 Kontrollen und 36 Patient:innen mit adjuvanter TTFields-Behandlung eingeschlossen und in der Nachsorge (Follow-up) bis Mai 2022 begleitet. Kontroll-

und TTFields-Gruppe wurden in Gruppe A und deren Subgruppe B unterteilt. In Gruppe A (Kontrollen n = 120, TTFields n = 36) wurden Patient:innen postoperativ mit Stupp, CeTeG, Nordic, Nordic-Plus, Perry oder sonstigen adjuvanten Therapien behandelt. Da die Patient:innen in Kontrollgruppe A im Vergleich zu den Patient:innen in der TTFields-Gruppe A heterogenere Therapieschemata erhalten hatten, untersuchten wir eine Subgruppe der Gruppe A (Gruppe B), die ausschließlich adjuvant mit Stupp oder CeTeG behandelt worden waren. Dies gewährleistete eine bessere Vergleichbarkeit der Therapiearme. Gruppe B bestand aus n = 77 Patient:innen in der Kontrollgruppe und n = 34 Patient:innen in der TTFields-Gruppe.

Patient:innen bei denen das letzte Follow-up  $\geq 6$  Monate vom Zeitpunkt der letzten Datensatzkontrolle im Mai 2022 zurück lag, wurden als Lost to Follow-up (LTF) deklariert.

Abbildung 3: Unterteilung der Gruppen



Die Fälle und Kontrollgruppen, wurden jeweils in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe A und Gruppe B. Patient:innen in TTFields-Gruppe A (n = 36) und Kontrollgruppe A (n = 120) konnten nach folgenden adjuvanten Therapieschemata behandelt worden sein:

1. Standardtherapie mit STUPP oder CeTeG
2. Nordic-Protokoll (Radiatio oder Temozolomid)
3. Nordic-Plus als Variation des Nordic-Protokolls mit Radiatio in Kombination mit Temozolomid
4. Perry-Protokoll
5. Sonstige adjuvante Therapien (Kategorie ausschließlich vorkommend in Kontrollgruppe A)

Unter sonstige adjuvante Therapien fielen folgende Behandlungsschemata in Kontrollgruppe A:

*Tabelle 2: Sonstige adjuvante Therapien*

|              |   |
|--------------|---|
| Kontrollen A | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 1 Monotherapie mit Radiatio bis max. 25 Gy</li> <li>• n = 1 Monotherapie mit Radiatio bis max. 59,4 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 60 Gy in Kombination mit metronomischem TMZ</li> <li>• n = 1 Nordic (Radiatio) bis max. 34 Gy und nach 5 Monaten zusätzlich metronomisches TMZ ohne Rezidiv</li> <li>• n = 1 Nordic (Radiatio) bis max. 34 Gy in Kombination mit metronomischem TMZ ohne Rezidiv</li> <li>• n = 1 Monotherapie mit metronomischem Schema</li> </ul> |
|--------------|---|

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Therapiearme zu gewährleisten, analysierten wir eine Subgruppe der Gruppe A (Gruppe B), in der Patient:innen adjuvant ausschließlich mit Stupp oder CeTeG behandelt worden waren. Die TTFields-Gruppe B bestand aus n = 34 und die Kontrollgruppe B aus n = 77 Patient:innen.

In allen Gruppen gab es Fälle mit leicht modifizierten Therapieschemata, die jedoch wie folgt einer Therapiekategorie zugeordnet wurden:

Tabelle 3: Modifizierte Therapieschemata und Therapiezuweisung

| Gruppe                 | Modifizierte Therapieschemata   | Zugeordnete<br>Therapiekategorie   |
|------------------------|---|--|
| Kontrollen<br>A und B* | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 1 Stupp bis max. 49,2 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 54 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 67,5 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 66 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 54,4 Gy</li> <li>• n = 1 Stupp bis max. 66 Gy</li> <li>• n = 1 Nordic (Radiatio) bis max. 37,4 Gy</li> <li>• n = 1 Nordic (Radiatio) bis max. 37,4 Gy</li> <li>• n = 1 Perry bis max. 13,5 Gy</li> <li>• n = 1 Perry bis max. 37,24 Gy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stupp</li> <li>• Stupp</li> <li>• Stupp</li> <li>• Stupp</li> <li>• Stupp</li> <li>• Stupp</li> <li>• Nordic (Radiatio)</li> <li>• Nordic (Radiatio)</li> <li>• Perry</li> <li>• Perry</li> </ul> |
| TTFields<br>A und B*   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 1 Stupp bis max. 66 Gy</li> <li>• n = 1 Nordic-Plus-Schema bis max. 36 Gy</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stupp</li> <li>• Nordic-Plus (Radiatio + TMZ)</li> </ul>  |

\*Gruppe B bezieht sich nur auf Patienten:innen mit STUPP und CeTeG

#### 2.1.6. Analyse der Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika

Die Analyse der Patient:innen-Charakteristika erfolgte anhand des Alters, biologischen Geschlechts, der initialen Symptome und des KPS.

Die Initialen Symptome wurden systematisiert nach: Zufallsbefund, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, sensomotorische Störungen und sonstige Symptome.

Der Aktivitäts-Score KPS wurde anhand folgender Tabelle erhoben:

Tabelle 4: Karnofsky Performance Score (55)

| KPS  | Beschreibung  |
|------|---|
| 100% | Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit                |
| 90%  | Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome       |
| 80%  | Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome |
| 70%  | Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich |

|     |  |
|-----|--|
| 60% | Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen |
| 50% | Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen  |
| 40% | Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt                          |
| 30% | Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich                    |
| 20% | Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich       |
| 10% | Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall                    |
| 0%  | Tod  |

Für den Tumor bestimmten wir den IDH1- und MGMT-Status, das Resektionsausmaß der 1. OP, die Tumorlokalisierung in Hemisphären und Lappen, das Rezidivmuster sowie das multifokale Rezidivmuster. Der IDH1-Status wurde molekularpathologisch mittels Immunhistochemie, Pyrosequenzierung oder EPIC-Analyse (Illumina EPIC Array) erhoben. Der Grad der MGMT-Methylierung wurde mittels methylierungsspezifischer PCR oder Pyrosequenzierung gemessen. Der MGMT-Status wurde ab einem Cutoff von  $\geq 18\%$  als methyliert und  $< 18\%$  als unmethyliert interpretiert. Bei  $n = 1$  der Kontrollgruppe A,  $n = 1$  der Kontrollgruppe B,  $n = 7$  der TTFields A und  $n = 6$  der TTFields B war der genaue MGMT-Methylierungsgrad unbekannt, da der MGMT-Status der Patient:innen extern bestimmt worden war und uns der genaue Methylierungsgrad nicht vorlag. In diesen Fällen wurde der extern definierte MGMT-Status verwendet.

Die Tumorlokalisierung bezog sich auf den Lappen, der den meisten Tumoranteil beinhaltete. Gross Total Resection wurde anhand MRT in T1-Subtraktionssequenz beurteilt und definiert als die Resektion des Tumors von  $\geq 98\%$  der initial präoperativ vorhandenen Kontrastmittelaufnahme. Subtotal Resection umfasste ein Resektionsausmaß von  $< 98\%$ . Bei einer Biopsie erfolgte lediglich eine stereotaktische, navigationsgesteuerte Biopsie. Das Resektionsausmaß wurde neuroradiologisch beurteilt und anschließend von einem neurochirurgischen Facharzt überprüft. Multifokale Rezidive und ZNS-Fernrezidive wurden in der Monografie als Synonym verwendet.

Multifokale Rezidive wurden interdisziplinär diagnostiziert und als Progress, außerhalb der FLAIR-Läsion des Primärtumors, ohne Kontinuität sowohl in der MR T2/FLAIR Bildgebung als auch in T1 mit Kontrastmittel und einer Minimaldistanz von  $\geq 2,5$  cm zum Primärherd definiert. Patient:innen, die bereits bei der Erstdiagnose ein multifokales Tumorentstehen hatten und bei denen im Verlauf kein neues



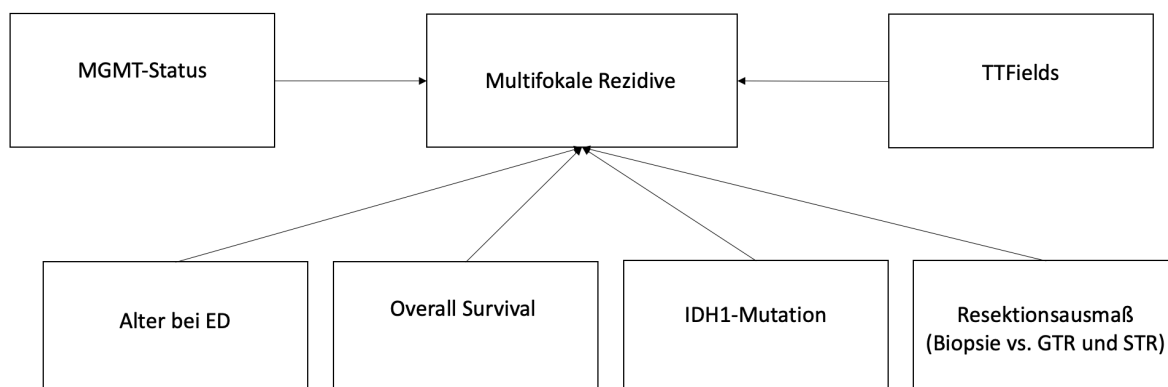
multifokales Rezidiv aufgetreten war, flossen nicht in die multivariaten Analysen mit ein. Die Beurteilung des Rezidivmusters basierte auf dem Wissensstand der Studie von Mai 2022. Ein lokaler Progress wurde definiert als eine Zunahme des Tumorwachstums um 25% im Vergleich zur Baseline-Bildgebung analog der RANO-Kriterien. Bei einem gleichzeitigen Auftreten von Lokalrezidiven und multifokalen Rezidiven, wurde letzteres gewertet. Zusätzlich wurde die mediane Tragedauer (in Monaten) der TTFields berechnet.

### 2.1.7. Primärer Endpunkt

Im primären Endpunkt wurde analysiert, ob die Art der Therapie (TTFields vs. Kontrollen) eine Auswirkung auf das Auftreten multifokaler Rezidive hatte. Im ersten Schritt wurde das Auftreten von Lokalrezidiven vs. multifokalen Rezidiven zwischen TTFields-Gruppe A vs. Kontrollgruppe A als auch zwischen Kontrollgruppe B vs. TTFields-Gruppe B verglichen.

Um mögliche Confounder zu berücksichtigen, wurden im zweiten Schritt neben der Therapiemethode (TTFields vs. Kontrollen) 5 weitere mögliche Einflussfaktoren definiert und evaluiert, ob diese das Auftreten multifokaler Wachstumsmuster begünstigten.

*Abbildung 4: Potenzielle Einflussfaktoren auf multifokale Rezidive*



Um zu prüfen, ob das Auftreten multifokaler Rezidive von weiteren prognostischen Faktoren abhing, untersuchten wir in der Berechnung das Alter bei Erstdiagnose, den MGMT-Status, den IDH1-Status und das Overall Survival. Des Weiteren analysierten wir, ob das Resektionsausmaß einen Einfluss auf die Prävalenz multifokaler Rezidive darstellte. Es wurde zusätzlich zur Signifikanz (P-Wert), das Odds Ratio, der

Standardfehler (S.E.) und der Regressionskoeffizient bestimmt, der die Korrelation der unabhängigen und abhängigen Variable angibt.

### 2.1.8. Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren das OS und PFS als auch das OS und PFS stratifiziert nach MGMT-Status (methyliert vs. unmethyliert) zwischen TTFIELDS A und Kontrollen A sowie zwischen TTFIELDS B und Kontrollen B. Zusätzlich analysierten wir das OS innerhalb der jeweiligen Gruppen (TTFIELDS A/B, Kontrollen A/B) zwischen Patient:innen mit Lokalrezidiven und multifokalen Rezidiven.

### 2.1.9. Materialaufbau und Anwendung von TTFIELDS

#### 2.1.9.1 Aufbau des TTFIELDS-Sets

Das an der Charité verwendete TTFIELDS-Behandlungsset namens NovoTTF-100A oder NovoTTF-200A wird von der Firma Novocure hergestellt (56). Das Set besteht aus 4 Elektroden, einem elektrischen Feldgenerator, einem Ladegerät und Akku, einer Tragetasche und Anschlusskabeln (56). Ein Akku hat eine Betriebsdauer von ca. zwei bis drei Stunden, jedoch kann das Gerät auch direkt an eine Stromquelle angeschlossen werden (56).

*Abbildung 5: Aufbau des NovoTTF-200A Sets (2)*



Used with permission from Novocure GmbH

Abbildung 6: Beispiel NovoTTF-200A Set



Used with permission from Dr. Martin Misch

#### 2.1.9.2. Anbringen der TTFIELDS-Elektroden

Nach Waschen, Nassrasur und Auftragen von 70% Alkohol (ggfs. auch Kortikosteroide bei Rötung) auf die Kopfhaut werden die Elektroden mit einem Hydrogel aufgeklebt (56). Die Anordnung der Elektroden erfolgt anhand eines Anordnungsdiagramm des Arztes/der Ärztin. Dieses Diagramm richtet sich nach der Position des Tumors und einem Feldstärkensimulationsprogramm, welches den Tumor mit einer maximal effektiven magnetischen Feldstärke abdeckt. Danach werden die Elektroden an den elektrischen Feldgenerator angeschlossen (56).

#### 2.1.9.3. Therapie mit TTFIELDS

Die TTFIELDS-Behandlung sollte möglichst ohne Unterbrechungen und so kontinuierlich wie möglich angewandt werden (56). Die optimale Frequenz der TTFIELDS für die Behandlung eines GBMs liegt bei 200 Hz mit einer Intensität von 1-2V/cm und der Therapieeffekt ist am größten, wenn sie mindestens 18 Stunden pro

Tag appliziert werden (33). Es besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Tragedauer/Compliance und einer lokalen Tumorkontrolle (57).

## 2.2. Methodik

### 2.2.1. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS Statistik-Programm Version 27 durchgeführt. Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Universitätsmedizin Charité. Ein Propensity Score Matching war laut statistischer Beratung nicht erforderlich. Als Signifikanz wurde ein p-Wert von  $p \leq 0,05$  definiert.

### 2.2.2. Patient:innen-/und Tumorcharakteristika

Häufigkeiten der Patienten-/ und Tumorcharakteristika wurden anhand deskriptiver Verfahren berechnet und mit der absoluten als auch jeweiligen Prozentzahl dargestellt.

### 2.2.3. Primärer Endpunkt

#### 2.2.3.1. Multifokale Rezidive

Der quantitative Vergleich von Lokalrezidiv vs. multifokalem Rezidiv zwischen TTFields A vs. Kontrollen A und TTFields B vs. Kontrollen B, erfolgte mittels Pearson Chi-Quadrat-Test und wurde auf Signifikanz geprüft.

Der Effekt der 6 hypothetischen Einflussfaktoren als unabhängigen Variablen (Therapiemethode, Alter bei Erstdiagnose, Overall Survival, IDH1-Mutation, MGMT-Status, Resektionsausmaß der 1. OP) auf das Auftreten multifokaler Rezidive beinhaltete sowohl metrische als auch nominale Variablen und wurden deshalb anhand einer binär logistischen multivariaten Analyse berechnet. Der abhängige Faktor „multifokale Rezidive“ wurde als binäre Variable (Lokalrezidiv vs. multifokales Rezidiv) analysiert.

*Tabelle 5: Übersicht multivariate Analyse*

| <b>Potenzieller Einflussfaktor<br/>(Unabhängige Variable)</b> | <b>Statistische Definition</b> | <b>Skalenniveau</b> |
|---|--------------------------------|---------------------|
|---|--------------------------------|---------------------|

|  |                                |          |
|--|--------------------------------|----------|
| Therapiemethode<br>(TTFields vs. Kontrollen)       | Kontrollen = 0<br>TTFields = 1 | Nominal  |
| IDH1-Mutation<br>(Mutation vs. Wildtyp)            | IDH-WT = 0<br>IDH-Mut = 1      | Nominal  |
| MGMT-Status<br>(methyliert vs. unmethyliert)       | MGMT+ = 1<br>MGMT - = 0        | Nominal  |
| Resektionsausmaß der 1. OP<br>(Bx vs. GTR und STR) | GTR = 1<br>STR = 2<br>Bx = 3   | Nominal  |
| Alter bei Erstdiagnose                             | /                              | Metrisch |
| Overall Survival                                   | /                              | Metrisch |

#### 2.2.3.2. Fehlende Daten

Patient:innen, für die keine Informationen vorlagen, wurden als Missing Values deklariert und aus der Berechnung ausgeschlossen.

#### 2.2.4. Sekundäre Endpunkte

Nach Berechnung der multivariaten Analyse, schlossen sich Berechnungen zum OS und dem PFS an. Zudem wurde das OS und PFS zwischen den TTFields-Gruppen und Kontrollgruppen nach MGMT-Status (TTFields MGMT methyliert vs. Kontrollen MGMT methyliert und TTFields unmethyliert vs. Kontrollen MGMT unmethyliert) verglichen. Des Weiteren erfolgte eine Analyse zum OS zwischen Lokalrezidiven und multifokalen Rezidiven innerhalb der jeweiligen TTFields- und Kontrollgruppen.

##### 2.2.4.1. OS und PFS

Das OS wurde definiert vom Zeitpunkt der histologischen Diagnose des GBM bis zum Tod des Patienten/der Patientin. Das PFS wurde berechnet vom Zeitpunkt der histologischen Diagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod. Die statistischen Analysen zum OS und PFS wurden mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz getestet und in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Berechnung des Hazard Ratios

(HR) erfolgte mittels Cox-Regression. In den Tabellen wurden Median, dessen Konfidenzintervall (CI) und HR mit Konfidenzintervall aufgeführt.

#### 2.2.4.2. Fehlende Daten

Patient:innen, bei denen für die Berechnung des OS kein Todesdatum vorlag, wurden ab dem letzten Follow-up zensiert.

Patient:innen, bei denen für die Berechnung des PFS weder Rezidiv- noch Todesdatum vorlag, wurden ab dem letzten Follow-up zensiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika

*Tabelle 6: Follow-up Status*

| <b>Status</b>   | <b>TTFIELDS A</b><br>(n = 36) | <b>Kontrollen A</b><br>(n = 120) | <b>TTFIELDS B</b><br>(n = 34) | <b>Kontrollen B</b><br>(n = 77) |
|---|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Lebend (Follow-up $\leq$ 6 bis zur letzten Datenkontrolle Mai 2022) | 3 (8,3%)                      | 5 (4,2%)                         | 3 (8,8%)                      | 5 (6,5%)                        |
| Medianes Follow-up (Monate)   | 23                            | 10,5                             | 23                            | 15                              |
| Lost to Follow-up (LTF)   | 18 (50,0%)                    | 28 (23,3%)                       | 16 (47,1%)                    | 21 (27,3%)                      |
| Gestorben   | 15 (41,7%)                    | 87 (72,5%)                       | 15 (44,1%)                    | 56 (72,7%)                      |

In den Kontrollgruppen waren proportional mehr Patient:innen verstorben (Gruppe A 72,5% und Gruppe B 72,7%) im Vergleich zu den TTFIELDS-Gruppen (Gruppe A 41,7% und Gruppe B 44,1%). Jedoch war die Anzahl der Patient:innen mit LTF in der TTFIELDS-Gruppe A fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe A und in der TTFIELDS-Gruppe B über ein Drittel höher als in der Kontrollgruppe B.

Das mediane Follow-up betrug 23 Monate in der TTFIELDS-Gruppe A, 10,5 Monate in Kontrollgruppe A, 23 Monate in TTFIELDS-Gruppe B, 15 Monate in Kontrollgruppe B.

*Tabelle 7: Übersicht Patient:innen-/ und Tumorcharakteristika*

| <b>Charakteristika</b>         | <b>Anzahl (%) der Patient:innen</b> |                               |                                 |                               |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                | <b>Kontrollen A</b><br>(n = 120)    | <b>TTFIELDS A</b><br>(n = 36) | <b>Kontrollen B</b><br>(n = 77) | <b>TTFIELDS B</b><br>(n = 34) |
| <b>Mittleres Alter (Jahre)</b> | 62,63                               | 52,01                         | 56,65                           | 51,27                         |
| <b>Medianes Alter (Jahre)</b>  | 64,00                               | 52,00                         | 59,00                           | 52,00                         |

(25 - 86 Jahre) (25 - 75 Jahre) (25 - 81 Jahre) (25 – 68 Jahre)

| <b>Biologisches Geschlecht</b>                           |                  |                 |                  |                 |
|--|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| M  | 72 (60,0)        | 24 (66,7)       | 50 (64,5)        | 23 (67,6)       |
| W  | 48 (40,0)        | 12 (33,3)       | 27 (35,1)        | 11 (32,4)       |
| Ratio  | 1,5:1            | 2,0:1           | 1,9:1            | 2,1:1           |
| <b>IDH1</b>  |                  |                 |                  |                 |
| WT   | 110 (91,7)       | 32 (88,9)       | 68 (88,3)        | 30 (88,2)       |
| Mut  | 9 (7,5)          | 2 (5,6)         | 9 (11,7)         | 2 (5,9)         |
| Unbekannt  | 1 (0,8)          | 2 (5,6)         | 0                | 2 (5,9)         |
| <b>MGMT (cutoff: 18%, wenn angegeben)</b>                |                  |                 |                  |                 |
| Methyliert (+)   | 47 (39,2)        | 10 (27,8)       | 32 (41,6)        | 9 (26,5)        |
| Unmethyliert (-)   | 71 (59,2)        | 21 (58,3)       | 44 (57,1)        | 21 (61,8)       |
| Unbekannt  | 2 (1,7)          | 5 (13,9)        | 1 (1,3)          | 4 (11,8)        |
| <b>Initiale Symptome</b>                                 |                  |                 |                  |                 |
| Zufallsbefund  | 3 (2,5)          | 0               | 1 (1,3)          | 0               |
| Epileptische Anfälle                                     | 30 (25,0)        | 11 (30,6)       | 22 (28,6)        | 11 (32,4)       |
| Kopfschmerzen  | 20 (16,7)        | 8 (22,2)        | 15 (19,5)        | 8 (23,5)        |
| Sensomotorische Störungen                                | 29 (24,2)        | 7 (19,4)        | 16 (20,8)        | 7 (20,6)        |
| Sonstige Symptome  | 38 (31,7)        | 8 (22,2)        | 23 (29,9)        | 7 (20,6)        |
| Unbekannt  | 0                | 2 (5,6)         | 0                | 1 (2,9)         |
| <b>Medianer Karnofsky-Performance Status präoperativ</b> |                  |                 |                  |                 |
| KPS  | 90<br>(60 – 100) | 90<br>(70 – 90) | 90<br>(60 – 100) | 90<br>(70 – 90) |
| <b>Tumorlokalisation Hemisphäre</b>                      |                  |                 |                  |                 |
| Links  | 54 (45,0)        | 15 (41,7)       | 35 (45,5)        | 14 (41,2)       |
| Rechts   | 59 (49,2)        | 20 (55,6)       | 39 (50,6)        | 19 (55,9)       |
| Beidseits  | 7 (5,8)          | 1 (2,8)         | 3 (3,9)          | 1 (2,9)         |
| <b>Tumorlokalisation Lappen</b>                          |                  |                 |                  |                 |
| Frontal  | 27 (22,5)        | 12 (33,3)       | 18 (23,4)        | 11 (32,4)       |
| Temporal   | 38 (31,7)        | 11 (30,6)       | 27 (35,1)        | 11 (32,4)       |
| Parietal   | 30 (25,0)        | 8 (22,2)        | 18 (23,4)        | 8 (23,5)        |



|                                 |            |            |            |            |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Okzipital                       | 10 (8,3)   | 1 (2,8)    | 5 (6,5)    | 0          |
| Hirnstamm                       | 3 (2,5)    | 1 (2,8)    | 2 (2,6)    | 1 (2,9)    |
| Multifokal bei ED               | 12 (10,0)  | 3 (8,3)    | 7 (9,1)    | 3 (8,8)    |
| <b>Resektionsausmaß (1. OP)</b> |            |            |            |            |
| GTR                             | 43 (35,8)  | 8 (22,2)   | 32 (41,6)  | 8 (23,5)   |
| STR                             | 52 (34,3)  | 19 (52,8)  | 35 (45,5)  | 18 (52,9)  |
| Biopsie                         | 21 (17,5)  | 4 (11,1)   | 6 (7,8)    | 4 (11,8)   |
| Unbekannt                       | 4 (3,3)    | 5 (13,9)   | 4 (5,2)    | 4 (11,8)   |
| <b>Adjuvante Therapie</b>       |            |            |            |            |
| Stupp                           | 72 (60,0)  | 32 (88,9)  | 72 (93,5)  | 32 (94,1)  |
| CeTeG                           | 5 (4,2)    | 2 (5,6)    | 5 (6,5)    | 2 (5,9)    |
| Perry                           | 13 (10,8)  | 0          | 0          | 0          |
| Nordic (RT)                     | 17 (14,2)  | 0          | 0          | 0          |
| Nordic (TMZ)                    | 4 (3,3)    | 0          | 0          | 0          |
| Nordic-Plus<br>(RT+TMZ)         | 3 (2,5)    | 2 (5,6)    | 0          | 0          |
| Sonstige Therapie               | 6 (5,0)    | 0          | 0          | 0          |
| <b>Rezidivmuster</b>            |            |            |            |            |
| Kein Rezidiv                    | 27 (22,5)  | 0          | 10 (13,8)  | 0          |
| Lokalrezidiv                    | 64 (53,3%) | 13 (36,1%) | 46 (59,7%) | 12 (35,3%) |
| Multifokales Rezidiv            | 21 (17,5%) | 21 (58,3%) | 17 (22,1%) | 20 (58,8%) |
| Unbekannt                       | 8 (6,7%)   | 2 (5,6%)   | 4 (5,2%)   | 2 (5,9%)   |
| <b>Tragedauer TTFields</b>      |            |            |            |            |
| Median (Monate)                 | x          | 11,5       | x          | 11,5       |

Die Charakteristika der Gruppen waren überwiegend vergleichbar.

Bei der Geschlechterverteilung mit einer Ratio von 1,5:1 bei Kontrollen A, 2,0:1 bei TTFields A, 1,9:1 bei Kontrollen B und 2,1:1 bei TTFields B, trat das GBM bei Männern in allen Behandlungsarmen häufiger auf als bei Frauen. Das unterschiedliche Vorkommen von GBM bei männlichen Patienten war jedoch kongruent mit der weltweit erhöhten Inzidenz von GBM beim männlichen Geschlecht. (3) Der IDH1-Status war, bis auf einer leicht erhöhten IDH1-Mutation von 11,7% bei Kontrollen B, zwischen allen Therapiearmen vergleichbar. In allen Gruppen überwog

der Anteil der MGMT unmethylierten GBMs (57,1% – 61,8%). In der Kontrollgruppe A waren 59,2% (n = 71/120) MGMT unmethyliert vs. 39,2% (n = 47/120) MGMT methyliert und in der TTFields-Gruppe A 58,3% (n = 21/36) MGMT unmethyliert vs. 27,8% (n = 10/36) MGMT methyliert. In der Kontrollgruppe B waren 57,1% (n = 44/77) MGMT unmethyliert vs. 41,6% (n = 32/77) MGMT methyliert und in der TTFields-Gruppe B 61,8% (n = 21/34) vs. 26,5% (n = 9/34) MGMT methyliert. Der mediane KPS betrug in allen Gruppen 90% mit einer Spannweite von 60% – 100% bei den Kontrollgruppen und 70% – 90 bei den TTFields-Gruppen. In allen Therapiearmen gab es eine ähnliche Tumorverteilung mit einer erhöhten Prävalenz in der rechten Hemisphäre und einem häufigeren Auftreten des GBMs im Frontal- und Temporallappen. Eine GTR erfolgte bei 35,8% (n = 43/120) in der Kontrollgruppe A, bei 22,2% (n = 8/36) in der TTFields-Gruppe A, bei 41,6% (n = 33/77) in der Kontrollgruppe B und bei 23,5% (n = 8/34) in der TTFields-Gruppe B. In der Kontrollgruppe A wurden im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 27,5% (n = 21/120) am häufigsten Biopsien durchgeführt und am wenigsten STR mit 34,3% (n = 52/120).

Die zwei größten Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen konnten auf das Alter und das Rezidivmuster zurückgeführt werden.

Das mediane Alter der Patient:innen in Kontrollgruppe A betrug 64 Jahre und war 12 Jahre höher als das der Patient:innen der TTFields-Gruppe A mit einem mittleren Alter von 52 Jahren. Das mediane Alter der Kontrollen B betrug 59 Jahre und war 7 Jahre höher als das mediane Alter der TTFields-Gruppe B mit einem mittleren Alter von 52 Jahren.

Die mediane Behandlungszeit mit TTFields betrug in den TTFields-Gruppen A und B jeweils 11,5 Monate.

Alle Patient:innen der beiden TTFields-Gruppen bekamen ein Rezidiv. Ein Lokalrezidiv trat bei den Kontrollen der Gruppe A in 53,3% (n = 64/120), bei den Patient:innen der TTFields-Gruppe A in 36,1% (n = 13/36), bei der Kontrollgruppe B in 59,7% (n = 46/77) und bei der TTFields-Gruppe B in 35,3% (n = 12/34) der Fälle auf. Multifokale Rezidive fanden sich im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollgruppe sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B häufiger unter der TTFields-Therapie mit 58,3% (n = 21/36) vs. 17,5% (21/120) in Gruppe A und 58,8% (20/34) vs. 22,1% (n = 17/77) in Gruppe B.

Im quantitativen Vergleich der Rezidivmuster blieben in der Kontrollgruppe A 22,5% (n = 27/120) und in der Kontrollgruppe B 13,8% (n = 10/77) zum Datenbankabschluss rezidivfrei.

### 3.2. Primärer Endpunkt: Rezidivmuster

*Tabelle 8: Rezidivmuster (Lokalrezidiv vs. Multifokales Rezidiv)*

|  | TTFIELDS A<br>(n = 36) | Kontrollen A<br>(n = 120) | TTFIELDS B<br>(n = 34) | Kontrollen B<br>(n = 77) |
|--|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| Lokalrezidiv                                   | 13 (38,2%)             | 64 (75,3%)                | 12 (37,5%)             | 46 (73%)                 |
| Multifokales<br>Rezidiv                        | 21 (61,8%)             | 21 (24,7%)                | 20 (62,5%)             | 17 (27%)                 |
| Chi-Quadrat-Test                               | P < 0,001              |                           | P = 0,002              |                          |
| Fehlende Daten<br>(kein Rezidiv,<br>unbekannt) | 2                      | 35                        | 2                      | 14                       |

Der binäre Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test (Lokalrezidiv vs. Multifokales Rezidiv) zwischen TTFIELDS und Kontrollen zeigte in beiden Analysen zwischen TTFIELDS A vs. Kontrollen A und TTFIELDS B vs. Kontrollen B eine signifikant höhere Prävalenz multifokaler Rezidive in den TTFIELDS-Gruppen (Gruppe A p < 0,001; Gruppe B p = 0,002).

In der Gruppe A traten bei Patient:innen unter TTFIELDS 37,1% mehr multifokale Rezidive auf als bei Patient:innen in der Kontrollgruppe. In der Gruppe B zeigten sich bei Patient:innen unter TTFIELDS 35,5% mehr multifokale Rezidive, als bei Patient:innen in der Kontrollgruppe.

### 3.2.1. Multivariate Analyse von multifokalen Metastasen

*Tabelle 9: Binär logistisch multivariate Analyse Gruppe A*

| Unabhängige Variablen          | Binär multivariate Analyse mit abhängiger Variable: Neues multifokales Rezidiv |       |        |            |
|--------------------------------|--|-------|--------|------------|
|                                | Regressionskoeffizient B   | S.E.  | P-Wert | Odds Ratio |
| Kontrollen A vs. TTFields A    | 1,283  | 0,55  | 0,020  | 3,606      |
| Alter bei Erstdiagnose         | -0,03  | 0,024 | 0,207  | 0,97       |
| IDH1-Status                    | -0,171   | 1,282 | 0,894  | 0,843      |
| MGMT-Status (cutoff: 18%)      | 0,004  | 0,524 | 0,995  | 1,004      |
| 1. OP Resektionsausmaß Biopsie |  |       | 0,797  |            |
| 1. OP Resektionsausmaß GTR     | 0,505  | 0,901 | 0,575  | 1,656      |
| 1. OP Resektionsausmaß STR     | 0,248  | 0,886 | 0,779  | 1,282      |
| Overall Survival (Monate)      | 0,025  | 0,019 | 0,192  | 1,025      |

In der Analyse der Gruppe A war die Therapie mit TTFields als einzig unabhängige Variable der signifikanter Einflussfaktor, der das Auftreten multifokaler Rezidive begünstigte (p-Wert = 0,02) mit einem Odds Ratio von 3,606. Das Alter bei Erstdiagnose, der IDH1- oder MGMT-Status, das Resektionsausmaß der 1. OP oder das Overall Survival hatten in unseren Berechnungen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten multifokaler Rezidive.

Tabelle 10: Binär logistisch multivariate Analyse Gruppe B

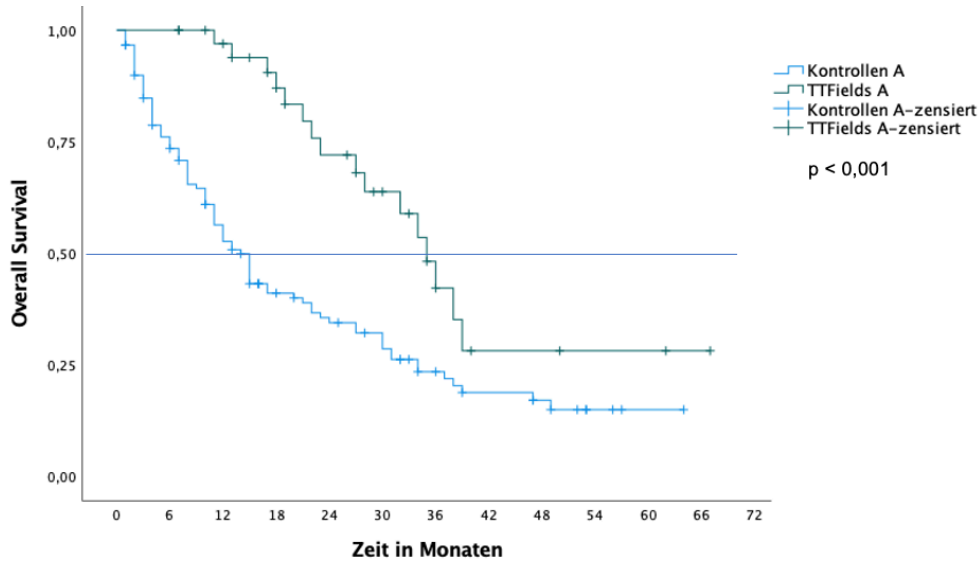
| Unabhängige Variablen          | Binär multivariate Analyse mit abhängiger Variable: Neues multifokales Rezidiv |       |        |            |
|--------------------------------|--|-------|--------|------------|
|                                | Regressionskoeffizient B   | S.E.  | P-Wert | Odds Ratio |
| Kontrollen B vs. TTFields B    | 1,293  | 0,568 | 0,023  | 3,644      |
| Alter bei Erstdiagnose         | -0,03  | 0,029 | 0,291  | 0,97       |
| IDH1-Status                    | -0,234   | 1,32  | 0,86   | 0,792      |
| MGMT-Status (cutoff: 18%)      | -0,085   | 0,59  | 0,886  | 0,919      |
| 1. OP Resektionsausmaß Biopsie |  |       | 0,686  |            |
| 1. OP Resektionsausmaß GTR     | 0,913  | 1,075 | 0,396  | 2,491      |
| 1. OP Resektionsausmaß STR     | 0,691  | 1,061 | 0,515  | 1,995      |
| Overall Survival (Monate)      | 0,018  | 0,021 | 0,395  | 1,018      |

In der Analyse der Gruppe B war die Therapie mit TTFields ebenfalls als einzig unabhängige Variable der signifikanter Einflussfaktor, der das Auftreten multifokaler Rezidive begünstigte (p-Wert = 0,023) mit einem Odds Ratio von 3,644. Das Alter bei Erstdiagnose, der IDH1- oder MGMT-Status, das Resektionsausmaß der 1. OP oder das Overall Survival hatten in unseren Berechnungen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten multifokaler Rezidive.

### 3.3. Sekundäre Endpunkte

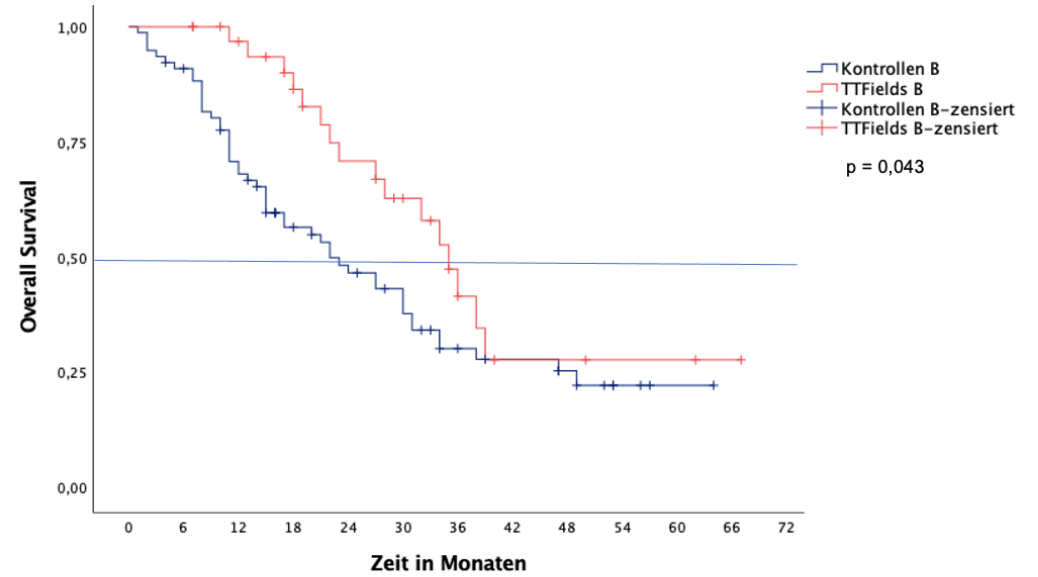
#### 3.3.1. Overall Survival

Abbildung 7: Overall Survival TTFields A vs. Kontrollen A



| Gruppen      | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|--------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| TTFields A   | 16/36                     | 20                      | 35 [30,06 – 39,94]     | 0,398 [0,23 – 0,68]      |
| Kontrollen A | 86/120                    | 34                      | 14 [11,19 – 16,81]     |                          |

Abbildung 8: Overall Survival TTFields B vs. Kontrollen B



| Gruppen      | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|--------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| TTFields B   | 16/34                     | 18                      | 35 [29,98 – 40,02]     | 0,567 [0,32 – 0,10]      |
| Kontrollen B | 50/77                     | 27                      | 22 [13,18 – 30,82]     |                          |

*Tabelle 11: Overall Survival TTFIELDS vs. Kontrollen*

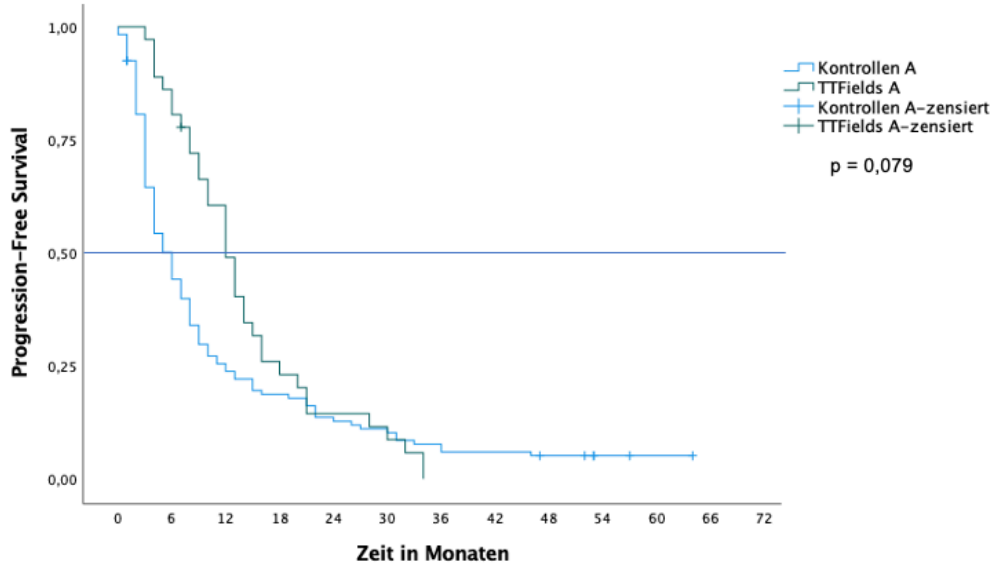
|                            | <b>TTFIELDS A</b>             | <b>Kontrollen A</b>           | <b>TTFIELDS B</b>             | <b>Kontrollen B</b>           |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>OS (Median, Monate)</b> | 35<br>[95% CI, 30,06 – 39,94] | 14<br>[95% CI, 11,19 – 16,81] | 35<br>[95% CI, 29,98 – 40,02] | 22<br>[95% CI, 13,18 – 30,82] |
| Log-Rang p-Wert            | P < 0,001                     |                               | P = 0,043                     |                               |

Das mediane OS von TTFIELDS-Gruppe A betrug 35 Monate [95% CI, 30,06 – 39,94 Monate] vs. 14 Monate in der Kontrollgruppe A [95% CI, 11,19 – 16,81 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,398 ([95% CI 0,233 – 0,68]; P < 0,001; stratifizierter log-rank Test). Demzufolge hatten Patient:innen in Gruppe A, unter TTFIELDS-Behandlung einen signifikanten Überlebensvorteil von 21 Monaten im Vergleich zu Patient:innen in der Kontrollgruppe.

Das mediane OS von TTFIELDS-Gruppe B betrug 35 Monate [95% CI, 29,98 – 40,02 Monate] vs. 22 Monate in Kontrollgruppe B [95% CI, 13,18 – 30,82 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,567 ([95% CI, 0,323 – 0,997]; P = 0,043; stratifizierter log-rank Test). Patient:innen in Gruppe B hatten unter TTFIELDS-Behandlung einen signifikanten Überlebensvorteil von 13 Monaten im Vergleich zu Patient:innen in der Kontrollgruppe.

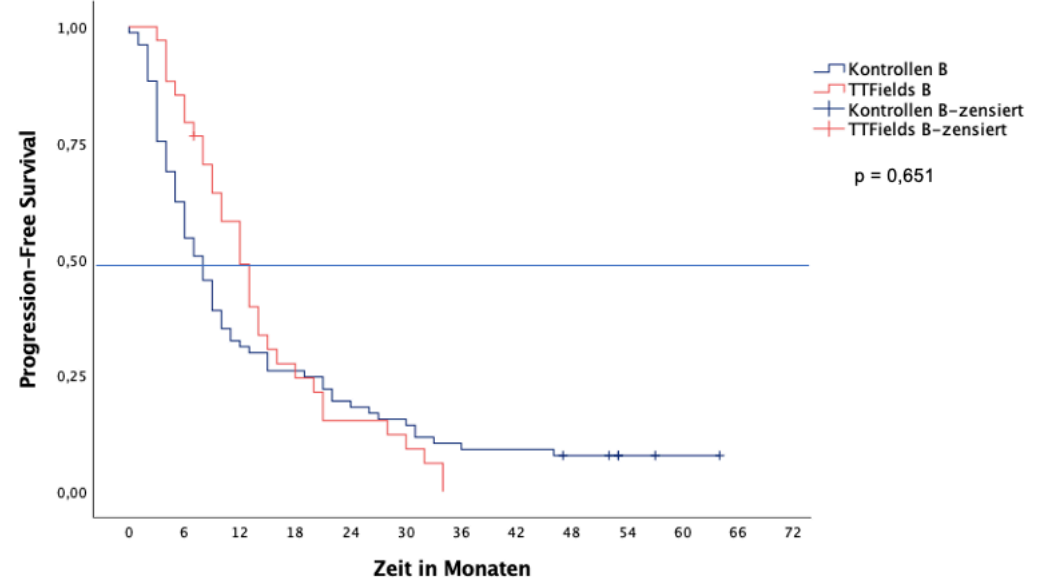
### 3.3.2. Progression-Free Survival

Abbildung 9: Progression-Free Survival TTFields A vs. Kontrollen A



| Gruppen      | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes PFS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| TTFields A   | 35/36                     | 1                       | 12 [9,54 – 14,46]       | 0,721 [0,49 – 1,06]      |
| Kontrollen A | 112/120                   | 8                       | 6 [4,68 – 7,32]         |                          |

Abbildung 10: Progression-Free Survival TTFields B vs. Kontrollen B



| Gruppen      | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes PFS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| TTFields B   | 33/34                     | 1                       | 12 [9,22 – 14,79]       | 0,911 [0,60 – 1,38]      |
| Kontrollen B | 71/77                     | 6                       | 8 [6,10 – 9,90]         |                          |



Tabelle 12: Progression-Free Survival TTFIELDS vs. Kontrollen

|                             | <b>TTFIELDS A</b>            | <b>Kontrollen A</b>        | <b>TTFIELDS B</b>            | <b>Kontrollen B</b>        |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>PFS (Median, Monate)</b> | 12<br>[95% CI, 9,54 – 14,46] | 6<br>[95% CI, 4,68 – 7,32] | 12<br>[95% CI, 9,22 – 14,79] | 8<br>[95% CI, 6,10 – 9,90] |
| Log-Rang p-Wert             | P = 0,079                    |                            | P = 0,651                    |                            |

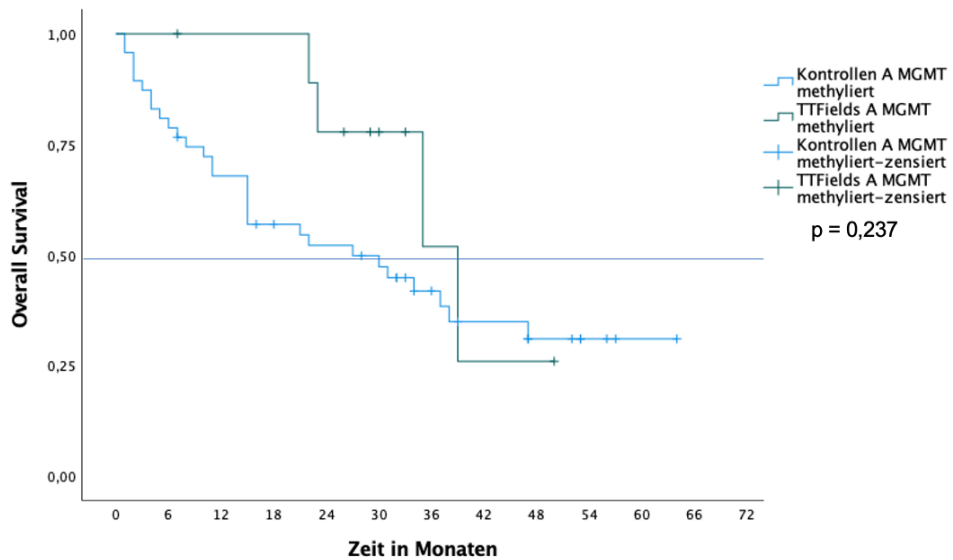
Das mediane PFS der TTFIELDS-Gruppe A betrug 12 Monate [95% CI, 9,54 – 14,46 Monate] vs. 6 Monate in der Kontrollgruppe A [95% CI, 4,68 – 7,32 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,721 ([95% CI, 0,49 – 1,06]; P = 0,079; stratifizierter log-rank Test). Patient:innen unter TTFIELDS-Behandlung hatten kein signifikant verlängertes PFS von 6 Monaten gegenüber Patient:innen in Kontrollgruppe A.

Das mediane PFS von TTFIELDS-Gruppe B betrug 12 Monate [95% CI, 9,22 – 14,79 Monate] vs. 8 Monate in der Kontrollgruppe B [95% CI, 6,10 – 9,90 Monate] mit einer Hazard Ratio von 0,911 ([95% CI, 0,60 – 1,38]; P = 0,651; stratifizierter log-rank Test). Zwischen der TTFIELDS-Gruppe B und der Kontrollgruppe B zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen PFS.

### 3.3.3. Overall Survival nach MGMT-Status

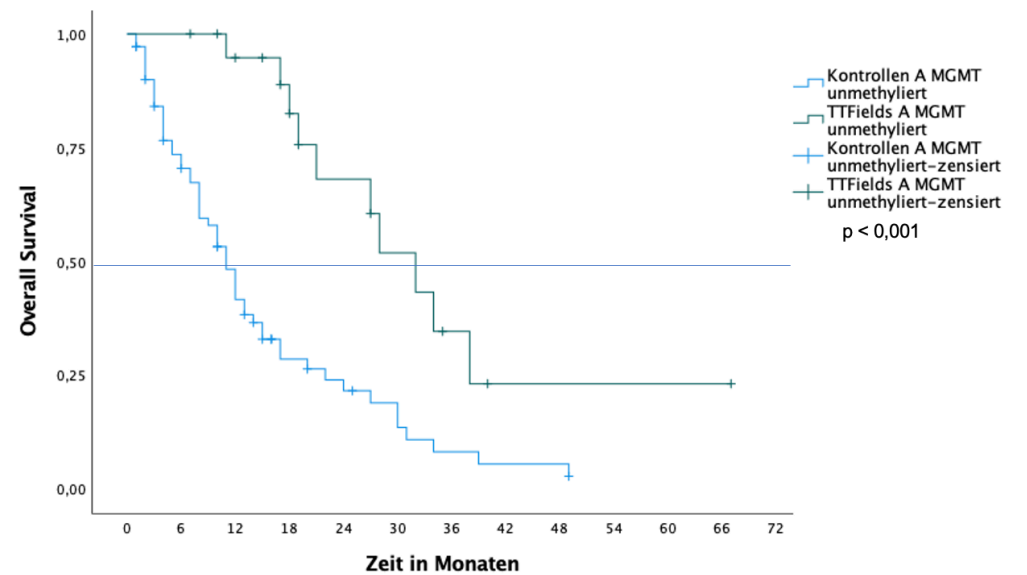
#### 3.3.3.1 TTFields A vs. Kontrollen A

Abbildung 11: Overall Survival TTFields A vs. Kontrollen A MGMT methyliert



| Gruppen MGMT+ | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes OS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| TTFields A    | 4/10                   | 6                    | 39 [25,90 – 52,10]  | 0,735 [0,44 – 1,24]   |
| Kontrollen A  | 29/47                  | 18                   | 27 [7,70 – 46,30]   |                       |

Abbildung 12: Overall Survival TTFields A vs. Kontrollen A MGMT unmethyliert



| Gruppen MGMT- | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes OS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| TTFields A    | 10/21                  | 11                   | 32 [24,16 – 39,84]  | 0,538 [0,38 – 0,76]   |
| Kontrollen A  | 55/71                  | 16                   | 11 [8,76 – 13,24]   |                       |

*Tabelle 13: Overall Survival nach MGMT-Status TTFIELDS A vs. Kontrollen A*

| <b>OS (Median, Monate)</b> | <b>TTFIELDS A</b>             | <b>Kontrollen A</b>          |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| MGMT +                     | 39<br>[95% CI, 25,90 – 52,10] | 27<br>[95% CI, 7,70 – 46,30] |
| Log-Rang p-Wert            | P = 0,237                     |                              |
| MGMT -                     | 32<br>[95% CI, 24,16 – 39,83] | 11<br>[95% CI, 8,76 – 13,24] |
| Log-Rang p-Wert            | P < 0,001                     |                              |

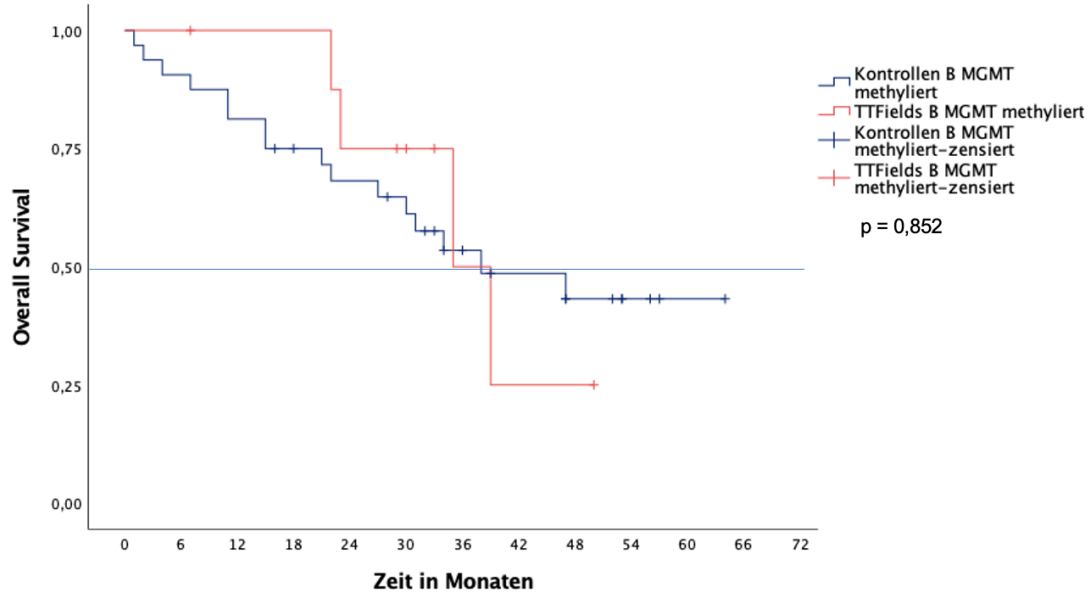
Bei Patient:innen in Gruppe A mit MGMT methyliertem GBM betrug das mediane OS in der TTFIELDS-Gruppe 39 Monate [95% CI, 25,90 – 52,10 Monate] vs. 27 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 7,70 – 46,30 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,735 ([95% CI, 0,44 – 1,24]; P = 0,237; stratifizierter log-rank Test). Es zeigte sich somit kein signifikanter Überlebensvorteil für Patient:innen mit methyliertem GBM unter TTFIELDS-Therapie.

Bei Patient:innen in Gruppe A mit MGMT unmethyliertem GBM betrug das mediane OS in der TTFIELDS-Gruppe 32 Monate [95% CI, 24,16 – 39,83 Monate] vs. 11 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 8,76 – 13,24 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,538 ([95% CI, 0,38 – 0,76]; P < 0,001; stratifizierter log-rank Test).

Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM zeigten unter TTFIELDS-Therapie einen hoch signifikanten Überlebensvorteil von 21 Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM in der Kontrollgruppe.

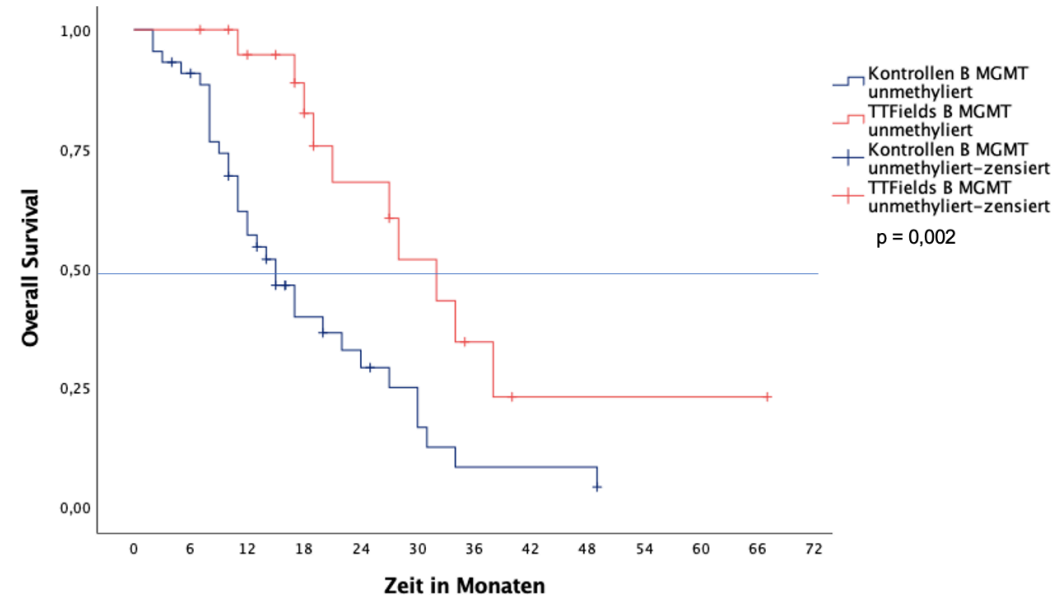
### 3.3.3.2 TTFIELDS B vs. Kontrollen B

Abbildung 3: Overall Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT methyliert



| Gruppen MGMT+ | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes OS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| TTFIELDS B    | 4/9                    | 5                    | 35 [20,69 – 49,31]  | 0,949 [0,55 – 1,65]   |
| Kontrollen B  | 16/32                  | 16                   | 38 [17,03 – 58,98]  |                       |

Abbildung 14: Overall Survival TTFIELDS B vs. Kontrollen B MGMT unmethyliert



| Gruppen MGMT- | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes OS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| TTFIELDS B    | 10/21                  | 11                   | 32 [24,16 – 39,84]  | 0,593 [0,41 – 0,85]   |
| Kontrollen B  | 33/44                  | 11                   | 15 [10,50 – 19,50]  |                       |

*Tabelle 14: Overall Survival nach MGMT-Status TTFIELDS B vs. Kontrollen B*

| <b>OS (Median, Monate)</b> | <b>TTFIELDS B</b>             | <b>Kontrollen B</b>           |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| MGMT +                     | 35<br>[95% CI, 20,69 – 49,31] | 38<br>[95% CI, 17,03 – 58,98] |
| Log-Rang p-Wert            | P = 0,852                     |                               |
| MGMT -                     | 32<br>[95% CI, 24,16 – 39,84] | 15<br>[95% CI, 10,50 – 19,50] |
| Log-Rang p-Wert            | P = 0,002                     |                               |

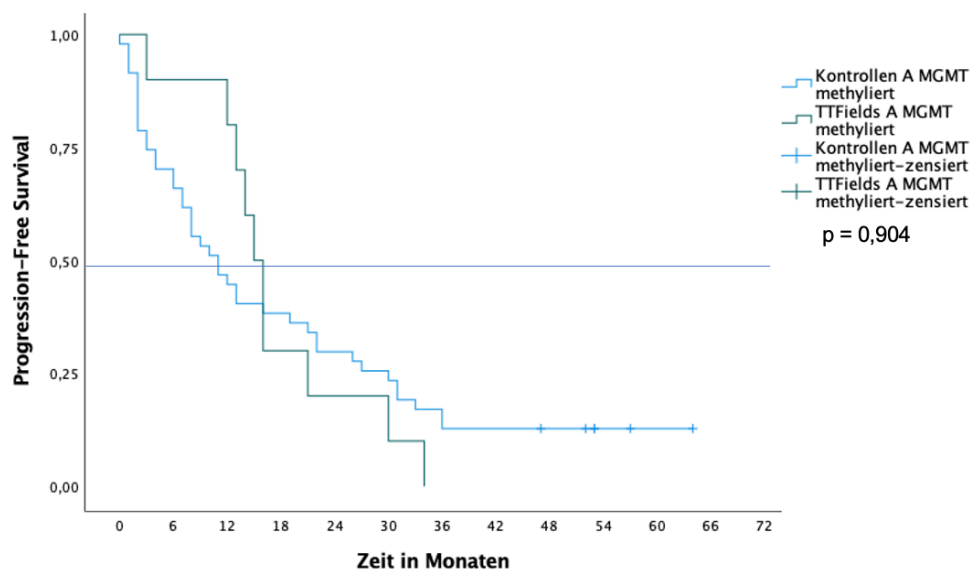
Bei Patient:innen in Gruppe B mit MGMT methyliertem GBM lag das mediane OS in der TTFIELDS-Gruppe bei 35 Monaten [95% CI, 20,69 – 49,31 Monate] vs. 38 Monaten in der Kontrollgruppe [95% CI, 17,03 – 58,98 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,949 ([95% CI, 0,55 – 1,65]; P = 0,852; stratifizierter log-rank Test). Zwischen der TTFIELDS-Gruppe und der Kontrollgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied im medianen OS für Patient:innen mit MGMT methyliertem GBM.

Bei Patient:innen in Gruppe B mit MGMT unmethyliertem GBM betrug das mediane OS in der TTFIELDS-Gruppe 32 Monate [95% CI, 24,16 – 39,84 Monate] vs. 15 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 10,50 – 19,50 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,593 ([95% CI, 0,41 – 0,85]; P = 0,002; stratifizierter log-rank Test). Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM zeigten unter TTFIELDS-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil von 17 Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM in der Kontrollgruppe.

### 3.3.4. Progression-Free Survival nach MGMT-Status

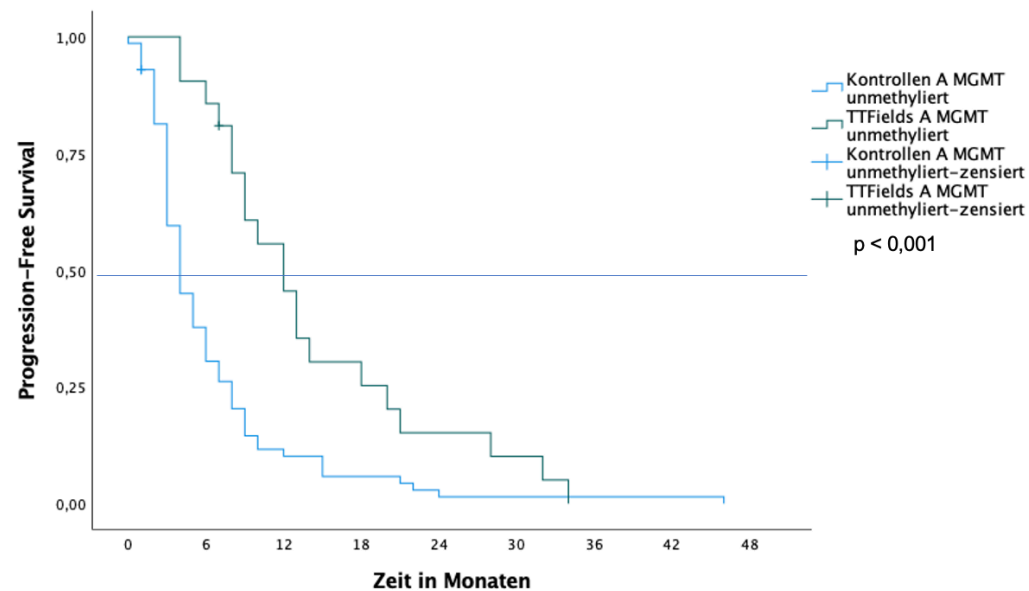
#### 3.3.4.1. TTFields A vs. Kontrollen A

Abbildung 15: Progression-Free Survival TTFields A vs. Kontrollen A MGMT methyliert



| Gruppen MGMT+ | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes PFS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|---------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| TTFields A    | 10/10                     | 0                       | 15 [12,93 – 17,07]      | 1,021 [0,72 – 1,45]      |
| Kontrollen A  | 41/47                     | 6                       | 11 [5,64 – 16,36]       |                          |

Abbildung 16: Progression-Free Survival TTFields A vs. Kontrollen A MGMT unmethyliert



| Gruppen MGMT- | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes PFS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|---------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| TTFields A    | 20/21                     | 1                       | 12 [8,76 – 15,24]       | 0,653 [0,51 – 0,84]      |
| Kontrollen A  | 69/71                     | 2                       | 4 [2,92 – 5,08]         |                          |

Tabelle 15: Progression-Free Survival nach MGMT-Status Kontrollen A vs. TTFIELDS A

| <b>PFS (Median, Monate)</b> | <b>TTFIELDS A</b>             | <b>Kontrollen A</b>          |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| MGMT +                      | 15<br>[95% CI, 12,93 – 17,07] | 11<br>[95% CI, 5,64 – 16,36] |
| Log-Rang p-Wert             | P = 0,904                     |                              |
| MGMT -                      | 12<br>[95% CI, 8,76 – 15,24]  | 4<br>[95% CI, 2,92 – 5,08]   |
| Log-Rang p-Wert             | P < 0,001                     |                              |

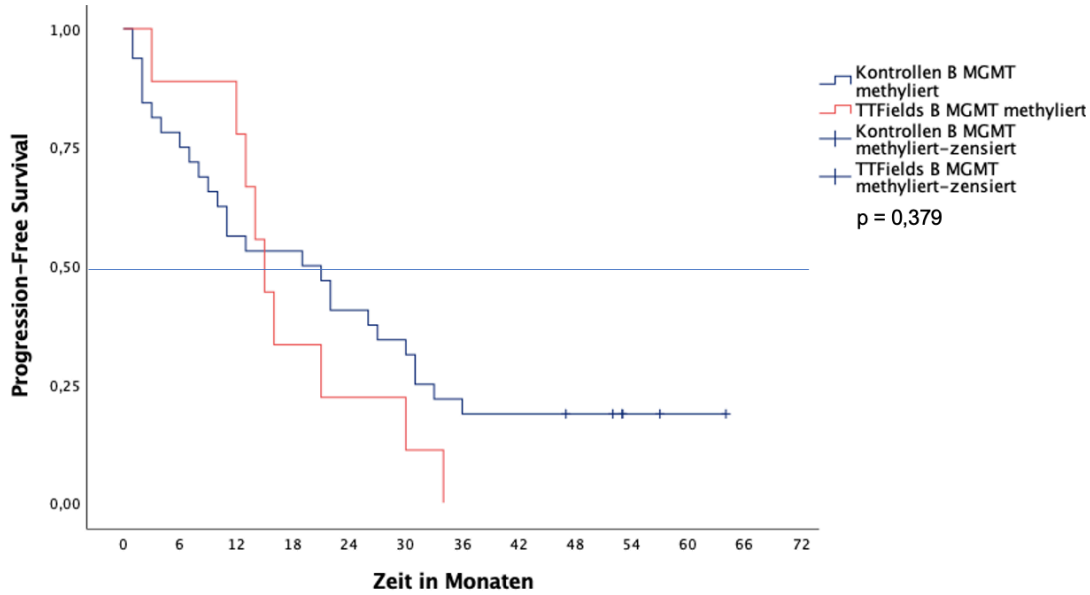
Bei Patient:innen in Gruppe A mit MGMT methyliertem GBM betrug das mediane PFS in der TTFIELDS-Gruppe 15 Monate [95% CI, 12,93 – 17,07 Monate] vs. 11 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 5,64 – 16,36 Monate] und einer Hazard Ratio von 1,021 ([95% CI, 0,72 – 1,45]; P = 0,904; stratifizierter log-rank Test). Zwischen der TTFIELDS-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen PFS für Patient:innen mit MGMT methyliertem GBM.

Bei Patient:innen in Gruppe A mit MGMT unmethyliertem GBM lag das mediane PFS in der TTFIELDS-Gruppe bei 12 Monaten [95% CI, 8,76 – 15,24 Monate] vs. 4 Monaten in der Kontrollgruppe [95% CI, 2,92 – 5,08 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,653 ([95% CI, 0,51 – 0,84]; P < 0,001; stratifizierter log-rank Test).

Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM hatten unter TTFIELDS-Therapie ein signifikant verlängertes PFS von 8 Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM in der Kontrollgruppe.

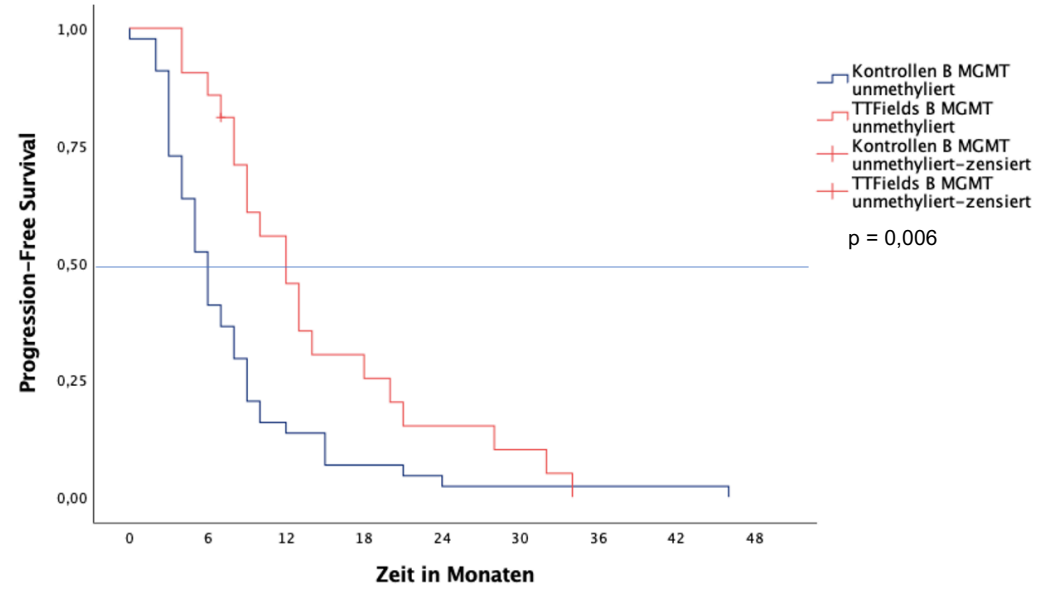
### 3.3.4.2. TTFields B vs. Kontrollen B

Abbildung 17: Progression-Free Survival TTFields B vs. Kontrollen B MGMT methyliert



| Gruppen MGMT+ | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes PFS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| TTFields B    | 9/9                    | 0                    | 15 [12,08 – 17,92]   | 1,186 [0,81 – 1,75]   |
| Kontrollen B  | 26/32                  | 6                    | 19 [6,80 – 31,20]    |                       |

Abbildung 18: Progression-Free Survival TTFields B vs. Kontrollen B MGMT unmethyliert



| Gruppen MGMT- | Ereignisse/ Gesamtzahl | Zensierte Ereignisse | Medianes PFS [95%CI] | Hazard Ratio [95% CI] |
|---------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| TTFields B    | 20/21                  | 1                    | 12 [8,76 – 15,24]    | 0,705 [0,54 – 0,92]   |
| Kontrollen B  | 44/44                  | 0                    | 6 [4,72 – 7,28]      |                       |



Tabelle 16: Progression-Free Survival nach MGMT-Status TTFIELDS B vs. Kontrollen B

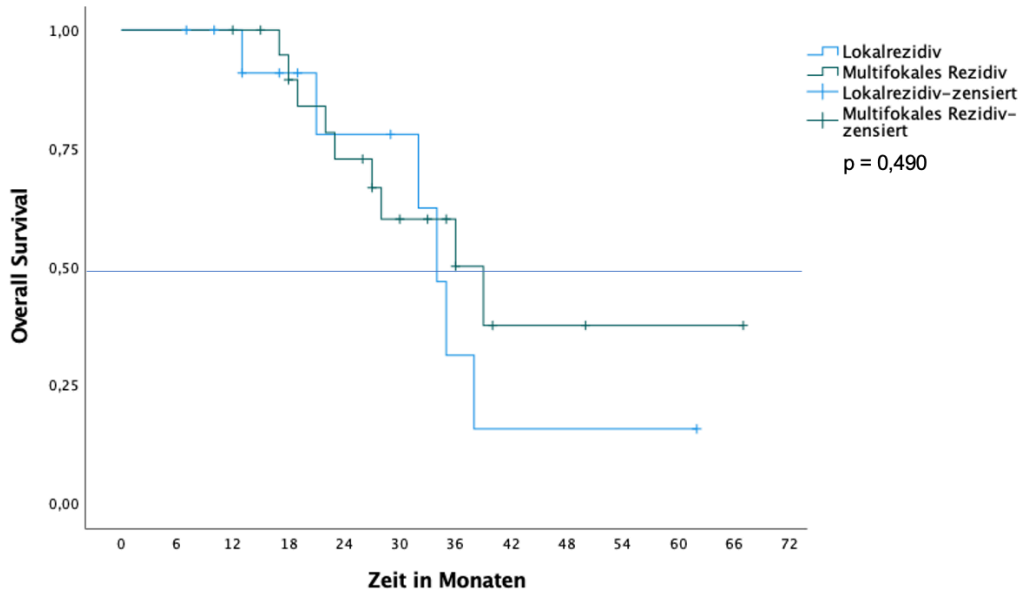
| <b>PFS (Median, Monate)</b> | <b>TTFIELDS B</b>             | <b>Kontrollen B</b>          |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| MGMT +                      | 15<br>[95% CI, 12,08 – 17,92] | 19<br>[95% CI, 6,80 – 31,20] |
| Log-Rang p-Wert             | P = 0,379                     |                              |
| MGMT -                      | 12<br>[95% CI, 8,76 – 15,24]  | 6<br>[95% CI, 4,72 – 7,28]   |
| Log-Rang p-Wert             | P = 0,006                     |                              |

Bei Patient:innen in Gruppe B mit MGMT methyliertem GBM betrug das mediane PFS in der TTFIELDS-Gruppe 15 Monate [95% CI, 12,08 – 17,92 Monate] vs. 19 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 6,80 – 31,20 Monate] und einer Hazard Ratio von 1,186 ([95% CI, 0,81 – 1,75]; P = 0,379; stratifizierter log-rank Test). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen PFS für Patient:innen mit MGMT methyliertem GBM zwischen der TTFIELDS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Bei Patient:innen in Gruppe B mit MGMT unmethyliertem GBM betrug das mediane PFS in der TTFIELDS-Gruppe 12 Monate [95% CI, 8,76 – 15,24 Monate] vs. 6 Monate in der Kontrollgruppe [95% CI, 4,72 – 7,28 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,705 [95% CI, 0,54 – 0,92]; P = 0,006; stratifizierter log-rank Test). Demzufolge hatten Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM unter TTFIELDS-Therapie ein signifikant erhöhtes PFS von 6 Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit MGMT unmethyliertem GBM in der Kontrollgruppe.

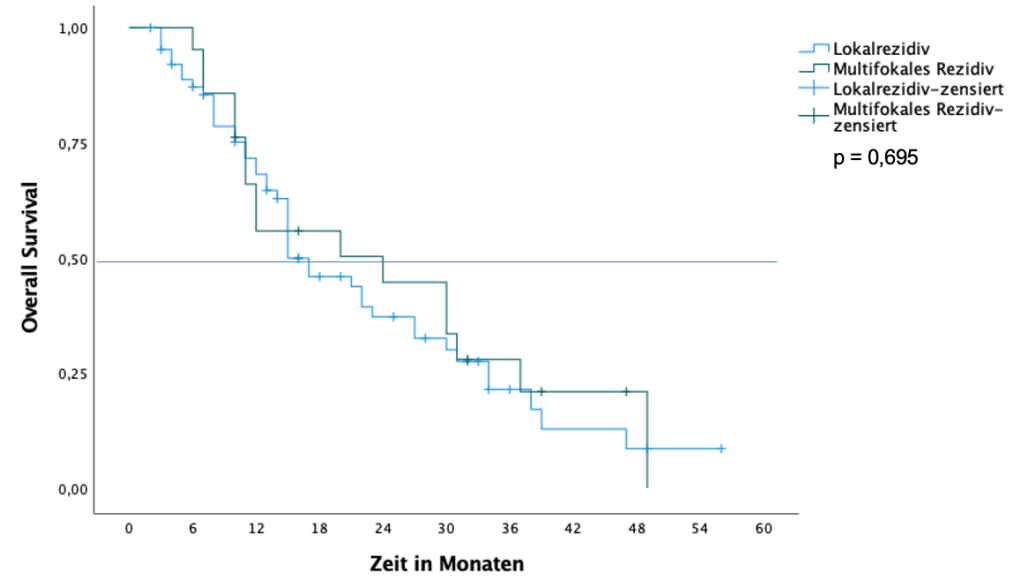
### 3.3.5. Overall Survival nach Rezidivmuster

Abbildung 19: Overall Survival TTFields A nach Rezidivmuster



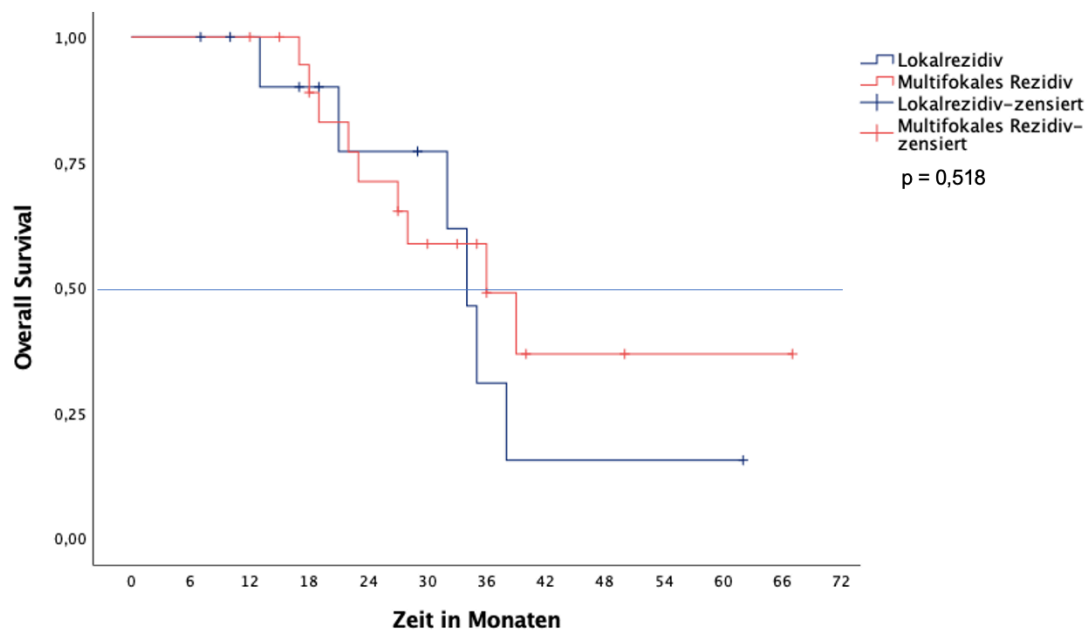
| Rezidivmuster<br>TTFields A | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Lokalrezidiv                | 6/13                      | 7                       | 34 [30,40 – 37,60]     | 0,695 [0,25 – 1,96]      |
| Multifokales<br>Rezidiv     | 9/21                      | 12                      | 36 [23,10 – 48,91]     |                          |

Abbildung 20: Overall Survival Kontrollen A nach Rezidivmuster



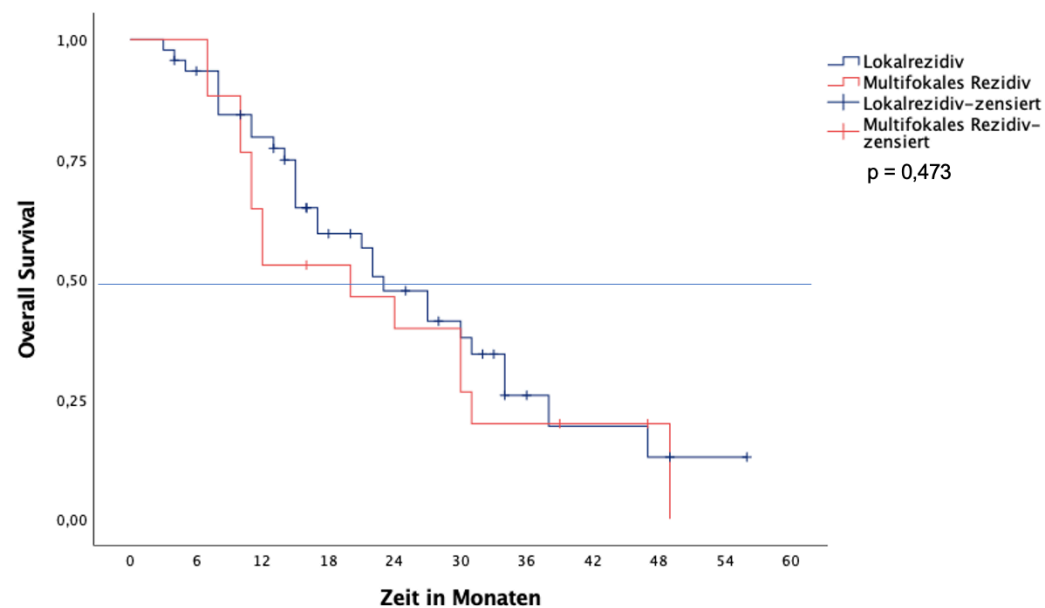
| Rezidivmuster<br>Kontrollen A | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Lokalrezidiv                  | 44/64                     | 20                      | 15 [10,24 – 19,76]     | 0,894 [0,50 – 1,59]      |
| Multifokales<br>Rezidiv       | 16/21                     | 5                       | 24 [0,18 – 47,82]      |                          |

Abbildung 21: Overall Survival TTFIELDS B nach Rezidivmuster



| Rezidivmuster<br>TTFIELDS B | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Lokalrezidiv                | 6/12                      | 6                       | 34 [30,38 – 37,62]     | 0,711 [0,25 – 2,01]      |
| Multifokales<br>Rezidiv     | 9/20                      | 11                      | 36 [22,82 – 49,18]     |                          |

Abbildung 22: Overall Survival Kontrollen B nach Rezidivmuster



| Rezidivmuster<br>Kontrollen B | Ereignisse/<br>Gesamtzahl | Zensierte<br>Ereignisse | Medianes OS<br>[95%CI] | Hazard Ratio<br>[95% CI] |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Lokalrezidiv                  | 29/46                     | 17                      | 23 [16,74 – 29,26]     | 1,258 [0,66 – 2,39]      |
| Multifokales<br>Rezidiv       | 14/17                     | 3                       | 20 [7,50 – 32,50]      |                          |

*Tabelle 17: Overall Survival nach Rezidivmuster in Gruppe A und Gruppe B*

| <b>OS (Median, Monate)</b> | <b>TTFIELDS A</b>             | <b>Kontrollen A</b>           | <b>TTFIELDS B</b>             | <b>Kontrollen B</b>           |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Lokalrezidiv               | 34<br>[95% CI, 30,40 – 37,60] | 15<br>[95% CI, 10,24 – 19,76] | 34<br>[95% CI, 30,40 – 37,60] | 23<br>[95% CI, 16,74 – 29,26] |
| Multifokales Rezidiv       | 36<br>[95% CI, 23,09 – 48,91] | 24<br>[95% CI, 0,18 – 47,82]  | 36<br>[95% CI, 23,09 – 48,91] | 20<br>[95% CI, 7,50 – 2,50]   |
| Log-Rang p-Wert            | P = 0,490                     | P = 0,695                     | P = 0,518                     | P = 0,473                     |

In keiner der Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied beim medianen OS zwischen Lokalrezidiven und multifokalen Rezidiven.

## 4. Diskussion

### Zusammenfassung und Beurteilung der Ergebnisse

Das Glioblastoma multiforme ist der aggressivste und häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems (3). Da GBMs selten über das Gehirn hinaus metastasieren, sind lokale Verfahren wie TTFIELDS eine vielversprechende Therapieoption (58). In einer Subgruppenanalyse der EF-14 Studie, die das Rezidivmuster unter TTFIELDS in Kombination mit TMZ bei n = 280 Patient:innen vs. TMZ-Mono bei n = 122 Patient:innen mit primär diagnostiziertem GBM verglich, zeigten sich häufiger Fernmetasen im Therapiearm mit TTFIELDS als unter TMZ-Mono (18% vs. 8%) (54). Diese Beobachtungen wurden auch von Ärzt:innen der Neurochirurgie an der Charité geteilt, weshalb wir zur Überprüfung dieser Hypothese eine retrospektive Analyse durchführten.

Die Ergebnisse des primären Endpunktes bestätigten unsere Ursprungshypothese, dass ein multifokaler Progress nach Therapie mit Tumor Treating Fields beim GBM häufiger auftrat als bei Patient:innen ohne TTFIELDS-Behandlung. In der Gruppe A zeigten sich signifikant häufiger multifokale Rezidive als Lokalrezidive unter TTFIELDS (n = 36) im Vergleich zu den Kontrollen (n = 120) (61,8% vs. 24,7%;  $p < 0,001$ ). Auch in der Gruppe B konnten signifikant mehr Fernrezidive unter TTFIELDS (n = 34) nachgewiesen werden als bei den Kontrollen (n = 77) (62,5% vs. 27%;  $p = 0,002$ ). Um zu überprüfen, ob mögliche Confounder das Auftreten multifokaler Metastasen unter TTFIELDS beeinflussten, wählten wir 5 weitere Faktoren, die sich neben der Therapie potenziell auf das Metastasierungsmuster hätten auswirken können: Alter bei Erstdiagnose, IDH1-Status, MGMT-Status, Resektionsausmaß bei der ersten OP und Overall Survival. Auch in der multivariaten Analyse erwies sich sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B die TTFIELDS-Therapie als einziger signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten multifokaler Rezidive (Gruppe A  $p = 0,020$ , Gruppe B  $p = 0,023$ ). In den sekundären Endpunkten war das mediane OS sowohl in Gruppe A als auch in B unter TTFIELDS-Therapie erhöht. In der Gruppe A betrug das mediane OS in der TTFIELDS-Gruppe 35 Monate vs. 14 Monate in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ , stratifizierter log-rank Test). In der Gruppe B war das mediane OS unter TTFIELDS ebenfalls mit 35 Monate vs. 22 Monate länger als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,043$ ; stratifizierter log-rank Test). Das mediane PFS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen TTFIELDS und Kontrollen in Gruppen A oder B.

Wie erwartet, war das mediane OS und das mediane PFS innerhalb aller Therapiearme bei Patient:innen mit MGMT methylierten GBMs im Vergleich zu MGMT unmethylierten GBMs verlängert. Das mediane OS basierend auf dem MGMT-Status, war allerdings nur bei MGMT unmethylierten GBMs in Gruppe A sowie Gruppe B unter TTFIELDS-Therapie im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen erhöht. In der Gruppe A gab es einen medianen Überlebensvorteil von 21 Monaten unter TTFIELDS-Therapie gegenüber der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ; stratifizierter log-rank Test) und in der Gruppe B zeigte sich ein Überlebensvorteil von 17 Monate unter TTFIELDS im Vergleich zu der Kontrollgruppe bei MGMT unmethylierten GBMs ( $p = 0,002$ ; stratifizierter log-rank Test). Die gleiche Tendenz fand sich beim medianen PFS. Das mediane PFS bei unmethylierten GBMs war in der Gruppe A unter TTFIELDS um 8 Monate ( $p < 0,001$ ; stratifizierter log-rank Test) und in der Gruppe B um 6 Monate ( $p = 0,006$ ; stratifizierter log-rank Test) im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert.

In den sekundären Endpunkten konnte kein signifikanter Unterschied im OS innerhalb des jeweiligen Therapiearms zwischen Lokalrezidiven und multifokalen Rezidiven nachgewiesen werden.

Einige Ergebnisse der Monografie sind vereinbar mit Untersuchungen aktuell publizierter Studien; es finden sich jedoch auch strukturelle und inhaltliche Unterschiede, auf die im Folgenden eingegangen wird. Neben der Posthoc-Analyse der EF-14 Studie von Kebir et al. 2019, wurde 2022 von Glas et al. eine weitere Posthoc-Analyse der EF-14 Studie und eine monozentrische einarmige Studie von Ali et al. publiziert, die das Progressionsmuster von GBMs unter TTFIELDS untersuchten (30, 54, 59). Glas et al. analysierten das Progressionsmuster anhand der multizentrischen EF-14-Daten bei 428 Patient:innen mit radiologischem Progress ( $n = 306$  TTFIELDS plus TMZ vs.  $n = 122$  TMZ-Monotherapie) und Ali et al. monozentrisch bei 30 Patient:innen mit primärem GBM nach konkomitanter Radio-/Chemotherapie und adjuvanten TTFIELDS (30, 59).

Ähnlich wie in den Posthoc-Untersuchungen der EF-14 Studie, traten in unserer Analyse signifikant mehr ZNS-Fernrezidive in dem Arm mit zusätzlicher TTFIELDS-Therapie im Vergleich zu den Kontrollen ohne TTFIELDS auf: Bei Kebir et al. waren es 18% vs. 8%, bei Glas et al. mit 17,3% vs. 8,2% und bei Ali et al. 20% mit ZNS-Fernrezidiven unter TTFIELDS-Therapie (30, 54, 59). In unserer Studie war der Unterschied von multifokalen Rezidiven im Vergleich zu den genannten

Publikationen insgesamt deutlich höher, jedoch in Relation mit dem 2 bis 2,5-fach gehäuften Auftreten im Vergleich zum Kontrollarm ähnlich: In Gruppe A mit 61,8% vs. 24,7% ( $p < 0,001$ ) und in Gruppe B mit 62,5% vs. 27% ( $p = 0,002$ ). Im Unterschied zu den Posthoc-Untersuchungen der EF-14 und der monozentrischen Studie von Ali et al., führten wir eine multivariate Analyse durch, mit der wir zusätzlich mehrere mögliche Einflussfaktoren analysierten. In diesen Untersuchungen zeigten sich, dass eine Therapie mit TTFIELDS den entscheidenden Einflussfaktor darstellte, der das Auftreten von multifokalen Rezidiven begünstigte. Eine mögliche Erklärung für die deutlich erhöhte Prävalenz von multifokalen Rezidiven unter TTFIELDS in unserer Analyse im Vergleich zu den Posthoc-Untersuchungen der EF-14 Studie könnte auf eine längere mediane Tragedauer von TTFIELDS (11,5 Monate vs. 8,2 Monate) und eine Mindesttragedauer als Einschlusskriterium von  $\geq 3$  Monaten im Vergleich zu  $> 2$  Monaten in den Posthoc-Analysen zurückgeführt werden (30, 49). Im Unterschied zu allen bisherigen Untersuchungen lag unser Einschlusskriterium für ZNS-Fernrezidive ab einer Minimaldistanz von  $\geq 2,5$  cm vom Primärherd, außerhalb der FLAIR-Sequenz des Tumors, ohne Kontinuität sowohl in der MR T2/FLAIR Bildgebung als auch in T1 mit Kontrastmittel und war damit strenger definiert als in den bereits publizierten Studien mit einer Minimaldistanz von  $> 20$  mm der Grenzzone vom Primärherd ohne Kontinuität in der MR T1 Wichtung bei den EF-14 Posthoc-Analysen oder einer Mindestdistanz von  $> 2$  cm zum Primärtumor in der monozentrischen Studie (30, 54, 59).

Trotz einer erhöhten Rate an multifokalen Rezidiven in der TTFIELDS-Gruppe war in unserer Untersuchung, genau wie in der EF-14-Studie und dessen Posthoc-Analysen, das OS unter TTFIELDS im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht. Das Auftreten multifokaler Rezidive schien sich in unserer Analyse nicht negativ auf das OS auszuwirken. Glas et al. zeigten sogar, dass Patient:innen unter TTFIELDS plus TMZ mit ZNS-Fernrezidiv  $n = 71/203$  (23,2%) mit OS von 23,9 Monaten [95% CI 18,6 -30,1 Monate] einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patient:innen mit einem Lokalrezidiv und einem OS von 18,8 Monaten  $n = 235/306$  (76,8%) [95% CI 15,7 – 20,9 Monate] und einer Hazard Ratio von 0,81 ([95% CI 0,59 – 1,12];  $P = 0,85$ ; stratifizierter log-rank Test) hatten (30). Diese Beobachtungen fanden sich in der Studie in dem Therapiearm mit TMZ als Monotherapie nicht (30).

Bei Glas et al. traten unabhängig des Therapiearms bei MGMT methylierten GBMs mehr multifokale Rezidive auf als bei MGMT unmethylierten GBMs (30). Bei TTFields plus TMZ zeigten sich häufiger ZNS-Fernrezidive bei MGMT methylierten GBMs 33% (n = 28/85) vs. 21,5% (n = 32/149) als bei MGMT unmethylierten GBMs (P = 0,053) (30). In dem Therapiearm mit TMZ als Monotherapie fanden sich ebenfalls mehr ZNS-Fernrezidive bei MGMT methylierten GBMs 22% (n = 7/32) vs. 8% (n = 5/63) als bei MGMT unmethylierten GBMs (P = 0,053). (30). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass Patient:innen mit MGMT methyliertem GBM spätere Therapiestadien erreichen, in denen Fernrezidive, unabhängig der Ursache, auftreten. Im Gegensatz zu Glas et al. konnten wir in unserer multivariaten Analyse keine Korrelation zwischen einem erhöhten Auftreten von multifokalen Rezidiven und einer MGMT-Methylierung nachweisen. Die statistische Analyse unserer Daten ist jedoch eingeschränkt, da gerade bei den MGMT methylierten Patient:innen wenig Ereignisse auftraten und ein potenziell statistischer Effekt unter Umständen verschleiert blieb.

Die erhöhte Rate des Auftretens multifokaler Rezidive nach einer Therapie mit TTFields und deren Ursachen ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Eine mögliche Hypothese fokussiert sich auf das OS unter TTFields. Wenn Patient:innen durch TTFields länger leben, könnte das Tumorzellen mehr Zeit verschaffen, sich an anderer Stelle neu zu formieren oder aus okkulten Mikrometastasen bzw. periventrikulären Tumorstammzellen zu wachsen (30, 60). Die Hypothese einer positiven Korrelation zwischen OS und multifokalen Rezidiven konnte in unserer multivariaten Analyse nicht repliziert werden. Zum aktuellen Zeitpunkt wird sich anhand unserer Daten aufgrund der limitierten Fallzahl jedoch nicht sicher klären lassen, ob das Auftreten der Fernrezidive ein Effekt des verlängerten Überlebens durch die TTFields-Therapie mit einem natürlichen Erkrankungsverlauf in der Spätphase darstellt oder ob die TTFields-Therapie die Fernrezidivrate direkt durch Selektionsmechanismen beeinflusst. Eine weitere Erklärung konzentriert sich auf die unterschiedliche Feldstärke von TTFields. Glas et al. zeigten eine direkte Korrelation zwischen lokaler Tumorkontrolle und erhöhter Feldstärke (30). Areale mit einer höheren Dosisdichte an TTFields wiesen am Tumorbett einen Regress des GBMs auf und am noch makroskopisch gesunden Gewebe eine geringere Rezidivrate (54). Eine positive Korrelation zwischen OS und PFS und einer durchschnittlichen TTFields-LMiDD (Local Minimum Dose Density) ab  $>77\text{mW/cm}^3$  wurde erstmalig



2019 von Ballo et al. beschrieben (61). Auch in den realistischen Kopfmodellen von n = 252/466 Patient:innen unter TTFields plus TMZ wurde eine Wechselwirkung zwischen einer höheren Dosisdichte von TTFields und einer besseren Tumorkontrolle am Tumorbett und einer geringeren Inzidenz von Rezidiven an makroskopisch gesundem Gewebe mit höherer Dosisdichte nachgewiesen (30). Initial nicht sichtbare Mikrometastasen, die eine zu niedrige Dosis an alternierenden Feldern erreicht, könnten dadurch weiter proliferieren und einer Tumorkontrolle entgehen (30). Eine bessere lokale Tumorkontrolle durch TTFields wäre eine mögliche Erklärung, weshalb in den Untersuchungen von Glas et al. ZNS-Fernrezidive im TTFields-Arm im Vergleich zu den Kontrollen einen größeren Abstand zum Primärtumor hatten (30). Es wäre möglich, dass eine optimierte Positionierung der Elektroden bzw. eine generalisierte Abdeckung des gesamten Gehirns mit höherer LMIDD das Wachstum multifokaler Läsionen hinauszögern könnten.

Die Basischarakteristika unseres Patient:innenkollektivs und das der EF-14-Studie, war in den meisten Punkten (bspw. MGMT-Status, Geschlechterverteilung, Tumorlokalisierung und KPS) vergleichbar. Neben dem Studiendesign und der Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen gab es die größten Unterschiede im Alter und in den Studieneinschlusskriterien. Patient:innen in unseren Kontrollgruppen waren im Durchschnitt älter und Patient:innen in unseren TTFields-Gruppen jünger als in der EF-14-Studie. Im Gegensatz zu unserer Analyse, wurden jedoch in der EF-14-Studie Patient:innen mit schweren Komorbiditäten und alleiniger Radio- oder Chemotherapie ausgeschlossen.

Im Folgenden sind die wichtigsten Einschränkungen unserer Analyse aufgeführt.

1. Eine wichtige Limitation basiert auf der Altersdisparität zwischen den jüngeren Patient:innen in den TTFields- und den älteren Patient:innen in der Kontrollgruppen mit einer durchschnittlichen Altersunterschied von ca. 10 Jahren in Gruppe A (52 vs. 62) und ca. 6 Jahren in Gruppe B (51 vs. 57). Da schwere Komorbiditäten kein Ausschlusskriterium für die Analysen darstellten, war ein erhöhtes Alter bei den Kontrollen zu erwarten. Das junge Patient:innenkollektiv im TTFields-Arm ist unter Umständen auch mit einem Selektionsfehler behaftet: Junge Patient:innen nehmen die Alltagseinschränkungen der Therapie mit TTFields eher in Kauf, um eine

maximal wirksame Tumortherapie zu erreichen als ältere Patient:innen, die aufgrund sozialer Umstände mit fehlender Unterstützung und Priorisierung der Lebensqualität, eine Therapie mit TTFields eher ablehnen. Aufgrund dessen wäre eine unbewusste Vorselektion auf Seiten des Behandlers/der Behandlerin als auch die Therapieablehnung von älteren Patient:innen eine mögliche Begründung für den Altersunterschied zwischen den Gruppen. Auf der anderen Seite zeigte sich in allen Gruppen ein medianer KPS von 90%. Da ein jüngeres Alter prognostisch günstiger ist, kann dies einen Teil des Therapieeffektes im OS erklären, jedoch hatte das OS in unserer Analyse keine Auswirkung auf das Auftreten multifokaler Rezidive im primären Endpunkt.

2. Ein weiterer wichtiger Limitationsfaktor ist die begrenzte Auswahl an untersuchten Confoundern in der multivariaten Analyse zum Auftreten multifokaler Rezidive. Neben den untersuchten Faktoren wie der Therapie (TTFields vs. Kontrollen), dem Alter bei Erstdiagnose, dem Resektionsausmaß, dem IDH1-Mutationsstatus, dem MGMT-Methylierungsstatus und dem OS, könnte es weitere potenzielle Einflussfaktoren geben, wie beispielsweise die Tragedauer der TTFields und die LMIDD, die in dieser Arbeit nicht untersucht wurden. Die in der Monografie durchgeführten Analysen bieten jedoch eine gute Grundlage für weitere Untersuchungen in einem multizentrischen Setting.
3. In der vorliegenden Monografie wurde die WHO-Klassifikation von Tumoren des ZNS von 2016 verwendet, nach deren Klassifikation GBMs molekulargenetisch in 90% IDH1-WT und 10% IDH1-mutiert unterteilt wurden (4). GBMs mit IDH1-Mutation sind häufig aus niedrig-gradigen Gliomen transformierte sekundäre GBMs, finden sich meist bei jüngeren Patient:innen und sind mit einer besseren Prognose assoziiert (4, 62). In unserer Kontrollgruppe B war der Anteil an IDH1-mutierten GBMs mit 11,7% höher als in der Definition von 2016. Da alle Patient:innen in Kontrollgruppe B mit Stupp oder CeTeG behandelt worden waren, für welche im Gegensatz zur alleinigen Radio – oder Chemotherapie ein guter Allgemeinzustand ( $KPS \geq 60\%$ ) eine Voraussetzung war, fanden sich dort vermehrt jüngere Patient:innen (63). Das Alter war in Kontrollgruppe B im Vergleich zu der Kontrollgruppe A um ca. 5 Jahre niedriger (56 Jahre vs. 62 Jahre) und es zeigten sich absolut genauso

viele IDH1-mutierte GBMs wie in den Kontrollgruppe A (n = 9), da alle IDH1-mutierten GBMs die Standardtherapie erhalten hatten. Dadurch erklärt sich die relative Anteilserhöhung der IDH1-mutierten GBMs bei den Kontrollen B im Vergleich zu den Kontrollen A. Selbst bei 11,7% IDH-mutierten GBMs in Kontrollgruppe B im Vergleich zu 5,9% (n = 2) in TTFields-Gruppe B, war das OS unter TTFields-Therapie jedoch um 13 Monate verlängert. In den Subgruppenanalysen zum OS in Abhängigkeit des MGMT-Status, ließ die erhöhte IDH1-Mutationsrate jedoch eine Auswirkung auf das OS und PFS vermuten. IDH1-Mutationen in Kombination mit einer MGMT-Methylierung sind prognostisch günstig und weisen ein höheres OS auf (14). In der Kontrollgruppe B mit n = 32 (41,6%) MGMT methylierten GBMs, hatten 4 GBMs (12,5%) gleichzeitig eine IDH1-Mutation. Diese Patient:innen hatten im Schnitt ein medianes OS und PFS von 56,5 Monaten. Dies bedeutet, dass alle Patient:innen mit der Kombination einer IDH1-Mutation und MGMT-Methylierung bis zu ihrem Tod keinen Progress aufwiesen. In der TTFields-Gruppe B konnten wir diese Kombination nicht beobachten. Dies könnte das Ergebnis verzerren und erklären, weshalb die Kontrollgruppe B mit MGMT-Methylierung im Vergleich zur TTFields-Gruppe B mit MGMT-Methylierung ein erhöhtes OS (38 Monate vs. 35 Monate) und PFS (19 Monate vs. 15 Monate) hatten, wenn auch nicht signifikant. Des Weiteren wurde die Subgruppenanalyse an einem sehr kleinen Patient:innenkollektiv durchgeführt. Dies schränkt die Beurteilbarkeit ein. Gleichzeitig ist jedoch zu erwähnen, dass wir einen strengeren Cutoff von  $\geq 18\%$  für eine MGMT-Methylierung als andere Kliniken wählten, bei denen Cutoffs von  $\geq 10\%$  bis  $\geq 20\%$  variieren. Generell wurde in Phase III Studien ein Anteil von 5-10% IDH-mutierter maligner Gliome akzeptiert, sodass unsere Daten in Bezug auf diesen Aspekt auch keinen signifikanten Selektionsfehler vermuten lassen.

4. Aufgrund eines limitierten Zugangs zu den Compliance-Daten der TTFields-Patient:innen, wurde diese in der Analyse nicht mit untersucht. In einem vergleichbaren Patient:innenkollektiv der Charité Universitätsmedizin Berlin, zeigte sich jedoch eine sehr gute Compliance von 87% (48). Genauere Informationen zur Compliance werden uns in der derzeit laufenden multizentrischen Registerstudie zur Verfügung stehen.

5. Unsere Ergebnisse wurden anhand einer limitierten Fallzahl analysiert und nicht prospektiv, sondern im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse erhoben.

#### 4.1. Weitere Tumorentitäten und Zukunftsaussichten

Neben der Wirksamkeit von TTFIELDS beim GBM, bestätigten Kirson et al. in den initialen Untersuchungen einen Effekt von TTFIELDS auch bei weiteren Tumorentitäten (33). STELLAR (NCT02397928), eine nicht-randomisierte Phase II Studie zeigte beim nicht-resektablen Pleuramesotheliom ein verlängertes medianes OS von 18,2 unter TTFIELDS in Kombination mit Pemetrexet und einer platinhaltigen Chemotherapie (64). Dies führte 2019 zu einer FDA-Genehmigung von TTFIELDS beim nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten malignen Pleuramesotheliom (65). Auch beim Pankreaskarzinom gibt es Bestrebungen zur Anwendung von TTFIELDS. Nachdem die Sicherheit von TTFIELDS in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) nachgewiesen werden konnte, wurde die PANOVA-3 (NCT03377491), eine prospektiv randomisierte Phase II Studie eingeleitet (66, 67). In der Studie wird derzeit die Wirksamkeit von TTFIELDS in Kombination mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel beim lokal fortgeschrittenen PDAC im Vergleich zur Standardtherapie überprüft (67). Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) gibt es mehrere laufende Studien zu TTFIELDS, bei denen im Folgenden eine exemplarisch aufgeführt ist. LUNAR (NCT02973789), eine prospektiv randomisierte Phase III Studie, untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von TTFIELDS in Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Docetaxel mit Progress während oder nach platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zum Therapiestandard beim NSCLC Stadium IV (68). Im Januar 2023 wurde ein positives Ergebnis mit einem signifikant verlängertem medianem OS in der TTFIELDS-Gruppe verzeichnet (69). Die Publikation ist derzeit ausstehend (69). Ebenso wird die Anwendung von TTFIELDS im Rahmen einer prospektiven Phase III Studie INNOVATE-3 (NCT03940196) beim rezidivierten platinresistenten Ovarialkarzinom mit konkomitanten Paclitaxel geprüft (70). HEPANOVA (NCT03606590), eine einarmige Phase II Studie, demonstrierte die sichere Anwendung von TTFIELDS mit Sorafenib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom und eine Reduktion der Tumormasse um 9,5% im

Vergleich zu 4,5% in anderen Studien mit Sorafenib-Monotherapie (71). Beim Glioblastom wurde im Rahmen der 2-THE-TOP (NCT03405792), eine einarmige Phase II Studie, die Sicherheit von TTFields in Kombination mit Temozolomid und Pembrolizumab beim primären GBM demonstriert (72). Aktuell untersucht TIGER (NCT03258021), eine multizentrische, nicht-interventionelle Studie in Deutschland beim primären GBM, die Tolerabilität von TTFields im klinischen Alltag mit dem Fokus auf Lebensqualität (73). Die Interims-Analysen zeigten, dass die Lebensqualität durch TTFields nicht negativ beeinflusst wurde (73).

#### 4.2. Schlussfolgerung

Unsere Analyse ist nach aktuellem Wissensstand die bislang größte durchgeführte Untersuchung des Progressionsmusters von primär diagnostizierten GBMs unter TTFields außerhalb der Daten der EF-14 Studie und bestätigte, dass bei einem repräsentativen Alltagskollektiv eine signifikant erhöhte Prävalenz an Fernrezidiven unter TTFields im Vergleich zu den Kontrollen ohne TTFields-Therapie auftraten. Entsprechend den bislang veröffentlichten Analysen hatte der multifokale Progress keinen negativen Einfluss auf das OS. Unsere Untersuchungen zeigten zudem, dass Patient:innen in einem klinischen Alltagssetting von einer TTFields-Therapie analog dem Studiensetting profitieren.

Weitere prospektiv, randomisierte Studien sollten folgen, um die Hypothese eines vermehrten Auftretens von multifokalen Rezidiven unter TTFields zu bestätigen. Auf diese vorliegende Analyse folgt eine durch die Charité Universitätsmedizin geleitete nationale, multizentrische Registerstudie, in der die Hypothese erneut an einem größeren Patient:innenkollektiv überprüft wird.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Benson L. Tumor Treating Fields Technology: Alternating Electric Field Therapy for the Treatment of Solid Tumors. *Seminars in Oncology Nursing*. 2018;34(2):137-50.
2. Goldman S, Margol A, Hwang EI, Tanaka K, Suchorska B, Crawford JR, Kesari S. Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in pediatric patients with malignant brain tumors: Post-marketing surveillance data. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
3. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP. Glioblastoma in England: 2007–2011. *European Journal of Cancer*. 2015;51(4):533-42.
4. 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.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
6. 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-oncology*. 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
7. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, Auvinen A. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro-oncology*. 2007;9(3):319-25.
8. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, Guldberg R, Gradel KO. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(3):571-9.
9. M IJ-K, Snijders TJ, de Graeff A, Teunissen S, de Vos FYF. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *Journal of neuro-oncology*. 2018;140(3):485-96.
10. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology*. 2014;16(7):896-913.
11. Wirsching H-G, Galanis E, Weller M. Chapter 23 - Glioblastoma. In: Berger MS, Weller M, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 134: Elsevier; 2016. p. 381-97.
12. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-oncology*. 2019;21(11):1357-75.
13. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4127-36.
14. Molenaar RJ, Verbaan D, Lamba S, Zanon C, Jeuken JW, Boots-Sprenger SH, Wesseling P, Hulsebos TJ, Troost D, van Tilborg AA, Leenstra S, Vandertop WP, Bardelli A, van Noorden CJ, Bleeker FE. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro-oncology*. 2014;16(9):1263-73.

15. Annavarapu S, Gogate A, Pham T, Davies K, Singh P, Robert N. Treatment patterns and outcomes for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a retrospective cohort study. *CNS oncology*. 2021;10(3):CNS76.
16. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, 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.
17. Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;10(1):863-74.
18. Yekula A, Gupta M, Coley N, U HS. Adult H3K27M-mutant diffuse midline glioma with gliomatosis cerebri growth pattern: Case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020;68:124-8.
19. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakaszawski KL, Patel AS, Rizk EB, Suki D, Sawaya R, Glantz M. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2016;2(11):1460-9.
20. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge S, Baumert B, Hopkins KI, Tzuk-Shina T, Brown PD, Chakravarti A, Jr WJC, Mehta MP. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085-91.
21. Lakomy R KT, Selingerova I, Poprach A, Pospisil P, Belanova R, Fadrus P, Vybihal V, Smrcka M, Jancalek R, Hynkova L, Muckova K, Hendrych M, Sana J, Slaby O and Slampa P. Real-World Evidence in Glioblastoma: Stupp's Regimen After a Decade. *Frontiers in Oncology*. 2020.
22. 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.
23. Das S, Sahgal A, Perry JR. Commentary: 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. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
24. 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, Golfinopoulos 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. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1027-37.
25. Straube C, Combs SE. Kombination von Strahlentherapie mit Temozolomid bei über 65-jährigen Glioblastompatienten. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2017;193(6):510-2.
26. 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.

27. Kong D-S, Lee J-I, Kim JH, Kim ST, Kim WS, Suh Y-L, Dong SM, Nam D-H. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2010;12(3):289-96.
28. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbaly V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-202.
29. Mallick S, Benson R, Hakim A, Rath GK. Management of glioblastoma after recurrence: A changing paradigm. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2016;28(4):199-210.
30. Glas M, Ballo MT, Bomzon Ze, Urman N, Levi S, Lavy-Shahaf G, Jeyapalan S, Sio TT, DeRose PM, Misch M, Taillibert S, Ram Z, Hottinger AF, Easaw J, Kim C-Y, Mohan S, Stupp R. The Impact of Tumor Treating Fields on Glioblastoma Progression Patterns. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2022;112(5):1269-78.
31. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fink KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat J, Idbaih A, Kirson ED, Weinberg U, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(23):2535-43.
32. Kim W, Yoo H, Shin SH, Gwak HS, Lee SH. Extraneural Metastases of Glioblastoma without Simultaneous Central Nervous System Recurrence. *Brain tumor research and treatment*. 2014;2(2):124-7.
33. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, Mordechovich D, Steinberg-Shapira S, Gurvich Z, Schneiderman R, Wasserman Y, Salzberg M, Ryffel B, Goldsher D, Dekel E, Palti Y. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(24):10152-7.
34. Kim EH, Kim YH, Song HS, Jeong YK, Lee JY, Sung J, Yoo SH, Yoon M. Biological effect of an alternating electric field on cell proliferation and synergistic antimitotic effect in combination with ionizing radiation. *Oncotarget*. 2016;7(38):62267-79.
35. Schneiderman RS, Giladi M, Zeevi E, Shteingauz A, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Kirson ED, Palti Y. Abstract 4194: Tumor Treating Fields (TTFields) affect invasion properties and cell morphology of various cancer cells in vitro. *Cancer Research*. 2018;78(13 Supplement):4194.
36. Kim EH, Song HS, Yoo SH, Yoon M. Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis. *Oncotarget*. 2016;7(40):65125-36.
37. Neuhaus E, Zirjacks L, Ganser K, Klumpp L, Schuler U, Zips D, Eckert F, Huber SM. Alternating Electric Fields (TTFields) Activate Cav1.2 Channels in Human Glioblastoma Cells. *Cancers*. 2019;11(1).
38. Shteingauz A, Porat Y, Voloshin T, Schneiderman RS, Munster M, Zeevi E, Kaynan N, Gotlib K, Giladi M, Kirson ED, Weinberg U, Kinzel A, Palti Y. AMPK-dependent autophagy upregulation serves as a survival mechanism in response to Tumor Treating Fields (TTFields). *Cell death & disease*. 2018;9(11):1074.



39. Wong ET, Timmons J, Swanson KD. Abstract 1707: Tumor treating fields exert cellular and immunologic effects. *Cancer Research*. 2018;78(13 Supplement):1707.
40. Chang E, Patel CB, Pohling C, Young C, Song J, Flores TA, Zeng Y, Joubert LM, Arami H, Natarajan A, Sinclair R, Gambhir SS. Tumor treating fields increases membrane permeability in glioblastoma cells. *Cell death discovery*. 2018;4:113.
41. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Itzhaki A, Mordechovich D, Gurvich Z, Shmueli E, Goldsher D, Wasserman Y, Palti Y. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys*. 2009;9:1.
42. Lei KF, Hsieh SC, Goh A, Kuo RL, Tsang NM. Proliferation arrest, selectivity, and chemosensitivity enhancement of cancer cells treated by a low-intensity alternating electric field. *Biomedical microdevices*. 2018;20(4):90.
43. Karanam NK, Srinivasan K, Ding L, Sishc B, Saha D, Story MD. Tumor-treating fields elicit a conditional vulnerability to ionizing radiation via the downregulation of BRCA1 signaling and reduced DNA double-strand break repair capacity in non-small cell lung cancer cell lines. *Cell death & disease*. 2017;8(3):e2711.
44. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, Schatzberger R, Palti Y. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res*. 2004;64(9):3288-95.
45. Novocure. Mechanism of action: Optune delivers TTFields to selectively disrupt mitosis: Novocure GmbH; 2020 [Available from: <https://www.optune.com/hcp/therapy/moa>].
46. Wenger C, Giladi M, Bomzon Z, Salvador R, Bassar PJ, Miranda PC. Modeling Tumor Treating Fields (TTFields) application in single cells during metaphase and telophase. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2015;2015:6892-5.
47. Lang ST, Gan LS, McLennan C, Monchi O, Kelly JJP. Impact of Peritumoral Edema During Tumor Treatment Field Therapy: A Computational Modelling Study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020;67(12):3327-38.
48. Onken J, Staub-Bartelt F, Vajkoczy P, Misch M. Acceptance and compliance of TTFields treatment among high grade glioma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2018;139(1):177-84.
49. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meo F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(23):2306-16.
50. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, Annemie Botz D, Rudnick J, Love Sumrall A, Zhu J-J, Butowski N. Clinical Practice Experience With NovoTTF-100A™ System for Glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Seminars in Oncology*. 2014;41:S4-S13.
51. FDA. FDA Approval TTFields for Recurrent GBM: Food and Drug Administration; 2011 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/p100034a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100034a.pdf)].
52. Clark PA, Gaal JT, Strebe JK, Pasch CA, Deming DA, Kuo JS, Robins HI. The effects of tumor treating fields and temozolomide in MGMT expressing and non-

- expressing patient-derived glioblastoma cells. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;36:120-4.
53. FDA. FDA Approval TTFIELDS for Newly Diagnosed GBM 2015 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100034S013b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100034S013b.pdf)].
  54. Kebir S, Ballo MT, Jeyapalan S, Toms SA, Hottinger A, Pollom E, Glas M. P14.66 TTFIELDS dose distribution and tumor growth patterns confirm clinical activity of TTFIELDS: MRI analysis of the randomized phase 3 EF-14 trial. *Neuro-oncology*. 2019;21(Suppl 3):iii82-iii3.
  55. Group GB. Karnofsky Performance Status: German Breast Group; [Available from: <https://www.gbg.de/de/rechner/karnofsky.php>].
  56. Novocure. Optune (NovoTTF TM 200A) Benutzerhandbuch: Novocure; [Available from: [https://www.optune.de/wp-content/uploads/2021/07/Optune-Benutzerhandbuch\\_ver2.0.pdf](https://www.optune.de/wp-content/uploads/2021/07/Optune-Benutzerhandbuch_ver2.0.pdf)].
  57. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *Journal of neuro-oncology*. 2019;141(2):467-73.
  58. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Seminars in Cancer Biology*. 2020;60:262-73.
  59. Ali AS, Lombardo J, Niazi MZ, Miller RC, Alnahhas I, Martinez NL, Andrews DW, Judy KD, Shi W. Concurrent chemoradiation and Tumor Treating Fields (TTFIELDS, 200 kHz) for patients with newly diagnosed glioblastoma: patterns of progression in a single institution pilot study. *Journal of neuro-oncology*. 2022;160(2):345-50.
  60. Jungk C, Warta R, Mock A, Friauf S, Hug B, Capper D, Abdollahi A, Debus J, Bendszus M, von Deimling A, Unterberg A, Herold-Mende C. Location-Dependent Patient Outcome and Recurrence Patterns in IDH1-Wildtype Glioblastoma. *Cancers*. 2019;11(1).
  61. Ballo MT, Urman N, Lavy-Shahaf G, Grewal J, Bomzon Ze, Toms S. Correlation of Tumor Treating Fields Dosimetry to Survival Outcomes in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Large-Scale Numerical Simulation-Based Analysis of Data from the Phase 3 EF-14 Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2019;104(5):1106-13.
  62. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-oncology*. 2018;20(suppl\_4):iv1-iv86.
  63. NCCN. CNS NCCN Guidelines. NCCN Guidelines2021.
  64. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, Ramlau R, Cedres S, van Meerbeeck JP, Mencoboni M, Planchard D, Chella A, Crinò L, Krzakowski M, Rüssel J, Maconi A, Gianoncelli L, Grosso F. Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):1702-9.
  65. Approval of TTFIELDS in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma [press release]. 2019.
  66. Rivera F, Benavides M, Gallego J, Guillen-Ponce C, Lopez-Martin J, Küng M. Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: Results of the PANOVA phase 2 study. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2019;19(1):64-72.

67. Weinberg U, Giladi M, Bomzon Z, Kirson ED. PANOVA-3: A phase III study of tumor treating fields with nabpaclitaxel and gemcitabine for front-line treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4\_suppl):TPS469-TPS.
68. Zhang L, Leal TA, Bueno R, Pichardo CC, Havel L, Ward JP. 397TiP Phase III LUNAR study: Tumor treating fields (TTFIELDS) with standard of care for the treatment of stage 4 non-small cell lung cancer (NSCLC) following platinum failure. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1596-S7.
69. Novocure Announces Pivotal LUNAR Study in Non-Small Cell Lung Cancer Met Primary Overall Survival Endpoint [press release]. Novocure2023.
70. Kirson ED, Giladi M, Bomzon Z, Weinberg U, Farber O. INNOVATE-3: Phase 3 randomized, international study of tumor treating fields (200 kHz) concomitant with weekly paclitaxel for the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):TPS5614-TPS.
71. Gkika E, Grosu A-L, Macarulla Mercade T, Cubillo Gracián A, Brunner TB, Schultheiß M, Pazgan-Simon M, Seufferlein T, Toucheffeu Y. Tumor Treating Fields Concomitant with Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of the HEPANOVA Phase II Study. *Cancers*. 2022;14(6):1568.
72. Tran D, Ghiaseddin A, Chen D, Le S, Rahman M. CTIM-05. FINAL RESULTS OF 2-THE-TOP: A PILOT PHASE 2 STUDY OF TTFIELDS (OPTUNE) PLUS PEMBROLIZUMAB PLUS MAINTENANCE TEMOZOLOMIDE (TMZ) IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA (NDGBM). *Neuro-oncology*. 2022;24(Supplement\_7):vii60-vii.
73. Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. QOLP-31. QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA DURING TTFIELDS THERAPY IN ROUTINE CLINICAL CARE: FIRST RESULTS OF THE TIGER STUDY. *Neuro-oncology*. 2021;23(Supplement\_6):vi189-vi90.

## **6. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Alena Annbalou Hasenburg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Multifokaler Progress von Glioblastoma Multiforme nach Therapie mit Tumor Treating Fields, Multifocal Progression of Glioblastoma Multiforme After Treatment With Tumor Treating Fields, 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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

## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8. Publikationsliste**

### Co-Autorin

Degirmenci Y, Steetskamp J, Macchiella D, Hasenburg A, Hasenburg A. Vasa previa: A rare obstetric complication-A case series and a literature review. Clin Case Rep. 2022 Mar 22;10(3):e05608. doi: 10.1002/ccr3.5608. PMID: 35356178; PMCID: PMC8939036.

Anic K, Schmidt MW, Furtado L, Weidenbach L, Battista MJ, Schmidt M, Schwab R, Brenner W, Ruckes C, Lotz J, Lackner KJ, Hasenburg A, Hasenburg A. Intermittent Fasting-Short- and Long-Term Quality of Life, Fatigue, and Safety in Healthy Volunteers: A Prospective, Clinical Trial. Nutrients. 2022 Oct 10;14(19):4216. doi: 10.3390/nu14194216. PMID: 36235868; PMCID: PMC9571750.

## **9. Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy, Leiter der Neurochirurgie der Charité in Berlin, für die Möglichkeit, diese Promotion in seiner Abteilung durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Martin Misch für die Themenstellung, seine Betreuung, die gute Zusammenarbeit und seine ständige Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich bei M. Sc. Dario Zocholl für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten.

Einen herzlichen Dank an meinen Partner für die Geduld und den emotionalen Beistand beim Erstellen der Doktorarbeit.

Der persönliche und größte Dank geht an meine Eltern für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung im Studium und darüber hinaus.

## 10. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562175  
dario.zocholl@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Hasenburg, Annbalou**  
**Emailadresse: alex.hildebrandt@charite.de**  
**Matrikelnummer: 221317**  
**PromotionsbetreuerIn: Dr. Martin Misch, Dr. Franziska Löbel**  
**Promotionsinstitution/Klinik: Klinik für Neurochirurgie**

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Annbalou Hasenburg innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 09.03.2022
- Termin 2: 13.05.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Korrekte Interpretation von Regressionskoeffizienten in multiplen Regressionsmodellen.
- Anwendung von Survival-Modellen, insbesondere richtige Umsetzung von Zensierung für OS/PFS-Zeiten sowie mögliche Berücksichtigung von Competing Risks.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 27.05.2022

Name des Beraters: Dario Zocholl



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel