

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

DISSERTATION

Ein klinischer Prognosescore zur Vorhersage des Überlebens  
von Patienten mit anaplastischem Astrozytom

A clinical prognostic score to predict survival  
in patients with anaplastic astrocytoma

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helena C. W. Wahner  
aus Weert (Niederlande)

Datum der Promotion: 17. September 2021

good things  
take time

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Das anaplastische Astrozytom</b> .....	<b>6</b>
1.1 Einleitung .....	6
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Risikofaktoren und Früherkennung .....	7
1.4 Symptome.....	7
1.5 Diagnostik .....	8
1.5.1 Bildgebung.....	8
1.5.2 Histopathologische Sicherung .....	9
1.5.3 Weiterführende Diagnostik.....	9
1.6 Histopathologie und Klassifikation .....	9
1.6.1 Grundlagen der Histopathologie diffuser Gliome.....	9
1.6.2 IDH-Mutation .....	10
1.6.3 1p/19q-Kodeletion .....	11
1.6.4 MGMT-Promoter-Methylierung.....	11
1.6.5 CDKN2A/B-Mutation .....	12
1.6.6 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren .....	13
1.7 Therapie.....	15
1.7.1 Operation .....	15
1.7.2 Strahlentherapie .....	15
1.7.3 Konkomitante Chemotherapie mit Temozolomid .....	17
1.7.4 Adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid .....	17
1.7.5 CCNU .....	18
1.7.6 Procarbazin, CCNU, Vincristin .....	19
1.7.7 Verlaufskontrolle und Rezidiv.....	19
1.7.8 Bevacizumab.....	20
1.7.9 Tumor Treating Fields.....	21
1.8 Einordnung der eigenen Arbeit .....	21
<b>2 Methoden</b> .....	<b>23</b>
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23

2.2	Patientenkollektiv .....	23
2.3	Datenerhebung.....	24
2.3.1	Erhobene Items .....	24
2.3.2	Überlebensdaten.....	26
2.4	Statistische Auswertung und Konstruktion des Prognosescores.....	26
<b>3</b>	<b>Wissenschaftliche Erkenntnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	Wesentliche neue Ergebnisse .....	27
3.2	Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext .....	27
3.3	Zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen.....	30
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>32</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>38</b>
	<b>Anteilerklärung.....</b>	<b>39</b>
	<b>Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>) .....</b>	<b>40</b>
	<b>Druckexemplar der erfolgten Publikation .....</b>	<b>44</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>53</b>
	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>55</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>56</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<sup>11</sup> C-MET	<sup>11</sup> C-Methionin
<sup>18</sup> F-FET	<sup>18</sup> F-Fluorethyltyrosin
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ATRX	α-Thalassemia/Mental Retardation Syndrome Xlinked
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
CDKN2A/B	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A/B
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBRT	External Beam Radiotherapy
EEG	Elektroenzephalographie
FDG	<sup>18</sup> F-Fluorodesoxyglukose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GTV	Gross Tumor Volume
IDH	Isozitatdehydrogenase
IGRT	Image guided Radiotherapy
IMRT	Intensity modulated Radiotherapy
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status Scale, Karnofsky-Index
MGMT	O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning Target Volume
TMZ	Temozolomid
TTFIELDS	Tumor Treating Fields
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abstract**

**Hintergrund:** Die Prognose des anaplastischen Astrozytoms ist trotz intensiver, multimodaler Therapie infaust. Das Gesamtüberleben Betroffener divergiert stark und die frühzeitige Unterscheidung zwischen Patienten mit besonders schlechter Prognose und jenen mit besseren Therapiechancen ist herausfordernd. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die Identifizierung von Parametern, die signifikant mit dem Gesamtüberleben von Patienten mit anaplastischem Astrozytom assoziiert sind. Ziel dieser Arbeit war die Konstruktion eines klinischen Modell-Scores, der die Abgrenzung prognostischer Gruppen von Patienten mit anaplastischem Astrozytom zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung ermöglicht.

**Methoden:** Patientendaten wurden unizentrisch und zehn Jahre retrospektiv erhoben. Insgesamt konnten 108 Patienten identifiziert werden, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Januar 2020 an der Charité Universitätsmedizin Berlin primär mit einem anaplastischen Astrozytom diagnostiziert und therapiert wurden. Weiteres zentrales Einschlusskriterium war der erfolgte Ausschluss einer 1p/19q-Kodeletion. Es folgte die Untersuchung sechs verschiedener Parameter auf Ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben. Variablen, die sowohl in der univariaten, als auch in der multivariablen Analyse eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben zeigten, wurden in dem Score berücksichtigt. Die Konstruktion des klinischen Prognosescores erfolgte anhand der 36-Monats-Überlebensrate.

**Ergebnisse:** Alter, Karnofsky-Index, Isozitatdehydrogenase-Status und Resektionsgrad zeigten sowohl in der univariaten, als auch in der sich anschließenden multivariablen Analyse eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben. Der mittels dieser vier Variablen konstruierte Score ergab Gesamtwerte zwischen 20 und 33 Punkten. Anhand dieser ließen sich für die Studienkohorte drei prognostische Gruppen abgrenzen: A (20-25), B (26-29) und C (30-33 Punkte). Die 36-Monats-Überlebensrate lag in Gruppe A bei 23%, in Gruppe B bei 71% und bei 100% in Gruppe C. Das 5-Jahres-Überleben divergierte ebenfalls signifikant und lag bei 8% bzw. 61% und 88%.

**Schlussfolgerung:** Das vorgestellte Modell eines klinischen Prognosescores für Patienten mit anaplastischem Astrozytom erlaubt die Zuordnung zu prognostischen Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Angesichts der ausstehenden Überarbeitung der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems sowie neuer molekularpathologischer Erkenntnisse und der Ergebnisse der CATNON-Studie werden eine Weiterentwicklung und Adaption des Scores nötig sein. Die Validierung durch eine unabhängige Kohorte ist Voraussetzung für eine klinische Anwendung.

## **Abstract**

**Background:** Prognosis of patients diagnosed with anaplastic astrocytoma is poor, even when treated with intensive multimodal therapy. Overall survival time varies greatly within patients with anaplastic astrocytoma. Early differentiation between those with especially poor prognosis and those with better prospects would be helpful in choice of treatment regimen and patient consultation. This study aims to identify parameters significantly associated with overall survival and constructs a model of a prognostic score, suitable to identify different prognostic groups in patients with anaplastic astrocytoma.

**Methods:** All patient data was collected retrospectively. We identified 108 patients who had been diagnosed with anaplastic astrocytoma and received primary treatment at Charité Universitätsmedizin Berlin from January 2010 to January 2020. Tested absence of 1p/19q-codeletion was required for inclusion in the study. We evaluated a total of six parameters for their association with overall survival. Those variables that proved to have significant impact on overall survival in both, univariate and multivariate analysis, were then included in the scoring system. The final score was based on the 36-month survival rate.

**Results:** Age, Karnofsky Performance Status, isocitrate dehydrogenase status, and extent of resection all demonstrated significant association with overall survival in both, univariate and multivariate analysis. The prognostic score was constructed factoring in the 36-month survival rate and ranged between 20 and 33 points. We designated three prognostic groups: A (20-25), B (26-29) and C (30-33 points), which showed significant differences in overall survival. 36-month survival rate for group A was 23%, 71% for group B and 100% for group C, overall survival rate at five years was 8%, 61% and 88%, respectively.

**Conclusions:** This anaplastic astrocytoma-specific model score allows the differentiation of prognostic groups at the time of initial diagnosis. Validation by an independent cohort is needed. Future adaptation will be necessary, especially given the expected update of the WHO classification of brain tumors, the practice changing results of the CATNON trial and our growing knowledge of molecular parameters.

# **1 Das anaplastische Astrozytom**

## **1.1 Einleitung**

Bösartige Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) sind aufgrund ihres Auftretens in jedem Lebensalter, der zumeist intensiven und belastenden Therapie sowie der hohen Morbidität und Mortalität besonders gefürchtete Krebserkrankungen. Als primäre Hirntumoren werden Neoplasien bezeichnet, die direkt von den Zellen des Gehirns oder der Hirnhäute ausgehen. Der Begriff Gliom beschreibt hierbei eine Gruppe primärer Hirntumoren, die auf das Stützgewebe des ZNS zurückzuführen sind. Sie machen mit 85% die Mehrheit bösartiger primärer Hirntumoren bei Erwachsenen aus.<sup>1</sup> Anhand einer Klassifikation der WHO (World Health Organization) werden Gliome entsprechend ihrer histopathologischen und molekulargenetischen Charakteristika in die Prognosegruppen WHO-Grad I bis IV eingeteilt. Diese Klassifikation beschreibt inhomogene Gruppen von spezifischeren Diagnosen, die sich in Hinblick auf ihren genauen zellulären Ursprung, genetische Eigenschaften und in ihrem biologischen Verhalten stark unterscheiden. Molekularpathologische Merkmale von Gliomen spielen heute eine entscheidende Rolle in der Therapieplanung und Prognoseeinschätzung. Da dieses wachsende Verständnis eine Entwicklung des letzten Jahrzehnts ist, besteht in der Literatur häufig keine dem heutigen Kenntnisstand entsprechende Abgrenzung zwischen molekularpathologisch eindeutig zu unterscheidenden Diagnosen. Die vorliegende Studie befasst sich mit prognostischen Faktoren des anaplastischen Astrozytoms und leistet damit einen Beitrag zur notwendigen diagnosespezifischen Forschung.

## **1.2 Epidemiologie**

Die Veröffentlichungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut fasst routinemäßig die Daten zu bösartigen Tumoren des Gehirns (ICD-10: C71) mit denen zu bösartigen Neubildungen der Hirnhäute (ICD-10: C70) sowie des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des ZNS (ICD-10: C72) zusammen. Im Jahr 2016 machten Neoplasien im Bereich des ZNS mit insgesamt 7 430 Menschen (3 460 Frauen und 3 970 Männer) lediglich 1,5% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus. 68% aller bösartigen Tumoren des Gehirns (ICD-10: C71) waren Glioblastome (WHO Grad IV), 10% anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III) und etwa 8% diffuse Astrozytome (WHO Grad II). Für alle Gliome galt, dass Männer häufiger an ihnen erkrankten als Frauen.<sup>1</sup> Im Durchschnitt lag das 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 7,5% für Glioblastome, 35,5% für anaplastische Astrozytome und etwa 57% für diffuse Astrozytome.<sup>2</sup> Für diese Zahlen gilt, dass die Prognose entscheidend von Faktoren wie dem Patientenalter und dem spezifischen molekularen Profil des Tumors bestimmt wird und innerhalb

der hier zusammengefassten Gruppen stark divergieren kann.<sup>3</sup> Insgesamt sind die deutschen Zahlen vergleichbar mit denen, die das US-amerikanische zentrale Register für Hirntumoren (Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS) für den Erhebungszeitraum von 2012 bis 2016 angibt.<sup>1</sup> Sowohl bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten, als auch bei den Sterberaten sind in den vergangenen Jahren keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten.<sup>1,2</sup>

### **1.3 Risikofaktoren und Früherkennung**

Abgesehen von steigendem Lebensalter sind Risikofaktoren für die Entstehung bösartiger Hirntumoren weitgehend unklar. Klassische kanzerogene Noxen wie Alkohol oder Rauchen sind nach aktuellem Kenntnisstand keine Risikofaktoren. Der Einfluss von Mobiltelefonnutzung auf die Genese von Gliomen ist vielfach untersucht worden, ein eindeutiger Zusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden.<sup>4</sup> Seltene genetische Erkrankungen gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung bösartiger Hirntumoren einher. Hierzu zählen unter anderem Neurofibromatose Typ 1 und 2, das Lynch- und Li-Fraumeni-Syndrom, sowie das Turcot-Syndrom. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Gliomen weisen ein leicht erhöhtes Risiko auf, ebenfalls einen Hirntumor zu entwickeln. Dies gilt insbesondere, wenn der Indexpatient jung erkrankt. Die genetischen Hintergründe nicht-syndromaler familiärer Häufung von Gliomen ist Gegenstand aktueller Forschung. Es ist erwiesen, dass eine therapeutische Bestrahlung des Kopfes mit einem geringfügig erhöhten Risiko einhergeht, nach einer langen Latenzzeit einen Hirntumor zu entwickeln. Das Risiko für die Entwicklung eines bösartigen Hirntumors ist hierbei höher für Patienten, die im Kindesalter bestrahlt worden sind.<sup>5</sup> Eine Exposition des Gehirns mit hohen Dosen ionisierender Strahlung ist somit der einzige anerkannte exogene Risikofaktor für die Entwicklung eines bösartigen Hirntumors.<sup>6</sup> Es gibt keine anerkannten Maßnahmen zur Früherkennung oder Vorbeugung von Gliomen in der Allgemeinbevölkerung.

### **1.4 Symptome**

Die klinische Präsentation von Gliomen ist äußerst variabel und abhängig von der genauen Lokalisation der Raumforderung und der Funktion des betroffenen Hirnareals. Das Symptomspektrum reicht von subtilen, oft erst nachträglich zu rekonstruierenden Beschwerden, wie allgemeiner Leistungsminderung, bis hin zu einem akuten Krankheitsbild im Rahmen einer Hirndruckerhöhung. Typische Beschwerden sind neu auftretende fokale oder generalisierte Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und allgemeine Zeichen erhöhten Hirndrucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Vigilanzminderung.<sup>7</sup>

## 1.5 Diagnostik

### 1.5.1 Bildgebung

Nur bei seltenen hereditären Syndromen mit Prädisposition zur Entwicklung von Gliomen erfolgt ein Screening mit bildgebenden Verfahren. In der Regel führen subakut oder akut auftretende Symptome zur Durchführung einer Bildgebung. Bei Verdacht auf ein diffuses Gliom ist die Methode der ersten Wahl die Magnetresonanztomographie (MRT). Voraussetzung für eine ausreichende Beurteilbarkeit in der MRT sind eine Schichtdicke von  $\leq 5$  mm sowie die Untersuchung mehrerer Schichtebenen, um die Einschätzung der genauen anatomischen Lage und Ausdehnung einer Raumforderung zu ermöglichen. Für die Befundung werden eine T1-gewichtete Aufnahme, nativ und mit Kontrastmittel, sowie eine T2- und FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)-Sequenz benötigt. Anaplastische Astrozytome erscheinen in der T1-Sequenz hypointens und in der T2-Sequenz als hyperintense raumfordernde Prozesse, häufig mit Dichte- bzw. Signalverstärkung nach Kontrastmittelaufgabe. Eine Kontrastmittelaufnahme ist ein Hinweis auf eine lokale Erhöhung der Permeabilität der Bluthirnschranke. Die Ausprägung der Kontrastmittelanreicherung variiert und kann auch für Tumoren der identischen WHO-Gradierung unterschiedlich ausfallen. Anders als bei WHO-Grad II-Tumoren, findet sich bei Gliomen WHO-Grad III und IV oft ein perifokales, vom soliden Tumor abgrenzbares Ödem.<sup>7</sup> Häufig beobachtetes Charakteristikum eines Glioblastoms in der MRT-Untersuchung ist ein girlandenförmiges Kontrastmittelenhancement. Ein darüberhinausgehendes Staging, wie es in der Diagnostik anderer bösartiger Tumorerkrankungen erfolgt, ist bei Gliomen nicht üblich.

Die MRT ist entscheidend für die primäre Diagnostik, aber bei auch für die Beurteilung der Erkrankung im Verlauf. Zur rechtzeitigen Detektion einer Krankheitsprogression erfolgen regelmäßige MRT-Kontrollen. Ein diagnostisches Problem stellt die Pseudoprogession, eine scheinbare Größenzunahme des Tumors bei Vergrößerung des in der Bildgebung kontrastmittelaufnehmenden Areals, dar. Diese Schwierigkeit zeigt sich insbesondere bei der ersten Kontrolluntersuchung nach erfolgter Radiatio.<sup>8</sup> Die fälschliche Deutung dieser Veränderung als Tumorprogression birgt die Gefahr, dass potentiell wirksame Therapien abgebrochen oder zu früh beendet werden. Leitliniengemäß sollte ein mutmaßliches Tumorwachstum in den ersten 12 Wochen nach einer Radio(chemo)therapie eine kurzfristige Verlaufs-MRT, aber keine Progressionsdiagnose zur Folge haben.<sup>7</sup>

Die Bedeutung der Positronenemissionstomographie (PET) in der Gliomdiagnostik ist Gegenstand aktueller Diskussion und findet im Einzelfall z.B. zur Optimierung der OP-Planung oder

Absicherung bei Verdacht auf Tumorprogress Anwendung. Etabliert ist die Anwendung des Tracers <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose (FDG). Die Anreicherung korreliert hier mit dem Glukosemetabolismus von Zellen und erlaubt somit die Abgrenzung metabolisch hochaktiver zeldichter Gewebe. Zuletzt haben jedoch vor allem Aminosäure-Tracer an Bedeutung gewonnen: Während der physiologische Glukosemetabolismus der grauen Hirnsubstanz hoch ist, besteht nur ein geringer Aminosäuremetabolismus. Aminosäure-Tracer wie <sup>11</sup>C-Methionin (<sup>11</sup>C-MET) oder <sup>18</sup>F-Fluorethyltyrosin (<sup>18</sup>F-FET) erlauben eine genauere Abgrenzung mit stärkerem Kontrast zum gesunden Gewebe.<sup>9</sup> Die so gewonnenen Informationen zu Tumoraktivität und Metabolismus können auch prognostische Relevanz haben.<sup>10</sup>

### **1.5.2 Histopathologische Sicherung**

Die histopathologische Sicherung der Diagnose ist obligat und Voraussetzung zur Erstellung eines tumorspezifischen neuroonkologischen Therapiekonzeptes. Die Operation stellt hierbei zumeist sowohl eine diagnostische, als auch therapeutische Maßnahme dar. Sollte eine offene Operation nicht möglich sein, gibt es die Alternative der stereotaktischen Biopsie. Ein abwartendes oder palliatives Vorgehen, mit Verzicht auf eine histologische Diagnosesicherung, sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, z.B. wenn die Risiken einer Probeentnahme für den Patienten größer sind, als die zu erwartenden Vorteile durch ein spezifisches Behandlungskonzept.

### **1.5.3 Weiterführende Diagnostik**

Die Durchführung einer Elektroenzephalographie (EEG) ist Teil der primären Diagnostik bei Verdacht auf eine Epilepsie und zur Kontrolle einer antiepileptischen Therapie. Liquoruntersuchungen können im Rahmen differenzialdiagnostischer Überlegungen, wie z.B. bei Verdacht auf ein akut entzündliches Geschehen, erfolgen. Bei akuter Hirndrucksymptomatik sind Lumbalpunktionen jedoch kontraindiziert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte der Allgemeinzustand des Patienten anhand des Karnofsky-Index (KPS, *Karnofsky Performance Status Scale*) dokumentiert werden. Ein neuropsychologisches Assessment mit Testung kognitiver Funktionsbereiche erlaubt die frühzeitige Detektion von Defiziten sowie eine Verlaufsbeurteilung.

## **1.6 Histopathologie und Klassifikation**

### **1.6.1 Grundlagen der Histopathologie diffuser Gliome**

Histologisch werden Tumoren des ZNS anhand ihrer mikroskopischen Ähnlichkeit zu Zelltypen des Ursprungsgewebes und dem Grad ihrer Entdifferenzierung klassifiziert. Dabei werden Zell-

und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte und Mitoseraten, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie das Vorhandensein von Tumorgewebsnekrosen als Zeichen der Anaplasie beurteilt. Bei Gliomen handelt es sich um neuroepitheliale, hirneigene Tumoren. In früheren Versionen der WHO-Klassifikation wurden Gliome ausschließlich anhand ihres histologischen Phänotyps in Abhängigkeit von ihrem zu erwartenden klinischen Verhalten in vier Grade mit zunehmend schlechterer Prognose eingeteilt.

Im Rahmen der molekularen Subgruppenanalyse der NOA-04-Studie wurden 2009 drei molekulare Marker identifiziert, die therapieunabhängig mit einer besseren Prognose mit längerem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben einhergehen: Mutationen im Isozitatdehydrogenase (IDH) -1 bzw. -2-Gen, die 1p/19q-Kodeletion sowie die O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Methylierung.<sup>11</sup> Zusammen mit jungem Patientenalter, hohem initialen KPS und dem histologischen Nachweis einer oligodendroglialen Komponente, sind sie die wichtigsten günstigen Prognosefaktoren.<sup>7</sup> Anhand dieser molekularen Marker ließen sich insbesondere für die bisherigen WHO-Grade II und III Subgruppen identifizieren, die sich in Therapieansprechen und Prognose deutlich voneinander unterscheiden.<sup>3</sup> Der klinisch-prognostische Stellenwert des molekularpathologischen Profils hatte sich als so groß erwiesen, dass es mit der Aktualisierung im Jahr 2016 erstmalig Berücksichtigung in der WHO-Klassifikation fand.<sup>12</sup>

### **1.6.2 IDH-Mutation**

In der Pathogenese maligner Gliome kommt Mutationen im Bereich der Gene, die für die NADP<sup>+</sup>-abhängige IDH codieren, eine besondere Rolle zu. Mutationen im Bereich des IDH-Gens führen über einen Mangel an  $\alpha$ -Ketoglutarat bzw. die Fehlproduktion des Onkometaboliten Hydroxyglutarat zu umfassenden Veränderungen in der Methylierung der Histone und der Desoxyribonukleinsäure (DNA, desoxyribonuclein acid). In der Gliomgenese scheint die IDH-Mutation früh und zeitlich z.B. vor einer 1p/19q-Kodeletion und ATRX-Mutation ( $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome Xlinked-Gen, siehe auch 1.6.6) aufzutreten. Die Punktmutation von IDH stellt somit ein Schlüsselereignis der Karzinogenese dar. Die Bestimmung ist nicht nur per Gensequenzierung mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) sondern auch immunhistochemisch möglich, wodurch der IDH-Status zugänglicher ist, als andere molekulare Marker.<sup>13</sup>

Punktmutationen im Bereich des IDH1-Gens oder, deutlich seltener, im IDH2-Gen, treten bei einem Großteil der niedriggradigen und sekundären hochgradigen Gliome auf und sind ein Charakteristikum von diffusen und anaplastische Astrozytomen.<sup>13,14</sup> Glioblastome, die eine IDH-Mutation aufweisen, sind sekundär entstanden und aus Astrozytomen WHO-Grad II bzw. WHO-Grad III hervorgegangen. Sie machen jedoch weniger als 10% aller Glioblastome aus. Für jede IDH-Mutation gilt, dass sie sich häufiger bei Tumoren oligodendroglialer Histologie nachweisen lassen.<sup>14</sup> Patienten mit IDH-Mutation sind WHO-Grad-unabhängig jünger.<sup>14</sup> Der IDH-Status ändert sich im Rahmen der fortschreitenden Tumorevolution nicht und scheint für alle Zellen eines Tumors homogen zu sein. IDH-mutierte Gliome haben eine signifikant bessere Prognose als IDH-Wildtyp Tumoren. Insbesondere in Kombination mit Patientenalter, Resektionsgrad und MGMT-Promoter-Methylierungsstatus erwies sich der IDH-Status als potenter Prognosefaktor.<sup>7,11</sup>

### **1.6.3 1p/19q-Kodeletion**

Im Rahmen einer unbalancierten Translokation kommt es zum Verlust von genetischem Material des kurzen Arms (p) des Chromosoms 1 und des langen Arms (q) von Chromosom 19. Diese 1p/19q-Kodeletion (1p/19q loss of heterozygosity) ist typischerweise assoziiert mit Mutationen in IDH und charakteristisch für Gliome oligodendroglialen Ursprungs.<sup>15</sup> Das Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion bei anaplastischen Oligodendrogliomen und anaplastischen Oligoastrozytomen ist ein starker Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen und längeres Überleben.<sup>11,16-18</sup> Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede zwischen 1p/19q-kodeletierten Tumoren und Gliomen ohne entsprechende Translokation, wurden im Rahmen der CATNON-Studie ausschließlich Tumoren ohne 1p/19q-Kodeletion eingeschlossen. Auch in der hier präsentierten Studie ist der durch Testung sicher erfolgte Ausschluss einer 1p/19q-Kodeletion ein entscheidendes Einschlusskriterium.<sup>19</sup>

### **1.6.4 MGMT-Promoter-Methylierung**

MGMT ist ein DNA-Reparaturenzym. Seine Funktion spielt eine wichtige Rolle für die Resistenz von Tumoren gegen alkylierende Chemotherapeutika. Alkylierende Substanzen wie beispielsweise Temozolomid (TMZ) entfalten ihre zytotoxische Wirkung durch die Methylierung von Basen der Zell-DNA. MGMT repariert diese Schäden und kann die Tumorzelle so vor dem Zelltod bewahren. Liegt eine Methylierung des MGMT-Promoters vor, wird die Transkription inhibiert, folglich die Reparaturfunktion gestört und die Tumorzelle vulnerabel für die Wirkung von Alkylanzien. Der MGMT-Promoter-Status eines Tumors prognostiziert folglich das

Ansprechen auf eine Behandlung mit alkylierenden Chemotherapeutika. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit MGMT-methylierten Tumoren besonders von einer Behandlung mit TMZ profitieren.<sup>11,20</sup> Es ist jedoch nicht abschließend zu sagen, ob dieser vorteilhafte Krankheitsverlauf direkt mit der größeren Sensitivität gegenüber alkylierenden Agenzien zusammenhängt, oder die MGMT-Methylierung Teil eines breiten, insgesamt vorteilhaften molekularpathologischen Tumorprofils ist. Für letztere Einschätzung spricht, dass einzelne Studien zeigen konnten, dass methylierte Tumoren auch bei alleiniger Radiotherapie ein besseres Ansprechen zeigten, als nicht-methylierte Gliome.<sup>11</sup>

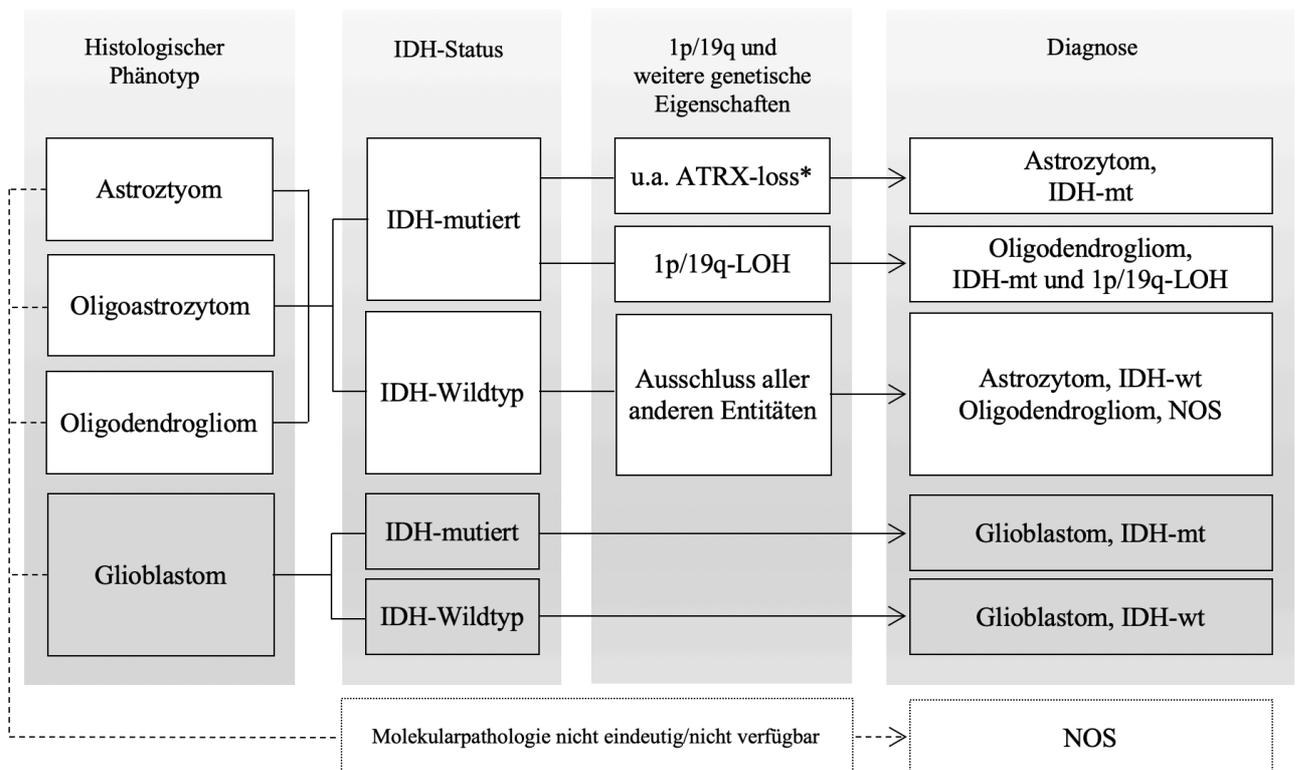
Eine Methylierung des MGMT-Promoters ist mit etwa 80% der Fälle eine häufige Mutation niedriggradiger Gliome. Im Vergleich weisen ca. 40% der Glioblastome eine entsprechende Methylierung auf. Die Häufigkeit einer MGMT-Promoter-Methylierung nimmt mit zunehmender Malignität des Glioms ab.<sup>15</sup> Der Methylierungsstatus des MGMT-Promoters ist im Erkrankungsverlauf potentiell veränderlich. Es ist belegt, dass eine Chemotherapie zur vermehrten MGMT-Expression in Gliomen führen kann.<sup>21</sup> Möglicherweise geschieht dies auf Grundlage einer Geninduktion oder Selektion im Rahmen der chemotherapeutischen Behandlung. Selektives Überleben von Gliomzellen mit hoher MGMT-Expression könnte zum veränderten MGMT-Status eines Rezidivtumors führen.<sup>21</sup> Die beschriebene physiologische Funktion von MGMT macht es zu einem interessanten pharmakologischem Target chemotherapieresistenter Tumoren. Die Bestimmung des MGMT-Status erfolgt in der Regel mittels methylierungsspezifischer PCR.

#### **1.6.5 CDKN2A/B-Mutation**

Der CDKN2A/B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A bzw. B)-Status ist ein neuer und potenter prognostischer Marker für das Gesamtüberleben IDH-mutierter astrozytischer Gliome. Eine homozygote Deletion des CDKN2A/B-Gens ist u.a. assoziiert mit einer höheren Tumorpheriferation und geht insgesamt mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher.<sup>22</sup> Die Evaluation dieses neuen Parameters war im Rahmen der 10 Jahre-retrospektiv erfolgten Auswertung dieser Arbeit noch nicht möglich. Zukünftige Weiterentwicklungen des vorgestellten Prognosescores für anaplastische Astrozytome sollten jedoch den CDKN2A/B-Status als prognostischen Faktor erwägen.

### 1.6.6 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren

Die Aktualisierung der WHO-Klassifikation von 2016 weicht entscheidend von früheren Versionen ab, indem sie den histologischen Phänotyp und den Genotyp integriert. Die zuvor beschriebenen molekularen Veränderungen treten nicht zufällig in willkürlichen Konstellationen auf, sondern ermöglichen die Einteilung in drei große molekulare Gruppen. Die Einteilung basiert im Wesentlichen auf dem IDH- und 1p/19q-Status. So werden diffuse Astrozytome und anaplastische Astrozytome in drei Kategorien eingeteilt: IDH-mutiert, IDH-Wildtyp und NOS (not otherwise specified). Die Bestimmung weiterer Marker, wie z.B. Mutationen im ATRX-Gen, die assoziiert sind mit einer astrozytären Histologie, können eine diagnostische Hilfestellung darstellen, sind aber nicht zwingend notwendig. Abbildung 1 veranschaulicht die beschriebenen Zusammenhänge.



**Abbildung 1 – Einteilung diffuser Gliome nach WHO Klassifikation 2016.**

Darstellung in Anlehnung an Louis et al.<sup>12</sup> ATRX:  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome Xlinked-Gen, 1p/19q-LOH: 1p/19q loss of heterozygosity, IDH-mutiert: IDH-mt, IDH-Wildtyp: IDH-wt, NOS: not otherwise specified. \*nicht zwingend notwendig

Die Beurteilung histologischer und molekulargenetischer Eigenschaften kann zu diskordanten Ergebnissen führen. Im Fall divergierender histologischer Einschätzung und molekularpathologischer Untersuchung sollte dem Genotyp mehr Gewicht zukommen.<sup>12</sup> Ein

Fortschritt im Vergleich zur früheren WHO-Klassifikation ist, dass die diagnostisch schwierige Gruppe der Mischgliome (Oligoastrozytome) entfällt. Die Mehrheit der Tumoren kann durch molekulare Testung entweder eindeutig der Gruppe der oligodendroglialen Gliome mit IDH-Mutation und 1p/19q-Kodelektion oder den astrozytären Tumoren mit oder IDH-Mutation zugeteilt werden. Die seltenen Tumoren ohne eindeutiges molekulares Profil werden laut der Klassifikation der Kategorie NOS zugeordnet. Zwischen den so gebildeten Gruppen bestehen relevante Unterschiede in Hinblick auf Erkrankungsalter und das mediane Überleben (Tabelle 1).

**Tabelle 1 – WHO-Klassifikation, mediane Überlebenszeit und histologische Merkmale maligner Gliome**

WHO	Diagnose	Medianes Überleben <sup>3,23,24</sup>	Histologischer Phänotyp
II	Diffuses Astrozytom, IDH-mt	10 bzw. 10,9 Jahre	zytologische Atypien
	Diffuses Astrozytom, IDH-wt	5 Jahre	
	Oligodendrogliom, IDH-mt, 1p/19q-LOH	>10-15 Jahre	
III	Anaplastisches Astrozytom, IDH-mt	6-8 bzw. 9,3 Jahre	+ Zellularität erhöht
	Anaplastisches Astrozytom, IDH-wt	1-4 Jahre	+ Kernatypien
	Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-wt, 1p/19q-LOH	>10 Jahre	+ mitotische Aktivität
			+ frühe vaskuläre Veränderungen
IV	Glioblastom, IDH-wt	10-15 Monate	+ mikrovaskuläre
	Glioblastom, IDH-mt	2-2,5 Jahre	Gefäßproliferation
	MGMT methyliert	23 Monate	+ / oder Nekrosezonen
	MGMT nicht methyliert	14 Monate	

Medianes Überleben gemäß Reuss et al., Stupp et al. und Berghoff et al. Für eine bessere Übersicht wurde auf die Angabe der Kategorie NOS verzichtet. IDH-mt = IDH-mutiert, IDH-wt = IDH-Wildtyp, 1p/19q-LOH: 1p/19q loss of heterozygosity.

Eine Schwäche der WHO-Klassifikation von 2016 ist jedoch, dass zwischen IDH-mutierten diffusen Astrozytomen (WHO-Grad II) und IDH-mutierten anaplastischen Astrozytomen (WHO-Grad III) kein trennscharfer Prognoseunterschied besteht.<sup>3,25</sup> Dass eine Einteilung in Abhängigkeit von verschiedenen Genmutationen diese Unterschiede abbildet, spricht für eine für jede Tumorgruppe spezifische Pathogenese und verdeutlicht die Notwendigkeit diagnosespezifischer Forschung, wie sie in der vorliegenden Studie erfolgt ist.<sup>26</sup>

## **1.7 Therapie**

### **1.7.1 Operation**

Da die meisten Gliome primär unifokal wachsen, kommt der lokalen Tumorkontrolle eine besondere Bedeutung zu. Primär ist für jedes Gliom, WHO-Grad unabhängig, die operative Resektion oder zumindest eine Biopsie anzustreben. Alle Patienten der Studienkohorte wurden primär operiert.<sup>19</sup> Ziel der Intervention sind eine Reduktion der Tumormasse sowie die Entlastung des Hirndrucks, im Idealfall mit dem therapeutischen Effekt der Wiederherstellung einer zuvor eingeschränkten neurologischen Funktion. Gleichzeitig birgt die operative Tumorentfernung das Risiko, weitere Funktionsareale zu verletzen. Das individuelle Risiko hierfür ist abhängig von der genauen Tumorlokalisation. Im Interesse des Funktionserhalts erfolgt der Einsatz mikrochirurgischer Operationstechniken und ein intraoperatives Monitoring der Hirnfunktion. Zur intraoperativen Tumorlokalisation werden Hilfsmittel wie die MRT oder eine fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) genutzt. Bei Gliomen, die nicht kurativ resezierbar sind, hat die Erhaltung der Lebensqualität durch Vermeidung neuer neurologischer Defizite höhere Priorität, als die Radikalität der Operation. Das Ausmaß der Resektion ist jedoch ein prognosebestimmender Faktor, sowohl in der primären Therapie, als auch in der Rezidivsituation.<sup>27,28</sup> Limitierend für jeden operativen therapeutischen Ansatz ist das diffus infiltrierende Wachstum von Gliomen. Die Tumorzellinfiltration geht über den makroskopisch abgrenzbaren Tumor hinaus, so dass eine vollständige Resektion des erkennbaren Tumors erfolgen kann, eine tatsächliche Entfernung aller Tumorzellen jedoch nicht möglich ist. Aus diesem Grund sind kurative Behandlungsansätze höhergradiger Gliome immer multimodal.

### **1.7.2 Strahlentherapie**

Die zweite wichtige Säule der Therapie von Gliomen stellt die Strahlentherapie da. Sie verlängert, insbesondere bei geringem Resttumor, die Überlebenszeit der Patienten bei guter Lebensqualität.<sup>29</sup> Eine externe Strahlentherapie (EBRT, external beam radiotherapy) erfolgt heutzutage als dreidimensionale konformale Strahlentherapie; die Bestrahlung erfolgt also aus vielen verschiedenen Winkeln, wodurch die Dosisbelastung des umliegenden gesunden Gewebes massiv reduziert wird. Die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT, image guided radiotherapy) führt dank einer exakten Lagerungskontrolle des Patienten vor jeder Sitzung zu einer noch präziseren Dosisapplikation. Darüber hinaus ermöglicht die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT, intensity modulated radiotherapy), die Strahlendosis innerhalb der einzelnen Bestrahlungsfelder zu verändern und für jedes Feld individuell zu optimieren. Die Weiterentwicklung dieser Technik

im Sinne einer Rotationsbestrahlung (VMAT, volumetric modulated arc therapy oder rapid arc) erlaubt darüber hinaus einen unterbrechungsfreien Richtungswechsel während der Bestrahlung. Die beschriebenen Techniken ermöglichen eine hochpräzise Bestrahlung des Tumors bei gleichzeitiger optimaler Schonung angrenzender Risikostrukturen und des Normalgewebes. Moderne strahlentherapeutische Methoden ermöglichen so die nebenwirkungsarme Applikation hoher Bestrahlungsdosen. Bei der Bestrahlungsplanung im Bereich des Kopfes gilt es, die Strahlenbelastung diverser Risikostrukturen zu berücksichtigen. Ganzhirnbestrahlungen, wie sie beispielsweise bei multiplen zerebralen Metastasen durchgeführt werden, erlauben bei Gliomen keine bessere Tumorkontrolle als eine konformale Radiatio der erweiterten Tumorregion mit der dann möglichen lokalen Applikation höherer Strahlendosen.<sup>29</sup>

Die Bestrahlungsplanung mit Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik. Voraussetzung ist die Durchführung einer Planungs-Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel und 1-2 mm Schichtdicke. Im Falle von anaplastischen Astrozytomen wird standardmäßig der kontrastmittelaufnehmende Tumor oder Resttumor in der T1-Sequenz bzw. die Resektionshöhle als Gross Tumor Volume (GTV) definiert. Das Clinical Target Volume (CTV), der Bereich, in dem angrenzend an den makroskopischen Tumor proliferierende Tumorzellen vermutet werden, ist mit etwa 2 cm isometrisch um das GTV definiert. Hierbei erfolgt eine Anpassung an anatomische Strukturen wie die Ventrikel. Das Planning Target Volume (PTV), der Sicherheitssaum, der darüber hinaus berücksichtigt wird, um geringfügige Verschiebungen des klinischen Zielvolumens und in der Lagerung des Patienten auszugleichen, beträgt je nach Bestrahlungsgerät wenige Millimeter. Die Ödemzone in der T2-Gewichtung der MRT wird nicht berücksichtigt.

Die Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richtet sich nach der WHO-Klassifizierung und Histologie des Tumors sowie nach allgemeinen Prognosefaktoren wie dem Alter, KPS und Radikalität der Operation. Abhängig von diesen Faktoren kommen unterschiedliche strahlentherapeutische Konzepte zum Einsatz. Standard der Strahlentherapie ist eine normofraktionierte Radiatio mit einmal täglicher Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 bzw. 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 bzw. 60 Gy. Für Patienten höheren Alters oder in reduziertem Allgemeinzustand kann eine Anpassung der Gesamtdosis und/oder der Fraktionierung erfolgen und die strahlentherapeutische Behandlung so auf die individuelle Situation abgestimmt werden. Eine Verkürzung der Bestrahlungszeit durch Applikation höherer Einzeldosen, wie sie im palliativen Setting oft gewünscht ist, erfordert jedoch eine Reduktion der

Gesamtdosis (z.B. 10 Einzelfractionen à 3,4 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 34 Gy analog Malmström et al.<sup>30</sup>).

### **1.7.3 Konkomitante Chemotherapie mit Temozolomid**

Konkomitant erfolgt die Durchführung einer Chemotherapie mit TMZ in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag über die gesamte Dauer der Strahlentherapie. Die Einnahme erfolgt täglich morgens, also auch an den bestrahlungsfreien Wochenendtagen. Eine gleichzeitige *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe in Form einer dreimal wöchentlich erfolgenden Gabe von Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim, i.d.R. 800 bzw. 160 mg) sollte erfolgen. Aufgrund seines emetogenen Potenzials wird 30 Minuten vor Einnahme von TMZ eine Prämedikation mit einem 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten wie Ondansetron 8 mg empfohlen. Die gesamte beschriebene Medikation erfolgt peroral. Einmal pro Woche sollte ein großes Blutbild angefertigt werden. Bei einer Thrombozytenzahl von < 100 000/μl und einer absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten von < 1 500/ μl sollte die Einnahme von TMZ pausiert werden. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie ist in der Regel nicht indiziert. Wenn die Patienten dieser Studie primär eine konkomitante Chemotherapie erhielten, erfolgte sie nach dem hier beschriebenen Standard.

### **1.7.4 Adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid**

Die adjuvante Chemotherapie erfolgt in Zyklen à 4 Wochen bzw. 28 Tagen, wobei an den Zyklustagen 1 bis 5 die Einnahme von TMZ erfolgt. In der Regel wird der erste Zyklus der adjuvanten Therapie etwa vier Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie mit einer initialen täglichen Dosis von 150 mg/m<sup>2</sup> KOF begonnen. Bei guter Verträglichkeit und in Abwesenheit einer relevanten Hämatotoxizität wird ab dem zweiten Zyklus eine Dosissteigerung auf 200 mg/m<sup>2</sup> KOF angestrebt. Empfehlungen zur Dauer der Chemotherapie variieren: Analog zu der Studie, die TMZ als Therapiestandard etablierte, werden 6 Zyklen verabreicht.<sup>31</sup> Analog zur CATNON-Studie sollten 12 Zyklen angestrebt werden.<sup>32</sup> Eine antiemetische Begleitmedikation, z.B. mit Ondansetron, wird an den Einnahmetagen empfohlen. Eine Fortführung der *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe ist nicht zwangsläufig nötig und sollte in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren einer Immunsuppression, wie einer dauerhaften Glukokortikoideinnahme, individuell evaluiert werden. Die engmaschige Kontrolle des Blutbilds mit besonderem Augenmerk auf die Thrombozyten- und Neutrophilenzahl ist obligat. Bei zu starkem Abfall dieser Parameter ist nach Besserung der Werte bei Wiederaufnahme der Therapie eine Dosisreduktion zu diskutieren. Neben

dem Risiko einer Myelosuppression mit Panzytopenie und konsekutiver Immunsuppression kann es unter TMZ auch zu einer Hepatotoxizität kommen. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Fatigue und gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Gewichtsverlust. Eine Behandlung mit TMZ in der Schwangerschaft ist ausgeschlossen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sichere Maßnahmen zur Verhütung ergreifen.

### 1.7.5 CCNU

Die Verbesserung der Chemotherapie maligner Gliome über die etablierte Monotherapie mit TMZ hinaus ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine der Ansätze ist die Kombination von TMZ mit dem Nitroseharnstoff Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU, auch Lomustin). Die Kombination zweier Alkylanzien soll zu einer MGMT-Depletion mit Ermüdung der tumoreigenen Reparaturmechanismen führen. 2009 konnte im Rahmen einer Phase II-Studie ein besseres Gesamtüberleben für Glioblastompatienten mit MGMT-Promoter-Methylierung gezeigt werden.<sup>33</sup> Dies schuf die Grundlage für die CeTeG-Studie: In dieser Phase III-Studie wurde der Standard der Primärtherapie des MGMT-methylierten Glioblastoms, Radiatio mit konkomitanter TMZ-Gabe und sechs adjuvanten Zyklen TMZ, mit einer Behandlung mittels Radiatio, begleitet von sechs Zyklen Kombinationstherapie mit TMZ und CCNU, verglichen. Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Gruppe, die zusätzlich CCNU erhielt.<sup>34</sup> Das Studienprotokoll sah dabei folgende Dosierung vor; der erste Tag des ersten Zyklus war hierbei auch der erste Tag der Bestrahlung:

- CCNU p.o. Tag 1, 100 mg/m<sup>2</sup> KOF
- TMZ p.o. Tag 2-6, 1. Zyklus: 100 mg/m<sup>2</sup> KOF, graduelle Dosiserhöhung auf max. 200 mg/m<sup>2</sup> KOF im Laufe der weiteren Zyklen

In der Rezidivsituation TMZ-refraktärer Gliome kann auch eine Monotherapie mit CCNU eine Behandlungsoption darstellen. Als alkylierendes Chemotherapeutikum hat es ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie TMZ. Es birgt das Risiko einer schwerwiegenden Myelosuppression mit protrahierter Thrombo- und Leukopenie. Der Nadir ist etwa zwischen der 4. bis 6. Woche nach Einnahme zu erwarten, wobei die Thrombozytopenie zumeist ausgeprägter ist. Oft besteht aufgrund dieser Nebenwirkungen die Notwendigkeit einer Dosisreduktion. Weitere unerwünschte Begleiterscheinungen sind Alopezie, Hepato- und Nephrotoxizität und seltene pulmonale Nebenwirkungen.

### **1.7.6 Procarbazin, CCNU, Vincristin**

Die Wirksamkeit von TMZ und Procarbazin, CCNU, Vincristin (PCV) in der Behandlung von Gliomen ist vielfach bestätigt.<sup>20,35-37</sup> Für die Anwendung von PCV gibt es insgesamt mehr Daten für anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome und im Rahmen der NOA-04-Studie eine Tendenz zur besseren Wirksamkeit bei Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion. Gleichzeitig berichtete die Studie bei TMZ-Gabe über insgesamt geringere Akuttoxizitäten und weniger damit assoziierte Therapieverzögerungen.<sup>11,38</sup> Unter Experten gibt es keinen abschließenden Konsens, welches Regime zu bevorzugen ist. Die deutlichen Vorteile in der Anwendung und das kleinere Spektrum akuter Nebenwirkungen führen jedoch zu einer Präferenz der Therapie mit TMZ im klinischen Alltag.

Der optimale Zeitpunkt der Anwendung von PCV in einer multimodalen Tumortherapie bleibt unklar. Übliche Regimes bestehen aus 6 Therapiezyklen à 6 bis 8 Wochen. Der Therapieablauf gestaltet sich folgendermaßen:

- CCNU 110 mg/m<sup>2</sup> KOF p.o., Tag 1
- Procarbazin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF p.o., Tag 8 bis 21
- Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. (Maximaldosis 2 mg pro Gabe), Tag 8 und 29

Wegen des emetogenen Potentials von CCNU und Procarbazin wird eine antiemetische Begleitmedikation analog zu der bei TMZ empfohlen. Die Kombinationstherapie birgt ein großes Spektrum potentieller Nebenwirkungen. Eine Hepatotoxizität kann eine Dosisanpassung nötig machen. CCNU hat, wie zuvor beschrieben, das ausgeprägteste myelosuppressive Potential aller drei Substanzen. Procarbazin kann zu allergischen Reaktionen führen und birgt als Monoaminoxidase-Hemmer ein besonderes Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Vincristin kann zu peripheren Neuropathien führen. Die Fähigkeit des Wirkstoffs zur Penetration einer intakten Blut-Hirn-Schranke ist umstritten, so dass der Stellenwert von Vincristin fraglich bleibt. Es fehlen allerdings Studien zum alleinigen Einsatz von CCNU und Procarbazin.

### **1.7.7 Verlaufskontrolle und Rezidiv**

In Abwesenheit klinischer Hinweise auf eine Progression oder Rezidiv werden engmaschige, mindestens alle 4 Monate erfolgende MRT-Kontrollen empfohlen.<sup>7</sup> Bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Krankheitsprogression können die Intervalle verlängert werden. Die Patienten dieser

Studie stellten sich gemäß dem zentrumsinternen Standard mindestens alle drei Monate zur Verlaufskontrolle mittels einer MRT mit Kontrastmittel vor.<sup>19</sup>

Im Rezidivfall kommen sowohl eine erneute Operation als auch Strahlentherapie sowie Chemotherapie in Frage: Die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung hängt entscheidend von der Lokalisation, dem Zeitintervall zwischen primärer Radiatio und Progression und der damit einhergehenden Gewebevorbeltung ab. Hypofraktionierte Konzepte wie z.B. 10 bis 13 Fraktionen à 3 Gy können eine gute Behandlungsmöglichkeit in der Rezidivsituation darstellen. Bei ausreichendem Zeitabstand und Rezidiv in einer Zweitlokalisierung oder bei Gliompatienten, die primär keine Bestrahlung erhalten haben, kann aber auch in der Rezidivsituation eine normofraktionierte Bestrahlung mit Dosen bis zu 60 Gy möglich sein. Darüber hinaus können mit TMZ, CCNU und PCV in der Rezidivsituation sämtliche Chemotherapeutika Anwendung finden, die auch in der Primärtherapie verabreicht werden.

### **1.7.8 Bevacizumab**

Zusätzlich gibt es bei Progression hochmaligner Gliome nach alkylierender Chemotherapie und Strahlentherapie die Möglichkeit einer Therapie mit Bevacizumab (Handelsname Avastin®), einem Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Mehrere Studien konnten für Glioblastome sowohl in der Primärtherapie, als auch in der Rezidivsituation eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens belegen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ergab sich jedoch nicht.<sup>39-41</sup> Es gibt Untersuchungen und Fallstudien, die eine erfolgreiche Anwendung von Bevacizumab bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom zeigen.<sup>42,43</sup> Kombinationstherapien aus Bevacizumab und klassischen Chemotherapeutika wie CCNU oder Irinotecan wurden wiederholt untersucht, insgesamt gibt es bisher jedoch keine Evidenz für Vorteile gegenüber einer Monotherapie.<sup>39,44-46</sup> Zu beachten ist die nach wie vor fehlende indikationsspezifische Zulassung in Deutschland und die damit einhergehend nur im Einzelfall erfolgende Kostenübernahme. Insgesamt handelt es sich, nicht zuletzt durch die Zulassung in den USA im Jahr 2009 auf Grundlage zweier single-arm Phase II-Studien, dennoch um eine etablierte Therapie in der Rezidivsituation.<sup>44,45</sup> Die bisherige Datenlage sieht die Vorteile allerdings eher im Bereich günstiger palliativer Effekte wie z.B. eines niedrigeren Steroidbedarfs, als in einer effektiven Verbesserung des Gesamtüberlebens.<sup>47</sup> Häufige Nebenwirkungen umfassen Hypertonie, Thrombosen und Hämatoxizität. Optimale Dosierung und Therapieintervalle sind Gegenstand der Forschung. Aktuelle Herausforderung ist, die Patientengruppen zu identifizieren die von einer Behandlung mit Bevacizumab besonders profitieren. In der vorliegenden Studie gab

es eine kleine Zahl von Patienten, die in der Rezidivsituation nach mangelndem Ansprechen auf TMZ eine Therapie mit Bevacizumab erhielten.

### **1.7.9 Tumor Treating Fields**

Ein alternativer, apparativ-interventioneller Behandlungsansatz hochmaligner Gliome stellt ein tragbares medizinisches Gerät dar, das alternierende elektrische Felder, sogenannte tumor treating fields (TTFields), generiert. Diese beeinflussen die mitotische Aktivität der Tumorzellen und können so das Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen. Die TTFields werden über mehrere Transducer Arrays appliziert, die auf den rasierten Kopf des Patienten geklebt werden. Die Wirksamkeit dieser Therapie wurde in einer großen Studie belegt, ist allerdings entscheidend abhängig von der Adhärenz der Patienten, da die beschriebenen Effekte nur bei regelmäßiger und möglichst kontinuierlicher Anwendung bestehen.<sup>48</sup> TTFields stellen keine alleinige Behandlungsmöglichkeit dar, sondern werden in Kombination mit etablierten Chemotherapeutika wie TMZ eingesetzt. Da die Therapie mittels TTFields kein Standard ist, fanden sich 10 Jahre retrospektiv nur sehr vereinzelte Informationen, weswegen sie im Rahmen dieser Studie nicht weiter berücksichtigt wurden.

## **1.8 Einordnung der eigenen Arbeit**

Der optimale Zeitpunkt und die Bedeutung von Strahlentherapie und Chemotherapie für die immer besser differenzierten Gliomdiagnosen sind nicht abschließend verstanden. Die Erprobung einer primären Kombinationstherapie ist ein naheliegender Ansatz in der Behandlung dieser Tumoren, die oft früh oder mehrfach rezidivieren und nach wie vor nicht heilbar sind. 2005 waren im Rahmen der EORTC 26981 NCIC CE.3-Studie bereits die Vorteile einer Kombination von Strahlentherapie und alkylierender Chemotherapie für Patienten mit Glioblastom festgestellt worden.<sup>31</sup> Auch für anaplastische oligodendrogiale Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion besteht mittlerweile die klare Empfehlung zur Kombination von Strahlentherapie mit alkylierender Chemotherapie.<sup>7</sup> Grundlage hierfür sind Publikationen wie die Studien RTOG 9402 oder EORTC 26951, die die Vorteile einer zusätzlichen Chemotherapie nachweisen konnten.<sup>35,36</sup> Dies wurde durch die Langzeitergebnisse der NOA-04-Studie 2016 erneut bestätigt und gleichzeitig ein in den Zwischenergebnissen von 2009 vermuteter Vorteil einer postoperativen Chemotherapie gegenüber einer Radiotherapie für anaplastische Astrozytome ausgeschlossen.<sup>11,38</sup>

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse für Gliome unterschiedlicher Histologie und Graduierung erfolgte die Initiierung der CATNON-Studie, die alle Patienten mit anaplastischem Astrozytom ohne 1p/19q-Kodeletion einschloss. In der randomisierten Phase III-Studie erfolgte die Aufteilung in vier Behandlungsarme: Die Patienten wurden entweder ausschließlich mit Strahlentherapie behandelt, erhielten Strahlentherapie gefolgt von adjuvanter TMZ-Gabe, Strahlentherapie mit konkomitanter TMZ-Einnahme oder Strahlentherapie sowohl mit konkomitanter als auch adjuvanter TMZ-Therapie. Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung von Alter, WHO Performance Status, 1p-Verlust, Vorliegen einer oligodendroglialen Komponente und der MGMT-Promoter-Methylierung. CATNON ist damit die erste Phase III-Studie, die molekulare Marker als Einschlusskriterium nutzte. Die Initiierung der Studie erfolgte, bevor die Rolle von IDH-Mutationen und seine prognostische Bedeutung verstanden worden waren, so dass eine entsprechende Analyse nur retrospektiv erfolgen konnte.<sup>49</sup> Die 2017 veröffentlichten Zwischenergebnisse dieser Studie zeigten, dass Patienten mit anaplastischen, nicht-kodeletierten Astrozytomen signifikant von einer Kombinationstherapie mit adjuvanter Gabe von TMZ profitieren.<sup>32</sup> Die hierunter beobachteten Nebenwirkungen waren tolerabel und vergleichbar mit denen von Glioblastompatienten in früheren Untersuchungen.<sup>20</sup> 2019 folgte die Veröffentlichung weiterer Zwischenergebnisse: In der gesamten Studienkohorte verbesserte sich das Gesamtüberleben unter konkomitanter Einnahme von TMZ nicht. Für Patienten mit IDH-Mutation zeigte sich ein positiver Trend bei konkomitanter Gabe, sowie eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch adjuvante TMZ-Therapie, die für Fälle mit IDH-Wildtyp nicht zutrifft. Erste Analysen in Bezug auf den MGMT-Status erreichten keine statistische Signifikanz.<sup>50</sup> Weitere Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf die molekularen Subgruppen, sind ausstehend. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die unizentrische und retrospektive Untersuchung prognostischer Faktoren bei anaplastischem Astrozytom analog zu den Einschlusskriterien der CATNON-Studie.

## 2 Methoden

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage der vorliegenden Studie bilden die Daten von 108 Patienten mit anaplastischem Astrozytom, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Mai 2020 an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Analog zur CATNON-Studie erfolgte abgesehen vom 1p/19q-Status primär keine Vorselektion der Patienten nach molekularpathologischen Kriterien. Das heißt, dass Patienten unabhängig von Parametern, wie beispielsweise dem IDH-Status, eingeschlossen wurden. Es galten die folgenden Kriterien für die Patientenauswahl:<sup>19</sup>

Einschlusskriterien:

- Primäre Diagnose als anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)
- Alter  $\geq$  18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion
- Externe Initiierung der primären Therapie
- Initiale Diagnose eines diffusen Astrozytoms (WHO-Grad II)

### 2.2 Patientenkollektiv

Ausgangspunkt der Patientenauswahl bildete die digitale Datenbank des Instituts für Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Eine Datenbanksuche mit dem Begriff ‚Anaplastisches Astrozytom‘ führte zu 1814 Treffern. Abzüglich doppelter Einträge von Patienten, für die mehrfach Material zur histopathologischen Begutachtung eingesandt worden war, ergaben sich 1054 Fälle in einem Zeitraum von 1998 bis 2020. Wir beschränkten uns auf eine Erhebung der letzten zehn Jahre. So verkleinerte sich die Gruppe auf 667 Patienten, die in der Datenbank der Pathologie seit Januar 2010 aufgeführt waren.

Für diese Patienten erfolgte eine Recherche über die klinikintern genutzte Software SAP<sup>®</sup>. Nicht für alle Patienten ließen sich hierbei Einträge finden; dies ist darin begründet, dass das Institut für Pathologie der Charité Berlin Universitätsmedizin auch neuropathologische Befunde für externe Kliniken übernimmt. Patienten, für die in SAP<sup>®</sup> kein entsprechender histopathologischer Befund auffindbar war, wurden ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 18 Jahre gewesen sind, fanden keinen Eingang in die weitere Auswertung. Für alle

anderen Patienten wurde der histopathologische Befund eingesehen und die Diagnosestellung eines anaplastischen Astrozytoms, WHO-Grad III sowie der sicher erfolgte Ausschluss einer 1p/19q-Kodeletion überprüft.

Zusätzlich erfolgte eine Abfrage des klinischen Krebsregisters des Charité Comprehensive Cancer Center bzw. des Gießener Tumordokumentationssystems. Die Suche nach dem ICD-0-M Code 9401/3 für anaplastisches Astrozytom und Behandlung an der Charité Universitätsmedizin Berlin generierte eine Liste mit 161 Fällen seit Januar 2014. Es erfolgte der Ausschluss aller Patienten, für die kein sicherer Ausschluss einer 1p/19q-Kodeletion nachzuvollziehen war und ein Abgleich mit der Patientenliste aus der Pathologie und mit den Informationen im SAP®. Dabei fanden sich keine Patienten, die nicht bereits zuvor erfasst wurden.

### **2.3 Datenerhebung**

Für die so identifizierten 108 Patienten folgte die Aufarbeitung der initialen histopathologischen Diagnostik sowie des individuellen Krankheits- und Therapieverlaufs. Den digitalen Krankenakten in SAP® ließen sich hierfür neben den histopathologischen und radiologischen Befunden auch Operationsberichte, Arztbriefe, Protokolle zur Radio- und Chemotherapie sowie die Dokumentation der Nachsorge entnehmen. Für Details zu einer primär durchgeführten Bestrahlung wurden die Bestrahlungspläne und -dokumentation im klinikinternen genutzten ARIA® Onkologie-Informationssystem eingesehen.

#### **2.3.1 Erhobene Items**

Folgende Informationen wurden erfasst:

##### **Allgemeine Charakteristika:**

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose
- Molekularpathologisches Profil: IDH-Status, 1p/19q- Kodeletion, MGMT-Status, Mittelwert der MGMT-Methylierung in % (MGMT mean)
- Resektionsstatus
- KPS postoperativ
- Letzter Kontakt
- Todesdatum

### **Primäre Strahlentherapie:**

- Radiatio erfolgt? Falls Ja:
  - Bestrahlung in domo, ggf. Standort
  - Gesamtdosis
  - PTV laut Bestrahlungsplan
  - Einzeldosis
  - Anzahl der Fraktionen/Fraktionierungsschema
  - Zeitraum der Bestrahlung
  - Sequentieller Boost, ggf. Einzeldosis und Gesamtdosis
  - Simultan-integrierter Boost, ggf. Einzeldosis und Gesamtdosis
  - Abbruch, ggf. Grund für Abbruch, Dosis bei Abbruch
  - Unterbrechung, ggf. Grund und Dauer in Tagen

### **Primäre Chemotherapie:**

- Konkomitante Chemotherapie?
  - Falls Ja: Substanz, Unterbrechung oder Abbruch, ggf. Grund
  - Falls Nein: Grund
- Adjuvante Chemotherapie?
  - Falls Ja: Substanz, Unterbrechung oder Abbruch, ggf. Grund, Dosisreduktion im Verlauf, Anzahl der Therapiezyklen, Zeitraum der adjuvanten Chemotherapie
  - Falls Nein: Grund

### **TTFields:**

- TTFields in der primären Therapie?

### **Rezidivtherapie:**

- Progress/Rezidiv? Falls Ja:
  - Datum der Progressdiagnose in der Bildgebung
  - Re-Operation, ggf. Datum
  - Radiotherapie, ggf. Ort und Zeitraum
  - Konkomitante Chemotherapie, ggf. Substanz
  - Adjuvante Chemotherapie, ggf. Substanz, Umstellung auf alternatives Präparat
  - TTFields in der Rezidivsituation

Der Resektionsstatus der Patienten wurden dem Befund der postoperativ durchgeführten MRT-Untersuchung entsprechend dokumentiert und hierbei in Biopsie, Teilresektion und Komplettresektion sowie Fälle, bei denen sichere Informationen zum Resektionsergebnis fehlen, unterschieden.

In Abweichung z.B. von der CATNON-Studie dokumentierten wir zur Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten nicht den WHO Performance Score, sondern den KPS. Dieser quantifiziert den Zustand des Patienten auf einer 11-Punkte-Skala von 100% (keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen) bis 0% (tot.)<sup>51</sup> Ab einem KPS von 60% spricht man von einem reduzierten Allgemeinzustand. Der postoperative KPS wurde den Entlassungsbriefen der Neurochirurgie oder den Ambulanzbriefen der Strahlentherapie entnommen. Fehlte diese Angabe, lagen aber die notwendigen Informationen zum damaligen klinischen Zustand des Patienten vor, erfolgte eine nachträgliche Einschätzung des KPS. Bei unzureichender Dokumentation definierten wir den Wert als fehlend.

Wenn ein Patient eine primäre Radiatio erhalten hatte und diese an einem der Standorte der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt worden war, erfolgte die direkte Einsicht des entsprechenden Bestrahlungsplans und die Dokumentation des PTV.

### **2.3.2 Überlebensdaten**

Zusätzlich erfolgte für die eingeschlossenen Patienten eine Abfrage im Einwohnermelderegister um ergänzende Informationen zu Sterbedaten in Erfahrung zu bringen. Von den insgesamt 108 Patienten verstarben 37 (34,3%) bis Mai 2020. Für 7 Patienten konnten keine sicheren Informationen in Erfahrung gebracht werden (lost to follow up). Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurde in Monaten berechnet.

## **2.4 Statistische Auswertung und Konstruktion des Prognosescores**

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics für Mac OS, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Das Signifikanzniveau definierten wir mit 5%, dementsprechend wurde bei einem p-Wert von  $< 0,05$  eine statistisch signifikante Abhängigkeit angenommen. Überlebensstatistiken wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven analysiert.

Als erster Schritt erfolgte die univariate Analyse mittels log-rank-Test. Hierbei wurden die folgenden sechs Parameter auf ihren Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben untersucht: Geschlecht (weiblich vs. männlich), Alter zum Zeitpunkt der Operation (gruppiert nach Median, < 41 vs.  $\geq$  41 Jahre), KPS (dichotomisiert nach Median, < 90% vs.  $\geq$  90%), IDH-Status (mutiert vs. Wildtyp), MGMT-Promoter-Methylierung (methyliert vs. nicht-methyliert) und Resektionsstatus (Biopsie vs. subtotale Resektion vs. Komplettresektion). Für alle Variablen, die in der univariaten Analyse eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben der Kohorte aufwiesen, erfolgte im zweiten Schritt die multivariable Analyse mittels Cox-Regression.

Im dritten und letzten Schritt der statistischen Auswertung erfolgte die Konstruktion eines Scoring Systems unter Berücksichtigung jener Parameter, die sowohl in der univariaten, als auch in der multivariablen Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt hatten. Die jeweilige 36-Monats-Überlebensrate geteilt durch 10 generierte hierbei die Subscores für die einzelnen Prognoseparameter. Lag z.B. die 36-Monats-Überlebensrate der Patientengruppe < 41 Jahre bei 91% und die jener Patienten, die  $\geq$  41 Jahre alt waren, bei 52%, ergaben sich Subscores von 9 bzw. 5 Punkten. So wurde ein einfaches Punktesystem konstruiert, bei dem die addierten Subscores einen Gesamtscore für den einzelnen Patienten ergeben.

### **3 Wissenschaftliche Erkenntnisse**

#### **3.1 Wesentliche neue Ergebnisse**

Von den sechs untersuchten Parametern zeigten in der univariaten Analyse vier eine signifikante Assoziation mit dem OS: Alter, KPS, IDH-Status und Resektions-Status. In der multivariablen Analyse konnte dieser Zusammenhang für alle vier Parameter bestätigt werden.<sup>19</sup> Aus diesen vier Charakteristika wurde anhand der 36-Monats-Überlebensrate ein prognostischer Score konstruiert. Der anaplastische Astrozytom-spezifische Score ermöglicht die Einteilung der Patienten der Studienkohorte in drei prognostische Gruppen, die statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben aufweisen.

#### **3.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext**

Ergebnis der vorliegenden Studie ist ein Modell für einen einfachen Prognosescore für anaplastische Astrozytome, der anhand weniger Parameter die Differenzierung prognostischer Gruppen zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung erlaubt. Große Einschränkung der

wissenschaftlichen Forschung des letzten Jahrzehnts ist, dass keine dem heutigen Kenntnisstand entsprechende Differenzierung von Subdiagnosen erfolgte. Teils wurden die sich nach aktuellem molekularpathologischem Wissen deutlich unterscheidenden und äußerst heterogenen Gruppen der Gliome WHO-Grad III und IV gemeinsam untersucht.<sup>52</sup> Andere entscheidende Studien befassten sich ausschließlich mit Glioblastomen.<sup>20,33</sup> Einige WHO-Grad III-spezifische Untersuchungen fokussierten sich auf Tumoren mit oligodendroglialer Histologie.<sup>35,36</sup> Anaplastisches Astrozytom-spezifische Studien sind insgesamt sehr selten, weswegen der CATNON-Studie eine besondere Bedeutung zukommt.<sup>32,50</sup> Die vorliegende, spezifisch für das anaplastische Astrozytom erfolgte Untersuchung prognostischer Parameter stellt eine sinnvolle Ergänzung dieses wissenschaftlichen Kontextes dar. Nach Kenntnis der Autoren wurde bisher keine vergleichbare diagnosespezifische Untersuchung veröffentlicht. Die Evaluation etablierter prognostischer Faktoren für hochmaligne Gliome anhand einer homogenen Kohorte mit anaplastischem Astrozytom und die daraus abgeleitete Erstellung eines Prognosescores reiht sich erfolgreich in die frühere Forschung ein und erweitert diese. Tabelle 2 bietet einen entsprechenden Überblick.

Anders als vergleichbare Studien evaluierte die vorliegende Studie den IDH-Status als prognostischen Marker. In der Studienkohorte hatte dieser jedoch keinen signifikanten Einfluss. Es ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis in der sehr geringen Zahl IDH-negativer Fälle begründet ist.<sup>19</sup> Anders als in der Veröffentlichung von Straube et al. zeigt der Resektionsstatus in der vorliegenden Studie sowohl in der univariaten, als auch in der multivariablen Analyse eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben der Patienten und fand Eingang in den finalen Prognosescore.<sup>19,53</sup>

**Tabelle 2 – Übersicht prognostischer Scores hochmaligner Gliome**

<b>Studien</b>	<b>Untersuchte Parameter</b>	<b>Finaler Score</b>
<b>Combs et al. (2013)</b> <sup>54</sup>	– Alter	– Alter
	– Histologie	– Histologie
Kohorte:	– Intervall RT-ReRT	– Intervall RT-ReRT
40% WHO II	– Tumolvolumen bei ReRT	
22% WHO III	– KPS	
38% WHO IV	– Neurologische Symptome	
Fragestellung: Überleben nach Progress und Re-Bestrahlung	– Geschlecht	
<b>Kessel et al. (2017)</b> <sup>55</sup>	– Alter	– Alter
	– Histologie	– Histologie
Kohorte:	– Intervall RT-ReRT	– Intervall RT-ReRT
14% WHO II	– PTV ReRT	– KPS
16% WHO III (10% AA)	– KPS	
64% WHO IV	– Neurologische Symptome	
Fragestellung: Überleben nach Progress und Re-Bestrahlung	– Geschlecht	
	– PTV	
	– RT Dosis	
<b>Niyazi et al. (2018)</b> <sup>56</sup>	– Alter	– Alter
	– Geschlecht	– WHO-Grad
Kohorte:	– WHO-Grad	– KPS
16% WHO III	– MGMT	
78% WHO IV	– KPS	
Fragestellung:	– Intervall RT-ReRT	
Überleben nach Rezidiv	– ReRT Dosis	
	– PTV ReRT	
<b>Straube et al. (2020)</b> <sup>53</sup>	– Alter	– Alter
	– Geschlecht	– MGMT
Kohorte:	– MGMT	– KPS
100% WHO IV	– KPS	
Fragestellung: Überleben geriatrischer Patienten mit GBM	– Resektion	
	– Krampfanfälle	
	– Motorisches Defizit vor bzw. nach OP	
	– Aphasie vor bzw. nach OP	
<b>Wahner et al. (2020)</b> <sup>19</sup>	– Alter	– Alter
	– Geschlecht	– IDH
Kohorte:	– IDH	– Resektion
100% AA	– MGMT	– KPS
Fragestellung:	– Resektion	
Gesamtüberleben bei AA	– KPS	

RT: Radiotherapie, ReRT: Re-Bestrahlung, KPS: Karnofsky Performance Status Scale, AA: Anaplastisches Astrozytom, MGMT: O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, PTV: Planning Target Volume. GBM: Glioblastom.

### **3.3 Zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen**

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die retrospektive Erhebung von Daten zu Therapie und Erkrankungsverlauf von Patienten, die in den vergangenen zehn Jahren an der Charité Universitätsmedizin Berlin mit einem anaplastischen Astrozytom behandelt worden sind. Diese Patientengruppe erhielt in der Vergangenheit in der Primärtherapie oft eine alleinige Chemotherapie.<sup>19</sup> Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der CATNON-Studie gibt es erstmals eine wissenschaftliche Grundlage für die generelle Empfehlung eines trimodalen Therapieansatzes in der Behandlung von anaplastischen Astrozytomen.<sup>32,50</sup> Es ist davon auszugehen, dass die trimodale Therapie sich als Standard der Behandlung IDH-mutierter anaplastischer Astrozytome etablieren wird. Ein sinnvoller nächster Schritt in der Weiterentwicklung des präsentierten Modell-Scores könnte die Untersuchung einer homogenen Kohorte von IDH-mutierten anaplastischen Astrozytomen und trimodaler Primärtherapie sein.<sup>19</sup>

Der IDH-Status unabhängige Einschluss von Patienten ist gemäß der aktuell gültigen Klassifikation methodisch korrekt, wird jedoch absehbar nicht mehr dem wissenschaftlichen Standard entsprechen.<sup>19,22,25</sup> Die derzeitige WHO-Klassifikation mit ihrer Einteilung in WHO-Grad I bis IV hat sich für die Bildung sinnvoller prognostischer Gruppen nicht bewährt. So konnte zwischen den durch die Klassifikation abgegrenzten Diagnosen diffuses Astrozytom, IDH-mutiert und anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert in mehreren Untersuchungen kein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt werden.<sup>3,25</sup> Außerdem kamen Shirahata et al. in einer umfassenden Untersuchung zu dem Schluss, dass die in die aktuelle WHO-Klassifikation einfließenden histologischen Kriterien „Proliferation“ und „Nekrose“ angesichts des IDH-Status an prognostischer Bedeutung verlieren.<sup>22</sup> Diese Erkenntnisse lassen eine kurzfristige Überarbeitung der WHO-Klassifikation und eine damit einhergehende Neueinteilung der Diagnosen erwarten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die IDH-Mutation zu einem Charakteristikum astrozytärer Gliome erklärt werden wird und die bisher als anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp klassifizierten Tumoren zukünftig zu den Glioblastomen gezählt werden.<sup>19</sup> Gleichzeitig konnten weitere Parameter identifiziert werden, die einen deutlich höheren prognostischen Wert haben; allen voran jedoch der CDKN2A/B-Status.<sup>3,22</sup> In Abhängigkeit davon könnte perspektivisch auch eine sinnvolle weitere Aufteilung von IDH-mutierten anaplastischen Astrozytomen erfolgen, wobei das gleichzeitige Vorliegen einer homogenen Deletion von CDKN2A/B mit einer schlechteren Prognose, die eher dem eines IDH-mutierten Glioblastoms entspricht, einhergehen würde.<sup>22</sup>

Die vorliegende Auswertung zeigt, dass an einem neuroonkologischen Zentrum vom Format der Charité Universitätsmedizin Berlin retrospektiv auch unizentrisch ausreichend Patienten mit der zunehmend feiner definierten und damit auch selteneren spezifischen Diagnose anaplastisches Astrozytom identifiziert werden können. Die Einbindung des CDKN2A/B-Status könnte angesichts der guten unabhängigen Datenlage in Bezug auf seine prognostische Aussagekraft bereits vor seiner Berücksichtigung in einer neuen WHO-Klassifikation von großem Interesse sein. Die Erhebung neuer molekularpathologische Parameter wird jedoch nur prospektiv möglich sein wird. Für die zügige Durchführung prospektiver Studien, aber auch die Validierung existierender Forschungsergebnisse, ist die Durchführung multizentrischer Studien wünschenswert.

Die hier vorliegende Arbeit kann als Modell für zukünftige Studien verstanden werden und unterstreicht vor allem die Notwendigkeit weiterer diagnosespezifischer Forschung. Die Herausforderung bleibt, das schnell wachsende molekularpathologische Wissen zügig in trennscharfe Studien zu übersetzen und so für die klinische Nutzung zu erschließen. Perspektivisch bleibt die Hoffnung, durch eine genauere Differenzierung diagnosespezifisch wirksamere Therapien identifizieren und weiterentwickeln zu können. Ein Prognosescore für das anaplastische Astrozytom, entwickelt auf Grundlage einer ausreichend großen, homogenen Kohorte und unabhängig validiert, könnte bei dem Versuch, die zukünftige medizinische Versorgung der Betroffenen zu verbessern, ein nützliches Instrument sein.

## Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 2019;21:v1-v100.
2. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. . (Accessed December 7, 2020, at [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).)
3. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A, Hartmann C, Reijneveld JC, Wesseling P, Unterberg A, Platten M, Wick W, Herold-Mende C, Aldape K, von Deimling A. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129:867-73.
4. The ISG. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. *International Journal of Epidemiology* 2010;39:675-94.
5. Pettorini BL, Park YS, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C. Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. *Childs Nerv Syst* 2008;24:793-805.
6. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
7. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Gliome. (Accessed 2020, May 29, at [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2014/PDFs\\_Download/030-0991\\_S2k\\_Gliome\\_2015-06-abgelaufen.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030-0991_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf).)
8. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453-61.
9. Frosina G. Positron emission tomography of high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2016;127:415-25.
10. Dissaux G, Basse V, Schick U, El Kabbaj O, Auberger B, Magro E, Kassoul A, Abgral R, Salaun PY, Bourhis D, Querellou S. Prognostic value of 18F-FET PET/CT in newly diagnosed WHO 2016 high-grade glioma. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19017.
11. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-80.
12. 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;131:803-20.

13. Hofer S, Rushing E, Preusser M, Marosi C. Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know? *Chin J Cancer* 2014;33:4-7.
14. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, Felsberg J, Wolter M, Mawrin C, Wick W, Weller M, Herold-Mende C, Unterberg A, Jeuken JWM, Wesseling P, Reifenberger G, von Deimling A. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathologica* 2009;118:469-74.
15. Ludwig K, Kornblum HI. Molecular markers in glioma. *Journal of neuro-oncology* 2017;134:505-12.
16. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertonni A, Schweizer L, Korshunov A, Weiss EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128:561-71.
17. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperierre N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707-14.
18. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-9.
19. Wahner HCW, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, Ehret F, Budach V, Kaul D. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *Radiation Oncology* 2020;15:282.
20. 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;10:459-66.
21. Yu W, Zhang L, Wei Q, Shao A. O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): Challenges and New Opportunities in Glioma Chemotherapy. *Front Oncol* 2020;9:1547-.
22. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, Sievers P, Shimizu H, Nanjo H, Kobayashi Y, Miyake Y, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Sasaki A, Nishikawa R, Bewerunge-Hudler M, Ryzhova M, Absalyamova O, Golanov A, Sinn P, Platten M, Jungk C, Winkler F, Wick A, Hänggi D, Unterberg A, Pfister SM, Jones DTW, van den Bent M, Hegi M, French P, Baumert BG, Stupp R, Gorlia T, Weller M, Capper D, Korshunov A, Herold-Mende C, Wick W, Louis

- DN, von Deimling A. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 2018;136:153-66.
23. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
  24. Berghoff A, van den Bent M. How I treat anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *ESMO Open* 2019;4:e000534.
  25. von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN. Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Semin Neurol* 2018;38:19-23.
  26. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-508.
  27. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski 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 Oncol* 2016;2:1460-9.
  28. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, Perry A, Burns TC, Parney IF, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. Survival Benefit of Maximal Resection for Glioblastoma Reoperation in the Temozolomide Era: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019;127:31-7.
  29. Corso CD, Bindra RS, Mehta MP. The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. *J Neurooncol* 2017;134:479-85.
  30. 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. *Lancet Oncol* 2012;13:916-26.
  31. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, 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. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
  32. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Ruda R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golfopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017;390:1645-53.

33. Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann R-D, Steinbach JP, Hundsberger T, Wick W, Meyermann R, Tan T-C, Sommer C, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M. Phase II Trial of Lomustine Plus Temozolomide Chemotherapy in Addition to Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma: UKT-03. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4412-7.
34. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O, Goldbrunner R, Schnell O, Bähr O, Uhl M, Seidel C, Tabatabai G, Kowalski T, Ringel F, Schmidt-Graf F, Suchorska B, Brehmer S, Weyerbrock A, Renovanz M, Bullinger L, Galldiks N, Vajkoczy P, Misch M, Vatter H, Stuplich M, Schäfer N, Kebir S, Weller J, Schaub C, Stummer W, Tonn JC, Simon M, Keil VC, Nelles M, Urbach H, Coenen M, Wick W, Weller M, Fimmers R, Schmid M, Hattingen E, Pietsch T, Coch C, Glas M. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:678-88.
35. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-43.
36. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344-50.
37. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:4601-8.
38. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, Sabel MC, Wick A, Koeppen S, Ketter R, Vajkoczy P, Eyupoglu I, Kalff R, Pietsch T, Hoppold C, Galldiks N, Schmidt-Graf F, Bamberg M, Reifenberger G, Platten M, von Deimling A, Meisner C, Wiestler B, Weller M. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016;18:1529-37.
39. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idhah A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1954-63.
40. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2014;370:709-22.

41. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ, Mehta MP. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2014;370:699-708.
42. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009;91:359-67.
43. Kohzuki H, Matsuda M, Miki S, Shibuya M, Ishikawa E, Matsumura A. Diffusely Infiltrating Cerebellar Anaplastic Astrocytoma Effectively Controlled with Bevacizumab: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg* 2018;115:181-5.
44. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40.
45. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-5.
46. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Bergmortel FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:943-53.
47. Desjardins A, Herndon JE, 2nd, McSherry F, Ravelo A, Lipp ES, Healy P, Peters KB, Sampson JH, Randazzo D, Sommer N, Friedman AH, Friedman HS. Single-institution retrospective review of patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab in clinical practice. *Health Sci Rep* 2019;2:e114.
48. 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;318:2306-16.
49. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-73.
50. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Wick W, Clement PM, Baurain J-F, Mason WP, Wheeler H, Weller M, Aldape KD, Wesseling P, Kros JM, Tesileanu M, Golfnopoulos V, Gorlia T, Baumert BG, French P. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial

on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:2000-.

51. Karnofsky D, Burchenal J. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, NY, Columbia University 1949:19.
52. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707-15.
53. Straube C, Kessel KA, Antoni S, Gempt J, Meyer B, Schlegel J, Schmidt-Graf F, Combs SE. A balanced score to predict survival of elderly patients newly diagnosed with glioblastoma. *Radiat Oncol* 2020;15:97.
54. Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol* 2013;52:147-52.
55. Kessel KA, Hesse J, Straube C, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, Meyer B, Combs SE. Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *PLoS One* 2017;12:e0180457-e.
56. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougatf N, Fleischmann DF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J. Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis. *Radiother Oncol* 2018;127:121-7.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Helena Wahner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Ein klinischer Prognosescore zur Vorhersage des Überlebens von Patienten mit anaplastischem Astrozytom‘ bzw. ‚A clinical prognostic score to predict survival in patients with anaplastic astrocytoma‘ 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](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

## **Anteilerklärung**

An der folgenden Publikation hatte Helena Wahner folgenden Anteil:

Wahner HCW, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, Ehret F, Budach V, Kaul D. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. Radiation Oncology 2020;15:282.

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

- Erhebung der Daten
- Literaturrecherche
- Durchführung der statistischen Auswertung unter Anleitung von PD Dr. med. David Kaul
- Verfassen eines ersten Manuskriptentwurfs
- Erstellung aller Abbildungen und Tabellen der Publikation
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit PD. Dr. med. David Kaul und den weiteren Koautoren

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)**

*Radiation Oncology* befand sich im Journal Citation Ranking von 2019 im Fachbereich Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging auf Rang 47 von insgesamt 133 gelisteten und nach Impact Factor sortieren Fachzeitschriften. Damit zählt das Journal zu den oberen 35% seines Fachgebiets. *Radiation Oncology* hat einen Impact Factor von 2,817 und einen Eigenfaktor von 0.011360.

Es folgt ein Auszug der obersten 50% (Rang 1 bis 66) aus dem Journal Citation Ranking von 2019 im Fachbereich Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging. Das Journal *Radiation Oncology* ist hervorgehoben.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 133 Journale**

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

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	EUROPEAN RADIOLOGY	20,761	4.101	0.033260
22	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,531	4.076	0.003540
23	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	17,046	3.954	0.024900
24	Biomedical Optics Express	11,090	3.921	0.025030
25	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	2,656	3.750	0.002940
26	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	2,494	3.697	0.003790
27	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	32,159	3.635	0.029700
28	Insights into Imaging	1,948	3.579	0.003260
29	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	4,397	3.574	0.004880
30	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,194	3.544	0.002420
31	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,135	3.381	0.027120
32	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
33	MEDICAL PHYSICS	26,445	3.317	0.027280
34	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	1,335	3.226	0.002800
35	NMR IN BIOMEDICINE	7,537	3.221	0.011610
36	Clinical Neuroradiology	935	3.183	0.002710
37	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	2,967	3.179	0.004490
38	Ultrasonography	618	3.075	0.001710
39	ULTRASONICS	7,808	3.065	0.008930
40	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	9,045	3.037	0.009790
41	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	32,209	3.013	0.024770
42	Practical Radiation Oncology	1,879	2.948	0.005780

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,573	2.925	0.005140
44	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	3,024	2.899	0.003970
45	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
46	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY	26,592	2.883	0.027210
47	Radiation Oncology	5,916	2.817	0.011360
48	JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS	14,713	2.785	0.016250
49	Molecular Imaging	1,115	2.763	0.001210
50	EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY	13,075	2.687	0.017150
51	RADIATION RESEARCH	8,707	2.657	0.005340
52	EJNMMI Research	1,558	2.640	0.003910
53	NEUROIMAGING CLINICS OF NORTH AMERICA	1,191	2.632	0.001640
54	ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE	2,289	2.607	0.002810
55	EJNMMI Physics	469	2.574	0.001590
56	Diagnostic and Interventional Imaging	1,557	2.527	0.003010
57	ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY	10,763	2.514	0.011520
58	Clinical and Translational Imaging	498	2.506	0.001370
59	ACADEMIC RADIOLOGY	5,739	2.488	0.008620
60	Physica Medica-European Journal of Medical Physics	3,086	2.485	0.007020
61	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,734	2.473	0.005540
62	Dose-Response	1,191	2.438	0.001490
63	Abdominal Radiology	2,280	2.429	0.006660
64	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	1,103	2.423	0.001810
65	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY	3,573	2.396	0.003340
66	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	4,991	2.368	0.003460

### RESEARCH

### Open Access



# Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients

Helena C. W. Wahner<sup>1</sup>, Malte Träger<sup>1</sup>, Katja Bender<sup>1</sup>, Leonille Schweizer<sup>2,3</sup>, Julia Onken<sup>4</sup>, Carolin Senger<sup>1</sup>, Felix Ehret<sup>1</sup>, Volker Budach<sup>1</sup> and David Kaul<sup>1,3\*</sup>

## Abstract

**Background:** Current guidelines for the treatment of anaplastic astrocytoma (AA) recommend maximal safe resection followed by radiotherapy and chemotherapy. Despite this multimodal treatment approach, patients have a limited life expectancy. In the present study, we identified variables associated with overall survival (OS) and constructed a model score to predict the OS of patients with AA at the time of their primary diagnosis.

**Methods:** We retrospectively evaluated 108 patients with newly diagnosed AA. The patient and tumor characteristics were analyzed for their impact on OS. Variables significantly associated with OS on multivariable analysis were included in our score. The final algorithm was based on the 36-month survival rates corresponding to each characteristic.

**Results:** On univariate analysis, age, Karnofsky performance status, isocitrate dehydrogenase status, and extent of resection were significantly associated with OS. On multivariable analysis all four variables remained significant and were consequently incorporated in the score. The total score ranges from 20 to 33 points. We designated three prognostic groups: A (20–25), B (26–29), and C (30–33 points) with 36-month OS rates of 23%, 71%, and 100%, respectively. The OS rate at 5 years was 8% in group A, 61% in group B and 88% in group C.

**Conclusions:** Our model score predicts the OS of patients newly diagnosed with AA and distinguishes patients with a poor survival prognosis from those with a greater life expectancy. Independent and prospective validation is needed. The upcoming changes of the WHO classification of brain tumors as well as the practice changing results from the CATNON trial will most likely require adaptation of the score.

**Keywords:** Score, Anaplastic astrocytoma, Overall survival, Glioma

## Background

Anaplastic astrocytoma (AA) is a diffusely infiltrating, malignant primary brain tumor. An update of the World Health Organization (WHO) classification in 2016 established new diagnostic groups based on histological phenotypes and genotypes, which are linked to unique

biological behaviors and treatment responses [1]. WHO grade III tumors are distinguished in case of oligodendroglioma and AA. They differ in their molecular profiles, and patients have a distinct median age at diagnosis and median survival. Oligodendrogliomas typically present with 1p/19q-codeletion combined with IDH-mutation and have the best outcome of all WHO grade III tumors. AA can be further differentiated into subgroups based on isocitrate dehydrogenase (IDH) type 1 and 2 mutation status. The prognosis of IDH-mutant AA is intermediate,

\*Correspondence: david.kaul@charite.de

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Charité University Hospital Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

whereas IDH-wildtype AA is linked to a poor prognosis, bearing many similarities to glioblastoma (GBM).

As our knowledge of molecular markers has rapidly evolved, studies performed before the 2016 WHO classification update did not distinguish between the separate entities, as we currently do. Key research in the past decade lacked a clear distinction between AA and oligodendroglioma. In the NOA-04 study, molecular subgroup analysis of a mixed cohort of patients with WHO grade III tumors demonstrated associations of IDH mutations, 1p/19q-codeletion, and O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter methylation with better progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Together with a young age, a high initial Karnofsky Performance Status (KPS) and the presence of oligodendroglial histological characteristics are generally the most important factors associated with better outcomes of WHO grade III gliomas [2].

Ideal treatments for the different subgroups as defined by the genotype remain uncertain. Radiotherapy (RT), chemotherapy (CTx), and a combination of both have all proven to be effective measures in primary and secondary treatment for different subgroups of diffuse glioma [2–4]. Current treatment for AA consists of maximal safe resection followed by a combination of temozolomide (TMZ)-based chemotherapy and RT [5]. Studies specifically designed to investigate AA treatments are rare. The current recommendations are partly based on preliminary results of the CATNON trial, which compared the effects of RT alone, RT combined with either concomitant or adjuvant TMZ, or RT with both concomitant and adjuvant TMZ on PFS and OS. The first interim results published in 2017 demonstrated a benefit for the two study groups receiving adjuvant CTx [6]. This finding was rapidly adapted for routine clinical use, as data for evidence-based treatment of this specific diagnosis are sparse. The second interim results from 2019 included the first molecular analysis, which limited the benefit of adjuvant TMZ to IDH-mutant AA. The results also demonstrated that concomitant TMZ did not increase OS in the entire study cohort, though a trend towards benefit was present in IDH-mutant tumors [7].

Prognostic scores for the heterogeneous entity “glioma” are well established, especially for recurrent disease. One of the earliest prognostic scores for re-irradiation of recurring glioma was published by Combs and colleagues in 2013 [8]. It was subsequently improved by Kessel et al., adding further predictive variables to the scoring system [9, 10]. In 2018, Niyazi et al. presented a re-irradiation score to predict post-recurrence survival in patients with glioma [11]. Recently, Straube et al. published a score specifically designed to predict survival in

elderly patients with newly diagnosed GBM [12]. These scores all have in common that they are based on cohorts that either consist only (Straube et al.) or mostly (Kessel et al., Niyazi et al.) of patients with GBM or low-grade glioma and GBM (Combs et al.) [8, 9, 11, 12]. AA has been underrepresented in this research, and there is a need for more specific scoring systems to predict survival outcomes. Developing a neurooncological treatment strategy for patients with AA presents clinicians with the challenge of balancing maximally effective treatment with quality of life. A diagnosis-specific score applicable at the time of initial diagnosis can help objectify a patient's prognosis. In the present study, we aimed to identify variables associated with OS in patients with AA. Our goal was to construct a simple score specifically for this diagnostic subgroup that factored in the information available at the point of primary treatment assessment. To our knowledge, no scores based on a homogeneous cohort of patients with AA have been developed and published to date.

## Methods

This was a single-center, retrospective, observational study. Ethical approval was obtained from the Charité Review Board (EA2/150/20). The patient database of Charité Universitätsmedizin Berlin was searched for patients with AA who had received treatment between January 2010 and January 2020. We researched each patient's medical record to assess the following eligibility criteria: age  $\geq 18$  years, primary histopathological diagnosis of a WHO grade III tumor, absence of 1p/19q-codeletion, and primary treatment received at Charité Universitätsmedizin Berlin. Treatment decisions at our center are made by a multidisciplinary tumor board and reflect the individual patient's wishes. As part of a narrow follow-up schedule, all patients receive consultations and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) controls every 3 months. Overall, 108 eligible cases were included. We then reviewed the respective medical records to retrieve information including basic patient characteristics (sex, age, KPS), histopathology of primary diagnosis (IDH status, MGMT promoter methylation status), primary therapy (extent of resection; RT including dosage, fractionation, and planning target volume; CTx including substance, concomitant, or adjuvant administration), disease progression, secondary therapy, last contact, and death.

Six characteristics were analyzed for their potential association with OS: sex (female vs. male), age at the time of surgery (divided by the median age,  $< 41$  vs.  $\geq 41$  years), KPS (less than vs. greater than or equal to the median of 90%), IDH status (mutant vs. wildtype), MGMT promoter methylation status (methylated vs. non-methylated), and

resection status after primary surgery (biopsy vs. subtotal resection vs. gross total resection). The KPS was determined postoperatively. IDH mutation was determined by immunostaining. If IDH R132H was negative, additional pyrosequencing for IDH1/2 was performed. The extent of resection was defined based on postoperative contrast-enhanced MRI.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Mac OS, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A  $p$  value  $<0.05$  was considered significant. Univariate analysis (UVA) was performed using the log-rank test. Variables that proved to be significant in UVA were included in a multivariable Cox regression analysis (MVA). We included characteristics that were independent predictors of OS in MVA in our scoring system. To generate a subscore for each variable, the 36-month survival rate for each characteristic was divided by 10. The subscores of all significant parameters were totaled to result in the score for each patient. This methodological approach has been demonstrated in other studies [12, 13].

## Results

An overview of the patient and tumor characteristics most relevant for the construction of a prognostic score is presented in Table 1. Primary treatment modalities varied in the investigated cohort. The majority of patients had undergone either CTx alone or RT with concomitant and adjuvant CTx. Almost all patients who underwent RT received total doses of  $\geq 59.2$  Gy. Normofractionated (1.8–2.0 Gy single dose per day) and accelerated hyperfractionated (1.6 Gy twice daily) RT were the most common fractionation schemes. One patient was treated in line with the Nordic glioma regimen and received hypofractionated treatment with 34 Gy in 10 fractions of 3.4 Gy [14]. If concomitant or adjuvant CTx was administered in the primary setting, the applied drug was almost exclusively TMZ. The standard concomitant dose was 75 mg/m<sup>2</sup> daily. Standard adjuvant chemotherapy with TMZ included 150 or 200 mg/m<sup>2</sup>/d TMZ administered on 5 consecutive days as part of a 28-day cycle. Most patients received 12 cycles. If interruption or termination occurred at any point of treatment, we attempted to document the duration and reason. When comparing the different treatment arms of our cohort, patients receiving CTx only (44.4%,  $n=49$ ) showed significantly better survival ( $p$  0.001) than those who received any kind of combined radiochemotherapy (RCTx, 31.5%,  $n=34$ ). This can be explained by substantial differences in the frequency of IDH-wildtype tumors: Of those 34 patients receiving RCTx, 7 (20.6%) had IDH-wildtype tumors. In contrast, there were only 2 (4.2%) IDH-wildtype tumors in the 49 patients strong CTx only group. This

**Table 1 Patient and tumor characteristics**

	n, median (min–max)	%
<b>Sex</b>		
Male	64	59.3
Female	44	40.7
<b>Age (years)</b>	41 (22–87)	
<41	53	49.1
$\geq 41$	55	50.9
<b>KPS (%)</b>	90 (60–100)	
<90	25	23.1
$\geq 90$	69	63.9
Unknown	14	13.0
<b>IDH</b>		
Mutant	84	77.8
Wildtype	9	8.3
Unknown	15	13.9
<b>MGMT</b>		
Methylated	86	79.6
Non-methylated	19	17.6
Unknown	3	2.8
<b>1p/19q-Codeletion</b>		
Non-codeleted	108	100.0
Codeleted	0	0.0
Unknown	0	0.0
<b>Resection</b>		
Biopsy	13	12.0
Subtotal resection	25	23.1
Gross total resection	65	60.2
Unknown	5	4.6
<b>Treatment after surgery</b>		
CTx mono	48	44.4
RT mono	8	7.4
RT + concCTx	5	4.6
RT + adjCTx	5	4.6
RT + concCTx + adjCTx	20	18.5
RT, CTx unknown	6	5.6
No RT, CTx unknown	3	2.8
Unknown	13	12.0

KPS Karnofsky performance status, IDH isocitrate dehydrogenase type 1 and 2, MGMT O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, CTx chemotherapy, RT radiotherapy, concCTx concomitant chemotherapy, adjCTx adjuvant chemotherapy

distribution is in line with the general recommendation for IDH-wildtype tumors to receive combination therapy.

Median follow-up to last contact or death was 29.5 months. Forty patients underwent salvage therapy for recurrent disease. Salvage treatment regimens were quite heterogeneous. Nine patients received trimodal therapy with re-resection followed by RCTx. Eight patients had re-resection followed by either radiotherapy

or systemic therapy. Six patients underwent re-resection without adjuvant treatment. Seven patients received RCTx without re-resection. Five patients received systemic monotherapy and another five patients received only radiotherapy without re-resection.

Age ( $p < 0.001$ ), KPS ( $p < 0.001$ ), IDH status ( $p 0.006$ ), and extent of resection ( $p < 0.001$ ) were significantly associated with OS. Sex and MGMT promoter status failed to show significance (Table 2). On MVA, age ( $p 0.011$ ), KPS ( $p 0.033$ ), IDH status ( $p 0.042$ ), and extent of resection ( $p < 0.001$ ) all remained significant (Table 3). Kaplan–Meier curves are provided for these four characteristics that had a significant impact on OS in UVA and MVA (Fig. 1). The scoring system was based on the 36-month OS rates divided by 10. Table 4 provides an overview of the corresponding scores attributed to each characteristic. After adding the scores of the four characteristics for each patient, we obtained total scores ranging from 20 to 33 points (Fig. 2). Next, we determined three prognostic groups based on the 36-month survival rates of the patient scores: A (20–25 points), B (26–29 points), and C (30–33 points). The survival rates for the three groups were 75%, 93%, and 100% at 12 months; 23%, 71%, and 100%

**Table 3 MVA for parameters significant in UVA**

	HR	95% CI	<i>p</i> value
<b>Age (years)</b>			
<41 versus $\geq 41$	5.123	1.46–17.97	<b>0.011</b>
<b>KPS (%)</b>			
<90 versus $\geq 90$	0.406	0.12–0.93	<b>0.033</b>
<b>IDH</b>			
Mutant versus Wildtype	2.777	1.04–7.43	<b>0.042</b>
<b>Resection</b>			
Biopsy	Reference		< <b>0.001</b>
Subtotal	0.157	0.05–0.52	<b>0.003</b>
Gross total	0.119	0.12–0.04	< 0.001

Bold values indicate statistically significant *p* values

HR hazard ratio, CI confidence interval, KPS Karnofsky performance status, IDH isocitrate dehydrogenase type 1 and 2

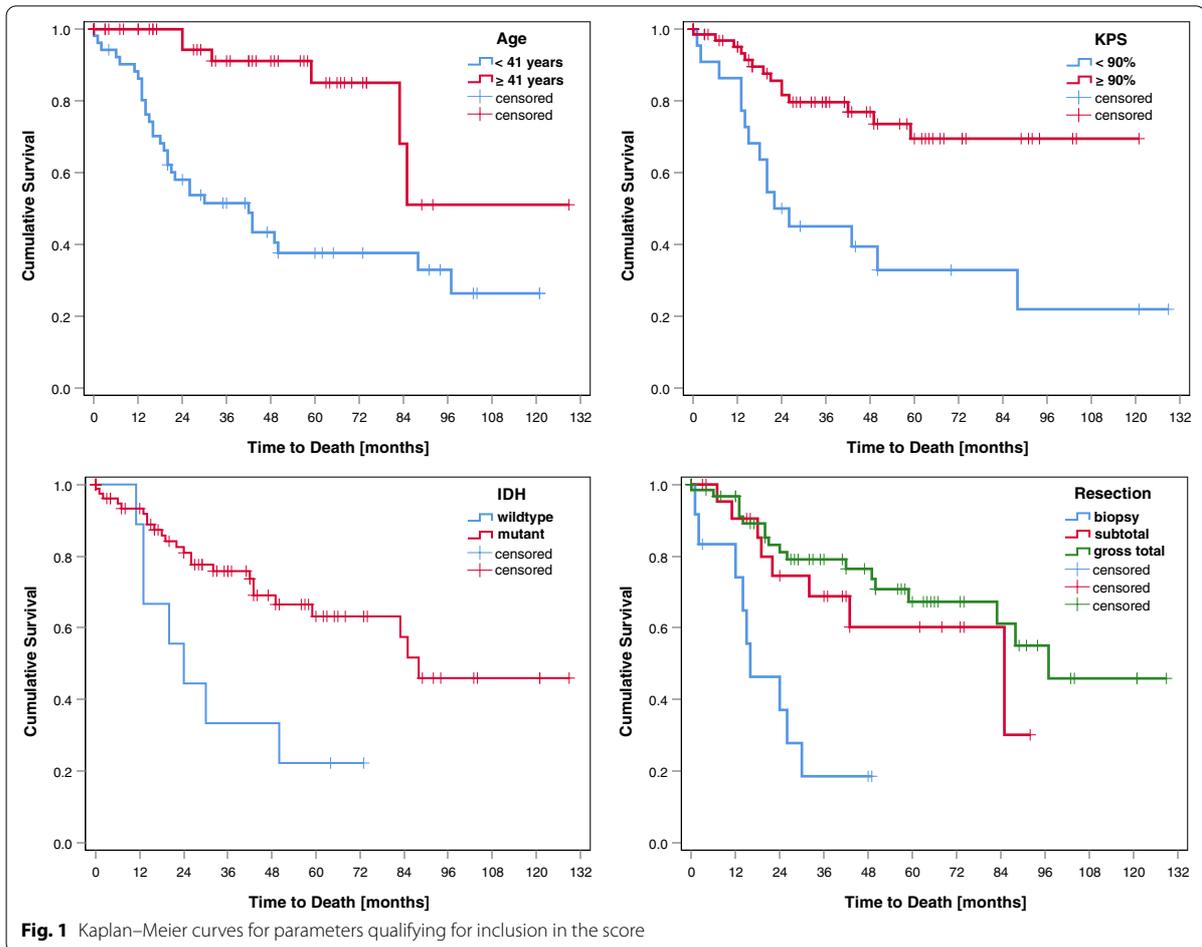
at 36 months; and 8%, 61%, and 88% at 60 months, respectively (Fig. 3). Median overall survival was only reached for group A at 16 months. When additionally tested for the two different primary treatment groups individually, our model score showed prognostic significance for both, the CTx only group ( $p = 0.021$ ) and the RCTx group ( $p < 0.001$ ).

**Table 2 Univariate analyses**

	OS rate (%)				<i>p</i> value	n
	12 m	24 m	36 m	48 m		
<b>Sex</b>					0.524	
Male	97	83	68	57		64
Female	92	70	70	70		44
<b>Age (years)</b>					< <b>0.001</b>	
<41	100	91	91	85		53
$\geq 41$	86	58	52	43		55
<b>KPS (%)</b>					< <b>0.001</b>	
<90	86	50	45	39		25
$\geq 90$	95	86	80	77		69
<b>IDH</b>					<b>0.006</b>	
Mutant	93	81	76	69		84
Wildtype	89	44	33	33		9
<b>MGMT</b>					0.428	
Methylated	93	75	70	66		86
Non-methylated	88	66	57	47		19
<b>Resection</b>					< <b>0.001</b>	
Biopsy	74	37	19	19		13
Subtotal	91	75	69	60		25
Gross total	97	81	80	76		65

Bold values indicate statistically significant *p* values

OS overall survival, KPS Karnofsky performance status, IDH isocitrate dehydrogenase type 1 and 2, MGMT O6-methylguanine-DNA-methyltransferase



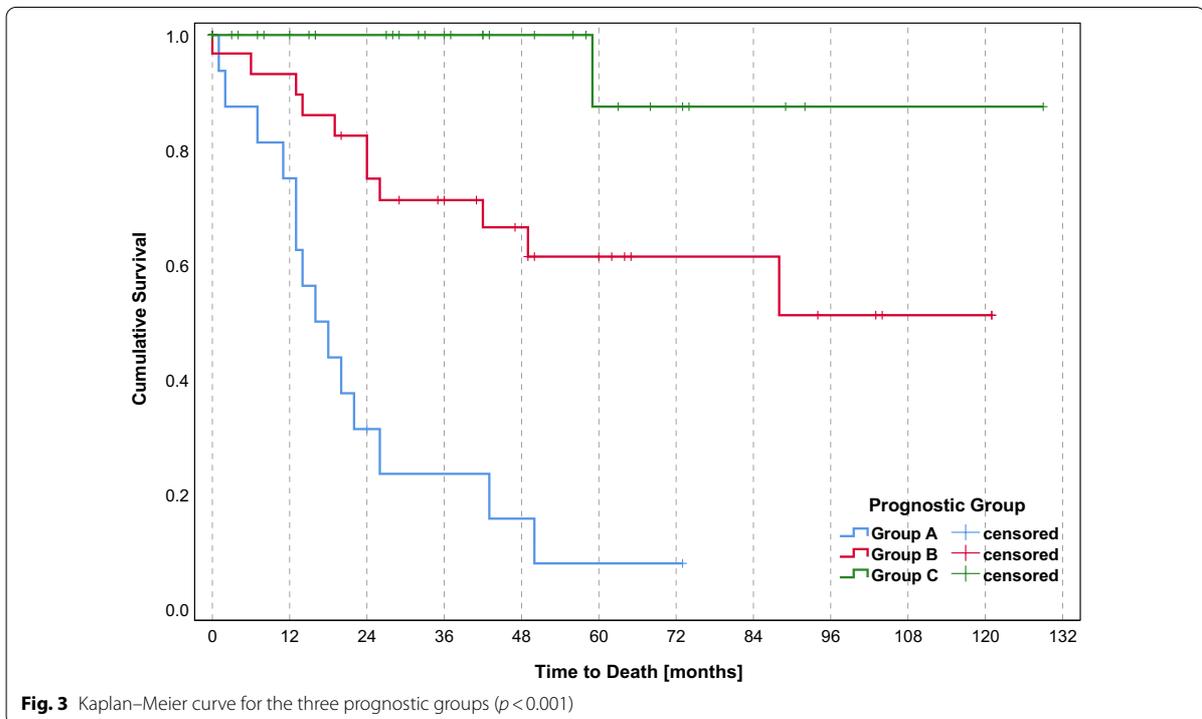
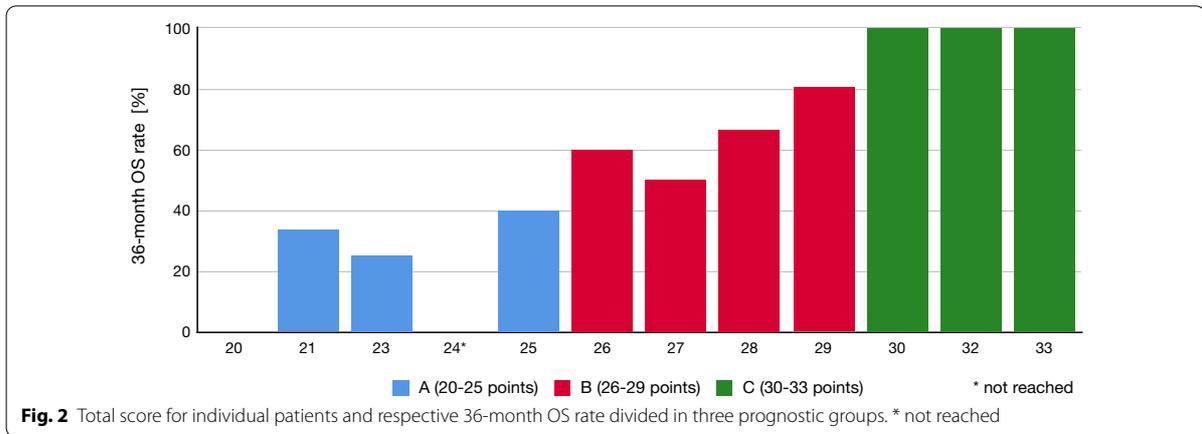
**Table 4** Scoring points

	36 month OS rate (%)	Scoring points
<b>Age (years)</b>		
< 41	91	9
≥ 41	52	5
<b>KPS (%)</b>		
< 90	45	5
≥ 90	80	8
<b>IDH</b>		
Mutant	76	8
Wildtype	33	3
<b>Resection</b>		
Biopsy	19	2
Subtotal	69	7
Gross total	80	8

OS overall survival, KPS Karnofsky performance status, IDH isocitrate dehydrogenase type 1 and 2

**Discussion**

We present a prognostic score designed for the primary diagnosis of AA as defined by the updated WHO classification from 2016 [1]. As no curative treatment is available, balancing a therapy with quality of life is critical in the treatment planning for patients. A survival-predicting score that is applicable at the time of primary diagnosis is a helpful tool both in expert discussions and when consulting with patients and their families. We developed a score that enables the quick discrimination of prognostic groups with significant differences in life expectancy in our cohort. A tool like this might be useful in patient consultation and when discussing aggressive versus supportive treatment approaches. The assessment of our score requires four simple variables (age, KPS, IDH status and resection status) generally available at the time of histopathological confirmation of diagnosis. No additional diagnostics are required.



The 2013 Combs score, one of the earliest prognostic scores for glioma, considers age, histology, and the time between initial RT and re-irradiation to predict survival after re-irradiation of recurrence [8]. It has repeatedly been reviewed in independent cohorts, and validation has not always been successful [15–17]. Failure to reproduce the findings established with the Combs score might partly be attributed to differences in cohort composition. For example, in 2014, Niyazi et al. attempted to reproduce the results in a patient cohort mainly treated

with additional bevacizumab [18]. The 2018 re-irradiation risk score by Niyazi et al. factored in age, initial histology, and clinical performance status to predict post-recurrence survival. Their study also included an independent validation group [11]. Straube et al. recently presented a score to predict survival in elderly patients with newly diagnosed GBM, considering age, KPS, and MGMT promoter methylation [12]. As this is a GBM-specific score, it was based on a homogenous cohort of patients with GBM. All the scoring systems mentioned

above were developed based on heterogeneous cohorts of patients with glioma. The proportion of patients with AA varied and was sometimes not specified. The Combs score is based on a mixed cohort of approximately 40% of patients with WHO grade II, 22% with WHO grade III, and approximately 38% with WHO grade IV tumors [8]. In the cohort investigated by Kessel et al., 64% of patients had GBM and 10% had AA (16% of WHO grade III tumors overall) [9]. In Niyazi et al.'s development cohort, 78% of patients had GBM and approximately 16% had WHO grade III tumors [11]. All authors, except for Combs et al., examined molecular parameters as potential factors in their scoring systems [8]. Kessel et al., Niyazi et al. and Straube and colleagues all considered MGMT promoter methylation status. Ultimately, it was only incorporated into the final score presented by Straube et al. Unlike our prognostic score, none of these scores include IDH status [10–12].

The importance of age at both the time of primary diagnosis and recurrence of glioma is underlined by its representation in all the mentioned prognostic scores [8, 10–12]. The role of the KPS, however, is not as unambiguous as the role of age. Although KPS was not predictive of survival after re-irradiation in the original Combs score, this finding could not be replicated by Kessel et al., who then added KPS to the prognostic score [9, 10]. When discussing the impact of resection status, careful differentiation between primary disease and recurrence is indicated. The modified Combs score incorporates whether re-resection has been performed and has shown borderline significance on MVA [10]. Niyazi et al. did not consider re-resection as a factor for score development [11]. Straube et al. considered the extent of the initial resection in UVA, but it failed to show a significant impact on MVA [12]. In our analysis, the results of UVAs and MVAs emphasize the importance of maximal safe resection as the only treatment-related prognosis-defining factor in our cohort.

In summary, the identified prognostic factors presented in our score are in line with earlier studies. A particular strength of our study is including only patients with AA, verified by tested absence of 1p/19-codeletion. Although we were able to define a score that shows significant prognostic strength, our study had several limitations.

The first limitation is the lack of molecular data. We were unable to retrieve the IDH status for about 14% of our cohort. The reason for this is that testing for a specific range of molecular parameters was not a standard diagnostic procedure only a few years prior. Partially missing information on IDH status is therefore rooted in this study's 10-year retrospective design. However, we were still able to provide more data on molecular parameters than have been provided in comparable

papers. Information on MGMT promoter methylation was fairly complete with information missing for only 3% of all patients. Ultimately, MGMT promoter methylation status did not reach statistical significance in MVA and was therefore not considered for the construction of our score. Another genetic factor not analyzed here is CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A). For IDH-mutant astrocytic gliomas, homozygous deletion of the CDKN2A gene has recently been shown to be a powerful predictor of poor outcome [19]. CDKN2A should therefore be evaluated as a potential factor for use in improved future versions of the score.

The second limitation of our study is related to the rapid changes in molecular testing and classification of astrocytoma in the past few years. The current 2016 WHO classification is already considered insufficient for grading and for forming prognostic groups, and an update is expected to be released by the end of 2020 [20]. It will likely progress away from the diagnosis of IDH-wildtype astrocytoma and consider these as cases of GBM. Consequently, all diffuse astrocytomas would be IDH-mutant and future prognostic scores with the potential of implementation in clinical routine will most probably include only IDH-mutant AA.

Thirdly, postoperative treatment in our cohort is very heterogeneous. This illustrates the lack of suitable AA specific treatment guidelines until recently. Several historic studies have failed to demonstrate a universally superior postoperative treatment approach [2, 4, 5, 21]. Until the CATNON trial, there was no basis for a general recommendation of combination therapy. The recent publication of the second interim analysis of the CATNON data will probably now lead to trimodal therapy being the new gold standard in treatment of IDH-mutant AA [7]. In our training cohort however, less than one fourth of the patients received trimodal therapy. We therefore consider a revised version of the score based on trimodally treated patients with IDH-mutant AA to be a reasonable next step in future research.

Fourthly, all data were acquired retrospectively and therefore were not recorded in accordance with a pre-defined study protocol. The KPS was not documented in some patients, and in general, the number of patients with a good KPS was relatively high in our cohort. Finally, it must be mentioned that at this point, our analysis and the score we constructed lack validation in an independent cohort.

## Conclusion

We presented a model for a score that predicts the OS of patients newly diagnosed with AA. The scoring system requires four basic characteristics that are available at the time of histopathological confirmation of diagnosis:

age, KPS, IDH status and extent of resection. None of the variables require additional diagnostic workup. The retrospective design of the results presented here should be considered. A validation of the score in an independent cohort is needed. In addition, future research must be in line with our growing understanding of molecular parameters, the changing treatment approaches, and the conclusions drawn in the upcoming revision of the WHO classification. A future version meeting these criteria could serve as a simple and useful tool in the choice of treatment regimen and patient consultations.

#### Abbreviations

AA: Anaplastic astrocytoma; CTx: Chemotherapy; GBM: Glioblastoma; IDH: Isocitrate dehydrogenase; KPS: Karnofsky performance status; MGMT: O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase; MRI: Magnetic resonance imaging; MVA: Multivariable Cox regression analysis; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; RCTx: Radiochemotherapy; RT: Radiotherapy; TMZ: Temozolomide; UVA: Univariate analysis; WHO: World Health Organization.

#### Acknowledgements

Not applicable.

#### Authors' contributions

HW collected data, performed statistical analysis and wrote part of the manuscript, DK planned the study, supervised the statistical analysis, wrote part of the paper and supervised the discussion of the manuscript; MT, KB, LS, JO, CS, FE and VB took part in the discussion of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study did not receive external funding.

#### Availability of data and materials

Due to data protection regulations, the data analyzed for this paper cannot be shared on a publicly available repository.

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the ethics committee of Charité Universitätsmedizin Berlin. The study was conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

DK received travel grants from Accuray and is a member of the advisory board for Novocure. The authors declare that they have no competing interest related to the presented study.

#### Author details

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Charité University Hospital Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>2</sup> Department of Neuropathology, Charité University Hospital Berlin, Berlin, Germany. <sup>3</sup> German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Berlin, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. <sup>4</sup> Department of Neurosurgery, Charité University Hospital Berlin, Berlin, Germany.

Received: 28 September 2020 Accepted: 6 December 2020

Published online: 17 December 2020

#### References

- 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;131:803–20.
- Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, Sabel MC, Wick A, Koepfen S, Ketter R, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol.* 2016;18:1529–37.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459–66.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337–43.
- Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Rhun EL, Balana C, Chinot O, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18:e315–29.
- van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053–22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390:1645–53.
- Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Wick W, Clement PM, Baurain J-F, Mason WP, et al. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *J Clin Oncol.* 2019;37:2000–2000.
- Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol.* 2013;52:147–52.
- Kessel KA, Hesse J, Straube C, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, Meyer B, Combs SE. Validation of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol.* 2017a;56:422–6.
- Kessel KA, Hesse J, Straube C, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, Meyer B, Combs SE. Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *PLoS ONE.* 2017b;12:e0180457–e0180457.
- Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougatf N, Fleischmann DF, Grün A, Krämer A, Rödel C, Eckert F, et al. Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: a multicenter DKTK/ROG analysis. *Radiother Oncol.* 2018;127:121–7.
- Straube C, Kessel KA, Antoni S, Gempt J, Meyer B, Schlegel J, Schmidt-Graf F, Combs SE. A balanced score to predict survival of elderly patients newly diagnosed with glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2020;15:97.
- Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J, Veninga T, Segegin B, Stanic K, Schild SE. A scoring system to predict local progression-free survival in patients irradiated with 20 Gy in 5 fractions for malignant spinal cord compression. *Radiat Oncol.* 2018;13:257.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916–26.
- Scholtyssek F, Zwiener I, Schlamann A, Seidel C, Meixensberger J, Bauer M, Hoffmann KT, Combs SE, von Bueren AO, Kortmann RD, Müller K. Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort. *Radiat Oncol.* 2013;8:161.
- Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, Fokas E, Rödel CM, Eckert F, et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report

- of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med.* 2018;7:1742–9.
17. Chapman CH, Hara JH, Molinaro AM, Clarke JL, Oberheim Bush NA, Taylor JW, Butowski NA, Chang SM, Fogh SE, Sneed PK, et al. Reirradiation of recurrent high-grade glioma and development of prognostic scores for progression and survival. *Neurooncol Pract.* 2019;6:364–74.
  18. Niyazi M, Flieger M, Ganswindt U, Combs SE, Belka C. Validation of the prognostic Heidelberg re-irradiation score in an independent mono-institutional patient cohort. *Radiat Oncol.* 2014;9:128.
  19. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136:153–66.
  20. von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN. Grading of diffuse astrocytic gliomas: a review of studies before and after the advent of IDH testing. *Semin Neurol.* 2018;38:19–23.
  21. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:707–15.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **Lebenslauf**

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



## **Publikationsliste**

### **Erstautorenschaft für die Publikationspromotion:**

**Wahner HCW**, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, Ehret F, Budach V, Kaul D. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *Radiation Oncology* 2020;15:282.

## Danksagung

Vielen Dank!

Hinter diesen 56 Seiten stecken liebevolle Anteilnahme, motivierende Nachrichten und hilfreiche Anmerkungen vieler verschiedener Menschen. Danke für Eure Unterstützung!

Meinem Doktorvater PD Dr. med. David Kaul gilt mein Dank für die gute und unkomplizierte Betreuung dieses Promotionsprojekts. Im Rahmen unserer zahlreichen Treffen ist nicht nur diese Arbeit entstanden, ich habe auch ein Verständnis dafür entwickelt, was medizinische Forschung bedeutet.

Ich danke allen Kollegen, die mich ermutigt haben, diesen zweiten Promotionsversuch zu wagen. Sylvia Blass, Study Nurse der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der für dieses Projekt so wichtigen Abfrage von Sterbedaten. Auch bei dem Team der Station 61 möchte ich mich bedanken: Mit Euch habe ich ein besonderes und intensives erstes Berufsjahr als Assistenzärztin verbracht. Die Begegnungen mit ‚meinen‘ Patienten in dieser Zeit waren die Motivation für diese Arbeit.

Danke an meinen Bruder, Dr. jur. Theodor Wahner; Deine Zielstrebigkeit war mir ein Vorbild.

Bei meinem Bruder und Leidensgenossen, Viktor Wahner, M. Sc., bedanke ich mich für das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik, vor allem aber für den Zuspruch und die Zerstreuung in diesem merkwürdigsten aller Jahre, 2020.

Schließlich und ganz besonders danke ich meinen Eltern, Dorothee und Dr. med. dent. Thomas Wahner. Für alles, immer.