

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Philipps-Universität Marburg**

Geschäftsführender Direktor:

Herr Prof. Dr. K.J. Klose

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktorin: Frau Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic

**Multimodale Therapie maligner Gliome
Ergebnisse einer Untersuchung der Wirksamkeit einer
kombinierten Radio-Chemotherapie mit Topotecan**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von **Riglef Pause**, geb. Altscher aus Stade

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

am 28.04.2005

gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic

Korreferent: Prof. Dr. H. Bertalanffy

1 Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Allgemeines	5
1.2 Prognosefaktoren	7
1.3 Operation	7
1.4 Strahlentherapie	9
1.5 Chemotherapie	11
1.6 Radiosensibilisierung	12
1.6.1 Strahlensensibilisierung mit Topotecan	15
1.7 Lebensqualität	17
1.8 Fragestellung und Ziel der Untersuchung	17
2. Material und Methode	19
2.1 Allgemeines	19
2.2 Beteiligte Zentren	19
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4 Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie	20
2.4.1 Vorausgegangene Therapie	20
2.4.2 Strahlentherapie	21
2.4.3 Chemotherapie	21
2.4.4 Betreuung der Patienten und Dokumentation	22
2.4.5 Statistik und Auswertung	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Historisches Kollektiv	25
3.1.1 Struktur des historischen Kollektivs	25
3.1.2 Therapieergebnisse des historischen Kollektivs	27
3.2 Radio-Chemotherapie-Kollektiv	30
3.2.1 Struktur des mit Topotecan behandelten Patientenkollektivs	30
3.2.2 Gegenüberstellung des historischen Kollektivs GBM °IV mit den Topotecanpatienten	32

3.2.3 Unerwünschte Wirkungen der Therapieoptimierung mit Topotecan	32
3.2.4 Überleben und rezidivfreies Intervall der Topotecan-Patienten	35
4. Diskussion	37
4.1 Diskussion der Methoden	37
4.1.1 Strahlentherapie	37
4.1.2 Chemotherapie	39
4.1.3 Kombinierte Radio-Chemotherapie	40
4.1.4 Erfassung der Lebensqualität	41
4.1.5 Statistik	42
4.2 Diskussion der Ergebnisse	42
4.2.1 Vergleich von historischem mit Radio-Chemotherapie-Kollektiv	42
4.2.2 Toxizität und Lebensqualität	44
5. Zusammenfassung	46
6. Literatur	48
7. Anhang	59
7.1 CTC-Kriterien	59
7.2 modifizierter Spitzer-Index	62
7.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer	64
7.4 Danksagung	66

Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Gliome zählen zu den sogenannten neuroepithelialen Tumoren, der größten Gruppe der hirneigenen Tumoren. Sie leiten sich von denselben Stammzellen ab, die auch die Nerven- und die Stützzellen des Gehirns (Astrozyten, Oligodendrogliazellen) bilden. Gliome stellen im Erwachsenenalter die weitaus größte Gruppe der neuroepithelialen Tumoren dar. Sie umfassen Astrozytome, Oligodendrogliome, Mischgliome, Glioblastome sowie Ependymome. Eine Einteilung in Malignitätsgrade zur Feststellung der biologischen bzw. klinischen Wertigkeit wird vorgenommen, die Übergänge sind jedoch fließend. Dies liegt zum einen an der unsicheren Voraussage über den individuellen Erkrankungsverlauf, zum anderen an den großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Tumorformen. Es gibt nach der Einteilung der WHO (Weltgesundheitsorganisation) insgesamt vier Malignitätsgrade, wobei Grad I als gutartig und Grad IV als sehr bösartig klassifiziert sind (Kleihues 1997, 2000). Besonders schwierig ist eine sichere Trennung zwischen den Graden II und III (Riede 1993).

Zu den malignen Gliomen zählen die Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischgliome mit Grad III sowie die bösartigste Form, das Glioblastoma multiforme (GBM, Grad IV). Die malignen Gliome sind mit etwa 30 % die häufigsten und zugleich aggressivsten Hirntumoren gliösen Ursprungs und führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tod. Auftreten können diese Raumforderungen im gesamten Gehirn, sind aber, wie die niedergradigen Gliome, zumeist im Großhirn lokalisiert. Vor allem im Frontal- und Temporallappen oder dem Hirnstamm treten sie auf. Die Tumoren breiten sich oft schmetterlingsförmig über den Balken auf kontralaterale Strukturen aus (Riede 1993). Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt. Männer sind etwa doppelt so häufig wie Frauen betroffen. Eine multifokale Entstehung ist selten, sie beträgt nur ca. 5 - 10 % (Kleihues 2000). Es können sich aber Satellitenherde entwickeln, die über Nervenfaserverstränge miteinander verbunden sind.

Glioblastome zeichnen sich bislang durch einen äußerst ungünstigen klinischen Verlauf mit frühzeitiger Rezidivierung aus. Ein wesentliches Charakteristikum der GBM ist ihre

klinische und histopathologische Heterogenität. Die Tumorschnittfläche des Glioblastoma multiforme ist durch gelbliche Nekrosen, zystische Zerfallshöhlen, Hämorrhagien und zellreiche Anteile charakterisiert (Grundmann 1986). Das histologische Bild des Tumors ist geprägt durch mehrkernige oder atypische Astrozyten und zeigt große Venenquerschnitte und Gefäßproliferationen. Bislang sind alle Bemühungen gescheitert, mit Hilfe histopathologischer oder zellkinetischer Kriterien eine weitere, prognostisch relevante Unterteilung der malignen Gliome einzuführen, um für Patientensubgruppen eine individuelle Therapieplanung zu ermöglichen. Interessanterweise besteht für gliale Tumore eine Assoziation zwischen bestimmten genetischen Veränderungen und dem zunehmenden Grad der Malignität. Für diese Tumoren wird heute ein Modell der schrittweisen Tumorprogression aus geringergradig malignen Vorstadien bis zum GBM angenommen (Wong 1994). Hier könnte in naher Zukunft ein Ansatzpunkt zu einer individualisierten Therapie liegen, um die verfügbaren Behandlungsansätze optimal zu kombinieren.

Das Krankheitsbild ist sehr stark abhängig von der Lokalisation des Tumors und den damit gestörten Funktionen des zentralen Nervensystems. Bei infratentoriellem Sitz des Tumors wird die Symptomatik durch ansteigenden Hirndruck aufgrund einer Obstruktion des Liquorsystems bestimmt. Es entstehen Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen sowie Gleichgewichtsstörungen und Nystagmus. Supratentorielle Tumoren treten eher durch ein Anfallsleiden in Erscheinung. Desweiteren können auch motorische und sensible Ausfälle auftreten (Ostendorf 1997). Das mediane Überleben liegt bei alleiniger symptomatischer Therapie nur bei höchstens 1 bis 2 Monaten. Trotz erheblicher Anstrengungen im Hinblick auf systemische oder lokale Therapiemaßnahmen hat sich bisher nur die Strahlentherapie als generelles zusätzliches Behandlungsprinzip neben der Operation etabliert. Zu beachten ist, daß bei jeder Steigerung der Aggressivität einer Therapie die Gefahr des deutlichen Anstiegs der Toxizität besteht.

1.2 Prognosefaktoren

Prognostische Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, sind:

- Alter des Patienten
- initialer Karnofsky-Index
- Malignitätsgrad
- Ausmaß der Tumorresektion
- Strahlentherapie und -dosis
- Geschwindigkeit des Tumoransprechens auf eine Bestrahlung
- Chemotherapie

Alter, Karnofsky-Index und Malignitätsgrad gelten als klassische Prognosefaktoren. Einfluß auf lokale Kontrolle und Überleben nehmen naturgemäß auch die therapeutischen Verfahren, wie die Operation, Strahlen-, Chemotherapie sowie andere Maßnahmen.

Als prognostisch günstig gilt ein Alter von unter 60 Jahren bei Diagnosestellung (Fritz 1989, Ostendorf 1997, Schackert 1998) mit signifikant längeren Überlebenszeiten bei jüngeren Patienten.

Günstig wird der Krankheitsverlauf im Hinblick auf das Überleben auch von einem guten Allgemeinzustand beeinflusst (Scott 1994). Hierfür fungiert der Karnofsky-Index als Maß. Generell weisen Patienten mit einem Wert von über 70 % ein besseres Überleben auf.

Als einer der wichtigsten Faktoren gilt der Malignitätsgrad nach der WHO-Klassifikation. Ein höherer Malignitätsgrad wirkt sich prognostisch negativ aus (Curran 1993, Shapiro 1986). Durch Operation und Bestrahlung sind mediane Überlebenszeiten von 27 – 36 Monaten für anaplastische Astrozytome WHO °III, für Glioblastome °IV nur von 10 – 12 Monaten erreichbar.

1.3 Operation

Die mikrochirurgische Resektion gilt als die effektivste Behandlungsmethode (Warnick 1991). Sie allein führt zu einem Überlebensgewinn von etwa 4 bis 6 Monaten (Bloom 1982, Jelsma 1967). Die operativen Methoden teilen sich im Wesentlichen in eine alleinige Probeexzision zur Diagnosesicherung, eine subtotale Tumorresektion und eine

Totalresektion des Tumors ein. Ein kurativer chirurgischer Eingriff ist aber aufgrund des infiltrativen Wachstums des Glioblastoma multiforme und der diffusen Tumorzellausbreitung in der Ödemzone nicht möglich. Das Ziel der chirurgischen Therapie ist demnach die histologische Diagnosesicherung, die Reduzierung der Tumormasse und die Erhaltung der Lebensqualität (Schackert 1998). Trotzdem stellt die Radikalität der Tumorresektion einen weiteren wichtigen Prognosefaktor dar (Kreth 1999, Nitta 1995, Schackert 1998, Warnick 1991, Wuerschmidt 1995). Üblicherweise wird bei der mikrochirurgischen Tumorresektion die Raumforderung von innen nach außen entfernt, wobei das Gewebe mittels Ultraschall verflüssigt und abgesaugt wird. Der Umfang des verbleibenden Randsaumes ist deshalb nicht nur von der Lokalisation des Tumors sondern auch von den operativen Fähigkeiten des Behandlers abhängig. Teilweise ist auch die Abgrenzung zwischen ödematös verändertem Hirngewebe und Tumor sogar unter dem Operationsmikroskop problematisch. Dementsprechend bleibt oft ein, wenn auch nur millimeterbreiter Saum, in situ. Trotz nur geringer Stärke dieser „Schale“ kann sie eine substantielle Resttumormasse beinhalten. Dies verdeutlicht Abbildung 1 anhand eines kugeligen Beispieltumors von 5 cm Durchmesser.

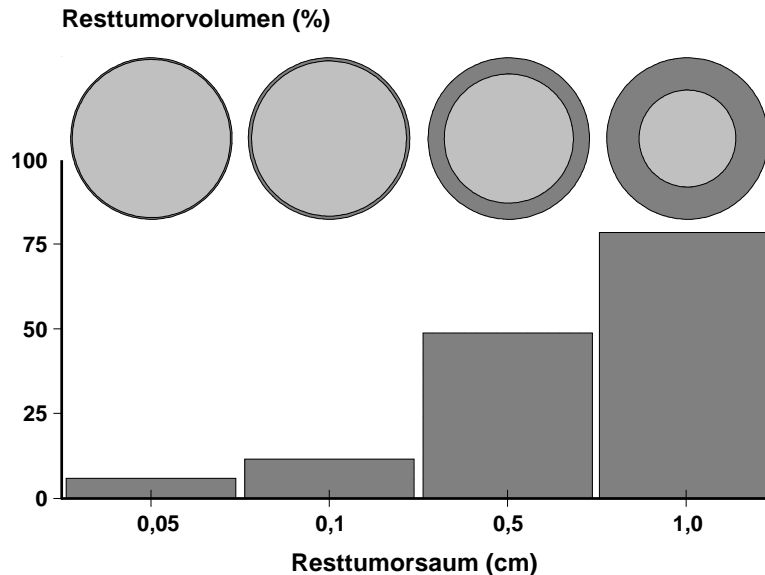


Abb. 1: Maßstabsgetreue Darstellung der Dicke des außen verbliebenen Tumorrests im Verhältnis zum Volumen.

Wird der Tumor bis auf einen Randsaum von 5 mm entfernt, ist das Tumorsvolumen erst um ca. 50 % reduziert worden. Eine Reduktion der Tumormasse um über 90 % wird erst erzielt, wenn der Randsaum nur noch 0,5 mm stark ist. Dies verdeutlicht, daß auch bei

makroskopischer Tumorentfernung ein nennenswerter Tumorrest im Operationsgebiet verbleibt.

Hauptziele der Operation sind im Wesentlichen

- Materialgewinnung zur Sicherung der Diagnose,
- Reduktion der Raumforderung,
- Verminderung neurologischer Funktionsstörung und
- Reduktion des durch das perifokale Ödem bedingten Hirndrucks.

Diese perifokale Ödemzone stellt sich als aufgelockertes Hirngewebe dar, in der zusätzlich eine diffuse Infiltration durch den Tumor besteht, die mit dem Auge nicht erkannt werden kann. Durch die enge Nachbarschaft des Prozesses zu funktionell hochwertigen Hirnarealen verbietet sich jedoch eine großzügige Resektion mit Sicherheitsabstand. Die Einführung neuer bildgebender Verfahren, z. B. funktioneller Untersuchungsmethoden wie PET und SPECT zur Sichtbarmachung der Stoffwechselaktivität (Gross 1998, Weber 1997), hat gezeigt, daß aufgrund des infiltrativen Tumorwachstums selbst bei intraoperativ radikaler Resektion nicht selten geringe Tumorreste belassen wurden. Diese sind Ursache des regelhaft auftretenden Rezidivwachstums. Aufgrund dieser ohnehin unvermeidbaren Rezidivierung steht daher der Grundsatz des Funktionserhalts vor Radikalität im Vordergrund der Behandlung.

1.4 Strahlentherapie

Ziel der Strahlenbehandlung ist es, die krankhaft entarteten Zellen zu zerstören, um ihr weiteres Wachstum zu verhindern. Bewirkt wird dies durch eine Schädigung der Erbsubstanz und anderer, für das Zellüberleben wichtiger Strukturen. Der Behandlungserfolg ist dabei von der Strahlenempfindlichkeit der kranken Strukturen und von der Strahlenverträglichkeit des umgebenden gesunden Gewebes abhängig. Durch Bestrahlung der Tumorregion aus mehreren Richtungen und die Anpassung der Strahlenfeldform an den Tumorriß (Konformation) kann eine „Konzentrierung“ der Dosis und damit der Wirkung im Tumorgebiet erreicht werden. Die Strahlenbehandlung wird heutzutage grundsätzlich auf der Basis von Schnittbilddatensätzen 3-dimensional geplant. Im Rahmen dieser 3-D-Planung muß das Zielvolumen exakt definiert und auf jedem einzelnen Bild der Schnittbilduntersuchung eingezeichnet werden. So wird erst die Konformationsbestrahlung mit individueller Anpassung der Strahlenfeldform und

des Hochdosisbereichs an die Tumorkontur ermöglicht. Zur Formung (Kollimation) der perkutanen Strahlenfelder bedient man sich individuell gegossener Abschirmblöcke oder unabhängig voneinander beweglicher Lamellen am Bestrahlungsgerät (Multilamellenkollimator, MLK). Je exakter das Zielvolumen definiert wird, umso präziser erfolgt die Bestrahlung, und umso geringer sind die unerwünschten Wirkungen der Therapie. Dies insbesondere, als die zur Erreichung einer längerfristigen Tumorkontrolle erforderliche Dosis für maligne Gliome mindestens 60 Gy beträgt, und diese Dosis auch die Toleranzdosis des mitbestrahlten gesunden Hirngewebes einschließlich des Hirnstamms darstellt (Emami 1991). Bei einer Strahlendosis von 5 x 2,0 Gy pro Woche beträgt die Toleranz des gesunden Gehirngewebes etwa 60 Gy in sechs Wochen, sofern nur etwa ein Drittel des gesamten Organvolumens diese Dosis erhält. Wenn das gesamte Gehirn mit dieser Dosis belastet wird, ist in ca. 5 % nach Ablauf eines Jahres mit Hirnfunktionseinschränkungen zu rechnen (Emami 1991, Sheline 1980).

Die Schwierigkeit der Definition des Zielvolumens liegt in der Erfassung sämtlichen Tumorgewebes. Zur Beurteilung einer Tumordinfiltration in die Umgebung, Multizentrität bzw. Multifokalität und des makroskopischen Tumors ist die MRT der CT überlegen und daher zu bevorzugen (Thornton 1992). Trotzdem sind auch im kernspintomographisch sichtbaren perifokalen Ödem und darüber hinaus Tumorzellen nachweisbar. Postoperativ besteht die zusätzliche Schwierigkeit, Narben- und Tumorgewebe voneinander zu differenzieren, so daß die postoperative MRT-Untersuchung daher innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgen sollte, um operativ bedingte Veränderungen von residuellem Tumorgewebe differenzieren zu können (Albert 1994).

Der therapeutische Gewinn der postoperativen Bestrahlung besteht im Vergleich zur alleinigen Operation in einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 27 – 36 Monaten für anaplastische Astrozytome. Beim Glioblastoma multiforme wird das mediane Überleben von ca. 5 – 6 auf 10 – 12 Monate verdoppelt, wobei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert (Salazar 1979, Sandler 1994, Seiler 1982, Walker 1978, 1979). Dosen unter 60 Gy sind mit deutlich schlechteren Tumorkontrollraten verbunden (Walker, 1979). Im Dosisbereich von 50 bis 80 Gray besteht eine positive Korrelation mit der medianen Überlebenszeit, jedoch nicht mit der Langzeitprognose (Salazar 1979). Da mit zunehmender Erhöhung der Dosis auch die unerwünschten Therapieeffekte zunehmen, hat sich eine Gesamtdosis der Bestrahlung zwischen 50 und

70 Gray etabliert. Veränderungen der zeitlichen Dosisapplikation haben insgesamt keinen signifikanten Überlebensvorteil bei WHO Grad IV-Gliomen gezeigt, können aber die Gesamtbehandlungszeit verkürzen (Fulton 1992, Gonzales 1994, Lang 1998, Werner-Wasik 1996).

Da mehr als 90 % der Rezidive im Bereich der ursprünglichen Tumorregion entstehen, ist die Ganzhirnbestrahlung, wie noch vor Jahren durchgeführt, trotz der diffusen Gliominfiltration obsolet (Hochberg 1980). In etwa 80 % findet sich die Rezidivmanifestation im bestrahlten Volumen (in-field) oder im Randbereich der Bestrahlungsfelder. In weiteren 15 % kommt es innerhalb eines Streifens von etwa 2 cm zum erneuten Tumoraufreten (Agbi 1992, Hess 1994, Massey 1990). Über den gesamten Krankheitsverlauf steht daher die lokale Situation im Vordergrund. Eine Ausbreitung über den Liquor oder eine Fernmetastasierung sind extrem selten (Ostendorf 1997). Die Strahlenbehandlung bezieht sich auf die sogenannte erweiterte Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von 2 cm nach CT- bzw. MRT-gestützter Planung (Hess 1994, Kortmann 1998, Wallner 1989).

Beeinflusst wird die Prognose auch von der Geschwindigkeit des Ansprechens des Tumors auf die Strahlentherapie. In Untersuchungen von Barker (1996) und Gaspar (1993) hat sich gezeigt, daß die Prognose der Neoplasie umso besser ist, je schneller eine Regression des Tumors zu beobachten ist.

1.5 Chemotherapie

Sowohl allein, als auch zur Steigerung der Effektivität der Strahlentherapie, sind zahlreiche Studien mit zytostatischen Substanzen in der Therapie maligner Gliome durchgeführt worden. Durch eine zusätzliche Chemotherapie, z.B. mit dem Nitrosoharnstoffderivat BCNU, kann die mediane Überlebenszeit nur um einige Wochen verlängert werden. Für ACNU in Kombination mit einer Strahlentherapie konnte für Glioblastome die 3-Jahres-Überlebensrate von 0 auf 16 % gesteigert werden (Takakura 1986). Erschwert wird eine Chemotherapie durch die intrinsische Chemoresistenz und die Lage der Tumoren im zentralen Nervensystem. Hier ist die zu erreichende Konzentration der Medikamente durch die Blut-Hirn-Schranke erniedrigt (Herrmann 1998). Die verschiedenen untersuchten Substanzen wie Vincristin, Procarbazin, CCNU, einzeln oder in Kombination brachten eine Verbesserung der Ergebnisse vor allem bei Grad-III-

Tumoren und jungen Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Boiardi 1998). Studien, die diese Aussage ebenfalls stützen sind von Chang und Mitarbeitern (1983) und Takakura (1986) durchgeführt worden. Bei der Diagnose des Glioblastoma multiforme konnte allerdings keine wesentliche Verbesserung der Therapieergebnisse festgestellt werden (Herrmann 1998).

Auch Therapiestudien mit CCNU (Reagan 1976), mit Bleomycin (Kristiansen 1981) und mit ACNU (Takakura 1986) brachten beim hochmalignen Glioblastoma multiforme keine Verbesserung der Überlebenszeiten. Eine additive Chemotherapie kann somit insgesamt eine Verbesserung der Prognose beim Glioblastom bewirken. Die mediane Überlebenszeit läßt sich zwar nur um wenige Wochen verlängern. Es steigt aber die Rate der Langzeitüberlebenden (Patienten mit einem längeren Überleben als 12 Monate) an. Nach Fine (1993) beträgt der Zuwachs der Langzeitüberlebenden nach 12 Monaten 10,1 % und nach 24 Monaten noch 8,6 %. Eine Untersuchung der Glioma Meta-analysis Trialists Group (2002) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Hiernach nehmen die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 auf 46 % und das mediane Überleben um 2 Monate zu.

1.6 Radiosensibilisierung

Wegen der infausten Prognose der malignen Gliome hat es eine Vielzahl von Versuchen gegeben, die bisher erzielbaren Ergebnisse zu verbessern. Zur Anwendung kamen neben hyperbarem Sauerstoff auch strahlensensibilisierende Substanzen oder die Hyperthermie.

Zur Strahlensensibilisierung sind Nitroimidazolderivate wie z.B. Metronidazol und Misonidazol am besten bekannt und untersucht. Der Wirkungsmechanismus dieser „elektron-affinen“ Verbindungen verläuft über eine strahleninduzierte Bildung von sehr reaktiven Zwischenstufen, sogenannten Radikalen. Sie binden an intrazelluläre Moleküle wie z.B. Nukleinsäuren, Eiweiße u.a. und führen zu deren Funktionsverlust. Die Anwendung dieser Substanzen in multimodalen Therapieschemata zeigte jedoch bisher nicht den erwünschten Erfolg. Im Gegenteil, Misonidazol ist sogar neurotoxisch und verkürzte die Überlebenszeit sogar (Deutsch 1989, Leibel 1991).

Eine weitere Hauptgruppe der Strahlensensibilisatoren sind mit Brom oder Jod gekoppelte Bestandteile der DNS. Sie werden in der Zelle anstatt der „richtigen“

Bausteine eingebaut und verstärken die strahlenbedingten Schäden. Eine dieser Substanzen, das BUdR (Bromo-deoxy-Uridin) konnte bei Astrozytomen Grad III eine Überlebensverlängerung bewirken, nicht jedoch bei Glioblastomen (Phillips 1991).

1.6.1 Chemotherapie und Strahlensensibilisierung mit Topotecan

Zur Behandlung von Hirntumoren muß ein Chemotherapeutikum den Anspruch der Liquorgängigkeit erfüllen, damit sich die Substanz auch in ausreichender Konzentration im zentralen Nervensystem anreichert. Ferner soll das Agens nicht neurotoxisch wirken. Diese Voraussetzungen sind durch Topotecan (Handelsname Hycamtin[®]) erfüllt. Es ist eine relativ neue, zytotoxische und strahlensensibilisierende Substanz. Topotecan leitet sich von Camptotecin ab, welches in den 60er Jahren entdeckt worden ist. Es ist ein Pflanzenextrakt eines in Asien beheimateten Baumes (*Camptotheca acuminata*). Seine antineoplastische Aktivität wurde in Experimenten nachgewiesen (Burriss 1994, Potmesil 1994). Topotecan, ein gelblich-oranger, wasserlöslicher Feststoff, ist ein halbsynthetisches Alkaloid (Produkt-Monographie Hycamtin 1997). Die chemische Bezeichnung von Topotecan lautet (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizinol[1,2-b]-quinolin-3,14-(4H,12H)-dion Monohydrochlorid mit der Summenformel $C_{23}H_{23}N_3O_5(HCl)$. Die Strukturformel des Medikaments ist in Abbildung 2 dargestellt.

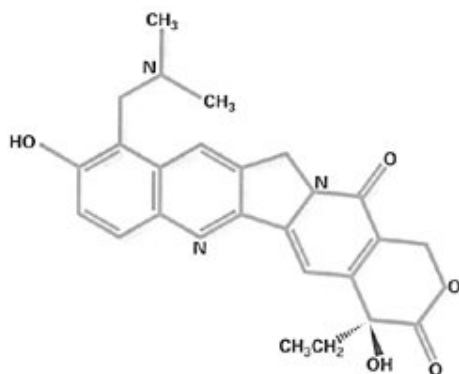


Abb. 2: Strukturformel von Topotecan

Im Gegensatz zum Camptothecin ist Topotecan bei saurem pH-Wert wasserlöslich. Die Hydrophilie wird durch eine basische Seitenkette an Position 9 des A-Ringes des Hydroxy-Camptothecin hervorgerufen. Hierfür ist eine Hydrolyse des E-Ring-Lactons

nicht erforderlich. Der intakte Lacton-Ring hingegen ist für die biologische Aktivität der Substanz erforderlich.

Camptothecin und seine Derivate hemmen selektiv die Topoisomerase-I. Die Topoisomerase-I ist ein Enzym, das im Zellkern lokalisiert ist. Dort tritt es mit der DNS in Wechselwirkung und bewirkt kurzfristige Einzelstrangbrüche. Der stark aufgeknäuelte DNS-Doppelstrang wird nun entwunden (Abb. 3a) und in zwei Einzelstränge getrennt (Koolmann 1998). Hierbei bleiben die Bruchstücke aber über Proteinbrücken miteinander verbunden, und der DNS-Strang kann durch die DNS-Polymerasen kopiert werden. Die Topoisomerase-I spaltet das Phosphodiester-Rückgrat des DNS-Stranges (Abb 3b). Ein Tyrosin-Rest des Enzyms und das 3'-Phosphatende der DNS bilden ein Intermediärprodukt, welches zur Relaxation des Stranges führt. Die Topoisomerase-I dissoziiert wieder von der DNS, und die Phosphodiester-Bindung wird wieder aufgebaut. Dieser Schritt ist notwendig, um so wichtige Vorgänge wie die Replikation, Transkription oder Reparatur der DNA durchzuführen (Liu 1989, Wang 1987). In Abbildung 3 ist die Interaktion zwischen Topotecan und der Topoisomerase-I dargestellt.

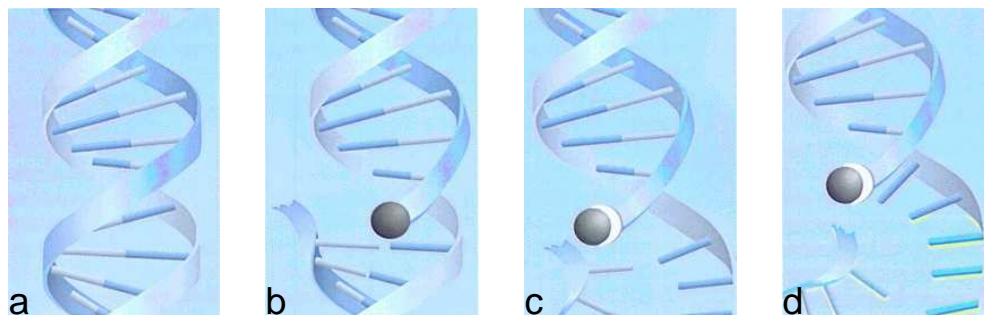


Abb. 3 a-d: Schematisierte Darstellung der DNS-Topoisomerase-I-Interaktion und der Wirkungsweise von Topotecan

Als Angriffspunkt für das Topotecanmolekül dient der Komplex aus DNS und dem Enzym Topoisomerase-I. Versuche haben gezeigt, daß Topotecan nicht an die DNS oder an die Topoisomerase-I allein bindet (Hertzberg 1989). Nach der Spaltung des DNS-Einzelstranges bindet Topotecan an den DNS/Topoisomerase-I-Komplex und stabilisiert ihn (Abb. 3c, Abb. 4). Somit wird die Re-Ligation der Einzelstränge verhindert (Abb 3d).

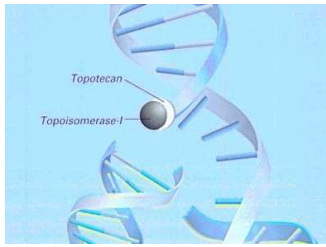


Abb. 4: Schematisierte Darstellung des DNS-Topoisomerase-I-Topotecan-Komplexes

Durch das Fortschreiten der Replikationsgabel und die fehlende Wiederverbindung der Einzelstränge kommt es zu Doppelstrangbrüchen und zu einer irreversiblen Schädigung der DNS (Produkt-Monographie Hycamtin 1997). Topotecan als Topoisomerase-I-Hemmer wirkt zellzyklusspezifisch. Damit sich die Zytotoxizität entfalten kann, muß sich die Zelle in der S-Phase des Zellzyklus befinden. Die zytostatische Aktivität des Topotecans hat sich in mehreren Untersuchungen bestätigt (Chen 1992).

In wässrigen Lösungen liegt Topotecan in einer geschlossenen Lactonform oder einer ringgeschlossenen Hydroxysäure-Form vor. Diese beiden Formen des Topotecans stehen in einem pH-abhängigen Gleichgewicht zueinander. In Studien konnte gezeigt werden, daß die biologische Aktivität nur durch den geschlossenen Lacton-Ring hervorgerufen wird (Sauer 1997). Der geschlossene Lacton-Ring ist auch verantwortlich für die Reaktion mit der Topoisomerase-I und die passive Diffusion in die Zelle hinein. Der Anteil der aktiven Lactonform an der Gesamtkonzentration des Topotecans im Blutplasma ist abhängig von der Zeit. In den ersten 30 Minuten liegt der Anteil der aktiven Lactonform bei circa 66 % und sinkt dann nach 60 Minuten auf circa 35 % ab. Die Konzentration des aktiven Lactonringes nimmt danach kontinuierlich ab (Herben 1996).

Topotecan ist in der Lage, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Daher reichert es sich in nennenswerten Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis an. Bei Versuchen an Rhesus-Affen wurden mittels HPLC die pharmakologischen Parameter sowohl des Lactons als auch beider Formen zusammen im Liquor und im Plasma bestimmt (Blaney 1993). Nach einer 10-minütigen intravenösen Kurzinfusion in einer Dosierung von 10 mg/m², wurden die maximalen Plasmakonzentrationen und Liquorkonzentrationen bestimmt. Die Lactonform erreichte eine maximale Plasmakonzentration zwischen 0,27 und 0,45 µmol/l. Die maximalen Werte der Liquorkonzentration lagen zwischen 0,044 und 0,074 µmol/l und traten 30 Minuten

nach der Applikation auf. Die Eliminationshalbwertszeiten betragen bei Liquor- und Plasmakonzentrationen zwei bis drei Stunden. Die Liquorpenetrationsrate lag bei knapp über 30 %.

Da durch Topotecan die Reparaturmechanismen der DNS inhibiert werden, erhöht Topotecan auch die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber der Bestrahlung. Dieser Effekt bestätigte sich in mehreren Studien an menschlichen Tumorzelllinien, so zum Beispiel an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, einem Glioblastom (Tronconi 1995) und an einem Meth-A-Fibrosarkom (Kim 1992). In der Studie von Kim und Mitarbeitern wurde das Überleben von Meth-A-Fibrosarkomzellen untersucht. Die Zellen sind entweder zwei oder vier Stunden vor der Bestrahlung mit 25 Gy mit 20 mg/kg Topotecan behandelt worden. Es konnte gezeigt werden, daß die letale Wirkung ionisierender Strahlen durch Topotecan in vitro deutlich erhöht werden kann. Es bestand auch eine Korrelation zwischen der Radiosensibilisierung und der Topoisomerase-I-Konzentration. Nicht nur in vitro, sondern auch in vivo sind solche synergistischen Effekte durch die Kombination von Topotecan und ionisierender Strahlung beschrieben (Boscia 1993, Lamond 1996, 1996b). Dies läßt sich durch die Beteiligung der Topoisomerase-I an den strahlenbedingten Reparaturprozessen der DNS erklären.

Als empfindlichste Organsysteme gegenüber unerwünschter Wirkungen haben sich in Toxizitätsstudien das hämatopoetische System und das lymphatische Gewebe erwiesen. Dementsprechend ist die Myelosuppression die dosislimitierende Toxizität (Produkt-Monographie Hycamtin 1997).

In den verschiedenen Verabreichungsschemata zeigte sich eine Neutropenie, Thrombozytopenie und eine Anämie. Die Neutropenie war hierbei am ausgeprägtesten, Thrombozytopenien und Anämien traten nicht so stark auf und waren seltener. Die Beeinträchtigungen des lymphatischen Gewebes traten vor allem an den Lymphknoten und am Thymus auf und äußerten sich in einer Dezimierung der Lymphozyten. Alle toxischen Erscheinungen erwiesen sich als reversibel.

Zusätzliche unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Stomatitis, Müdigkeit und Haarausfall (Produkt-Monographie Hycamtin 1997). An anderen Organsystemen wie Herz, Lunge, Leber, Nieren, Harnblase und Hirn sind keine signifikanten toxikologischen Effekte festgestellt worden.

Eine Verbesserung des Therapieergebnisses in der Behandlung von Glioblastomen erschien durch die Anwendung eines auf DNS-Ebene strahlensensibilisierend

wirkenden Zytostatikums möglich. Hierfür schien eine kombinierte Radiochemotherapie mit Topotecan geeignet, weil diese Substanz

- die Strahlensensibilität erhöht,
- liquorgängig ist
- und keine neurotoxischen Eigenschaften besitzt.

1.7 Lebensqualität

Bei einer Intensivierung der Therapie ist besonderer Augenmerk auf den Erhalt der Lebensqualität zu legen. Da die Patienten mit einem Glioblastoma multiforme eine mediane Lebenserwartung von nur wenigen Monaten haben, darf eine Erweiterung der Therapie die Lebensqualität nicht wesentlich einschränken.

1.8 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können Patienten mit initial gutem Allgemeinzustand von einer intensivierten Therapie profitieren. Daher sollte im Rahmen dieser prospektiven multizentrischen Untersuchung „**Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie maligner Hirntumoren mit Hycamtin[®]**“ die Wirksamkeit einer Kombination von Strahlen- und Chemotherapie bei Patienten mit Glioblastomen untersucht werden. Ziel der Untersuchung war, die Ergebnisse der Strahlentherapie durch den gezielten Einsatz eines Zytostatikums zu verbessern.

Bestreben der Bestrahlung ist es, krankhafte Zellen zu zerstören und ihr weiteres Wachstum zu verhindern. Der Behandlungserfolg ist dabei von der Strahlenempfindlichkeit der kranken Strukturen und von der Strahlenverträglichkeit des umgebenden gesunden Gewebes abhängig. Die zur Erreichung einer längerfristigen Tumorkontrolle erforderliche Dosis für maligne Gliome beträgt mindestens 60 Gy. Dies ist auch die Toleranzdosis des mitbestrahlten gesunden Hirngewebes einschließlich des Hirnstamms (Emami 1991). Dosen unter 60 Gy sind mit deutlich schlechteren Tumorkontrollraten verbunden (Walker, 1979). Da mit zunehmender Erhöhung der Dosis auch die unerwünschten Therapieeffekte zunehmen, hat sich eine Gesamtdosis der Bestrahlung zwischen 50 und 70 Gray etabliert.

Sowohl allein, als auch zur Steigerung der Effektivität der Strahlentherapie, sind zahlreiche Studien mit zytostatischen Substanzen in der Therapie maligner Gliome durchgeführt worden. Die verschiedenen untersuchten Substanzen wie Vincristin, Procarbazin, CCNU, einzeln oder in Kombination brachten eine Verbesserung der Ergebnisse vor allem bei Grad-III-Tumoren und jungen Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Boiardi 1998). Bei der Diagnose des Glioblastoma multiforme konnte allerdings keine wesentliche Verbesserung der Therapieergebnisse festgestellt werden (Herrmann 1998). Ein Chemotherapeutikum zur Behandlung von Hirntumoren muß über eine gute Liquorgängigkeit verfügen, um eine ausreichende Konzentration im zentralen Nervensystem zu erreichen. Das Agens sollte zudem nicht neurotoxisch wirken. Diese Eigenschaften sind bei Topotecan gegeben. Da durch Topotecan die Reparaturmechanismen der DNS inhibiert werden, erhöht Topotecan die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber der Bestrahlung.

Die Hauptfragestellungen waren die Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung und die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die Daten wurden mit dem Spitzer- und Karnofskyindex aufgenommen. Mit ihnen wurde die Lebensqualität der Patienten festgestellt. Die Auswertung der Daten der Lebensqualität der mit Topotecan behandelten Patienten erfolgte rein deskriptiv. Hier lagen keine Daten aus der Literatur oder einer Vergleichsgruppe vor. Dieser Punkt wurde mit Daten aus der Literatur verglichen. Als weitere Fragestellungen wurden die Zeitdauer der Tumorkontrolle erfaßt und das Überleben im Vergleich zu einer historischen, nur radiotherapierten, Kontrollgruppe betrachtet.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Die „Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie maligner Hirntumore mit Hycamtin“ war ein einarmiger, multizentrischer Therapieansatz. Innerhalb einer Rekrutierungszeit von 18 Monaten sollten mindestens 40 Patienten eingeschleust werden. Das Therapieprotokoll war der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und nach Prüfung positiv beschieden worden.

2.2 Beteiligte Zentren

Die Therapieoptimierung wurde von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Marburg (Direktorin: Frau Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic) initiiert, betreut und koordiniert. An der multizentrischen Untersuchung haben neben der Marburger Universitätsstrahlenklinik folgende Kliniken teilgenommen,

- die Klinik für Strahlentherapie der freien Universität Berlin (Prof. Dr. W.Hinkelbein),
- die Städtischen Kliniken Fulda (Prof. Dr. J. P. Haas),
- die Städtischen Kliniken Wetzlar (Dr. M. Brandtner),
- das Klinikum St. Vincenz in Limburg (Prof. Dr. I. C. Chiricuta).

Die an der Untersuchung teilnehmenden Patienten mußten ein histologisch gesichertes Glioblastoma multiforme (GBM) Grad IV gemäß der WHO-Klassifikation haben. Die histologische Diagnosesicherung war zuvor über eine stereotaktische PE oder eine offene Resektion erfolgt.

2.3 Ein- und Ausschlußkriterien

Als Einschlußkriterien galten:

- die histologische Sicherung der Diagnose Glioblastoma multiforme °IV WHO
- die operative Versorgung durch alleinige PE, subtotale oder totale Resektion
- ein Patientenalter von minimal 18 bis 75 Jahren

- ein wacher und einwilligungsfähiger Patient
- unterschriebener informed consent
- ein aktueller Karnofsky-Index mit einer Mindestgröße von 70
- Neutrophilenzahl $\geq 2.000/\mu\text{l}$
- Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- Kreatinin $\leq 1,2 \text{ mg \%}$

Ausschlußkriterien waren:

- Fehlen eines Einslußkriteriums
- Verweigerung der Teilnahme, auch nachträglich
- Allergie gegen Topotecan
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Zweitmalignom
- bekanntes Suchtleiden
- bekannte Immuninsuffizienz

2.4 Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie

2.4.1 Vorausgegangene Therapie

Bei allen Patienten musste eine histologische Diagnosesicherung über einen operativen Eingriff erfolgen. Die operativen Methoden teilten sich in eine alleinige Probeexzision zur Diagnosesicherung, eine subtotale Tumorsektion und eine Totalresektion des Tumors ein. Postoperativ wurde ein MRT oder CT angefertigt. Es wurde die Lebensqualität mittels Karnofsky-Index und eines modifizierten Spitzer-Index sowie das Überleben nach Diagnosestellung dokumentiert. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der lokalen Tumorkontrolle und der hämatologischen und nicht-hämatologischen unerwünschten Wirkungen anhand der Deutschen CTC-Kriterien (common toxicity criteria).

2.4.2 Strahlentherapie

Nach Abschluß der Wundheilung, etwa ab dem 10. postoperativen Tag, konnte mit der Strahlen- und Chemotherapie begonnen werden. Die Strahlentherapie wurde mit Co-60- γ -Strahlen oder mit Photonen eines Linearbeschleunigers (4-12 MeV) durchgeführt. Zur 3-dimensionalen-Bestrahlungsplanung wurde dem Patienten zunächst eine Maske angelegt. Diese dient dazu, den Kopf zu fixieren, der sowohl bei den verschiedenen Untersuchungen zur Bestrahlungsplanung als auch bei der Bestrahlung in exakt der gleichen Position liegen soll. Durch diese exakte Repositionierung lassen sich Lagerungsungenauigkeiten, die als Sicherheitssaum bei der Zielvolumendefinition Berücksichtigung finden müssen, verringern. Somit kann dieser Saum verkleinert und mit ihm bestrahltes gesundes Gehirn minimiert werden. Anschließend wurde ein Schädel-CT oder -MRT mit intravenöser Kontrastmittelgabe angefertigt. Danach wurde das Planungszielvolumen, das bestrahlt werden soll, definiert. Die Strahlenbehandlung bezog sich auf die erweiterte Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von 2 cm. Zielvolumen und Risikoorgane wurden in den einzelnen Schichten interaktiv eingezeichnet. Die darauf erfolgende 3-dimensionale Bestrahlungsplanung bietet die Möglichkeit, für jede Einstrahlrichtung die Form des Bestrahlungsfeldes an die Kontur des Zielvolumens anzupassen. Durch diese konformale Technik lassen sich die Risikoorgane entsprechend schonen. Nach der Entscheidung für einen Plan erfolgte die Anfertigung der individuellen Blöcke. Anschließend erfolgt die Simulation mit der Dokumentation des Isozentrums und der Bestrahlungsfelder. Vorgesehen war eine isozentrische Technik mit mindestens zwei individuell kollimierten Feldern. Auch Rotationsbestrahlungen waren zugelassen. Die angestrebte Gesamtdosis betrug 60 Gray bei einer Einzeldosis von 2,0 Gray, dosiert auf den Referenzpunkt nach ICRU-50 (ICRU 1993). Die Bestrahlung erfolgte an 5 Tagen in der Woche (Montag bis Freitag). Somit betrug die Gesamtbehandlungszeit 6 Wochen.

2.4.3 Chemotherapie

Chemo- und Strahlentherapie wurden simultan verabreicht. Am Tag der ersten Bestrahlung wurde auch mit der Chemotherapie begonnen. Verabreicht wurden 0,5 mg Hycamtin als Absolutdosis intravenös als langsame Injektion über mehrere Minuten. Die Injektion sollte mindestens eine Stunde vor der Bestrahlung erfolgen. Die

Gesamtdosis der Chemotherapie betrug kumulativ 15 mg. Das Behandlungsschema ist in Abbildung 5 dargestellt.

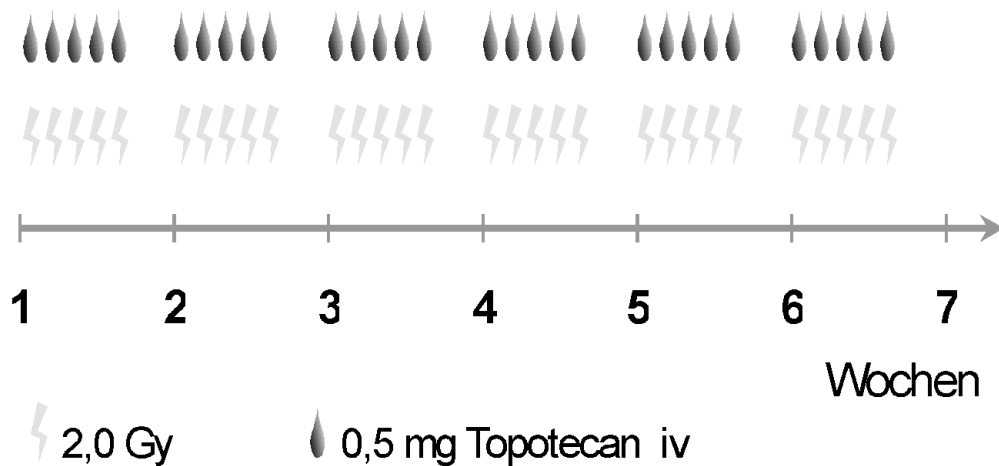


Abb. 5: Behandlungsschema der kombinierten Radio-Chemotherapie

2.4.4 Betreuung der Patienten und Dokumentation

Vor Beginn der Behandlung wurde ein Ausgangsstatus erhoben. Er bestand aus Blutentnahme mit Bestimmung von kleinem Blutbild, Elektrolyt-, Leber- und Nierenwerten. Ferner wurden der Allgemeinzustand der Patienten und seine Einschätzung der Lebensqualität bestimmt. Erfasst wurde auch die regelmäßige Medikation.

Während der kombinierten Radio-Chemotherapie erfolgten einmal wöchentlich eine Blutentnahme, eine Ermittlung des Allgemeinzustands des Patienten, eine Erhebung seiner Lebensqualität sowie die Dokumentation unerwünschter Therapiewirkungen.

Zur Erfassung der akuten hämatologischen unerwünschten Wirkungen wurde einmal zu Beginn und danach wöchentlich während das Blutbild bestimmt.

Die Klassifikation der akuten hämatologischen und nicht-hämatologischen unerwünschten Wirkungen erfolgte anhand der Deutschen CTC-Kriterien (common toxicity criteria), erstellt von der Phase-I/II-Studiengruppe der AIO und ARO der Deutschen Krebsgesellschaft (Seegenschmiedt 1993) in der aktuellen Fassung von 1997. Für jede unerwünschte Wirkung wird eine Einteilung in vier Schweregrade von leicht (Grad 1) bis lebensbedrohlich (Grad 4) vorgenommen. Grad 0 bezeichnet das Fehlen der

entsprechenden unerwünschten Wirkung, Grad 5 den Organverlust oder Tod des Patienten. Die CTC-Kriterien sind im Anhang (S. 49-51) abgebildet.

Im gleichen zeitlichen Rahmen wurde die Lebensqualität des Patienten erfaßt. Als Meßskalen zu Allgemeinzustand und Lebensqualität wurden der Karnofsky-Index und ein modifizierter Spitzer-Index herangezogen, um sowohl eine objektive Beurteilung als auch die subjektive Einschätzung durch den Patienten selbst zu erhalten. Der Karnofsky-Index wurde ausschließlich vom behandelnden Arzt ermittelt. Der modifizierte Spitzer-Index wurde, wenn möglich von dem Patienten selbst, oder seinen Angehörigen ausgefüllt. Anhand von Fragen zu fünf Gesichtspunkten (Aktivität, Alltagsleben, Gesundheit, Umweltbeziehung, Zukunft) schätzte der Patient seine eigene, momentane Lebenssituation ein. Jede Frage bot vier Antwortmöglichkeiten, so daß sich eine Maximalpunktzahl von 20 ergab. Sowohl der Karnofsky- als auch der Spitzer-Index sind im Anhang (S. 49-53) gezeigt.

Die erste Nachuntersuchung erfolgte nach 6 Wochen, alle weiteren Untersuchungen fanden dann alle 3 Monate statt. Es wurden jeweils die hämatologischen und nicht-hämatologischen unerwünschten Wirkungen, die Lebensqualität anhand der beiden genannten Indizes, die Medikation und die Befunde der im Rahmen der Nachsorge veranlaßten Schnittbildgebung zur Rezidiverfassung (CT oder MRT mit Kontrastmittel) dokumentiert.

2.4.5 Statistik und Auswertung

Die Auswertung der Daten der Lebensqualität der mit Topotecan behandelten Patienten erfolgte rein deskriptiv. Hier lagen keine Daten aus der Literatur oder einer Vergleichsgruppe vor. Die Statistik beschränkte sich hierbei auf die Lagemaße arithmetischer Mittelwert und Medianwert sowie der Streuungsmaße Varianz, Standardabweichung und Spannweite.

Sowohl die Lebensqualität als auch der Allgemeinzustand wurden im Verlauf auf Veränderungen getestet. Dies erfolgte mit dem nicht-parametrischen U-Test von Mann-Whitney. Zu diesen getesteten Variablen wurde jeweils die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben.

Die erhobenen Daten über die Überlebenszeit der Patienten aus der Topotecan-Studie wurden mit den Informationen des historischen Kollektivs verglichen. Dieses wurde nach der Diagnose in zwei Gruppen unterteilt, eine mit dem WHO °III und eine mit dem

WHO °IV. Die Überlebenszeit wurde definiert vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (Tag der histologischen Diagnosesicherung) bis zum Sterbetag.

Als dritter Punkt wurde die erreichte tumorfreie Zeit betrachtet. Als Progression wurde hierbei ein Neuauftreten eines kontrastmittelaufnehmenden Herdes im MRT, nachdem andere, seltener, Ursachen (z.B. Abszeß) ausgeschlossen waren oder zweifelsfreie Vergrößerung der residuellen Tumormasse um mindestens 25 % oder Resttumor mit/ohne Vergrößerung und perifokalem Ödem und klinischer Verschlechterung ohne erkennbare andere Ursache innerhalb von vier Wochen nach Therapieende definiert. Von einem Rezidiv wurde dementsprechend bei einem Neuauftreten später als vier Wochen nach Therapieende gesprochen. Da hier die Daten des historischen Kollektivs nicht ausreichten, wurde dieser Punkt mit Daten aus der Literatur verglichen.

Für die Auswertung der Überlebenszeit und der tumorfreien Überlebenszeit wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Der Vergleich der Überlebensdaten erfolgte mit dem Log-Rank-Test. Sämtliche Berechnungen wurden mit einem kommerziell erhältlichen Statistikprogramm (SPSS 9.0) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Historisches Kollektiv

3.1.1 Struktur des historischen Kollektivs

Die Vergleichsgruppe, das „historische Kollektiv“, bestand aus Patienten der Klinik für Strahlentherapie der Marburger Universitätsklinik. Sie umfaßte insgesamt 46 Männer und 46 Frauen, die zwischen dem 17.07.1990 und dem 08.01.1999 wegen eines malignen glialen Tumors einer Strahlenbehandlung unterzogen wurden.

Von diesen 92 Patienten hatten 67 ein Glioblastoma multiforme °IV, 21 ein Astrozytom °III, 2 ein Oligodendrogliom °III und 2 ein Mischgliom °III. Die Verteilung der einzelnen Diagnosen ist in Abbildung 6 dargestellt. Der Hauptteil der Patienten (ca. 75 %) litt an einem Glioblastom und konnte dann für den Vergleich mit der Gruppe der Patienten, die die Radio-Chemotherapie erhielten, herangezogen werden.

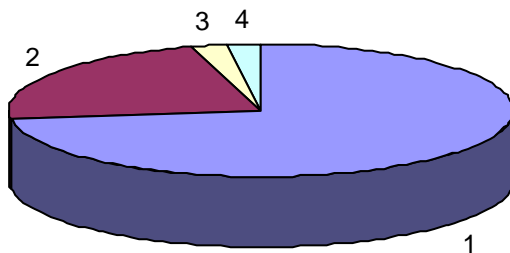


Abb. 6 : Verteilung der Diagnosen; (1: Glioblastoma multiforme, 2: Astrozytom °III, 3: Mischgliom °III, 4: Oligodendrogliom °III)

Die Therapie dieser Patienten umfaßte immer einen chirurgischen Eingriff und die anschließende Bestrahlung des Tumors oder des Tumorbettes. Operativ wurde eine stereotaktische PE, eine subtotale Resektion oder eine makroskopische Totalresektion durchgeführt. 23 Patienten erhielten eine alleinige stereotaktische PE, 17 eine makroskopische Totalresektion und 52 eine subtotale Resektion. Eine graphische Darstellung der verschiedenen Operationsmethoden findet sich in Abbildung 7.

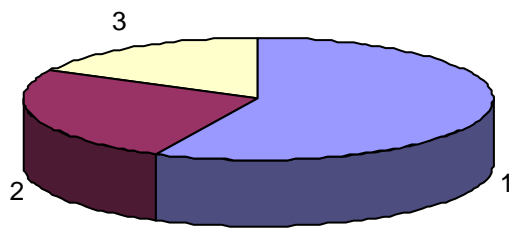


Abb. 7: Verteilung der Operationsmethoden
(1: subtotale Resektion, 2: stereotaktische PE, 3: Totalresektion)

Das Alter des Patientenstamms lag zwischen 18 und 78 Jahren. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 54 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 8 dargestellt. Die 60 bis 69-Jährigen machten mit 33 % den größten Anteil des Patientenkollektivs aus. 20 % der Patienten gehörten zu der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen, 18 % zu den 40 bis 49-Jährigen, 12 % zu den 70 bis 79-Jährigen. Unter 39 Jahren waren insgesamt 17 % der Patienten.

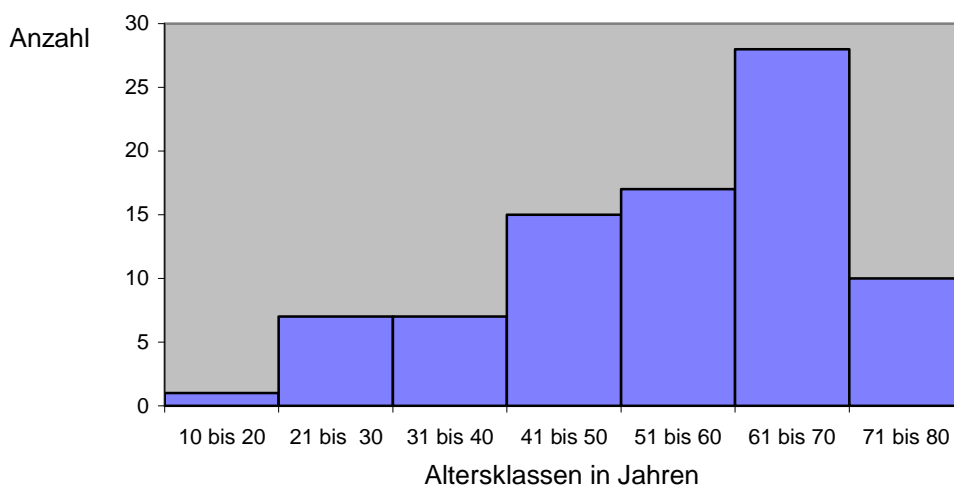


Abb. 8: Altersverteilung des historischen Kollektivs

Die Gesamtdosis der Bestrahlung lag zwischen 7,3 Gray und 72,6 Gray mit einem Median von 72,6 Gray. Die mittlere applizierte Bestrahlungsdosis betrug 61,8 Gray.

3.1.2 Therapieergebnisse des historischen Kollektivs

Im historischen Kollektiv konnte nur das Überleben nach Diagnosestellung, beziehungsweise nach Beendigung der Therapie erfasst werden. Eine Erfassung der erreichten Tumorkontrolle war nicht möglich. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung lag zwischen einem (Minimum) und 91 Monaten (Maximum). Der Median betrug 10 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 55%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 21%. In Abbildung 9 ist das Gesamtüberleben des historischen Kollektivs als Kaplan-Meier-Plot dargestellt.

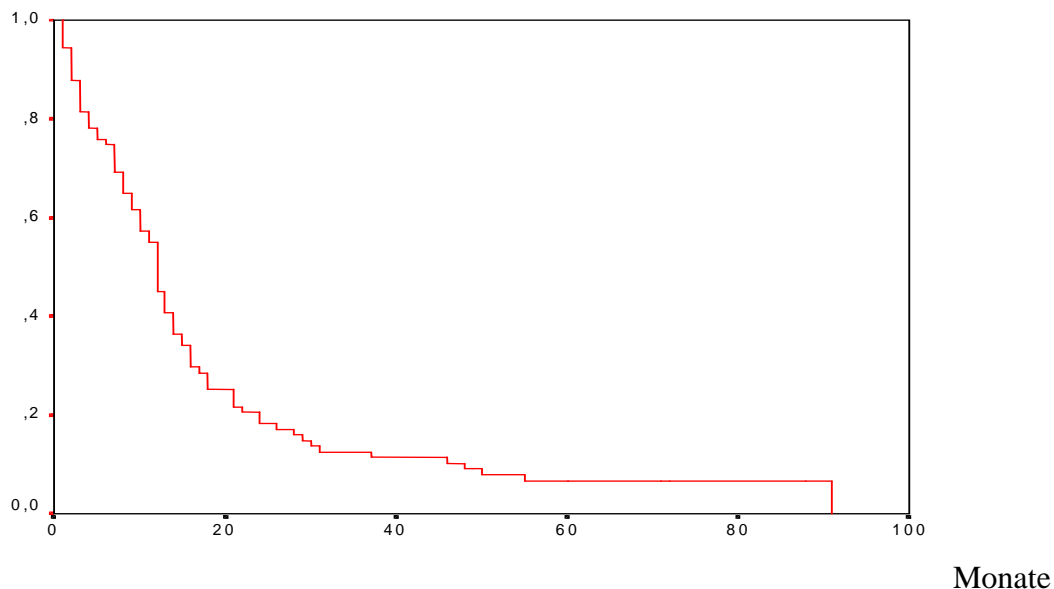


Abb. 9: Gesamtüberleben des historischen Kollektivs nach Diagnosestellung (in Mon.)

Nach erfolgter Strahlentherapie betrug die minimale Überlebensspanne 0,5 Monate, die maximale 85 Monate. Der Median betrug 10 Monate.

Eine Differenzierung der Überlebenszeit nach den verschiedenen Operationsmethoden (alleinige PE, subtotale Resektion, Totalresektion) findet sich in den Tabellen 1 und 2.

Betrachtet wurde jeweils die Überlebenszeit nach der Sicherung der Diagnose. Tabelle 1 zeigt die Patientendaten für anaplastische maligne Gliome °III WHO.

Überleben(m)	Alleinige PE	Subtot. Res.	Totalres.
Mittelwert	25	29	24
Standardabweichung	30	26	20
Median	11	18	21
Minimum	1	1	1
Maximum	88	91	49

Tab. 1: Maligne Gliome °III WHO, Überlebenszeit nach Diagnosestellung(Mon.)

Tabelle 2 zeigt die Daten der Patienten mit einem Glioblastoma multiforme °IV WHO.

Überleben(m)	Alleinige PE	Subtot. Res.	Totalres.
Mittelwert	4	17	16
Standardabweichung	3	14	14
Median	3	12	9
Minimum	1	3	3
Maximum	13	55	31

Tab. 2: Maligne Gliome °IV WHO, Überleben nach Diagnosestellung (Mon.)

Erkrankungsverlauf und Überlebenszeiten waren für die Gliome WHO °III oder °IV signifikant voneinander verschieden mit besseren Ergebnissen für die anaplastischen Gliome ($p=0,033$). Dieser Sachverhalt ist durch Abbildung 10, die die Überlebenskurven für beide Gruppen zeigt, verdeutlicht.

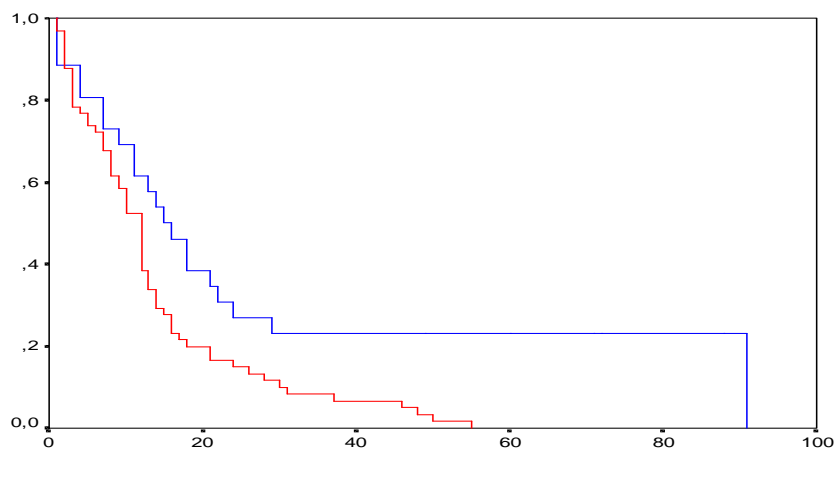


Abb. 10: Kumuliertes Überleben der Gliome WHO° III (blau) und °IV (rot) nach Diagnosestellung (Mon.)

Das mediane Überleben des historischen Kollektivs mit der Diagnose Gliom WHO°III betrug 16 Monate, das der Patientengruppe mit einem Glioblastoma multiforme °IV 10 Monate.

In Tabelle 3 ist das Überleben nach Diagnose in Monaten des historischen Kollektivs nach Operationsmethoden differenziert. Hierbei wurde nicht zwischen den WHO Graden III oder IV unterschieden.

Überleben(m)	Alleinige PE	Subtot. Res.	Totalres.
Mittelwert	14	18	17
Standardabweichung	25	17	12
Median	6	12	14
Minimum	1	1	1
Maximum	88	91	49

Tab. 3: Maligne Gliome °III und °IV WHO, Überleben nach Diagnosestellung, differenziert nach Operationsmethode

In Abbildung 11 ist dieser Sachverhalt graphisch dargestellt.

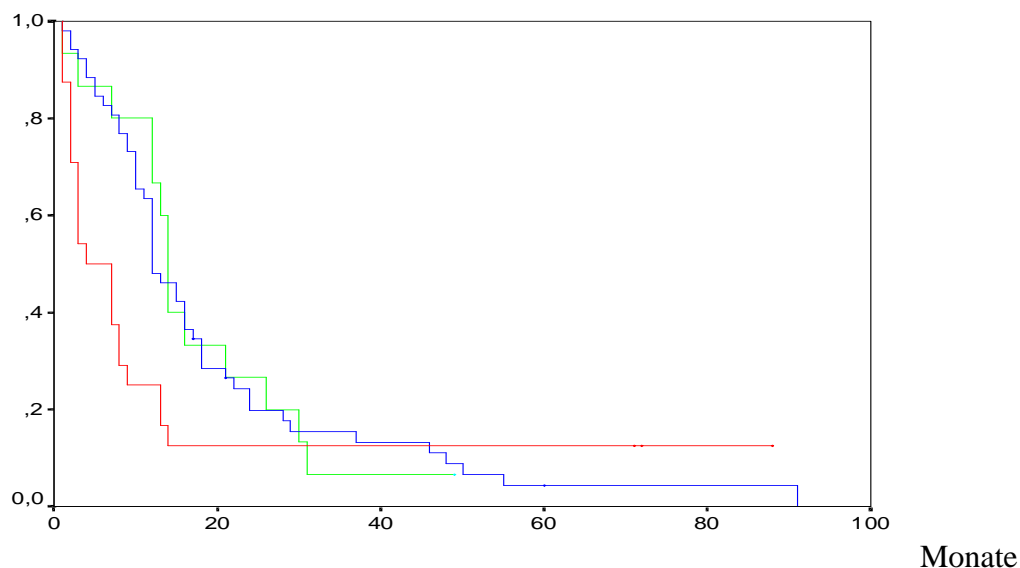


Abb.11: Kumuliertes Überleben der Gliome WHO° III und °IV nach Diagnosestellung (Mon.), differenziert nach stereotakt. PE (rot), subtotaler Resektion (blau) und Totalresektion (grün)

3.2 Radio-Chemotherapie-Kollektiv

3.2.1 Struktur des mit Topotecan behandelten Patientenkollektivs

In die Therapieoptimierung mit Topotecan wurden insgesamt 60 Patienten eingeschleust, von denen 57 die Behandlung beendeten. Davon waren 41 männlich und 19 weiblich. Die Patientenrekrutierung erfolgte durch 6 strahlentherapeutische Kliniken (Tab. 3).

Klinik	Anzahl der dokumentierten Patienten
Städtische Kliniken Wetzlar	20
Städtische Kliniken Fulda	13
Universitätsklinik Marburg	13
Klinikum St. Vincenz Limburg	9
Klinikum der freien Universität Berlin	4
Universitätsklinik Frankfurt	1

Tab. 3: Rekrutierung der kombiniert radio-chemotherapeutisch behandelten Patienten

Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Glioblastoma multiforme °IV. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung betrug 57 Jahre und lag zwischen 26 und 76 Jahren. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 12 dargestellt.

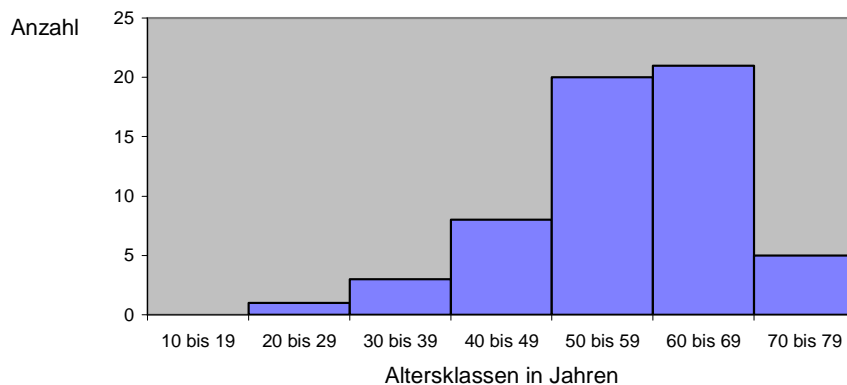


Abb. 12: Altersverteilung der Topotecan-Patienten

Die Kombinationstherapie der Patienten wurde zwischen dem 10.10.1997 und dem 18.11.1999 durchgeführt. Die eingestrahlte Gesamtdosis lag zwischen 16 und 76 Gray mit einem Median von 60 Gray. Die kumulative Topotecandosis betrug minimal 7,5 mg und maximal 18,5 mg, im Median 15 mg.

Als antiödematöse Therapie erhielten während der Radio-Chemotherapie von den 60 Patienten 52 eine Steroidmedikation. Die maximale Gabe betrug 24 mg Dexamethason pro Tag, die minimale 4 mg. Der Median lag bei 12 mg Dexamethason pro Tag. Bei 25 Patienten wurde begleitend eine Ranitidinmedikation mit minimal 150 mg und maximal 360 mg pro Tag durchgeführt.

Die vorhergehende operative Therapie bestand entweder aus einer stereotaktischen PE, einer subtotalen oder einer totalen Resektion. Eine alleinige stereotaktische PE erhielten fünf Patienten, eine subtotale Resektion wurde bei 33 Patienten durchgeführt und eine Totalresektion bei 22 Patienten entsprechend der Bewertung der Operateure. Diese Verteilung ist in Abbildung 13 wiedergegeben. Im Anschluß an die kombinierte Radio-Chemotherapie wurden die Nachuntersuchungen gemäß des Studienprotokolls durchgeführt.

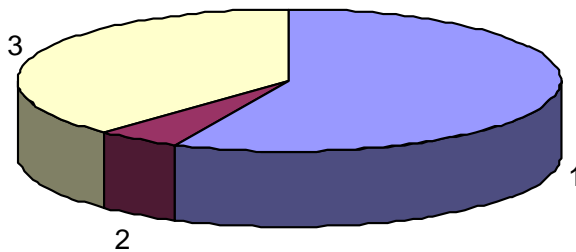


Abb. 13: Verteilung der Operationsmethoden; (1: subtotale Resektion, 2: stereotaktische PE, 3: Totalresektion)

3.2.2 Gegenüberstellung des historischen Kollektivs GBM °IV mit den Topotecan-Patienten

	Historisches Kollektiv	Topotecan-Patienten
Patientenzahl gesamt	67	60
Patientenzahl weiblich	33	19
Patientenzahl männlich	34	41
Patientenalter (J.)	Minimum: 18 Maximum: 78 Median: 56 Mittelwert: 55	Minimum: 26 Maximum: 76 Median: 58 Mittelwert: 57
Art der Operation	Tot. Res.: 13 Subtot. Res.: 39 Alleinige PE: 15	Tot. Res.: 22 Subtot. Res.: 33 Alleinige PE: 5
Höhe der applizierten Strahlendosis (Gy)	Minimum: 12,1 Maximum: 72,6 Median: 72 Mittelwert: 63,3	Minimum: 16 Maximum: 76 Median: 60 Mittelwert: 60,5

Tab. 4: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe der radiochemotherapeutisch behandelten Patienten

3.2.3 Unerwünschte Wirkungen der Therapieoptimierung mit Topotecan

Die unerwünschten Wirkungen der Therapieoptimierung mit Topotecan waren insgesamt gering. Die hämatologische Verträglichkeit war gut. Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration trat in 17 Fällen auf, wobei keine Grad III und Grad IV Toxizität festzustellen war. Eine Grad III Blutbildveränderung entwickelte sich bei einem Patienten für die Thrombozyten und bei einem Patienten für die Leukozyten. Eine Leukopenie oder Thrombopenie war insgesamt in 17, beziehungsweise in 4 Fällen zu sehen. Die hämatologische Verträglichkeit ist in Tabelle 5 unter Angabe der Toxizität (CTC-Kriterien) dargestellt.

Toxizität/Grad	I	II	III	IV
Anämie	12	5	0	0
Leukozytopenie	9	5	1	0
Thrombozytopenie	3	0	1	0

Tab. 5: Hämatologische unerwünschte Wirkungen der Topotecan-Therapie

Die nicht-hämatologischen, nicht neurologischen Toxizitäten waren seltener. Eine Toxizität mit Grad IV oder V trat insgesamt nur viermal auf. In einem Fall kam es zu einer Übelkeit mit Infusionsbedarf. An infektiösen Komplikationen verstarben zwei Patienten während der Therapie. Eine Patientin entwickelte eine Ösophagitis Grad IV und verstarb an einer abszedierenden Pneumonie. Diese war trotz Antibiose nicht beherschar. Die Patientin erhielt bis zum Therapieabbruch eine Strahlendosis von insgesamt 36 Gray und 7,5 mg Topotecan.

Ein weiterer Patient erkrankte während der Therapie an einer Bursitis olecrani. Diese wurde mit einer Abszessspaltung und Antibiose behandelt. Es entwickelte sich eine letale Sepsis. Bis zum Abbruch der kombinierten Radio-Chemotherapie erhielt der Patient eine Strahlendosis von insgesamt 32,4 Gray, die Topotecandosis lag bei 9 mg. Bei einem Patienten trat eine Grad IV Toxizität der Motorik und des Bewußtseins auf. Der Patient entwickelte plötzlich einen katatonen Stupor. Um den Stupor zu durchbrechen, war eine hochdosierte Therapie mit Neuroleptika für einige Tage notwendig. Die Strahlen- und Chemotherapie konnte im Anschluß wieder fortgesetzt werden. Bei den anderen Patienten hatten die Toxizitäten die Durchführung der Radio-Chemo-Therapie nicht gefährdet. Einzelheiten der nicht-hämatologischen Toxizitäten finden sich in Tabelle 6.

Toxizität/Grad	I	II	III	IV	V
Infektion	1	0	1	0	2
Übelkeit	3	1	1	0	0
Tremor	2	1	0	0	0
Bewußtseinsstörung	2	2	1	1	0
Motorische Störung	5	1	2	1	0
Cushing	5	0	1	0	0

Tab. 6: Nicht-hämatologische Toxizität der Topotecan-Therapie

Eine über Grad III hinausgehende Toxizität entwickelte sich insgesamt nur bei drei Patienten.

Die Verträglichkeit der Behandlung wurde auch anhand des Karnofsky- und des Spitzer-Index dokumentiert. Die Werte des Karnofskyindex lagen zu Beginn der Strahlentherapie im Mittel bei 87. Der Median betrug 90. Im Laufe der Behandlung fielen die Werte auf einen Mittelwert von 77 und einen Median von 80 ab. Abbildung 14 zeigt die zeitliche Entwicklung des Karnofsky-Index vom Beginn der Strahlentherapie bis zu der ersten Nachuntersuchung, dargestellt sind die Medianwerte.

Während der Strahlentherapie konnte man hier einen leichten, aber signifikanten Abfall der Werte erkennen ($p < 0,05$). Zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung war das initiale Niveau des Karnofsky-Index aber fast wieder erreicht. Der P-Wert betrug 0,04.

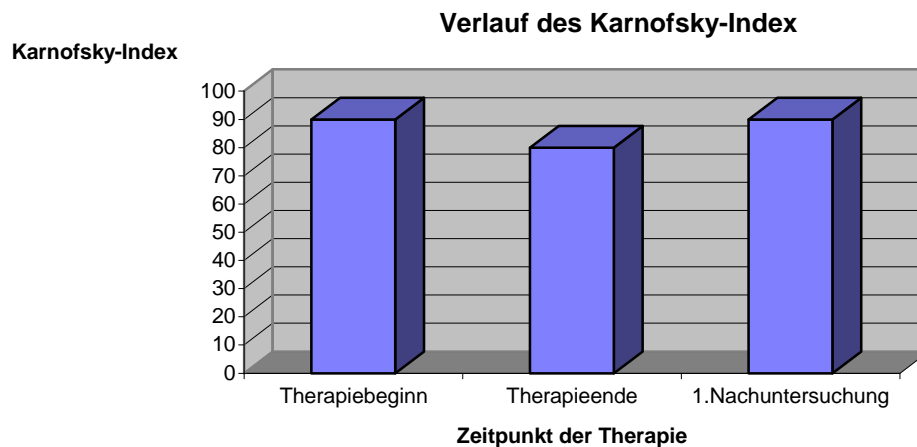


Abb. 14: Entwicklung des Karnofsky-Index während und nach der Behandlung

Zu Beginn der Strahlentherapie lag der Mittelwert des Spitzer-Index bei 18. Der Median betrug 19. Während der Behandlung sanken die Werte des Medians auf 18, der Mittelwert fiel auf 17. Abbildung 15 zeigt die zeitliche Entwicklung des Spitzer-Index von dem Beginn der Strahlentherapie bis zu der ersten Nachuntersuchung. Graphisch dargestellt ist der Median.

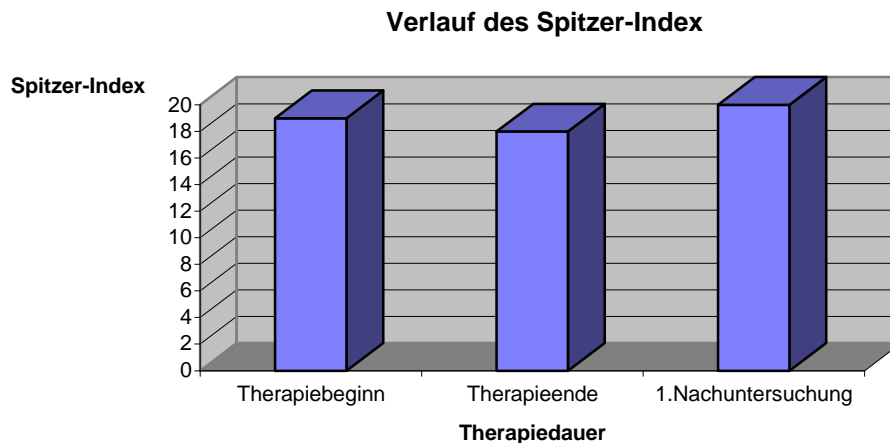


Abb. 15: Entwicklung des Spitzer-Index während und nach der Behandlung

Während der Dauer der Strahlentherapie war ein signifikanter Abfall des Spitzer-Index zu erkennen. Der P-Wert lag bei 0,034. Bis zu dem Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung wurde das initiale Niveau des Spitzer-Index aber leicht, jedoch nicht signifikant überschritten ($p=0,20$).

3.2.4 Überleben und rezidivfreies Intervall der Topotecan-Patienten

Das Überleben nach Diagnose der Patienten der Therapieoptimierung mit Topotecan betrug im Median 15 Monate, im Minimum 2 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 61%.

Eine Differenzierung des Überlebens nach Diagnose nach den drei verschiedenen Operationsmethoden (alleinige PE, subtotale Resektion, Totalresektion) findet sich in Tabelle 7.

Die Stratifizierung des Überlebens nach makroskopischem und mikroskopischen Tumorrest ergab im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,31$).

Das Gesamtüberleben der Patienten der Therapie-Optimierung mit Topotecan ist in Abbildung 16 dargestellt.

Überleben(m)	Alleinige PE	Subtot. Res.	Totalres.
Mittelwert	9,2	12,3	15,2
Median	11	14,5	15,5
Standardabweichung	4,9	6,2	5,8
Minimum	4	2	7
Maximum	15	24	31

Tabelle 7: Differenzierung des Überlebens nach der Operationsmethode

Der Vergleich des medianen Überlebens nach Diagnose des historischen Kollektivs (10 Monate) mit dem Überleben der Patienten der Therapieoptimierung mit Topotecan (12 Monate) ergab im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$).

Die Zeit der erreichten Tumorkontrolle betrug im Median 7,0 Monate. Der Mittelwert lag bei 7,2 Monaten, die Standardabweichung bei 4,4 Monaten, sowie das Minimum bei 0 und das Maximum bei 24 Monaten.

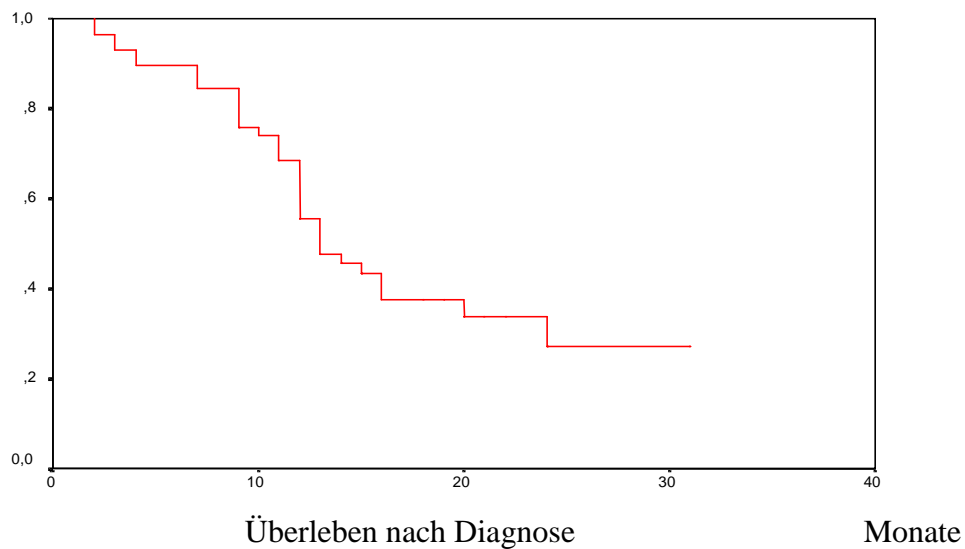


Abb. 16: Gesamtüberleben der Patienten der Topotecan-Therapie

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Strahlentherapie

Die wichtigsten Behandlungsmaßnahmen für nieder- und für hochgradige Gliome stellt die Mikrochirurgie, bzw. für hochgradige Gliome zusätzlich die Strahlentherapie dar. Lokale oder systemische Chemotherapie oder neuere Gen- oder Immuntherapieansätze sind derzeit noch von untergeordneter Bedeutung. Die mikrochirurgische Resektion gilt als die effektivste Behandlungsmethode (Walker 1979, Warnick 1991). Hauptziele der Resektion sind eine Materialgewinnung zur Stellung der Diagnose, Reduktion der Raumforderung, Verminderung neurologischer Funktionsstörung und Reduktion des Hirndrucks. Letzter ist durch die Anschwellung des Hirngewebes um den Tumor herum bedingt. Die Ödemzone stellt sich als aufgelockertes Hirngewebe dar, in der eine diffuse Infiltration durch den Tumor mit dem Auge nicht erkannt werden kann. Durch die enge Nachbarschaft des Prozesses zu funktionell hochwertigen Hirnarealen verbietet sich eine großzügige Resektion mit Sicherheitsabstand. Aufgrund der ohnehin unvermeidbaren Rezidivierung steht daher der Grundsatz des Funktionserhalts vor Radikalität im Vordergrund der Behandlung.

Trotz erheblicher Anstrengungen im Hinblick auf systemische oder lokale Therapiemaßnahmen hat sich bisher nur die Strahlentherapie als generelles zusätzliches Behandlungsprinzip etabliert. Auch nach einer Strahlenbehandlung treten Tumorrezidive auf, da die Gliome sehr strahlenresistent sind. Üblicherweise entstehen sie am Ort des Primärtumors, so daß eine Verbesserung der lokalen Kontrolle im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht.

Die Strahlenbehandlung wird heutzutage grundsätzlich auf der Basis von Schnittbilddatensätzen 3-dimensional geplant. Im Rahmen dieser 3D-Planung muß das Zielvolumen exakt definiert und auf jedem einzelnen Bild der Schnittbilduntersuchung eingezeichnet werden. So erst wird die Konformationsbestrahlung mit individueller Anpassung der Strahlenfeldform und des Hochdosisbereichs an die Tumorkontur ermöglicht (Grosu 1998, Verellen 1997).

Je exakter das Zielvolumen definiert wird, umso präziser erfolgt die Bestrahlung, und umso geringer sind die unerwünschten Wirkungen der Therapie. Dies insbesondere, als die zur Erreichung einer längerfristigen Tumorkontrolle erforderliche Dosis 60 Gy beträgt (Wener-Wasik 1996, Fitzek 1999), und diese Dosis auch die Toleranzdosis des mitbestrahlten gesunden Hirngewebes einschließlich des Hirnstamms darstellt (Emami 1991).

Die einmalig tägliche Gabe von 1,8 bis 2,0 Gy an fünf Tagen der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 bis 60 Gy ist etabliert und hat zu den überzeugendsten Therapieergebnissen geführt (Kortmann 1998, Walker 1979). Durch eine Intensivierung der Radio- oder Chemotherapie konnten bislang nur geringfügige Verbesserungen der Überlebensraten erreicht werden. Zu beachten ist, daß bei jeder Steigerung der Aggressivität einer Therapie die Gefahr des deutlichen Anstiegs der Toxizität besteht.

Die Strahlentherapie sowohl benigner als auch maligner Gliome ist durch zwei Punkte limitiert,

- die hohe und diffuse Infiltrationsneigung sowie
- die über der Toleranz des gesunden Gewebes liegende Strahlenresistenz.

Eine Erhöhung der Strahlendosis über 60 Gy hinaus bringt nur noch einen geringen Überlebensgewinn (Fitzek 1999, Salazar 1979, Sandler 1994, Werner-Wasik 1996). Eine konventionell gegebene Dosiserhöhung auf 75 Gray bringt keine signifikant besseren Ergebnisse (Salazar 1978). Eine Anhebung der Überlebenszeit konnte bislang auch mit einer hyperfraktionierten Radiatio nicht erreicht werden (Fulton 1992). Jüngere Berichte deuten darauf hin, daß auch eine zusätzliche hochpräzise Dosiserhöhung entweder perkutan oder in Form einer intraoperativen Bestrahlung oder einer Brachytherapie bei ausgewählten Patienten die Überlebenszeit verlängern kann. Der Überlebensvorteil liegt durch diese Methoden zwischen 5 und 11 Monaten (Sarkaria 1995, Scharfen 1992, Shrieve 1995). Beispielsweise konnte in einer Studie eine Bestrahlung der Tumorkavität während der Operation mit einer Dosis von 15-25 Gy zusätzlich zu einer perkutanen Bestrahlung mit ca. 58 Gy bei Glioblastompatienten eine Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu historischen Kollektiven bewirken (Matsutani 1994). Randomisierte Studien diesbezüglich stehen jedoch noch aus.

Diesen vielversprechenden Ergebnissen muß zusätzlich entgegengehalten werden, daß ein sehr hoher, nicht überall verfügbarer apparativer Aufwand notwendig ist, und daß nur für einen geringen Prozentsatz aller Patienten diese Therapieoption besteht. Zusätzlich wird oftmals jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand, die ohnehin

eine bessere Prognose aufweisen, eine solche Therapie angeboten. Ferner besteht bei jeder Steigerung der Aggressivität einer Therapie die Gefahr des deutlichen Anstiegs der Toxizität mit der Notwendigkeit erneuter Operationen wegen symptomatischer Radionekrosen bis zu 60 % (Scharfen 1992).

Als Konsequenz muß sich die Intensität der Therapie maligner Gliome daher vor allem am Allgemeinzustand orientieren. Dieser steht oft mit Alter, Tumorgröße, -lage und Zelltyp in Verbindung.

In der hier untersuchten Therapieoptimierung mit Topotecan wurde daher als die etablierte Strahlenbehandlung des Glioblastoms die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit täglichen Einzeldosen von 2 Gy und einer Gesamtdosis von 60 Gy gewählt.

4.1.2 Chemotherapie

In der Behandlung maligner Gliome wurden viele chemotherapeutische Substanzen einzeln oder in Kombination zusätzlich zu einer Strahlenbehandlung gegeben. Diese multimodalen Ansätze führten bislang leider nur zu einer moderaten Verbesserung der Ergebnisse. Eine zusätzliche Chemotherapie steigert zumeist nur die Rate der längere Zeit tumorfrei überlebenden Patienten, aber das mediane Gesamtüberleben wird nur moderat beeinflusst (Cairncross 1996, deAngelis 1998, Fine 1993, GMT 2002, Prados 1998, Stupp 2002, Takakura 1986, Weller 2003). Am ehesten scheinen Oligodendro- oder Mischgliome durch eine zusätzliche Chemotherapie beeinflussbar zu sein. In einer Studie konnte im Vergleich mit Astrozytomen gleichen Malignitätsgrades ein fast verdoppeltes Überleben beobachtet werden (Boiardi 1998).

Die simultane Kombination einer konventionellen Strahlentherapie mit einem gleichzeitig strahlensensibilisierend wirkenden Zytostatikum erscheint vielversprechend. Die Substanzen Topotecan und Temozolamid beispielsweise zeichnen sich vor allem durch gute Liquorgängigkeit und fehlende Neurotoxizität aus. Sowohl in vitro als in vivo sind überadditive Effekte durch die Kombination mit ionisierender Strahlung beschrieben. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand könnten daher Patienten mit initial gutem Allgemeinzustand von einer kombinierten Therapie profitieren.

Im Rahmen des hier durchgeführten Therapieoptimierungsansatzes wurden bessere Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens erwartet, da die Substanz Topotecan strahlensensibilisierend wirkt und liquorgängig ist, aber im Gegensatz zu den

Nitroimidazolderivaten nicht neurotoxisch ist. In mehreren experimentellen Studien an menschlichen Tumorzelllinien zeigte sich, daß Topotecan in der Lage ist, in vitro die letale Wirkung ionisierender Strahlen deutlich zu erhöhen (Kim 1992, Lamond 1995, Tronconi 1995). Die Radiosensibilität wurde in in-vitro Untersuchungen erforscht. Es zeigte sich eine zunehmende Sensibilisierung von inkubierten Zellen über einen Zeitraum von vier Stunden (Kim 1992). Daher sollte die Chemotherapiegabe nicht unmittelbar vor der Strahlentherapie erfolgen. Eine Wartezeit von einer Stunde ist mindestens nötig, ist aber für den Patienten auch noch zumutbar. Die Halbwertszeit des Mittels beträgt zwei bis drei Stunden, daher sind auch nach der Bestrahlung noch therapeutische Wirkspiegel der Substanz in Blut und Liquor nachweisbar. Durch die noch andauernde Wirkung des Topotecans können Reparationsvorgänge an subletal geschädigten Tumorzellen auch nach der Radiatio inhibiert werden (Lamond 1996a und 1996b). Eine maximale Radiosensibilisierung der Zellen wurde bei einer Gabe von 2 bis 10 µmol/l nach Bestrahlung erreicht (Lamond 1996b).

Da Topotecan die intakte Blut-Hirn-Schranke überwindet, konnte die Substanz auch im Liquor cerebrospinalis in nennenswerten Konzentrationen nachgewiesen werden. An Primaten betrug beispielsweise die Topotecankonzentration im Liquor cerebrospinalis nach intravenöser Injektion über 30 % der jeweiligen Plasmakonzentration (Blaney 1993). Bei pädiatrischen Patienten betragen die Liquorkonzentrationen zwischen 29 und 42 % der Plasmakonzentration (Baker 1996). Trotz der guten Liquorgängigkeit konnten bisher keine neurotoxischen Wirkungen von Topotecan festgestellt werden, was in Anbetracht der kurzen Lebenserwartung der Patienten besonders wichtig ist.

4.1.3 Kombinierte Radio-Chemotherapie

Es sind verschiedene Therapieschemata für die Behandlung hirneigener Tumoren mit Topotecan untersucht worden. Eine einmalig hohe Dosierung von Blaney et al (1996) mit 7,5 mg/m² innerhalb von 24 h erbrachte klinisch keine positiven Ergebnisse. Die Standard-Dosierung (5x1, 5mg/m²) verlängerte bei Glioblastomen und Astrozytomen die Zeitspanne der "stable disease" (Cairncross 1996). Eine Kombination einer Chemotherapie mit Topotecan in der Standard-Dosierung und einer Strahlentherapie von Hirntumoren ergab in einer Untersuchung aber eine deutliche Steigerung der Toxizität mit 58 % Leukopenien Grad IV und 10 % Thrombopenien Grad IV (Fischer 2001, 2002, MacDonald 1996), so daß dieses Schema als zu toxisch angesehen wurde.

Als maximal tolerierte Dosis nach kontinuierlicher Verabreichung werden 0,5 mg/m² über 21 Tage angegeben (Produkt-Monographie Hycamtin 1997).

Bei einer kontinuierlichen Gabe von Topotecan über 24 h werden zwar gleichmäßige Plasmaspiegel erreicht. Diese liegen allerdings deutlich unter der Konzentration von 2 µmol/l. Ein eventueller Vorteil des kontinuierlichen Spiegels wird daher durch sein niedriges Niveau wieder aufgehoben. Daher scheint der Gewinn der Bolus-Infusion den potentiellen Vorteil der kontinuierlichen langen Einwirkzeit aufzuheben. Für die Therapieoptimierung mit Topotecan ist die Bolusgabe des Medikaments gewählt worden mit einer Dosierung von 0,5 mg. Ein weiterer Vorteil dieses Applikationsschemas besteht in der Möglichkeit, die Behandlung ambulant durchzuführen.

4.1.4 Erfassung der Lebensqualität

Sämtliche Therapieansätze bei Glioblastomen sind palliative Ansätze. Daher ist insbesondere auf die Verträglichkeit der Therapie und den Erhalt der Lebensqualität der Patienten zu achten. Zur Erfassung der akuten unerwünschten Wirkungen haben sich die CTC-Kriterien (common toxicity criteria), erstellt von der Phase-I/II-Studiengruppe der AIO und ARO der Deutschen Krebsgesellschaft in der Fassung von 1997 bewährt (Seegenschmiedt 1993, aktualisiert 1997). Die Verträglichkeit der Therapie läßt sich auf Grund der Dauer und Ausprägung der unerwünschten Wirkungen quantifizieren. Hier wird allerdings nur auf die meßbaren Parameter, wie z. B. Blutbildbestimmungen, eingegangen. Eine weitere, subjektive Komponente, die das Empfinden der Beeinträchtigung durch eine Behandlung mit all ihren erwünschten und unerwünschten Wirkungen beschreibt, entzieht sich jedoch weitestgehend dieser Erfassung. Im Verlauf der kombinierten Behandlung mit Topotecan wurde hierauf durch die Beurteilung der Lebensqualität eingegangen. Eine Quantifizierung der empfundenen Lebensqualität ist aber naturgemäß schwierig. Sie läßt sich am Besten durch eine subjektive Bewertung des alltäglichen Lebens durch den Patienten selbst abfragen und einschätzen. Als geeignete Meßskalen wurden der Karnofsky- und der Spitzer-Index herangezogen. Der Karnofskyindex erfaßt die Belastbarkeit und Selbstständigkeit des Patienten aus Sicht des behandelnden Arztes. Der Spitzerindex ist ein Fragebogen, welcher vom Patienten ausgefüllt wird. Er wird auch von der Neuro-onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) der Deutschen Krebsgesellschaft zur Einschätzung der Lebensqualität

eingesetzt. Im Spitzer-Index wird eine Einschätzung von fünf Lebensbereichen vom Erkrankten vorgenommen. Die Vorteile des Index sind

- eine gute Verständlichkeit,
- kein zu großer Umfang und eine
- gute Erfassung des subjektiven Empfindens der Lebenssituation des Patienten.

4.1.5 Statistik

Die Auswertung der Daten der Lebensqualität der mit Topotecan behandelten Patienten erfolgte rein deskriptiv. Hier lagen keine Daten aus der Literatur oder einer Vergleichsgruppe vor.

Die Aussagekraft der Untersuchung wäre mit einem zweiarmigen, randomisierten Design der Studie höher gewesen. Aufgrund der zu erwartenden Patientenzahlen lies sich ein solcher Aufbau aber nicht umsetzen, und es mußte auf einen Vergleich mit Literaturdaten und einem historischen Kollektiv zurückgegriffen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Vergleich von historischem mit Radio-Chemotherapie-Kollektiv

Insgesamt konnten 67 Patienten aus dem historischen Kollektiv mit 60 Patienten aus der Radio-Chemotherapiegruppe verglichen werden. Bezüglich der Altersverteilung herrschte Gleichmäßigkeit mit medianem Alter von 56 bzw. 58 Jahren. Für beide Kollektive war im Vergleich mit den Literaturwerten der Altersgipfel mit 60 bis 69 Jahren etwas höher. Beispielsweise geben Riede und Schaefer ein vermehrtes Auftreten des Glioblastoma multiforme zwischen dem 45. und dem 55. Lebensjahr an (1993).

Bedeutsamer ist der Anteil der Patienten, bei denen eine - nach Einschätzung des Operateurs - komplette Tumorresektion vorgenommen werden konnte. Hier ist der Anteil in der kombiniert therapierten Gruppe mit 37 % im Vergleich zur historischen Gruppe deutlich höher. Insofern könnte diese Ungleichverteilung des Prognosefaktors „Operationsradikalität“ ein Ungleichgewicht zuungunsten der historischen Gruppe bewirkt haben. Allerdings hat sich in dem hier untersuchten Patientengut zumindest für die radio-chemotherapierten Patienten kein signifikanter Einfluß des

Resektionsausmaßes gezeigt. Für diesen Prognosefaktor findet sich auch in der Literatur eine Heterogenität der beschriebenen Ergebnisse. Einige Arbeitsgruppen konnten signifikante Einflüsse der Resektion feststellen (Albert 1994, Barker 1996). Kreth (1999) hingegen konnte bei der Behandlung von 225 Patienten ebenfalls keine Unterschiede im Überleben feststellen. Marginal war diese Differenz auch im von Würschmidt (1995) untersuchten Patientenkollektiv.

Das mediane Überleben und die 1-Jahres-Überlebensrate des historischen Kollektivs lagen mit 10 Monaten bzw. 41 % in dem Bereich, den andere Arbeitsgruppen für verschiedene strahlentherapeutische Regimes berichten (Fine 1993, Lang 1998, Werner-Wasik 1996, Würschmidt 1995).

Nach der kombinierten Radio-Chemotherapie mit Topotecan betrug das mediane Überleben 15 Monate mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 61 %. Diese Werte lagen signifikant über denen für die historische Kontrollgruppe. Dieser Unterschied muß allerdings kritisch betrachtet werden. Er könnte teilweise durch die Ungleichverteilung des Resektionsausmaßes und die Rekrutierung von Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70 erklärt sein. Hinzu kommt, daß die Patienten eine ausgeprägte Second-Line-Behandlung mit erneuter Operation, Bestrahlung und Chemotherapie bekamen. Demgegenüber lag im historischen Kollektiv die applizierte Strahlendosis sowohl im Mittel als auch im Median höher mit demzufolge auch potentiell besserer lokaler Tumorkontrolle. Diese Dosisdifferenz ist durch die vor 1996 erfolgte Normierung auf die umschließende Isodose, zumeist 90%, zu erklären. Dadurch errechnen sich die täglichen Einzeldosen im Referenzpunkt auf 2,0 bis 2,5 Gy.

Andere Arbeitsgruppen, die Topotecan oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie mit Topotecan in der Behandlung maligner Gliome einsetzten, erhielten unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf Verträglichkeit und Überlebensgewinn. Nach einer alleinigen einmaligen Gabe von 7,5 mg/m² Topotecan konnte kein Benefit nachgewiesen werden (Blaney 1996). Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Gruppen (Friedman 1999, Kadota 1999).

Das für die alleinige Chemotherapie gebräuchlichste Schema mit 1,5 mg/m² für 5 Tage (Wh. alle 4 Wo.) führte immerhin bei einigen Patienten mit malignen glialen Tumoren zu einer Erkrankungsstabilisierung (Cairncross 1996). In Kombination mit einer konventionellen Strahlentherapie führte diese Schema zu beträchtlichen Toxizitäten mit Grad-IV-Leuko- und -Thrombopenien im Bereich zwischen 35-58 % bzw. 10 %

(MacDonald 1996, Fisher 2001). Grabenbauer et al. (1999) fanden in einer Dosis-Findungs-Studie mit kontinuierlicher Topotecangabe und simultaner hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung eine 1-Jahres-Überlebensrate von 39 %. Diese vergleichsweise schlechten Ergebnisse dürften jedoch durch den hohen Anteil an Rezidivtumoren (20 %) in deren Krankengut verursacht sein. Insgesamt zeigte die im Rahmen der in Marburg favorisierten Kombination vielversprechende Ergebnisse. Die Therapieergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens lagen für unser Kollektiv ähnlich der Kombinationstherapie mit ACNU und VM-26 bzw. Ara-C im Rahmen der NOA-1-Studie (Weller 2003) als auch mit Temozolamid [Stupp 2002]. Diese Substanzen oder -kombinationen scheinen ebenfalls eine stärker ausgeprägte Anhebung der Rate der Langzeitüberlebenden zu erzielen.

4.2.2 Toxizität und Lebensqualität

Die begleitende Chemotherapie mit Topotecan zeigte eine gute hämatologische Verträglichkeit. Es gab während der Behandlung keine Grad V oder IV Toxizität und lediglich zwei Fälle einer Grad III-Toxizität (eine Leukozytopenie und eine Thrombozytopenie). Bei einer Chemotherapie mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid beschreibt Sanson (1996) dagegen schwere hämatologische Komplikationen. Auch die nichthämatologischen Parameter zeigten bei nur drei Patienten eine über Grad III hinausgehende Toxizität. Zwei Patienten verstarben während der Behandlung an Infektionen, wobei als hauptsächliche Ursache die gleichzeitig gegebene Steroidmedikation anzuschuldigen sein dürfte.

Diese Daten bestätigen die gute Verträglichkeit der Therapieoptimierung mit Topotecan. Unterstützt werden diese Aussagen von Erfahrungen mit Topotecan in der Behandlung anderer Tumorentitäten (Creemers 1996, Gordon 1996). Die auch in diesen Studien beobachteten Nebenwirkungen traten sehr selten auf und nahmen einen milden Verlauf.

Die Beeinflussung der Lebensqualität unter der Therapie war gering. Während der sechs Wochen dauernden Behandlung fiel der Spitzer-Index um einen Punkt von 19 auf 18 im Median. Zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung war der Ausgangswert aber sogar überschritten und erreichte einen Wert von 20. Dies zeigt, daß die subjektiv empfundene Beeinträchtigung während der Therapie nicht sehr ausgeprägt war.

Eine ähnliche Entwicklung sah man im Verlauf des Karnofsky-Index. Dieser fiel unter der Therapie im Median von 90 auf 80 Punkte, erreichte sein initiales Niveau aber schon zur ersten Nachuntersuchung wieder. Dies bedeutet, daß für die Patienten zu jeder Zeit der Behandlung eine annähernd normale Aktivität möglich war und sie in ihrem Sozialleben nicht wesentlich eingeschränkt waren.

Die Behandlung mit Topotecan war insgesamt gut verträglich und brachte nur eine leichte, kurzfristige Einschränkung der Lebensqualität mit sich. Die kombinierte Therapie ist auch ambulant durchführbar.

5 Zusammenfassung

Ziel der „**Kombinierten Strahlen- und Chemotherapie maligner Hirntumoren mit Hycamtin[®]**“ war es, die Ergebnisse der Strahlentherapie durch den gezielten Einsatz eines Zytostatikums zu verbessern. Die Hauptfragestellungen waren die Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung und die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Als weitere Fragestellungen wurden die Zeitdauer der Tumorkontrolle dokumentiert, sowie das Überleben im Vergleich zu einer historischen, nur radiotherapierten Kontrollgruppe betrachtet. Eine Verbesserung des Therapieergebnisses bei der Behandlung von Glioblastomen erscheint durch die Anwendung eines auf DNS-Ebene strahlensensibilisierend wirkenden Zytostatikums möglich. Hierfür könnte eine kombinierte Radiochemotherapie mit Topotecan geeignet sein, weil diese Substanz

- die Strahlensensibilität erhöht,
- liquorgängig ist
- und keine neurotoxischen Eigenschaften besitzt.

In die Therapieoptimierung mit Topotecan wurden insgesamt 60 Patienten aus fünf verschiedenen Kliniken eingeschleust, von denen 57 die Behandlung beendeten. Es wurden die Lebensqualität, sowie das Überleben nach Diagnosestellung dokumentiert. Zusätzlich kam es zur Erfassung der lokalen Tumorkontrolle und der hämatologischen und nicht-hämatologischen unerwünschten Wirkungen.

Die Vergleichsgruppe, das „historische Kollektiv“, bestand aus Patienten der Klinik für Strahlentherapie der Marburger Universitätsklinik. Sie umfasste 92 Patienten, die wegen eines malignen glialen Tumors WHO °III oder °IV einer Strahlenbehandlung unterzogen wurden. Hier lag die Überlebenszeit nach Diagnosestellung zwischen einem Monat (Minimum) und 91 Monaten (Maximum). Die mittlere (\pm SEM = Standardfehler des Mittelwerts) Überlebenszeit betrug $17 \pm 2,0$ Monate, der Median betrug 10 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 41%. Eine Differenzierung zwischen WHO °III und °IV ergab eine deutlich bessere Prognose für die Gliome °III WHO. Das Überleben nach Diagnosestellung der Patienten der Therapieoptimierung mit Topotecan betrug im Median 15,0 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 61 %. Das Minimum des Überlebens betrug 2 Monate, das Maximum wurde bei 31 Monaten gefunden. Im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe war das Ergebnis signifikant günstiger.

Die unerwünschten Wirkungen der Therapieoptimierung mit Topotecan waren insgesamt gering. Die hämatologische Verträglichkeit war gut. In 17 Fällen war eine Verringerung der Hämoglobinkonzentration festzustellen, ohne dass eine Grad III oder IV Toxizität auftrat. Eine Toxizität mit Grad IV oder V gab es insgesamt nur viermal. An infektiösen Komplikationen verstarben zwei Patienten während der Therapie. Der Karnofsky-Index fiel während der Behandlung im Median signifikant von 90 auf 80, erreichte den Ausgangswert aber bei der ersten Nachuntersuchung wieder. Während der Dauer der Strahlentherapie war auch ein signifikanter Abfall des Spitzer-Index zu erkennen. Bis zu dem Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung wurde das initiale Niveau des Spitzer-Index aber leicht überschritten. Nach der kombinierten Radio-Chemotherapie mit Topotecan war das mediane Überleben signifikant länger als in der historischen Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist kritisch zu beurteilen, es könnte teilweise durch die Ungleichverteilung des Resektionsausmaßes und die Rekrutierung von Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70 erklärt sein. Die Beeinflussung der Lebensqualität unter der Therapie war gering. Die Behandlung mit Topotecan war insgesamt gut verträglich und brachte nur eine leichte, kurzfristige Einschränkung der Lebensqualität mit sich. Die kombinierte Therapie ist auch ambulant durchführbar.

6 Literatur

Agbi CB, Bernstein M, Laperriere N et al.: Patterns of recurrence of malignant astrocytoma following stereotactic interstitial brachytherapy with iodine-125 implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 321-326

Albert FK, Forsting M, Sartor K et al.: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45-61

Anonymus: Produkt-Monographie Hycamtin 1997

Baker SD, Heidemann RL, Crom WR et al.: Cerebrospinal fluid and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 195-202

Barker FG, Prados MD, Chang SM et al.: Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1996; 84: 442-448

Blaney SM, Cole DE, Balis FM et al.: Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic study of topotecan in nonhuman primates. *Cancer Res* 1993; 53:1032-1036

Blaney SM, Phillips PC, Packer RJ et al.: Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumours. *Cancer* 1996; 78: 527-531

Bloom, HJG: Intracranial tumors: response and resistance to therapeutic endeavors 1970-1980. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1083-1103

Boiardi A: Advantage of treating anaplastic gliomas with aggressive protocol combining chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 34:179-185

Boscia RE, Korbut T, Holden SA et al.: Interaction of topoisomerase I inhibitors with radiation in cis-diamminedichloroplatinum(II)-sensitive and -resistant cells in vitro and in the FSAIIC fibrosarcoma in vivo. *Int J Cancer* 1993; 53:118-123

Burch PA, Bernath AM, Cascino TL et al. A North Central Cancer Treatment Group phase II trial of topotecan in relapsed gliomas. *Invest New Drugs* 2000; 18: 275-280

Burris HA, Fields SM: Topoisomerase I Inhibitors. An overview of the camptothecin analogs. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 333-355

Cairncross G: Topotecan for recurrent malignant glioma: long times to tumour progression may indicate efficacy. *J Neurooncol* 1996; 30:163

Chang CH, Horton J, Schoenfeld D et al.: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007

Chen AY, Liu LF: DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34: 191-218

Chen AY, Yu C, Potmesil M et al.: Camptothecin overcomes MDR-1-mediated resistance in human KB carcinoma cells. *Cancer Res* 1992; 51: 6039-6044

Creemers GJ, Bolis G, Gore M et al.: Topotecan, an active drug in the second line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3056-3061

Curran WJ, Scott CB, Horton J et al.: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Ntl Cancer Inst* 1993; 85: 704-710

DeAngelis LM et al.: Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol* 1998; 44: 691-695

Deutsch M, Green SB, Strike TA et al.: Results of randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1389-1396

Emami B, Lyman J, Brown A et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122

Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al.: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-2597

Fisher BJ, Scott C, MacDonald DR et al.: Phase I study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9507. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1111-1117

Fisher B, Won M, MacDonald D et al.: Phase II study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9513. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 980-986

Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD et al.: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 251-260

Friedman HS, Kerby T, Fields S et al.: Topotecan treatment of adults with primary malignant glioma. *Cancer* 1999; 85: 1160-1165

Fritz P, Becker F, Kuttig H, Zum Winkel, K: Ergebnisse der lokalen Stahletherapie und modifizierten Ganzhirnbestrahlung von Astrozytomen. *Strahlenther Onkol* 1988; 165: 571-577

Fulton DS, Urtasun RC, Scott-Brown I: Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase-I-II-dose response study. *J Neurooncol* 1992; 14: 63-72

Gaspar LE, Fisher BJ, MacDonald DR et al.: Malignant glioma - timing of response to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 877-879

Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018

Gonzales DG, Menten J, Bosch DA et al.: Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme: a dose searching prospective study. *Radiother Oncol* 1994; 32:98-105

Gordon A, Bookman M, Malmstrom H et al.: Efficacy of topotecan in advanced epithelial ovarian cancer after failure of platinum and paclitaxel. International Topotecan Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 763

Grabenbauer GG, Buchfelder M, Schrell U et al.: Topotecan as a 21-day continuous infusion with accelerated 3d-conformal radiation therapy for patients with glioblastoma, in Wiegel T, Hinkelbein W, Brock M, Hoell T (eds): *Controversies in Neuro-Oncology. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Basel, Karger, 1999: 364-368

Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ et al.: The value of F-18-Fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 989-995

Gross MW, Altscher R, Brandtner M et al.: Acute toxicity and changes in quality of life during a combined radio-chemotherapy of glioblastomas with topotecan (Hycamtin®). *Strahlenther Onkol* 2001;177: 656-661

Grosu A, Feldmann HJ, Albrecht C et al.: Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren: Vorteile der Methode und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1998; 17: 7-13

Grundmann, E.: *Lehrbuch Spezielle Pathologie*, 7. Auflage, S.437(1986)

Herben VMM, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH: Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clin Pharmacokinetic* 1996; 31: 85-102

Herrmann R, Dietrich PY: Chemotherapie maligner Gliome. *Onkologie* 1998; 4: 618-621

Hertzberg RP, Carranfa MJ, Hecht SN: On the mechanism of topoisomerase I inhibition by camptothecin: Evidence for binding to an enzyme-DNA complex. *Biochemistry* 1989; 28: 4629-4638

Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD et al.: Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol* 1994; 30: 146-149

Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30: 907-911

International commission on radiation units and measurements ICRU: Report 50 Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, 1993

Jelsma R, Bucy PC: The treatment of glioblastoma of the brain. *J Neurosurg* 1967; 27: 388-400

Kadota RP, Stewart CF, Horn M et al.: Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumours - a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol* 1999; 43: 43-47

Kim JH, Kim SH, Kolozsvary A et al.: Potentiation of radiation response in human carcinoma cells in vitro and murine fibrosarcoma in vivo by topotecan, an inhibitor of DNA topoisomerase I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 515-518

Kleihues P, Cavanee WK: Pathology and genetics of tumours of the nervous system. 1. Auflage International Agency for Research on Cancer Lyon 1997

Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and genetics of tumours of the nervous system (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2000

Koolmann J, Röhm, K-H: Taschenatlas der Biochemie, 2. Auflage, S. 230(1998)

Kortmann RD, Becker G, Kühl J, Bamberg M: Strahlentherapie bei malignen Gliomen. Onkologie 1998; 4: 608-617

Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V et al.: The role of tumour resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. Cancer 1999; 86: 2117-2123

Kristiansen K: Combined modality therapy of operated astrocytomas grade 3 and 4: confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time. Cancer 1981; 47: 549-552

Lamond JP, Kirwin R, Wall ME et al.: Topoisomerase I inhibitors potentiate radiation lethality in vitro. Proc Am Assoc Cancer Res 1995; 36: 441

Lamond JP, Wang M, Kinsella T et al.: Concentration and timing dependence of lethality enhancement between topotecan, a topoisomerase I inhibitor, and ionizing radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 361-368

Lamond JP, Kirwin R, Wall ME et al.: The potential of topoisomerase I inhibitors in the treatment of CNS malignancies: report of a synergistic effect between topotecan and radiation. J Neurooncol 1996a; 30: 1-6

Lamond JP, Wang M, Kinsella T et al.: Radiation lethality enhancement with 9-aminocamptothecin: comparison to other topoisomerase inhibitors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996b; 36: 369-376

Lang O, Liebermeister E, Liesegang G et al.: Radiotherapy of glioblastoma multiforme. Feasibility of increased fraction size and shortened overall treatment. Strahlenther Onkol 1998; 174: 629-632

Leibel SA, Scott CB, Pajak TF: The management of malignant gliomas with radiation therapy: therapeutic results and research strategies. *Sem Radiat Oncol* 1991; 1: 32-49

Liu LF: DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. *Annual Rev Biochem* 1989; 58: 351-374

MacDonald D, Cairncross G, Stewart, D et al.: Phase II study of topotecan in patients with recurrent malignant glioma. *Ann of Oncol* 1996; 7: 205-207

Massey V, Wallner KE: Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 395-398

Matsutani M: Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131: 80-90

Nitta T, Sato K: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2727-2731

Ostendorf PC, Seeber S: *Lehrbuch der Hämatologie, Onkologie*, 1. Auflage, S. 797, 800 (1997)

Phillips TL, Levin VA, Ahn DK et al.: Evaluation of bromodeoxyuridine in glioblastoma multiforme: a northern california cancer center phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 709-714

Potmesil M.: Camptothecins: from bench research to hospital wards. *Cancer Res* 1994; 54: 1431-1439

Prados MD: Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40: 57-63

Puzilli F, Ruggeri A, Mastronardi L et al.: Long-term survival in cerebral glioblastoma. Case report and critical review of the literature. *Tumori* 1998; 84: 69-74

Reagan TJ, Bisel HF, Childs DS et al.: Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 1976; 44: 186-190

Rich TA, Kirichenko AV: Camptothecin radiation sensitization: mechanisms, schedules and timing. *Oncology* 1998; 12(suppl 6): 114-120

Riede U-N, Schaefer H-E: *Lehrbuch der Allgemeinen und speziellen Pathologie*, 3. Auflage Thieme Stuttgart New York 1993

Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML et al.: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1733-1740

Sandler HM, Radany EH, Greenberg HS et al.: Dose escalation using 3d conformal radiotherapy for high grade astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 214

Sanson M, Ameri A, Monjour A et al: Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a phase II study. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2229-2235

Sarkaria JN, Mehta MP: Radiosurgery in the initial management of gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 931-941

Scharfen CO, Sneed PK, Wara WM: High activity iodine-125 implant for gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:583-591

Sauer R, Heuser A: Topoisomerase-I-Inhibitor mit potentiell strahlensensibilisierender Wirkung. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 125-130

Schackert G: Neurochirurgische Therapie der malignen Gliome. *Onkologe* 1998; 4: 599-607

Schmidt F, Schuster M, Streffer J et al.: Topotecan-based combination chemotherapy for human malignant glioma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1217-1221

Scott CB: Central pathology review in clinical trials for patients with malignant glioma. *Cancer* 1995; 76: 307-313

Seegenschmiedt MH, Sauer R.: Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. *Strahlenther Onkol* 1993; 83: 83-95

Seiler RW: Die undifferenzierten Astrozytome des Großhirns. Eine Übersicht der aktuellen Therapiemöglichkeiten. Springer Berlin New York Heidelberg 1982

Shapiro WR: Therapy of adult malignant brain tumors. What have the clinical trials taught us? *Semin Oncol* 1986; 13: 38-45

Sheline GE, Wara WM, Smith V et al.: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228

Shrieve DC, Alexander EII, Wen PY: Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995; 36: 275-284

Stewart C, Baker S, Heidemann R et al.: Clinical pharmacodynamics of continuous infusion topotecan in children: systemic exposure predicts haematological toxicity. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1946-1954

Straathof CS: The accumulation of topotecan in 9L glioma and in brain parenchyma with and without dexamethasone administration. *J Neurooncol* 1999; 42: 117-122

Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S et al.: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375-82

Takakura K, Abe H, Tanaka R et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 1986; 64: 53-57

Thornton AF, Sandler HM, Ten Haken RK et al.: The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 767-775

Tronconi M, Supino R, Marchesini R et al.: Interaction of topotecan with ionizing radiation in two human tumour cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995; 36: 612

Verellen D, Linthout N, van den Berge D et al.: Initial experience with intensity-modulated conformal radiation therapy for treatment of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 99-114

Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al.: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-343

Walker MD, Strike TA, Sheline GE et al.: An analysis of dose-effect relationship of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1725-1731

Wallner KE, Galicich JH, Krol G: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1405-1409

Warnick RE: The role of cytoreductive surgery in the treatment of intracranial gliomas. *Semin Radiat Oncol* 1991; 1: 10-16

Weber W, Bartenstein P, Gross MW et al.: Fluorine-18-FDG PET and Iodine-123-IMT-SPECT in the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 802-808

Weller M, Müller B, Koch R et al.: Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3276-84

Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF et al.: Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. RTOG study 83-02. *Cancer* 1996; 77: 1535-1543

Wong AJ, Zoltick PW, Moscatello DK: The molecular biology and molecular genetics of astrocytic neoplasms. *Semin Oncol* 1994; 21: 139-148

Wong J C: Recent studies of DNA topoisomerases. *Biochem Biophys Acta* 1987; 909: 1-9

Wuerschmidt F, Bünemann H, Heilmann HP: Prognostic factors in high-grade malignant glioma. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 315-321

7 Anhang

7.1 CTC-Kriterien

Toxizität/Grad	I (gering)	II (mäßig)	III (deutlich)	IV (gefährlich)
Hämatologie				
Leukozyten	< 4,0 - 3,0 T/l	< 3,0 - 2,0 T/l	< 2,0 - 1,0 T/l	< 1,0 T/l
Granulozyten	< 2,0 - 1,5 T/l	< 1,5 - 1,0 T/l	< 1,0 - 0,5 T/l	< 0,5 T/l
Lymphozyten	< 2,0 - 1,5 T/l	< 1,5 - 1,0 T/l	< 1,0 - 0,5 T/l	< 0,5 T/l
Hämoglobin	normal - 10,0 g%	< 10,0 - 8,0 g%	< 8,0 - 6,5 g%	< 6,5 g%
Thrombozyten	< 100 - 75 T/l	< 75 - 50 T/l	< 50 - 25 T/l	< 25 T/l
Laborwerte				
Fibrinogen erhöht	normal - 1,5 x N	1,6 - 2,0 x N	2,1 - 4,0 x N	> 4,0 x N
erniedrigt	normal - 0,75 x N	0,74 - 0,50 x N	0,49 - 0,25 x N	< 0,25 x N
Bilirubin	-	normal - 1,5 x N	1,6 - 3,0 x N	> 3,0 x N
Transaminasen	normal - 2,5 x N	1,6 - 5,0 x N	5,1 - 20,0 x N	> 20,0 x N
Kreatinin	normal - 1,5 x N	1,6 - 3,0 x N	3,1 - 6,0 x N	> 6,0 x N
Allgemeines				
Appetit	gering vermindert	< 1 Wo vermindert	> 1 Wo vermindert	völlige Appetitlosigkeit
Gewichtszunahme	5 - 10%	11 - 20%	> 20%	-
Gewichtsabnahme	5 - 10%	11 - 20%	> 20%	-
Karnofsky-Index	80 - 70%	60 - 50%	40 - 30%	< 30%
ECOG-Skala	voll ambulant, zu leichter Arbeit fähig	tags > 50% amb., meist Selbstvers.	> 50% bettlägrig, stark pflegebed.	ständig bettlägrig, voll pflegebed.
Schleimhäute, Magen-Darm-Trakt				
Stomatitis	geringes Erythem, Beläge od. Schmerz	schmerzhafte fleckige Mukositis, blutige Beläge	konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen	tiefe Ulzera, Hämorrhagie, PEG, parenterale Ernährung nötig
Übelkeit	gering	mäßig	stark	-
Erbrechen	1 x/d	2 - 5 x/d	6 - 10 x/d	>10 x/d
Diarrhoe	2 - 3 x/d	4 - 6 x/d	7 - 9 x/d	>10 x/d oder blutig
Fieber, Infektion				
Körpertemp.	37,1 - 38,0 °C	38,1 - 40,0 °C	> 40,0 °C < 24 h	> 40,0 °C > 24 h
Schüttelfrost	gering/kurzfristig	ausgeprägt/lang	-	-
Infektion	gering, keine Therapie nötig	mäßig, orale Antibiose, Antimykose	stark, iv-Antibiose, -Antimykose	lebensbedrohliche Sepsis

Toxizität/Grad	I (gering)	II (mäßig)	III (deutlich)	IV (gefährlich)
Haut, Haare				
Haut, Unterhaut	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation	mäßiges Erythem oder Ödem, < 50% feuchte Epitheliolyse	ausgeprägtes Erythem oder Ödem, > 50% feuchte Epitheliolyse	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose
Alopezie	minimal	mäßig, fleckig	komplett, reversibel	komplett, irrevers.
Endokrinium				
Diabetes mellitus	leicht BZ 120 - 160 mg%	mäßig, orale Med. BZ 161 - 250 mg%	ausgeprägt, Insulin BZ 251 - 500 mg%	Ketoazidose, Koma BZ > 500 mg%
Cushing-Syndrom	gering	ausgeprägt	-	-
Allergie				
Allergie	intermittierend Schüttelfrost, Temp. < 38,0 °C	Urtikaria, Schüttelfrost, leichter Bronchospasmus; Temp. ≥ 38 °C	Serumkrankheit, Bronchospasmus	Anaphylaxie
Nervensystem				
Sensorium	Verlust tiefer Sehnenreflexe, geringe Parästhesie	obj. sensible Stör., mäßige Parästhesien	ausgeprägte obj. sens. Stör. oder Parästhesien,	-
Motorik	geringe subj. Schwäche	mäßige obj. Schwäche, leichte Funktionseinbuße	ausgeprägte, starke Schwäche und Funktionseinbußen	Paralyse
Bewußtsein	gering somnolent oder agitiert	mäßig somnolent oder agitiert	stark somnolent oder agitiert, Halluzination, Desorient.	Koma, Anfälle, toxische Psychose
Koordination	geringe Dyskoord. oder -diadochokinese	mäßig gestört, undeutliche Sprache, Nystagmus	ausgeprägte lokomotorische Ataxie	zerebelläre Nekrose
Gemütslage	geringe Angst oder Depression	mäßige Angst oder Depression	starke Angst oder Depression	suizidale Absichten
Kopfschmerzen	gering, kurzfristig	mäßig bis stark, intermittierend	sehr stark, langfristig anhaltend	-
Verhalten	leichte Änderung ohne negative Konsequenz für Pat. oder Familie	negativer Einfluß auf Pat, Familie oder Umwelt	Gefährdung des Pat. oder anderer	manifeste Psychose

Schwindel	gering	mäßig, schwer kontrollierbar	stark, unkontrollierbar, arbeitsunfähig	-
Krampfanfälle	leicht, fokal	deutlich, fokal	generalisiert	Status epilepticus

Teilweise Auflistung der unerwünschten Therapiewirkungen nach den CTC (Common Toxicity Criteria): Klassifikation von akuten unerwünschten Wirkungen, modifiziert nach den Empfehlungen der Phase-I/II-Studiengruppe der AIO und ARO in der Deutschen Krebsgesellschaft. Zusammenstellung von M.H. Seegenschmiedt et al., Arbeitsgruppe "Qualitätssicherung in der Radioonkologie" (1995) [ergänzt um Abschnitt "Krampfanfälle"]

7.2 Aktivität - modifizierter Spitzer-Index

1) Aktivität

Während der letzten Woche war ich

- für sämtliche Aktivitäten, z. B. Beruf, Haushalt, Ehrenämter, Hobbies oder anderes, ganztägig oder überwiegend voll leistungsfähig.
- nur mit größerer Hilfe oder gekürzter Zeitdauer leistungsfähig.
- nicht in der Lage, meinen Haushalt führen können.
- bettlägrig.

2) Alltagsleben

Während der letzten Woche konnte ich

- mich selbst komplett ohne Hilfe versorgen.
- nur mit der Hilfe anderer Personen oder spezieller Ausrüstung meine täglichen Aktivitäten bewerkstelligen.
- mich nicht selbst versorgen, auch mit Hilfe nur einen Teil meiner Aktivitäten verrichten.
- auch mit Hilfe keine meiner täglichen Aktivitäten verrichten.

3) Gesundheit

Während der letzten Woche habe ich

- mich überwiegend sehr gut gefühlt.
- keine Energie gehabt und mich häufiger als nur gelegentlich nicht so gut gefühlt.
- mich überwiegend schwach und hilflos oder sehr krank gefühlt.
- ich sehr häufig/viel an Bewußtseinstörungen gelitten.

4) Umweltbeziehung

Während der letzten Woche hatte ich

- problemlos zu anderen Personen Kontakt aufnehmen und zumindest mit einem Familienmitglied und/oder Freund den regelmäßigen Kontakt aufrecht erhalten können.
- durch die Erkrankung bedingt nur eingeschränkten Kontakt zur Familie/Freunden.
- selten oder nur, wenn es absolut notwendig war, Kontakt zur Familie und/oder Freunden.
- ich sehr häufig/viel an Bewußtseinstrübungen gelitten.

5) Zukunft

Während der letzten Woche war ich

- in einer ruhigen und positiven Gemütsverfassung, so daß ich meine persönlichen Umstände akzeptieren und beherrschen konnte.
- manchmal betrübt, weil ich meine persönlichen Umstände nicht akzeptierte, oder ich hatte Perioden von Angst und Depressionen.
- erheblich verwirrt oder sehr angstvoll, depressiv.
- bewußtlos.

An die Patienten gerichtete Fragen zum Zeitraum der vergangenen Woche (Spitzer-Index).
Maximal erreichbare Punktzahl waren 20 Punkte.

7.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

- Prof. Dr. med. Arnold
- Prof. Dr. med. Aumüller
- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Austermann
- Prof. Dr. med. Barth
- Prof. Dr. phil. Dr. med. Basler
- Prof. Dr. med. Baum
- Prof. Dr. med. Christiansen
- Prof. Dr. med. dent. Dibbets
- Prof. Dr. med. Doss
- Prof. Dr. med. Engenhardt-Cabillic
- Prof. Dr. med. Giese
- Prof. Dr. med. Gotzen
- Prof. Dr. med. Griss
- PD. Dr. med. Groß
- Prof. Dr. med. Habermehl
- Prof. Dr. med. Happle
- Prof. Dr. med. Hesse
- Prof. Dr. med. Hofmann
- Prof. Dr. med. Kern
- Prof. Dr. med. Klenk
- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klötzer
- Prof. Dr. med. Krieg
- Prof. Dr. med. Lang
- Prof. Dr. med. dent. Lehmann
- Prof. Dr. med. Lennartz
- Prof. Dr. med. Moll
- Prof. Dr. phil. Dr. med. Mueller
- Prof. Dr. med. Oertel
- Prof. Dr. med. Pflüger
- Prof. Dr. med. dent. Pieper

Prof. Dr. med. Radsak
Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Remschmidt
Prof. Dr. med. Schachtschabel
Prof. Dr. rer. nat. Schäfer
Prof. Dr. med. Schulz
Prof. Dr. med. Dr. phil. Seifart
Prof. Dr. med. Seitz
Prof. Dr. med. Seyberth
Prof. Dr. med. dent. Stachniss
Prof. Dr. med. Unsicker
Prof. Dr. med. Vohland
Prof. Dr. med. Werner
Prof. Dr. med. Zelder

7.4 Danksagung

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. med. Engenhardt-Cabillic für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken. Mein weiterer Dank gebührt PD Dr. Groß für seine Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit. Ohne die intensive Unterstützung der an der Untersuchung beteiligten Kliniken wäre eine derartige Arbeit nicht möglich gewesen. Hier geht mein besonderer Dank an die Klinik für Strahlentherapie der freien Universität Berlin (Prof. Dr. W. Hinkelbein), die Städtischen Kliniken Fulda (Prof. Dr. J. P. Haas), die Städtischen Kliniken Wetzlar (Dr. M. Brandtner) und das Klinikum St. Vincenz in Limburg (Prof. Dr. I. C. Chiricuta).