

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
-Radioonkologie-
-Direktor: Univ.-Prof.Dr. N. Willich-

**Radio- und Radiochemotherapie mit Paclitaxel nach Resektion von
anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen und
Glioblastoma multiforme sowie
retrospektive Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit
anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen und
Glioblastoma multiforme**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Mosler, Christina aus Rheine

2005

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. A. Schuck
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
-Radioonkologie-
-Direktor: Univ.-Prof.Dr. N. Willich-

ZUSAMMENFASSUNG

**Radio- und Radiochemotherapie mit Paclitaxel nach Resektion von
anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen und
Glioblastoma multiforme sowie
retrospektive Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit
anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen und
Glioblastoma multiforme**
Christina Mosler

Die vorliegende Studie untersucht die Wirkung und die Toxizität der Radiochemotherapie mit Paclitaxel und perkutaner konventionell fraktionierter Radiotherapie bei Patienten mit hochmalignen Gliomen. Sie wurde am Kollektiv der Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie- des Universitätsklinikums Münster (UKM) sowie der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des städtischen Krankenhauses in Gütersloh in den Jahren 1997-1999 durchgeführt. Alle überlebenden Patienten wurden für mindestens 2 Jahre nachbeobachtet.

Um die Wirkung, d.h. das rezidivfreie- sowie das Gesamtüberleben der Patienten beurteilen zu können wurde ein Vergleichskollektiv von Patienten nach Operation und konventioneller Radiotherapie der Jahre 1990-1996 retrospektiv ausgewertet. In die prospektive Studie fanden 19 Patienten Eingang, das Vergleichskollektiv bestand aus 89 Patienten. Das Glioblastoma multiforme nimmt in beiden Kollektiven den größten Anteil mit ca 50% ein, gefolgt vom anaplastischen Astrozytom mit ca 40% und dem anaplastischen Oligodendrogliom mit 5-8%. Bei den verschiedenen Operationsarten dominiert die totale Tumorextirpation im Vergleich zur Tumorteilresektion. Die postoperative Bestrahlung wurde als perkutane Photonenmegavolttherapie an Linearbeschleunigern durchgeführt. Die Überlebensrate der mit Paclitaxel therapierten Patienten beträgt nach 2 Jahren 34,9%, beim Vergleichskollektiv 23,6%. Patienten die mit weniger als 660 mg Paclitaxel behandelt wurden hatten eine 2-Jahresüberlebensrate von 34%, Patienten, die mit mehr als 660 mg therapiert wurden eine von 41,6%.

Insgesamt zeigt sich bei guter Verträglichkeit ein geringer Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in dem mit Paclitaxel behandelten Patientenkollektiv. Allerdings sind die Patientenzahlen dieser Studie zu gering um signifikante Aussagen zu treffen. Ebenso ist die positive Selektion zu berücksichtigen, da die Patienten deutlich jünger waren als es ansonsten typisch für diese Erkrankung ist. Ebenfalls fanden nur Patienten mit einem Karnofsky Index von >60% Eingang in diese Studie.

Für Ulli, Katrin und Wibke

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie von Hirntumoren	1
1.2. Ätiologie	1
1.3. Charakterisierung der Gliome	2
1.3.1. Allgemeines.....	2
1.3.1.1. Das anaplastische Astrozytom (III WHO).....	3
1.3.1.2. Das Glioblastoma multiforme (WHO IV).....	3
1.3.1.3. Das anaplastische Oligodendrogliom (WHO III).....	4
1.3.2. Klinik der Hirntumore	5
1.3.3. Metastasierung hochmaligner Gliome	5
1.4. Therapie und Prognose.....	6
1.4.1. Strahlentherapie	7
1.4.1.1. Wirkungsmechanismus der Strahlentherapie.....	7
1.4.1.2. Postoperative Bestrahlung bei malignen Hirntumoren	7
1.4.1.3. Strahlenreaktionen des Gehirns.....	8
1.4.2. Chemotherapie	9
1.5. Paclitaxel (Taxol®).....	10
1.5.1. Entwicklungsgeschichte von Paclitaxel	10
1.5.2. Pharmakologie.....	12
1.5.2.1. Wirkungsmechanismus von Paclitaxel.....	12
1.5.2.2. Pharmakokinetik	14
1.5.3. Paclitaxel im klinischen Bereich.....	15
1.5.4. Radiosensibilisierende Wirkung von Paclitaxel.....	16
1.5.5. Paclitaxelassoziierte Nebenwirkungen	17
2. Patienten, Material und Methodik	18
2.1. Fragestellung	18
2.2. Studienbeschreibung	19
2.3. Dosisescalation von Paclitaxel.....	20
2.4. Nachbeobachtung	20
2.5. Studienziel.....	21
2.6. Statistische Methoden.....	21
2.6.1. Statistische Datenanalyse	21
2.6.2. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier.....	21
2.7. Rekrutierungsumfang für den experimentellen Teil.....	21
2.7.1. Patientenkollektiv.....	21
2.7.2. Einschlußkriterien	23
2.7.3. Ausschlußkriterien	23
2.7.4. Patienteneinwilligung.....	23
2.8. Studiendesign	24
2.8.1. Radiotherapie	24
2.8.2. Chemotherapie	24
2.8.2.1. Paclitaxelspiegel	25
2.8.3. Dosismodifikation	25
2.8.4. Klinische Befundprogression	26
2.9. Nebenwirkungen	26
2.9.1. Radiotherapie	26

2.9.2. Paclitaxel	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1. Kollektivbeschreibung	27
3.1.1. Charakteristika der Patientenkollektive A (Paclitaxel) und B (historisches Kollektiv)	27
3.2. Altersverteilung	28
3.3. Geschlechterverteilung	30
3.4. Tumorentitäten.....	35
3.4.1. Alter und Primärtumor	37
3.4.2. Geschlecht und Primärtumor.....	38
3.5. Lokalisation des Primärtumors.....	40
3.6. Operationsarten	44
3.7. Bestrahlung.....	46
3.7.1. Größe des Bestrahlungsfeldes	46
3.7.2. Bestrahlungsfelder.....	48
3.7.3. Strahlendosis.....	49
3.8. Ergebnisse bezüglich des Überlebens	52
3.8.1. Gesamtüberleben	52
3.8.1.1. Gesamtüberleben für das historische Kollektiv	52
3.8.1.2. Gesamtüberleben für das Paclitaxelkollektiv.....	53
3.8.2. Alter und Überleben.....	54
3.8.2.1. Überleben für das historische Kollektiv	54
3.8.2.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv	55
3.8.3. Grading und Überleben	56
3.8.3.1. Überleben für das historische Kollektiv	56
3.8.3.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv	57
3.8.4. Operationsart und Überleben	58
3.8.4.1. Überleben für das historische Kollektiv	58
3.8.4.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv	59
3.8.5. Mediane Paclitaxeldosis und Überleben.....	60
3.8.5.1. Überleben für das Paclitaxelkollektiv	60
3.9. Paclitaxelspiegel	61
3.10. Strahlenfolgen.....	63
3.10.1. Akute Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS	63
3.10.2. Chronische Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS	64
3.10.3. Kortisonassoziierte Nebenwirkungen	64
4. Diskussion	65
4.1. Quantitative Verteilung der prognostischen Parameter.....	65
4.1.1. Alter zur Zeit der Primärdiagnose	65
4.1.2. Geschlechterverteilung.....	65
4.1.3. Histologisches Grading.....	66
4.1.4. Lokalisation des Primärtumors	67
4.1.5. Operationsarten.....	67
4.1.6. Bestrahlung	67
4.2. Überleben.....	68
4.2.1. Gesamtüberleben	68
4.2.2. Alter und Überleben.....	68
4.2.3. Grading und Überleben	69

4.2.4. Operationsarten und Überleben	69
4.2.5. Mediane Paclitaxeldosis und Überleben.....	70
4.3. Therapieassoziierte Toxizität	70
4.3.1. Nebenwirkungen in dieser Studie	70
4.3.1.1. Dosisgruppen und hämatologische Toxizität von Paclitaxel (WHO Klassifikation).....	70
4.3.1.2. Andere paclitaxelassoziierte Nebenwirkungen.....	71
4.3.1.3. Akute Strahlenfolgen (Tag 1-90 nach Therapiebeginn) bei der Bestrahlung des ZNS.....	71
4.3.1.4. Chronische Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS.....	72
4.4. Paclitaxelspiegel	72
4.5. Andere systemische Chemotherapien	72
4.6. Schlussbetrachtung.....	73
5. Autoren	75
6. Anhang	81

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Strukturformel von Paclitaxel	10
Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve für das historische Kollektiv.....	52
Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Paclitaxelkollektiv	53
Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv bezüglich des Alters.....	54
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Paclitaxelkollektiv bezüglich des Alters.....	55
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv abhängig vom Grading	56
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Kollektiv der Paclitaxelpatienten abhängig vom Grading.....	57
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv abhängig von der Operationsart	58
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für das Paclitaxelkollektiv abhängig von der Operationsart	59
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Paclitaxelkollektiv	60
Abb. 11: Plasma-Konzentrations-Zeitverlauf nach Gabe von Paclitaxel	61
Abb. 12: Kumulative Urinausscheidung von Paclitaxel	62

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifizierung der Hirntumoren.....	3
Tab. 2: Daten zu Paclitaxel	12
Tab. 3: Behandlungsschema	24
Tab. 4: Demographische Daten der Studienteilnehmer/innen.....	27
Tab. 5: Altersverteilung zur Zeit der Diagnosestellung.....	28

Tab. 6:	Kreuztabelle für die Paclitaxelpatienten nach Geschlecht und Altersklassen	33
Tab. 7:	Alter-Maßzahlen-Tabelle für das Kollektiv B nach Geschlecht.....	33
Tab. 8:	Kreuztabelle - Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht.....	34
Tab. 9:	Dosisverteilung (ohne IORT).....	50
Tab. 10:	Gesamtdosisverteilung (mit IORT).....	51
Tab. 11:	Dosisgruppen u. hämatolog. Toxizität.....	63
Tab. 12:	Akute Strahlenfolgen.....	63
Tab. 13:	Chronische Strahlenfolgen.....	64
Tab. 14:	Toxizität : Chronische Strahlenfolgen ¹ (ab Tag 90 nach Therapiebeginn ²)	81
Tab. 15:	Toxizität : Akute Strahlenfolgen ¹ (1-90 Tage nach Therapiebeginn ²)	82
Tab. 16:	WHO-, RTOG/EORTC-Toxizitätsscore	83

Diagramme

Diagr. 1 :	Altersklassenverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	29
Diagr. 2 :	Altersgruppenverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	29
Diagr. 3 :	Gruppiertes Balkendiagramm zur Altersverteilung.....	30
Diagr. 4 :	Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung des gesamten Kollektivs.....	31
Diagr. 5 :	Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung des Paclitaxelkollektivs	31
Diagr. 6 :	Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung des historischen Kollektivs.....	32
Diagr. 7 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht (Koll.A)	32
Diagr. 8 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht (Koll.B)	34
Diagr. 9 :	Tumorarten in %	35
Diagr. 10 :	Gruppiertes Balkendiagramm zur Histologie.....	36
Diagr. 11 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Alter und Primärtumor (Koll.A)	37
Diagr. 12 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Alter und Primärtumor (Koll.B)	38
Diagr. 13 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Geschlecht absolut	38
Diagr. 14 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Geschlecht in %.....	39
Diagr. 15 :	Historisches Kollektiv B.....	40
Diagr. 16 :	Balkendiagramm zur Lokalisation des Tumors	41
Diagr. 17 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Lokalisationen für beide Kollektive getrennt	42
Diagr. 18 :	Gruppiertes Balkendiagramm: Lokalisation nach Seite und Patientenkollektiven	43

Diagr. 19 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Lokalisation (A und B).....	43
Diagr. 20 : Gruppieretes Balkendiagramm: Art der Operation nach Primärtumor (Koll A = Paclitaxelpatienten)	44
Diagr. 21 : Gruppieretes Balkendiagramm: Art der Operation nach Primärtumor (Koll B = Hist. Kollektiv)	45
Diagr. 22 : Balkendiagramm: Größe des Bestrahlungsfeldes (Paclitaxelkollektiv)	47
Diagr. 23 : Balkendiagramm: Größe des Bestrahlungsfeldes (Kollektiv B).....	47
Diagr. 24 : Balkendiagramm: Häufigkeit der einzelnen Bestrahlungsfelder (Kollektiv B).....	49
Diagr. 25 : Balkendiagramm: Gesamtdosis (mit IORT)	50

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie von Hirntumoren

Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Häute finden sich nach J.M. Schröder (1986) in 2,7% aller Autopsiefälle. Sie machen ungefähr 9.8% der malignen Tumoren aus (Warzok u. Günther 1978).

Bei Kindern sind Tumoren des Zentralnervensystems die zweithäufigsten. Sie wachsen zu 70% infratentoriell, während sie bei Erwachsenen eher supratentoriell zu finden sind.

Unter den intrakraniellen Tumoren bei Erwachsenen machen die vom Hirnparenchym abstammenden Neoplasmen ca. 40-50% aus. Unter diesen sind Tumoren der Neurogliazellen (Gliome) deutlich häufiger zu finden als die neuronalen Ursprungs.

Die Inzidenz intrakranieller Tumoren liegt in Europa bei 7-10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr. Männer sind insgesamt etwas häufiger betroffen als Frauen (Männer: Frauen = 1,35:1). 1-2% aller Tumore des Menschen und 2% aller auf Malignome zurückzuführenden Todesfälle sind auf Tumoren des ZNS zurückzuführen (Behrend 1974, Russel et Rubinstein 1977).

1.2. Ätiologie

Über die pathogenetischen Faktoren, die zur Tumorbildung im Zentralnervensystem des Menschen führen, ist nur wenig bekannt. In einzelnen epidemiologischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition mit chemischen Substanzen (Pestizide, Herbizide, Petrochemie) und einer erhöhten Inzidenz intrakranieller Tumoren postuliert. Trotz der tierexperimentellen Induktion von Hirntumoren durch bestimmte, in vivo alkylierende chemische Substanzen wie N-Nitrosoverbindungen und polyzyklische Hydrokarbone konnte bisher kein durch Umwelteinflüsse bedingtes chemisches Karzinogen als kausaler Faktor in der Neuroonkogenese beim Menschen identifiziert werden.

Auch lassen sich keine eindeutigen Beziehungen zwischen Traumata, Impfungen oder Infektionen und der Entstehung von Hirntumoren herstellen. Die erbliche Belastung spielt ebenfalls keine entscheidende Rolle, mit Ausnahme der Entstehung von Astrozytomen bei erblichen Tumorsyndromen, wie z.B. das Li-Fraumeni-Syndrom.

Molekulargenetische Untersuchungen haben einige genetische Veränderungen identifiziert, die unterstreichen, dass zwischen den verschiedenen astrozytären Tumoren histo-pathologische Unterschiede vorliegen. (Tatter and Harsh, 1998). Der Übergang in ein höheres Grading ist assoziiert mit einer Anhäufung von Mutationen. So findet man bei 33% der niedriggradigen Astrozytome eine Inaktivierung des p53 Tumorsuppressorgens auf Chromosom 17p. Nach Tatter und Harsh haben die anaplastischen Astrozytome eine ähnliche Veränderung

auf p53, zeigen aber zusätzlich in 40% der Fälle einen Verlust von genetischem Material auf Chromosom 19q.

Der Übergang vom Astrozytom zum Glioblastom beinhaltet zusätzlich Mutationen anderer Tumorsuppressorgene, wie das Retinoblastomgen auf Chromosom 13q, Verluste auf Chromosom 10, sowie bei 1/3 der Patienten auf dem Gen für den EGF- (epidermal growth factor-) Rezeptor.

Nach Kleihues et al gibt es erste Hinweise für molekulargenetische Subtypen bei Glioblastomen, die eine unterschiedliche Pathogenese und unterschiedliche Prognose aufweisen.

Auch beim Oligodendrogliom gibt es molekulargenetisch Hinweise darauf, dass noch nicht identifizierte Tumorsuppressorgene auf den Chromosomen 1 und 19 bei der Entstehung beteiligt sind (Kleihues et al.).

1.3. Charakterisierung der Gliome

1.3.1. Allgemeines

Etwa 50 % der intrakraniellen Tumoren entstehen aus dem Hirnparenchym, hauptsächlich den verschiedenen Formen der Glia. Führend sind die von der Astroglia abgeleiteten Astrozytome, seltener die von der Oligodendroglia abgeleiteten Oligodendrogliome (Kunze K. 1992).

Die malignen Gliome, hierunter versteht man das anaplastische Astrozytom, das Glioblastoma multiforme und das Oligodendrogliom, sind mit einer Inzidenz von 3,5 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen im Jahr die am häufigsten vorkommenden primär intrakraniellen Tumoren (Kun E.L. 1993). Dieses entspricht 50% aller primären Hirntumoren.

Diese hochmalignen Gliome, ganz besonders das Glioblastoma multiforme, gehören zu den therapieresistentesten und somit bösartigsten Tumoren des Menschen.

Tumore des ZNS nehmen eine besondere Stellung im Gegensatz zu Tumoren anderer Organe ein. Um eine Verständigungsbasis für Pathologen, Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen zu schaffen, wird die biologische Wertigkeit dieser Tumore durch ein histologisches Grading standardisiert. Das am weitesten verbreitete ist das der WHO. Es ist aber zu bedenken, dass die klinische Prognose nicht allein durch die biologische Wertigkeit des Tumors bestimmt wird.

Die klassischen Merkmale der Malignität wie infiltrativ-destruierendes Wachstum und Metastasierung gelten nur bedingt.

Malignitätsgrad		Überlebenszeit nach Totalexstirpation
Grad I	benigne	Heilung oder Überlebenszeit > 5 Jahre
Grad II	semibenigne	3-5 Jahre
Grad III	semimaligne	2-3 Jahre
Grad IV	maligne	6-15 Monate

Tab. 1: Klassifizierung der Hirntumoren

1.3.1.1. Das anaplastische Astrozytom (III WHO)

Das anaplastische Astrozytom ist ein fibrilläres, von Astrozyten abgeleiteter Tumor, der bzgl. seiner Differenzierung zwischen den niedriggradigen Astrozytomen und dem Glioblastoma multiforme einzuordnen ist (Burger P. C., 1994). Es erscheint bei Patienten, die im Schnitt 10 Jahre älter sind als die eines niedriggradigeren, besser differenzierten Astrozytoms und wiederum 10 Jahre jünger als Patienten mit einem Glioblastoma multiforme (Burger P. C., 1994). Der Gipfel liegt in der 3. und 4. Lebensdekade.

Bei der Geschlechterverteilung überwiegt nach Jänisch W., 1988, das männliche Geschlecht mit 55,3%.

Das anaplastische Astrozytom kann in allen Abschnitten des ZNS auftreten, bevorzugt aber die Großhirnhemisphären im Frontal- und Temporallappen. Es handelt sich um einen schlecht abgegrenzten Tumor mit grauer glasiger Schnittfläche. Das Wachstum ist zwar infiltrativ, jedoch nicht destruierend, so dass benachbarte Strukturen aufgetrieben erscheinen. Außerdem finden sich häufig Zysten, die mit visköser Flüssigkeit gefüllt sind (Jänisch W., 1988; Kleihues P., 1997).

Histologisch liegen Kernatypien und eine erhöhte Mitosezahl vor. Es können außerdem Nekrosen vorliegen, seltener ist das Vorkommen zellreicher Gefäße an den Tumorrändern. Das anaplastische Astrozytom unterscheidet sich vom niedriggradigen Astrozytom morphologisch durch eine größere Zellteilungsaktivität, die zu einem frühen Auftreten von Rezidiven führt (Kleihues P., 1997). Es besteht noch nicht das volle Spektrum eines Glioblastoms, wobei die Unterscheidung oft sehr schwierig ist.

1.3.1.2. Das Glioblastoma multiforme (WHO IV)

Hierbei handelt es sich um eine extrem maligne Variante eines astrozytären Tumors (Schiffer D., 1993) mit ausgeprägter Neigung zur diffusen Infiltration. Der Tumor wächst schnell und infiltrierend und führt unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode.

Die Histogenese kann häufig wegen der starken Entdifferenzierung nicht mehr bestimmt werden. Biologisch entspricht das Glioblastoma multiforme dem Astrozytom Grad IV WHO. Der Tumor kann sich aus niedriggradigen Astrozytomen entwickeln oder aber auch primär de novo entstehen.

Er tritt gehäuft in der 5. und 6. Lebensdekade auf, wobei der Anteil der erkrankten Männer überwiegt (63% nach Jänisch W., 1988; 60% nach Zülch K. J., 1986).

Das Glioblastoma multiforme ist bevorzugt in den Großhirnhemisphären lokalisiert, insbesondere fronto-temporal. Es tritt selten in anderen Abschnitten des Gehirns und Rückenmarks auf. Das makroskopische Bild ist sehr variabel. Es gibt die unscharf begrenzte sowie die zirkumskriptive Form. Eine makroskopisch gut abgegrenzte Form läßt bei der mikroskopischen Untersuchung eine wesentlich ausgedehntere Tumordinfiltration erkennen, als makroskopisch anzunehmen ist (Jänisch W., 1988).

Häufig findet man eine Ausbreitung des Tumors über den Balken hinaus, so dass man von einem Schmetterlingsgliom spricht (bilateral symmetrisches Gliom). Makroskopisch weist er eine „bunte“ Schnittfläche auf, gekennzeichnet durch gelbliche Nekrosen, Einblutungen und grau-weißes Tumorgewebe (Kleihues P., 1997). Das Glioblastoma multiforme tritt in mehreren histologischen Varianten auf, wobei die kleinzelligen und die multiformen die häufigsten sind.

Histologisch findet man ausgedehnte Gewebsnekrosen mit kernreichen Nekroserändern, intratumoral weite sinusoidale venöse Gefäße mit fibrotisch veränderten Wänden und besonders an den Herdrändern glomerulumähnliche, vielfach verzweigte oder dicht aneinandergelagerte kleine Gefäße. Diese weisen einen hohen Endothel- und Perizytenreichtum auf. Außerdem liegen ausgeprägte Zellpolymorphien und wechselnde Zelldichten vor (Remmele W., 1984). Typisch sind auch mehrkernige Riesenzellen.

1.3.1.3. Das anaplastische Oligodendrogliom (WHO III)

Das anaplastische Oligodendrogliom ist ein infiltrativ wachsender Tumor der Oligodendroglia, der fast immer im Großhirn, besonders in den Frontallappen lokalisiert ist (Burger P., 1994). Die Tumorzellen neigen zu intrazellulärer Verschleimung, zu Verkalkungen und zur Satellitose um Neuronen (Jänisch W., 1988).

Wie die Astrozytome treten die Oligodendroglione im mittleren Lebensalter (3. und 4. Lebensdekade) auf, wobei das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist (56,3% nach Jänisch et al. , 1976).

Die Oligodendroglione treiben dort, wo sie die Rinde infiltrieren, die Windungen auf, wobei die gyrierte Oberfläche aber bestehen bleibt.

Mikroskopisch sieht man in den Randbereichen eine nicht so breite Infiltrationszone wie bei den Astrozytomen. Allerdings erstrecken sich die Tumorzellen weit peripherwärts des Tumors. Kalkkonkremente sind ebenfalls charakteristisch für das Oligodendrogliom, jedoch nicht spezifisch. Die

anaplastischen Oligodendrogliome zeigen verstärkt Zellpolymorphien mit perinucleären Schrumpfräumen, u. a. mit riesenzelligen und monstercellähnlichen Bestandteilen, mit Nekrosen und Gefäßproliferationen (Remmele W., 1984).

Oligodendrogliome wachsen in der Regel über einen Zeitraum von mehreren Jahren und können dann in das anaplastische Oligodendrogliom übergehen. Diese Transformation geschieht nicht so häufig, wie das bei Astrozytomen der Fall ist (Schiffer D., 1993).

1.3.2. Klinik der Hirntumore

Die klinischen Krankheitszeichen einer intrakraniellen Tumorentwicklung sind abhängig von:

- der Eigenart des Tumors
- seinem Sitz
- der Umgebungsreaktion des nicht blastomatös umgewandelten Gewebes.

Als Frühsymptome werden von den Patienten meist dumpfe, anhaltende und lageabhängige Kopfschmerzen angegeben. Ein häufiges Initialsymptom sind epileptische Anfälle, die besonders bei Großhirntumoren auftreten.

Von den Patienten selbst fast nie wahrgenommen sind psychische Veränderungen in Form von Antriebsminderung, affektiver Abstumpfung und Persönlichkeitsvergrößerung.

Zu den vorhandenen Frühsymptomen treten dann progrediente Hirndruckerscheinungen mit Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille, zunehmender Aufmerksamkeits- und Bewußtseinseingengung und Einklemmungserscheinungen auf, sowie zerebrale Herdsymptome, die die jeweilige spezielle Symptomatik ausbilden und vom Sitz des Tumors abhängig sind.

Somit finden sich bei Großhirngeschwülsten vor allem kontralaterale Paresen und Sensibilitätsausfälle, Hemianopsien und Aphasien. Bei infratentoriellen Prozessen hingegen sind basale Hirnnervenstörungen, Kleinhirn- und Hirnstammsymptome vorhanden.

1.3.3. Metastasierung hochmaligner Gliome

Maligne Gliome bleiben in der Regel auf ihren Entstehungsort und seine nahe Umgebung beschränkt. Absiedelung von Tumorzellen über den Liquorweg oder die Metastasierung in andere Körperorgane auf dem Blut- bzw. Lymphwege wurden nur vereinzelt beobachtet.

Eine Hypothese besagt, dass der Träger eines Hirntumors an den Folgen dieses Primärtumors verstirbt, bevor Metastasen in anderen Körperorganen makroskopisch erkennbar werden. Es wird vermutet, dass die Blut-Hirn-Schranke, sowie die immunologische Abwehr und unter Umständen noch andere Faktoren dafür verantwortlich sind, dass kaum extrakranielle Metastasen auftreten (Liwnicz und Rubinstein, 1979).

1.4. Therapie und Prognose

Trotz einer multimodalen Therapie mit möglichst radikaler Operation, Bestrahlung und ggf. Chemotherapie sind die Ergebnisse unbefriedigend. Bei malignen Gliomen bleiben wegen des infiltrativen Wachstums mit häufiger Ausbreitung entlang neuronaler Bahnen (Halperin E. C., 1989) und dem Auftreten von Tumorzellen auch außerhalb der Primärläsionen im perifokalen Ödem selbst bei makroskopisch vollständiger Tumorextirpation fast immer Tumorzellgruppen zurück. Diese führen in der Regel innerhalb von kurzer Zeit zum Tumorrezidiv.

Die besten Ergebnisse werden durch makroskopisch vollständige Entfernung und anschließende Bestrahlung mit einem 2 cm über die Resektionsgrenzen hinausgehendem Feld erreicht. Eine makroskopisch komplette Entfernung ist in 10-20% der Fälle möglich (Nelson D.F. 1985, Walker M.D. 1980). Eine große Radikalität bei der Tumorextirpation reduziert die Rezidivrate, die praktisch bei 100% liegt, nicht. Die therapeutische Absicht konzentriert sich daher auf die Dekompression und Entfernung möglichst großer Tumoranteile, insbesondere der Nekrosen. Somit wird eine makroskopisch möglichst vollständige Entfernung angestrebt, nicht aber eine Radikalität im Gesunden.

Durch die postoperative Bestrahlung mit Dosen von 60 Gy kann eine Verbesserung des Überlebens von 3-6 Monate auf 8-11 Monate (Median) erreicht werden (Sauer R., 1987, Walker M. D., 1980). Eine endgültige Heilung ist jedoch selten möglich. Annähernd 100% der Patienten mit Glioblastomen rezidivieren und versterben innerhalb von 2 Jahren (Sheline G. E., 1990). Patienten mit Astrocytomen Grad III und IV überlebten nur zu 10-20% 5 Jahre. Eine Ganzhirnbestrahlung ist nicht gerechtfertigt, da die meisten Gliome makroskopisch gut begrenzt sind (nur 2-3% sind multizentrisch) und dem Patienten ein wesentlicher Teil an Strahlenbelastung mit den entsprechenden Nebenwirkungen erspart wird.

Bei ungünstiger Tumorlokalisation, die eine Operation unmöglich macht, kann die alleinige perkutane Strahlentherapie zu medianen Überlebensraten um 7 Monate mit 1-Jahres-Überlebensraten um 44% führen (Tönnis W., 1959). Systemischen Chemotherapeutika wird bislang noch kein bedeutender Stellenwert beigemessen. Die alleinige postoperative Gabe von Nitrosoharnstoffen, insbesondere BCNU und ACNU, führte zumindest mit den

heute angewandten Therapieschemata nicht zu durchschlagenden Erfolgen (Kunze, K., 1992).

Initiale Berichte über die Effektivität von Metronidazol als Radiosensitizer konnten in multizentrischen Studien nicht bestätigt werden (EORTC Brain Tumor group, 1983, Urtusan R. P., 1976).

1.4.1. Strahlentherapie

1.4.1.1. Wirkungsmechanismus der Strahlentherapie

Seit einhundert Jahren finden ionisierende Strahlen Einsatz in der Behandlung von malignen Erkrankungen. Die ersten Versuche mit Radiotherapie wurden kurz nach Röntgens Entdeckung 1896 und 1897 angestellt, wobei man schon Hautrötungen und Haarausfall beobachtete.

Die von Leopold Freud (Wien) im Jahre 1896 durchgeführte erstmalige Anwendung der X-Strahlen zur Behandlung eines Naevus pigmentosus pilosus bei einem jungen Mädchen wurde in breiter Form dargestellt.

Die Strahlentherapie, welche als ein potentiell kuratives, lokal einsetzbares Verfahren einzuordnen ist, bewirkt eine multiple Anzahl von DNA-Schäden. Diese Schäden entstehen außer in den Tumorzellen auch in gesunden Körperzellen. Um die gewünschte Wirkung auf das Tumorgewebe zu maximieren und die unvermeidliche Reaktion auf das gesunde Gewebe zu minimieren, sollte die Strahlendosis im Tumor deutlich höher sein, als im Gesunden.

Durch den Einsatz verschiedener Strahlenarten, -energien und Bestrahlungsmethoden wird das Dosismaximum im zu bestrahlenden Bereich unter weitgehender Schonung der übrigen Gewebe erreicht.

Es ist schwierig, den Angriffspunkt der Radiotherapie in Anbetracht der Strahlenresistenz bei der Behandlung hochmaligner Hirntumore zu erkennen.

Sauer (1988) vermutet eine Epithelproliferation in den Kapillaren und kleinen Gefäßen in der Tumorperipherie, induziert durch die Bestrahlung. Dieses könnte seiner Ansicht nach das Wachstum hemmen und die Volumenreduktion des Tumors erklären, die oft kurzzeitig nach Radiotherapie zu sehen ist.

1.4.1.2. Postoperative Bestrahlung bei malignen Hirntumoren

Voraussetzung für eine optimale Strahlenbehandlung ist die Bestrahlungsplanung. Die Basis bilden dabei das Planungscomputertomogramm und der Rechnerplan.

Die Bestrahlungsplanung verfolgt das Ziel einer homogenen Dosisverteilung, minimalen Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes, sowie einer genauen Feldanpassung. Im Übrigen soll die Einstellung reproduzierbar und eine optimale Patientenlagerung möglich sein.

Die externe perkutane Strahlentherapie stellt die wichtigste Bestrahlungstechnik dar. Sie wird mit Hilfe von Linearbeschleunigern, die Photonen und Elektronen im Megaelektronenvoltbereich liefern und Telekobaltgeräten, die Co 60 als Isotop verwenden, durchgeführt. Der Vorteil der Photonenstrahlung liegt in der hohen Eindringtiefe in das Gewebe unter größtmöglicher Schonung der Haut. Im Gegensatz dazu hat die Elektronenstrahlung eine begrenzte Reichweite, die darunterliegenden Organe können aber gut geschont werden.

Das Planungszielvolumen wird auf der Basis der präoperativen computer- oder kernspintomographisch nachgewiesenen kontrastmittelaufnehmenden Zone mit einem Sicherheitsabstand von 2-3 cm in allen Richtungen berechnet.

In der Regel wird eine individuelle Rechnerplanung angewendet, wobei der Patient mit Maskenfixierung gelagert werden sollte. Der letztendlich gültige Bestrahlungsplan wird bestimmt durch Größe, Lage und Form des Tumors und die Nähe benachbarter strahlenempfindlicher Strukturen.

Meistens wird über 2-3 Felder bestrahlt. Um die Krümmung an der Schädeloberfläche auszugleichen, werden zwischen Strahlenquelle und Hautoberfläche Keilfilter eingebracht. Die Einzeldosis beträgt 2,0 Gy auf einer tumorumschließenden Isodose. Die Wochendosis beträgt 5x2 Gy (Montag - Freitag), die Gesamttumordosis 60 Gy.

1.4.1.3. Strahlenreaktionen des Gehirns

Man kann die akuten Strahlenfolgen, die noch während der Bestrahlung oder innerhalb von 90 Tagen nach Therapiebeginn auftreten, von den chronischen, die ab Tag 90 nach Therapiebeginn erscheinen, unterscheiden. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen wird erheblich durch Einzel- und Gesamtdosis und die Ausdehnung des Strahlenfeldes bestimmt. Durch optimale Bestrahlungsplanung kann die Komplikationsrate deutlich verringert werden.

Typische akute Strahlenfolgen (Frühreaktionen) sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen als Zeichen der induzierten Hirndrucksteigerung. Das histopathologische Korrelat sind ein intra- und extrazelluläres Ödem infolge der gestörten Gefäßpermeabilität, perivaskuläre Entzündungsreaktionen und als Zeichen von Stoffwechselstörungen Ablagerungen von Glykogen in der Glia. In dieser Phase sind das klinische Beschwerdebild sowie die neuropathologischen Zeichen vollständig reversibel.

In der frühen Spätphase findet man das Auftreten uncharakteristischer neurologischer Symptome wie Lethargie und Somnolenz, Übelkeit und Erbrechen wenige Wochen bis Monate nach Abschluß der Radiotherapie. Als

Ursache der neurologischen Störungen werden herdförmige Demyelinisierungen verantwortlich gemacht, die sich meistens wieder zurückbilden.

Die späte Spätphase unterscheidet sich von den überwiegend passageren, akut oder verzögert auftretenden Reaktionen durch ihren progredienten, oft letalen Verlauf.

Nach einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren klagen die Patienten plötzlich über Symptome, die je nach Lokalisation der Radionekrose auf eine intrakranielle Raumforderung hinweisen. Radiologisch ist oft eine Abgrenzung zu einem erneuten Tumorwachstum nicht möglich. Die operative Entfernung der Nekrosen beeinflusst aber die Prognose günstig. Histologisch findet sich eine Schädigung der weißen Substanz, die aus Gefäßläsionen in Form von Gefäßwandverdickungen und -nekrosen sowie direkter Strahleneinwirkungen an den Gliazellen resultiert (Scherer E., Sack H., 1996).

1.4.2. Chemotherapie

Voraussetzungen für eine Effizienz der Chemotherapie in der Therapie maligner Gliome sind in erster Linie liquorgängige Zytostatika (z.B. Nitroseharnstoffe). Eine lokale Applikation in eine Tumorzyste oder die Resektionshöhle ist aufgrund der schlechten Diffusionsbedingungen im Gehirn als Therapie der Tumorerkrankung nicht sinnvoll.

Insgesamt ist zu sagen, dass der Stellenwert der Chemotherapie bei der Behandlung maligner Gliome des Erwachsenenalters begrenzt ist zum einen durch die geringen zur Verfügung stehenden effizienten Substanzen, zum zweiten durch deren relativ hohe Toxizität.

Studien mit Nitroseharnstoffen, z. B. BCNU und Procarbazin führen in ca. 30 - 50% primär behandelter Fälle zu einer Remission. Die mediane Überlebenszeit wird etwa um 2 Monate verlängert. Als wesentlicher Effekt wird von Krauseneck (1988) eine Erhöhung des Anteils der Patienten, die länger als 18 Monate überleben, angegeben (von 5-10% unter alleiniger postoperativer Radiatio auf 20-35% bei kombinierter Chemo-/Radiotherapie).

Einer Polychemotherapie wird bisher keine große Bedeutung zugemessen, da vermutlich die weitgehend intakte Blut-Hirn-Schranke die Wirkung vieler effizienter Kombinationen verhindert.

1.5. Paclitaxel (Taxol®)

1.5.1. Entwicklungsgeschichte von Paclitaxel

Die Entdeckung von Paclitaxel, dem Wirkstoff von Taxol®, resultierte aus einem groß angelegten Pflanzenscreeningprogramm, welches 1960 vom National Cancer Institute (NCI) der Vereinigten Staaten initiiert und gefördert wurde. Es sollten bisher unbekannte Naturstoffe auf therapeutisch nutzbare antineoplastische Wirkung untersucht werden.

Die ersten Rohextrakte aus der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, welche in den Wäldern entlang der Pazifikküste im Nordwesten der USA und Kanadas beheimat ist, wurden 1963 von Monroe Wall, einem klinischen Chemiker extrahiert. Diese Extrakte hemmten das Wachstum verschiedener Leukämie-Zelllinien der Maus. Erst 1969 konnte der eigentliche Wirkstoff isoliert werden. Man gab der neuen Substanz den Namen Paclitaxel. Taxol® ist der heutige Handelsname, die INN Bezeichnung lautet Paclitaxel.

1971 wurde die chemische Struktur von Paclitaxel von Wall und Wani publiziert (Wani et al. 1971).

Die chemisch komplexe Molekülstruktur von Paclitaxel setzt sich aus einem Taxanring und Seitenketten an C 13 und C 2 zusammen. Die Seitenkette am C 13 ist verantwortlich für die Zytotoxizität von Paclitaxel (Sonnichsen D. S., 1994).

Paclitaxel ist die erste organische Verbindung mit einem Taxan-Ring, die sich als antineoplastisch erwiesen hat (Douros J., 1978; Nat. Cancer Inst., 1991).

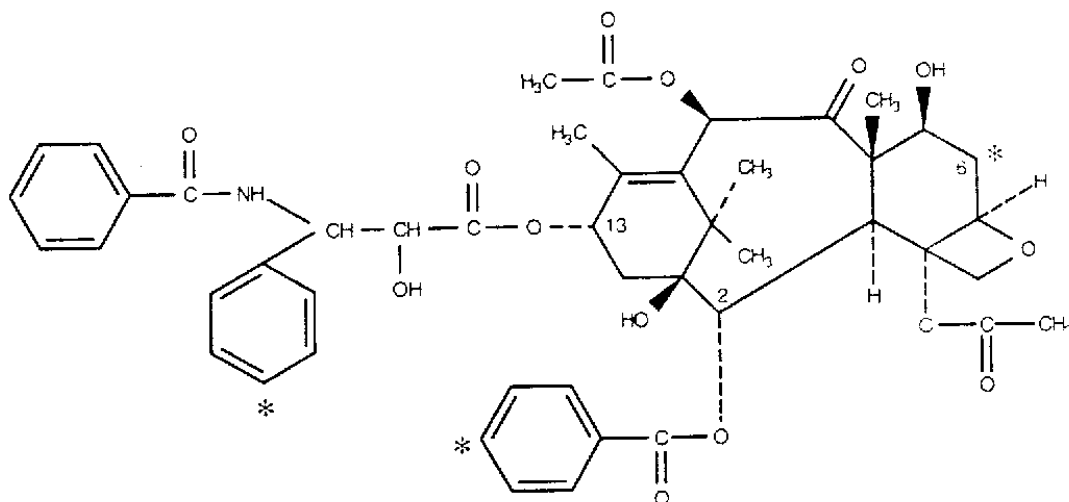


Abb. 1: Strukturformel von Paclitaxel

1979 konnten Susan Horwitz und Peter Schiff die einzigartige Mikrotubulus-stabilisierende Wirkung von Paclitaxel entdecken (Schiff et al. 1979). Der

Wirkungsnachweis wurde in vivo an menschlichen Tumor-Xenotransplantaten auf Versuchstiere erbracht.

Die weitere Forschung erfolgte allerdings sehr langsam. Zum einen war es zunächst nicht möglich, den Wirkstoff Paclitaxel in größeren Mengen zu isolieren, zum anderen war aufgrund der sehr geringen Wasserlöslichkeit von Paclitaxel die Entwicklung einer klinisch anwendbaren Form ein großes Problem (Rowinsky E. K. et al. , 1990; Deutsch H. M. et al, 1989).

Das NCI nahm 1983 die toxikologische Prüfung von Paclitaxel auf und führte erste Phase-I-Studien durch. Hier hatte die Unlöslichkeit von Paclitaxel in Wasser ernsthafte Probleme zur Folge. Zur parenteralen Anwendung wurde Paclitaxel in einer Formulierung mit einem hohen Anteil Cremophor, einem polyethoxylierten Rizinusöl, als Adjuvans verabreicht, das die Freisetzung von Histamin stimuliert.

Verursacht durch den Zusatz an Cremophor wurden z.T. schwere allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie und andere Nebenwirkungen ausgelöst, die beinahe zum Abbruch der Tests mit Paclitaxel geführt hätten. Erst als 1988 geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen ergriffen wurden, konnten die Studien fortgesetzt werden, vor allem wegen der überzeugenden Wirkung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mamma- oder Ovarialkarzinom. Mc. Guire et al. berichteten 1989 über eine Ansprechrate von 30% bei Ovarialkarzinomen, deren Tumorerkrankung sich zuvor in vielen Fällen als refraktär gegenüber Cisplatin oder Carboplatin gezeigt hatte.

1991 erschienen erste Berichte über die Wirksamkeit beim Mammakarzinom, 1992 dann über Erfolge beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. In demselben Jahr wurde Paclitaxel in den USA für die Second-line-Therapie des Ovarialkarzinoms zugelassen.

Durch das enorme klinische Interesse stieg der Bedarf an Paclitaxel schnell an. Bis Anfang der 90er Jahre wurde der Wirkstoff fast ausschließlich aus der Rinde der seltenen, langsamwachsenden Pazifischen Eibe gewonnen. Die Bäume gingen nach der Schälung zugrunde. So bemühte man sich, alternative nachwachsende Rohstoffquellen zu finden und Synthesewege zu erschließen.

1994 gelang es Nicolaou et al. Paclitaxel vollsynthetisch herzustellen. Heute wird Paclitaxel halbsynthetisch aus den nachwachsenden Teilen, wie Nadeln und Trieben aus kultivierbaren Eiben, hergestellt.

1.5.2. Pharmakologie

Handelsname	Paclitaxel
INN-Bezeichnung	Paclitaxel
Pharmazeutisches Unternehmen	Bristol Arzneimittel GmbH, Sapporobogen 6-8, 80809 München
Summenformel	$C_{47}H_{51}NO_{14}$
Molekulargewicht	853,9
Aussehen von reinem Paclitaxel	weissliches, kristallines Pulver
Schmelzpunkt	213 – 216 °C unter Zersetzung
Löslichkeit	Praktisch unlöslich in Wasser, gut löslich z.B. in Ethanol und Benzol
Pharmazeutische Darreichungsform	Infusionslösungskonzentrat (6 mg Paclitaxel / ml)
Galenik der Darreichungsform	Eine Durchstechflasche mit 5 ml Infusionslösungskonzentrat enthält als Lösungsvermittler 2635 mg Cremophor EL und 50,17 Vol.-% Ethanol.
Umrechnung Konzentrationsangaben	von 1 $\mu\text{mol/l}$ (1 μM) entspricht 0,854 $\mu\text{g/ml}$ (0,854 mg/l) 1 $\mu\text{g/ml}$ (1 mg/l) entspricht 1,171 $\mu\text{mol/l}$ (1,171 μM)

Tab. 2: Daten zu Paclitaxel

Die Tabelle zeigt die wichtigsten allgemeinen, chemischen, physikalischen und pharmazeutischen Daten zu Paclitaxel.

1.5.2.1. Wirkungsmechanismus von Paclitaxel

Im Vergleich zu bisher bekannten antineoplastisch wirksamen Substanzen verfügt Taxol[®] über einen völlig neuartigen Wirkungsmechanismus (Horwitz S. B., 1986; Schiff P. B., 1981). Es hat keinen direkten Einfluss auf die DNA-Synthese, sondern greift am mikrotubulären System der Zelle an.

Dieses dient unterschiedlichen Funktionen. Während der Zellteilung entsteht aus ihm der Spindelapparat; in der Interphase des Zellzyklus sind die Mikrotubuli an der Signalktransduktion und intrazellulärem Transport, sowie an Formstabilität, Verformung oder Motilität der Zelle beteiligt.

Die Mikrotubuli formen bei der mitotischen Teilung die Mitosespindel und haben auch in der Interphase wichtige Funktionen. Mikrotubuli, bestehend aus dem Protein Tubulin, sind Strukturen, die sich je nach Erfordernissen der Zelle organisieren und reorganisieren.

Einige Stoffe, z. B. Mitosehemmer, wie Colchicin (das Gift der Herbstzeitlosen) oder die Vincaalkaloide Vincristin und Vinblastin stören das empfindliche Gleichgewicht und damit den Zellteilungsvorgang, indem sie sich an freies Tubulin anlagern und den Einbau in die Mikrotubuli verhindern. Es kommt dadurch zum Zerfall der Mitosespindel, wodurch der Teilungsvorgang unterbrochen wird und die Zelle abstirbt.

Paclitaxel dagegen lagert sich reversibel an das Tubulin der bereits aufgebauten Mikrotubuli an und stabilisiert sie in diesem Zustand, indem es ihre Depolymerisation verhindert (Manfredi J. J., 1984). Damit kippt das Gleichgewicht in Richtung Polymerisation, wodurch das Wachstum der Mikrotubuli beschleunigt wird und sich der Pool an freiem Tubulin erschöpft (Schiff u. Horwitz 1980; Schiff et al. 1979). Die unter Paclitaxeeinfluss gebildeten Mikrotubuli sind biegsamer und kürzer als unter normalen Umständen, sie bilden außerdem abnorme Mikrotubulusstrukturen aus und verursachen multiple Spindelbildungen von Mikrotubuli während des Mitosevorgangs (Spencer C.M., 1994). Somit wird die Ausbildung eines funktionstüchtigen Spindelapparates während der Mitose verhindert. Die Folge ist eine Hemmung der Zellfunktionen in der Interphase und während der Mitose (Wani M. C., 1971; Schneider B., 1994). Es kommt zu Chromosomenbrüchen, der Vorgang der Zellteilung wird verlängert oder kann gar nicht zu Ende geführt werden. Viele Zellen verharren in der G2/M-Phase des Zellzyklus oder versuchen wieder in die G1-Phase zurückzukehren, um sich erneut zu teilen. Es entstehen dabei vielkernige Zellen oder Zellen mit zu kleinen Zellkernen (Liebman et al., 1994). Es gibt auch Untersuchungen, nach denen Paclitaxel die Apoptose konzentrationsabhängig fördert (Li et al., 1994).

Paclitaxel wirkt sowohl strahlensensibilisierend (s. u.), da es den Anteil der Zellen, die sich in der besonders sensiblen G2/M-Phase befinden, erhöht, als auch direkt zytotoxisch. Die direkt zytotoxische Wirkung zeigt sich u. a. an Glioblastomzellen in vitro und in vivo (Cahan M. A., 1994; Chamberlain M. C., 1995). Von Silbergeld D. (1995) und Helson L. (1993) wird eine Sättigungsschwelle für die Toxizität von Paclitaxel beschrieben, das bedeutet: hat Paclitaxel seine Sättigung erreicht, existiert kein zusätzlicher zytotoxischer Effekt bei Dosisescalation.

Auch die Zellbewegung in vitro unter Paclitaxel wurde von Silbergeld et al. (1995) untersucht. Dabei stellt sich heraus, dass sich mit Zunahme der Paclitaxelkonzentration die Zellbewegung steigert. Für die Klinik bedeutet dieses zwar eine geringere Größenzunahme des Volumens, gleichzeitig aber eine gesteigerte Infiltration der tumorösen Zellen in das umliegende gesunde Gewebe.

Es ist des weiteren bekannt, dass Paclitaxel einen limitierten Zutritt zum ZNS von Ratten und Mäusen hat. Seine Fähigkeit, malignes Gewebe im ZNS zu penetrieren, ist unzureichend dokumentiert (Glantz M. J., 1995). Nach einmaliger präoperativer Paclitaxelgabe von 175 mg/m² KO konnte bei Patienten mit Glioblastoma multiforme eine deutlich Anreicherung von

Paclitaxel im Tumorbereich festgestellt werden, im umgebenden Hirnareal hingegen war die Konzentration um den Faktor 100 geringer. Diese Beobachtung lässt auf eine Anreicherung von Paclitaxel durch eine tumorbedingte Zerstörung der Blut-Hirnschranke schließen (Heimans J., 1994). Es gibt auch Hinweise, dass bei zerebralen Metastasen solider Tumoren die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und deshalb antitumorös wirksame Paclitaxel-Konzentrationen erreicht werden können.

Darüber hinaus weisen Daten darauf hin, dass Paclitaxel vom Zellzyklus abhängige antiangiogene Wirkungen aufweist (Belotti D., 1996; Klauber N., 1997).

1.5.2.2. Pharmakokinetik

Die Kinetik von Paclitaxel verläuft nicht linear. Die Spitzenplasmakonzentration und auch die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve verändern sich nicht proportional zur Dosis (Hempel G., 1996). In einer prospektiven Studie von Kearns et al., 1985, führte eine Dosiserhöhung von 135 auf 175 mg/m² KO, das entspricht 30%, zu einer Zunahme der Spitzenplasmakonzentration um 80% und einer Zunahme der AUCs (areas under the curve) um 70%.

Die für Paclitaxel beschriebenen Nebenwirkungen wie Myelosuppression mit Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie sowie Neuropathie (meist Parästhesien) sind nicht allein dosisabhängig, sondern auch abhängig von der Zeitdauer, bei der die Paclitaxelkonzentration eine bestimmte Grenze überschreitet (Tamura T. et al., 1994; Huizing M. T., 1993). Diese Zeit ist in Abhängigkeit zu sehen von der Dosis, der Applikationszeit und der pharmakokinetischen Parameter des einzelnen Patienten.

Die Proteinbindung von Paclitaxel an menschliches Serumalbumin beträgt in in vitro-Studien 89 – 98 %. Die Verteilung des Paclitaxels im menschlichen Organismus ist noch nicht vollständig geklärt. Man fand 1,3 – 12,6 % der verabreichten Dosis von nicht metabolisiertem Arzneistoff im Harn. Die renale Clearance trägt somit nur in geringem Umfang zur systemischen Clearance bei. Hauptmetaboliten sind Hydroxyverbindungen. Es wird vermutet, dass der Metabolismus in der Leber und die Elimination über die Galle die Hauptmechanismen für den Metabolismus von Paclitaxel sind (Bristol Arzneimittel, 1995; Sonnichsen D. S., 1994).

1.5.3. Paclitaxel im klinischen Bereich

Dargestellt werden im Folgenden Untersuchungen mit Anwendung von Paclitaxel bei soliden Tumoren und malignen Systemerkrankungen mit Schwerpunkt auf den Indikationen beim Ovarial-, Mamma- und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom.

Das Ovarialkarzinom ist weltweit der sechsthäufigste Tumor mit Inzidenzsteigerung bei zunehmendem Alter. Es hat von allen gynäkologischen Krebserkrankungen die schlechteste Prognose; die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nur 30%. Die primäre Therapieoption ist eine möglichst radikale Operation. Bei der Mehrzahl der Patientinnen hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon eine Metastasierung stattgefunden. Obwohl auch hier eine operative Tumorentfernung angestrebt wird, ist die systemische Chemotherapie in diesen Fällen das tragende Therapiekonzept.

Beim metastasierenden Ovarialkarzinom werden Paclitaxel und Carboplatin, ein neues Platinderivat, als neue Standardtherapie eingesetzt, da diese Kombination den Verlauf der Erkrankung bei geringerer Toxizität genauso effektiv beeinflusst, wie Paclitaxel/Cisplatin (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie). Zuvor bestand die Therapie aus einem Kombinationsregime auf Platinbasis. Ebenso verringerte Paclitaxel/Carboplatin das Rezidivrisiko im Vergleich zu Paclitaxel/Cisplatin um 10% (Fachinfo, Bristol Arzneimittel; Springer: Beilage für Gynäkologen; Bunn et al., 1999).

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede 10. Frau ist im Laufe ihres Lebens davon betroffen, und 1/3 der Patienten versterben an der Erkrankung.

80 - 90% der Mammakarzinome sind nach der Diagnosestellung operabel. Nach der Operation schließt sich in der Regel eine Nachbestrahlung an. Bei erhöhtem Rezidivrisiko ist eine adjuvante systemische Therapie mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen) oder einer Polychemotherapie angezeigt. Bei Inoperabilität führt man eine neoadjuvante Chemotherapie durch, die den Tumor verkleinern soll und eine brusterhaltende Maßnahme, u.U. mit Nachbestrahlung zulässt.

Ist eine Fernmetastasierung manifest, beträgt die Lebenserwartung nur noch 18 - 24 Monate. Hier wird mit endokrin wirkenden Pharmaka (LRH-Analoga, Antiöstrogenen, Aromatasehemmer, Gestagenen) therapiert, wenn der Tumor Hormonrezeptor positiv ist.

40 - 80% der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sprechen auf die gängigen Polychemotherapieregime (FAC, EC, AC, CMF) an. Die Wirkung hält etwa 7 - 13 Monate an. Jedoch wird die Gesamtüberlebensdauer nicht oder nur unwesentlich verlängert.

Paclitaxel ist in Deutschland beim metastasierten Mammakarzinom nach Versagen eines anthrazyklinhaltigen Standardregimes oder bei Kontraindikation einer Anthrazyklintherapie zugelassen. Es wird aber im Rahmen klinischer Studien bereits zur adjuvanten/primären Chemotherapie eingesetzt.

In Deutschland erkranken pro Jahr 98 von 100 000 Männern und 21 von 100000 Frauen neu an einem Bronchialkarzinom. Als Ursache steht das Zigarettenrauchen an der Spitze. Raucher haben eine 10 - 15-fach höhere Lungensterblichkeit als Nichtraucher.

Bronchialkarzinome haben eine sehr schlechte Prognose. Innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung sterben etwa 80% der Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei unter 10%.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Großzeller) macht ungefähr 80% aller Bronchialkarzinome aus. Es ist weniger aggressiv als das kleinzellige Bronchialkarzinom.

Bei Diagnosestellung sind bereits die meisten Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium, sie sind zudem relativ chemoresistent, so dass die palliative Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC nur wenigen Patienten Vorteile bringt. Bei Monotherapie wird nur bei 10 - 20% der Patienten eine kurzdauernde Remission erreicht.

Nach vorliegenden Erkenntnissen besitzt Paclitaxel beim NSCLC eine mit Cisplatin vergleichbare Monoaktivität, die auch zur Lebensverlängerung der Patienten beitragen kann. In Kombination mit Cisplatin zeigt sich eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit, die sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten und in begrenztem Umfang auch auf die Lebenserwartung auswirkt (Giaccone et al., 1998; Bonomi et al., 1997; Kim et al., 1998).

Paclitaxel wurde auch alleine oder mit Carboplatin mit einer Strahlentherapie kombiniert. Hierbei sollte die strahlensensibilisierende Wirkung von Paclitaxel ausgenutzt werden (Belani et al., 1997). Die Wirksamkeit muß nun noch in randomisierten Studien belegt werden.

Es gibt inzwischen auch zahlreiche Studien der Anwendung von Paclitaxel beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, pleuralem Mesotheliom und malignem Pleuraerguss, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, Urothelkarzinom, Prostatakarzinom, Keimzelltumoren, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, kolorektalen Karzinom, Weichteilsarkom, Kaposi-Sarkom, malignen Lymphom und malignem Melanom.

1.5.4. Radiosensibilisierende Wirkung von Paclitaxel

Paclitaxel hat schon aufgrund theoretischer Überlegungen ein vielversprechendes strahlensensibilisierendes Potential („Radiosensitizer“), da es in einer Zellpopulation den prozentualen Anteil der Zellen, die sich in der besonders strahlenempfindlichen G2/M-Phase befinden, erhöht.

Versuche in vitro und in vivo geben Hinweise auf eine radiosensibilisierende Wirkung von Paclitaxel (Glantz M. J., 1995; Liebmann J., 1992, Hampel, G. H., 1995).

Die Vorbehandlung mit Paclitaxel bei menschlichen Astrozytomzellen (Gubits R. M., 1992; Tishler R. B., 1992), Zervixkarzinomzellen (Hall E. J., 1992)

Ovarialkarzinomzellen (Stereon A., 1993) und bei menschlichen Leukämiezellen (H.L.-60-Zellen) (Choy H., 1990,1993) führte in vitro zu einer deutlichen Strahlensensibilisierung.

Der Begriff „Radiosensitizer“ charakterisiert eine Substanz, die bei alleiniger Gabe keine oder nur minimale Zytotoxizität aufweist, in Kombination mit Bestrahlung aber deren Effekt verstärkt (Gupta, N., 1995).

Stereon et al beschreiben 1993 eine Radiosensibilisierung an Ovarialkarzinomzelllinien bei einer Paclitaxeldosis, die erheblich unter der Plasmaspitzenkonzentration liegt, das heißt, dass die Dosis nicht zytotoxisch wirkt und den Zellzyklus somit nicht stört. Man nimmt an, dass Paclitaxel die Zellen in der G2/M-Phase, dem strahlensensibelsten Zeitpunkt der Zellteilung, blockiert. Allerdings scheint dieses nicht der alleinige Wirkmechanismus zu sein, denn es gibt beim Adenokarzinom der Lunge keine Radiosensibilisierung, obwohl es einen G2/M-Block aufweist (Liebmann. J., 1994). Die Reoxygenierung nach Paclitaxel-induzierter Apoptose und konsekutivem Tumorzellverlust spielt ebenso wie das Zeitintervall zwischen Paclitaxelgabe und Bestrahlung eine Rolle (Rübe C., 1996).

In Experimenten an Mäusen beim Mammakarzinom nahm der Synergismus der Wirkung mit zunehmendem Abstand zwischen Paclitaxelgabe und Radiatio zwischen 1 und 24 Stunden ständig zu, obwohl der maximale Mitoseblock schon nach 9 Stunden erreicht war.

1.5.5. Paclitaxelassoziierte Nebenwirkungen

Die üblicherweise in klinischen Studien bei höheren Paclitaxeldosierungen auftretenden Nebenwirkungen sind denen ähnlich, die auch bei anderen Zytostatika auftreten.

Es gibt aber auch Nebenwirkungen, die für diese Substanzklasse nicht so typisch sind und eine sofortige Intervention erfordern, wie die akuten allergischen und kardiotoxischen Reaktionen. Die häufig verzögert auftretende Knochenmarkstoxizität ist in der Regel nur ein vorübergehendes Problem, das durch Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF) gemildert werden kann.

In Phase-I und -II-Studien hat sich die Myelotoxizität, hauptsächlich Neutro- und Leukozytopenie, als dosislimitierende Nebenwirkung von Paclitaxel herausgestellt.

Die durch Paclitaxel hervorgerufenen Thrombozytopenien und Anämien sind von untergeordneter Bedeutung. In einer Studie von Eisenhauer et al. (1994) war die myelosuppressive Wirkung von Paclitaxel (135 oder 175 mg/m²) bei einer 3-Stunden Infusion geringer als bei 24-stündiger Infusion.

Bei den Allergien handelt es sich um Sofortreaktionen vom Typ I, die mit Atemnot, Bronchospasmen, Hauterscheinungen (Urtikaria, Exanthem, Gesichtsrötung) und in einigen Fällen mit Blutdruckabfall und Angioödem

einhergehen. Die Reaktionen setzten in der Regel innerhalb weniger Minuten nach dem Start der Infusion ein. Diese Reaktionen bildeten sich nach Absetzen des Medikamentes wieder zurück.

Es wird vermutet, dass der Lösungsvermittler Cremophor EL diese Reaktionen auslösen kann.

Zur Vermeidung der allergischen Reaktionen wurde eine antiallergische Prophylaxe bestehend aus einem Kortikosteroid und Antihistaminikum verabreicht.

Die neurologische Toxizität als häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung von Paclitaxel steht wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit der Wirkung an den Mikrotubuli. Sie manifestiert sich als periphere Neuropathie, Myopathie und relativ selten als zentralnervöse Störung. Das Auftreten ist dosisabhängig und kann bei Anwendung sehr hoher Dosen begrenzend sein.

Über die Ursachen und den Mechanismus der kardialen Nebenwirkungen von Paclitaxel ist noch wenig bekannt. Es kann zu asymptomatischen Bradykardien, ventrikulären Herzrhythmusstörungen, AV-Überleitungsstörungen, Schenkelblock und Myokardischämien kommen.

Bei Paclitaxeldosen über 175 mg/m^2 entwickeln die meisten Patienten eine Alopezie. Der Haarwuchs setzt 6 - 8 Wochen nach Beendigung der Therapie wieder ein.

Das Ausmaß einer Mukositis nimmt mit steigender Dosierung zu. Es kann nach Rowinsky et al. (1989) sogar dosislimitierend sein.

Paclitaxel kann Übelkeit und Erbrechen auslösen, doch ist die Intensität in der Regel gering. Es hat zudem eine lokale Reizwirkung. Bei Infusion in eine periphere Vene kann es entlang des Gefäßes zu Hautrötung und Schmerzen kommen.

2. Patienten, Material und Methodik

2.1. Fragestellung

Im Rahmen der Primärtherapie bei hochmalignen Gliomem wird als Standardtherapie nach möglichst kompletter Entfernung des Tumors die Radiotherapie eingesetzt.

In der vorliegenden Studie sollen im retrospektiven Teil die Behandlungsergebnisse der Patienten evaluiert werden, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie- der UKM zwischen 1990 und 1996 nach o.g. Standardtherapie behandelt wurden.

Im prospektiven Teil der Studie soll die Wirkung und Toxizität der kombinierten postoperativen Chemotherapie mit Paclitaxel mit perkutaner konventionell fraktionierter Radiotherapie untersucht werden. Im Rahmen von pharmakokinetischen Daten sollen therapeutische Effektivität sowie das Nebenwirkungsspektrum des Chemotherapeutikums Paclitaxel in Beziehung zu seinen Konzentrationsänderungen gesetzt werden. Untersucht wird somit das Gesamtüberleben sowie die therapiassoziierte Toxizität.

2.2. Studienbeschreibung

Die vorliegende Studie wurde am Kollektiv der Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie- des Universitätsklinikums Münster (UKM) mit der histologisch gesicherten Diagnose eines malignen Glioms durchgeführt. Zuvor war sie von der Ethikkommission des UKM begutachtet worden und erhielt ein positives Votum.

An dem experimentellen Teil dieser Arbeit beteiligte sich die Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des städtischen Krankenhauses in Gütersloh.

Um die Wirkung, d. h. das rezidivfreie- sowie das Gesamtüberleben der Patienten nach kombinierter postoperativer Radiochemotherapie beurteilen zu können (Kollektiv A), wurde ein Vergleichskollektiv (B) von Patienten mit ebenfalls histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Glioms nach Operation und konventioneller Radiotherapie retrospektiv ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum dieser Patienten umfaßt die Jahre 1990-1996.

Als erster Tag der Therapie galt der Operationstermin. Zur Auswertung der Krankengeschichte wurde ein standardisierter Fragebogen aufgestellt. Die benötigten Informationen wurden aus den Krankenakten entnommen, die im Zentralarchiv und im Archiv der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie- des UKM aufbewahrt wurden.

Der aktuelle Status der Patienten, die sich noch in ambulanter Nachsorge an der Klinik befanden, konnte anhand von Nachsorgeberichten ermittelt werden. Bei den übrigen Patienten wurden die Angaben entweder schriftlich oder telefonisch von den behandelnden Haus- und Fachärzten erfragt oder die Patienten bzw. deren Angehörige direkt kontaktiert. Ebenso stammen Daten aus dem Krebsregister des Regierungsbezirkes Münster. In den wenigen Fällen, in denen über den Zustand des Patienten nichts mehr zu erfahren war, wurden die Daten, soweit sie gesichert waren, mitverwandt. Im Todesfall des Patienten wurde bei den Angehörigen, den betreuenden Ärzten, Krankenhäusern und Pflegeheimen recherchiert, um die genaue Todesursache festzustellen.

Die Follow-up Daten der Paclitaxel-Patienten sowie die Toxizität wurden prospektiv erhoben.

2.3. Dosiseskulation von Paclitaxel

Treten hämatologische Nebenwirkungen oder nicht hämatologische Nebenwirkungen Grad IV nach RTOG/EORTC bei einem der Patienten pro Dosisgruppe auf, wird die Dosiseskulation gestoppt und jeder weitere Patient in der darunterliegenden, maximal tolerablen Dosisgruppe behandelt.

2.4. Nachbeobachtung

Die Patienten wurden bis zum Zeitpunkt eines Tumorprogresses in den ersten zwei Jahren nach Therapie alle 3 Monate, danach alle 6 Monate untersucht. Hierbei wurden Anamnese, körperlicher Befund und neurologische Untersuchung, sowie CT oder MRT Untersuchung des Schädels mit und ohne Kontrastmittel erfasst.

2.5. Studienziel

Die prospektive Phase I/II Studie soll die Wirkung und die Toxizität der kombinierten postoperativen Chemotherapie mit Paclitaxel und perkutaner konventionell fraktionierter Radiotherapie bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen und Glioblastomen evaluieren.

Um Fragen zur Dosierung und Applikationszeit zu beantworten, soll die therapeutische Effektivität sowie das Nebenwirkungsspektrum des Chemotherapeutikums Paclitaxel mit pharmakokinetischen Daten in Beziehung gesetzt werden. Dazu wurden Plasma- und Urinproben gesammelt, um in dem applizierten niedrigen Dosierungsbereich die pharmakokinetischen Parameter zu erfassen.

2.6. Statistische Methoden

2.6.1. Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Programmsystems SPSS Version 6 (Bühl A., Zöfel P. 1994)

2.6.2. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier stellt eine Methode dar, die auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses basiert. Diese Schätzung erfolgt aufgrund zensierter Fälle.

In der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Modells Überlebenskurven für das Ereignis „Tod“ erstellt. Immer dann, wenn das Ereignis „Tod“ eintritt, werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der noch Lebenden neu berechnet. Die Patienten, bei denen das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht eingetreten ist, wurden zensiert.

2.7. Rekrutierungsumfang für den experimentellen Teil

2.7.1. Patientenkollektiv

Der experimentelle Teil dieser Arbeit umfasste ein Patientenkollektiv (A) von 19 Patienten, darunter 7 Frauen und 12 Männer im Alter von 29 bis 70 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 45,6 Jahren, die histologisch ein anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom oder ein Glioblastoma multiforme aufwiesen. Von diesen Patienten, die mit unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen behandelt wurden, erhielten 7 Patienten 20 mg/m² KO, 4

Patienten 30 mg/m² KO, 3 Patienten 40 mg/m² KO und 5 Patienten 50 mg/m² KO Paclitaxel.

In dieser Arbeit werden Patienten in einem Zeitraum von Februar 1997 bis Oktober 1999 erfasst, die als primäre neurochirurgische Therapie eine Teil- oder Totalexzision des Tumors erhielten. Patienten, bei denen aufgrund der Tumorlokalisation und Ausdehnung nur eine Probeexzision möglich war, werden in einer weiteren Arbeit behandelt.

2.7.2. Einschlußkriterien

Einschlußkriterien, die unbedingt erfüllt sein mußten, waren ein Alter der Patienten unter 70 Jahren, ein Karnofsky-Index von über 60%, eine Leukozytenzahl von über 4000/ μ l, sowie adäquate hämatologische Leber- und Nierenfunktion:

- Thrombozyten > 120 000/ μ l
- Bilirubin \leq 1,5 mg/dl
- Transaminasen \leq dem 3-fachen des oberen Normwertes
- Kreatinin < 1,5 mg/dl
- Kreatinin-Clearance > 50 ml/min

Außerdem musste das schriftliche Einverständnis zur Studie vorliegen.

2.7.3. Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren eine Vorbehandlung durch Strahlentherapie im Bereich des Kraniaums, eine Vorbehandlung durch Chemotherapie, eine vorangegangene maligne Erkrankung (außer alleinig operierte Gliome), Vorhof- oder Kammerarrhythmien oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte des Patienten, die Anamnese oder elektrokardiographische Zeichen eines Herzinfarktes, das Vorliegen einer schwerwiegenden Infektion oder vorbestehende motorische bzw. sensible Polyneuropathie höher als Grad II nach WHO.

Außerdem wurden prämenopausale Frauen ohne orale Kontrazeption, schwangere und stillende Frauen von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

2.7.4. Patienteneinwilligung

Die Patienten wurden vom behandelnden Arzt über die Art der Erkrankung, übliche Behandlungsmöglichkeiten bei dieser Erkrankung und Art der Behandlung im Studienkonzept, die erwarteten Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie, sowie über den Hintergrund der Studie, d.h. die Überprüfung des Stellenwertes der kombinierten alleinigen oder postoperativen Radiochemotherapie bei hochmalignen Gliomen, informiert und aufgeklärt. Der Patient hatte Entscheidungsfreiheit zur Teilnahme an der Studie und jederzeit die Möglichkeit, die Einwilligung zurückzuziehen.

2.8. Studiendesign

2.8.1. Radiotherapie

Die perkutane Bestrahlung wurde 2 – 4 Wochen nach Resektion des Tumors bzw. nach erfolgter Probeexzision durchgeführt. Es wurden 60 Gy HD in einer Fraktionierung von 5x2 Gy pro Woche, nach Möglichkeit ohne Behandlungspause, appliziert. Die Dosisspezifikation erfolgte auf die 90% Isodose.

Das Zielvolumen umfaßt den Tumor bzw. das Tumorbett in der prätherapeutischen Ausdehnung im CCT oder MR plus 2 - 3 cm Sicherheitsabstand. Dabei wird eine CT- oder MR- geplante Mehrfelderbestrahlung in Maskentechnik mit hochenergetischen Photonen durchgeführt. Die Radiatio begann montags.

Das Zeitintervall zwischen Paclitaxelgabe und Bestrahlung soll zwischen 18 und 24 Stunden liegen. Hampel et al (1995) beschreiben eine überadditive zytotoxische Wirkung der Bestrahlung in Kombination mit Paclitaxel an humanen Plattenepithel-Xenografftumoren in Nacktmäusen. Hierbei wurde Paclitaxel 12–24 Stunden vor Bestrahlung in niedriger Dosierung als Bolus i.v. verabreicht.

2.8.2. Chemotherapie

Paclitaxel wurde in drei Zyklen an den Tagen 1-4, 15-18 und 29-32 (Tabelle 1) jeweils um 14.00 Uhr, als 1- stündige Infusion i.v., 18-24 Stunden vor der perkutanen Bestrahlung, appliziert (Tab. 1). Die Prämedikation, verabreicht 30 Minuten vor Paclitaxelgabe, bestand aus 20 mg Dexamethason i.v., 50 mg Diphenhydramin i.v. und 50 mg Ranitidin i.v.. Für Patienten, die aufgrund eines bestehenden Ödems schon Dexamethason erhielten, wurde die zusätzliche Dosis auf 10 mg Dexamethason reduziert.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Paclitaxel	T	T	T	T											T	T	T	T			
Radiatio		R	R	R	R	R			R	R	R	R	R			R	R	R	R	R	
Tag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
Paclitaxel								T	T	T	T										
Radiatio		R	R	R	R	R			R	R	R	R	R			R	R	R	R	R	

Tab. 3: Behandlungsschema

Ziffern = Behandlungstag
 T = Applikation von Paclitaxel
 R = Radiatio (2Gy/d)

Zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis (MTD) wurde mit einer Dosis von 20 mg/m² KO pro Patient und Zyklus begonnen. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis für die nächste Gruppe von Patienten jeweils um 10 mg/m² KO bis auf 50 mg/m² KO pro Patient und Zyklus in dieser Studie gesteigert.

Der Therapiebeginn für die Paclitaxelinfusion war der jeweilige Sonntag der Wochen 1,3 und 5 um 14.00 Uhr. Die Bestrahlung wurde von Montag bis Freitag durchgeführt.

Zusätzlich wurden pharmakokinetische Plasma- und Urinspiegelbestimmungen von Paclitaxel durchgeführt. Dazu wurde allen Patienten der ersten 3 Dosisgruppen, sowie dem 1. Patient der 50 mg-Gruppe Blut entnommen. Diese Blutentnahmen erfolgten in folgenden Zeitabständen nach Infusionsende:

0 Min, 15 Min, 30 Min, 1 h, 2 h, 4 h.

Das Sammelschema für den Urin ab Infusionsende sah folgendermaßen aus: 0-3 h, 3-8 h und 8-24 h.

2.8.2.1. Paclitaxelspiegel

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel ist im Rahmen dieser Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde-Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sowie dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster untersucht worden.

Urin- und Plasmaproben wurden mit der Kapillarelektrophorese bestimmt (Hempel et al., 1996). Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,02 mg/l oder 0,023 µM, wenn 150 µl Probe eingesetzt werden. Die Auswertung der Plasmadaten erfolgte mit Hilfe der Software NONMEM Version V. Ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einem proportionalen Fehlermodell wurde zur Anpassung der Daten genutzt.

2.8.3. Dosismodifikation

Die Zytostase mit Paclitaxel durfte erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl wenigstens 1.500/mm³ und die Thrombozytenzahl wenigstens 100.000/mm³ betragen. Bei Patienten mit einer Neutropenie < 500/mm³ über 7 Tage oder länger sollte die Dosis im folgenden Zyklus um 20 % gesenkt werden.

2.8.4. Klinische Befundprogression

Bei einer Tumorprogredienz, die sich klinisch oder neurologisch manifestiert, wurde ein CT oder ein Kernspintomogramm veranlasst. Bei eindeutig nachweisbarem Tumorprogress konnte die Therapie individuell modifiziert oder auch abgebrochen werden.

2.9. Nebenwirkungen

2.9.1. Radiotherapie

An Nebenwirkungen bei Bestrahlung des Kopfes können allgemeine Leistungsschwäche, Haarausfall, Cephalgien, Übelkeit, Hirnödem mit Hirndruckzeichen, selten sensible, motorische oder kognitive Funktionsstörungen, selten epileptische Anfälle und Seh- oder Hörstörungen bei entsprechendem Tumorsitz auftreten.

2.9.2. Paclitaxel

In den bisherigen Studien mit Paclitaxel wurden keine Nebenwirkungen gesehen, die nicht auch schon durch andere Zytostatika bekannt wären. Durch die systemische Gabe von Paclitaxel können Myelosuppression (v.a. Neutropenien), allergische Reaktionen (es wird vermutet, dass sie nicht auf Paclitaxel selbst, sondern auf den Lösungsvermittler Cremophor EL zurückzuführen sind), Neurotoxizität in Form von sensiblen Polyneuropathien, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle auftreten. Ein besonderes Augenmerk ist auf akute allergische und kardiotoxische Reaktionen in Form von meist passageren bradycarden Rhythmusstörungen zu richten, da sie eine sofortige Intervention erfordern.

Bei fast allen Patienten kommt es unter der Therapie mit Paclitaxel zu Haarausfall, das Haarwachstum setzt aber 6-8 Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ein. Mit steigender Dosis nimmt die Häufigkeit einer Mukositis zu, die u.U. sogar dosislimitierend sein kann.

Bei Infusion in eine periphere Vene kann es entlang des Gefäßes zu Hautrötung, Spannungsgefühl und Schmerzen, Sklerosierung und Hyperpigmentierung kommen.

Während der Therapie und 4 Wochen darüber hinaus werden somatische und hämatologische Nebenwirkungen wöchentlich untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Kollektivbeschreibung

3.1.1. Charakteristika der Patientenkollektive A (Paclitaxel) und B (historisches Kollektiv)

19 Patienten wurden im Zeitraum von Februar 1997 bis Oktober 1998 in die experimentelle Gruppe (A) eingeschlossen, 89 Patienten im Zeitraum von April 1990 bis Dezember 1996 in das retrospektive Kollektiv (B). Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die histologische Sicherung eines anaplastischen Astrozytoms, anaplastischen Oligodendroglioms oder eines Glioblastoma multiforme. Die Patienten erhielten als primäre neurochirurgische Therapie eine Teil- oder Totalexstirpation des Tumors.

		Paclitaxelpatienten(Koll.A) (n=19)		HistorischesKollektiv (n=89)	
Männliche Patienten		12	(63,3%)	52	(58,4%)
Weibliche Patienten		7	(36,8%)	37	(41,6%)
Alter (in Jahren)	Min	29		19	
	Max	70		74	
	MW	45,6		52,75	
	Median	44		55	
	SD	12,64		12,94	
Tumortyp	Astrozytom III	8	(42,1%)	35	(39,3%)
	Glioblastom	10	(52,6%)	47	(52,8%)
	Oligodendrogliom III	1	(5,3%)	7	(7,9%)
Lokalisation	Frontal	10	(52,6%)	29	(32,6%)
	Parietal	2	(10,5%)	13	(14,6%)
	Temporal	6	(31,6%)	36	(40,4%)
	Occipital	1	(5,3%)	5	(5,6%)
	Parieto-occipital	0		3	(3,4%)
	Stammganglien	0		2	(2,2%)
	Kleinhirn	0		1	(1,1%)
Lokalisation Seite	Rechts	9	(47,4%)	53	(59,6%)
	Links	10	(52,6%)	33	(37,1%)
	Beidseits	0		2	(2,2%)
	Kleinhirn	0		1	(1,1%)
Operation	Totalexstirpation	14	(73,7%)	54	(60,7%)
	Teilresektion	5	(26,3)	33	(37,1%)
	Resektion ohne Ang.	0		2	(2,2%)

Tab. 4: Demographische Daten der Studienteilnehmer/innen in Mittelwerten (MW), Standardabweichung (SD) und ihre Minimal-(Min) und Maximalwerte (Max), sowie Median bzgl. des Alters sowie tumorspezifische Charakteristika.

3.2. Altersverteilung

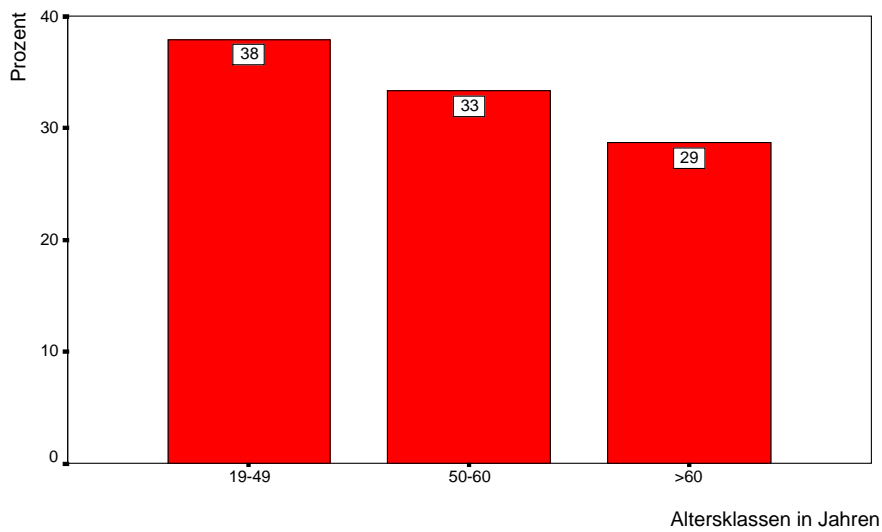
Das Alter des Patienten, bei dem eine Behandlung wegen des Hirntumors begonnen wird, ist als Erkrankungsalter definiert. Zur Erfassung der Altersverteilung wird das Alter eines jeden Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung (=Behandlung) in der Regel durch die neurochirurgische Operation verwendet.

Der Jüngste in die Studie aufgenommene Patient ist zu Beginn der Therapie 29 Jahre alt, der älteste 70 Jahre, der Median beträgt 44 Jahre. In der Vergleichsgruppe B ist der jüngste Patient 19 Jahre, der älteste 74 Jahre alt. Der Median liegt hier bei 55 Jahren.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 51 Jahre, woraufhin in der folgenden Tabelle und Grafik eine Einteilung in die Altersklassen über- und unterhalb des Mittelwertes vorgenommen wurden.

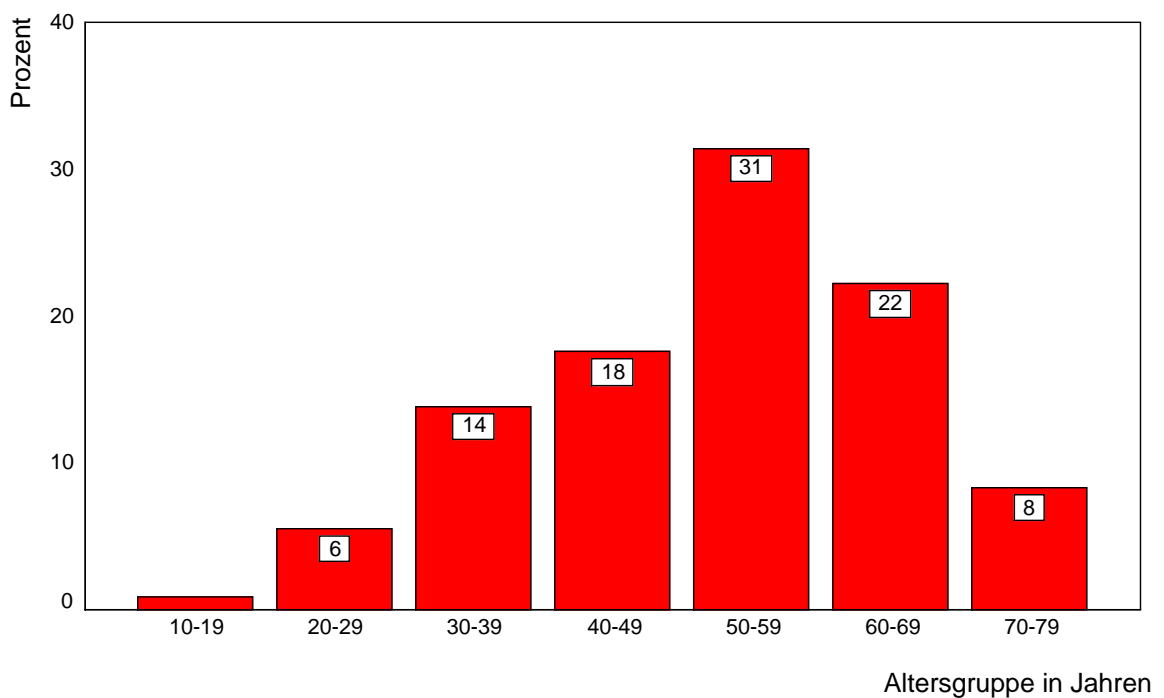
Altersklasse n	Gesamtkollektiv (n=108)	Paclitaxelkollektiv (n=19)	Historisches Kollektiv (n=89)
<50 Jahre	41 (38%)	11 (57,9 %)	30 (33,9%)
50-60 Jahre	36 (33,3%)	5 (26,3%)	31 (34,8%)
>60 Jahre	31 (28,7%)	3 (15,8%)	28 (31,5%)
Summe	108 (100%)	19 (100%)	89 (100%)

Tab. 5: Altersverteilung zur Zeit der Diagnosestellung



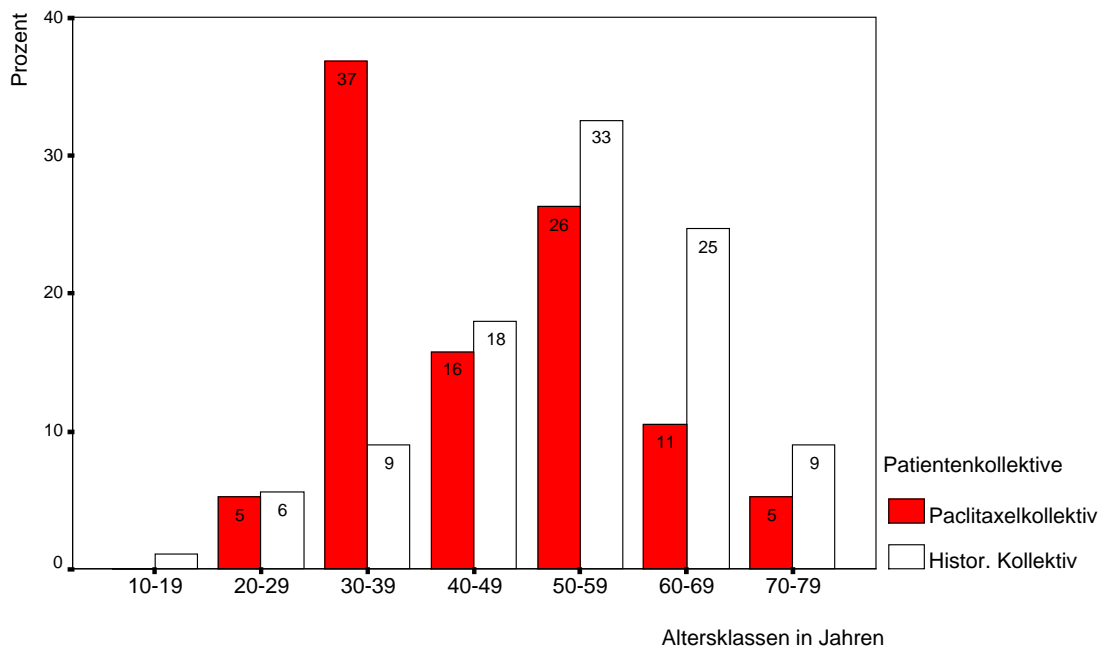
Diagr. 1 : Altersklassenverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=108)

Stellt man die Altersverteilung aller Patienten, gruppiert in 7 Altersklassen anhand eines Balkendiagramms dar, liegt das Maximum in der Altersgruppe über 50 Jahre.



Diagr. 2 : Altersgruppenverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=108)

Die Altersverteilung der beiden Kollektive A und B weisen deutliche Unterschiede auf.

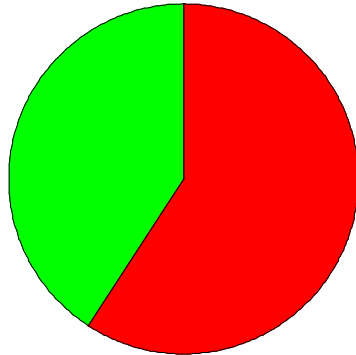


Diagr. 3 : Gruppierendes Balkendiagramm zur Altersverteilung (A: n=19/ B: n=89)

3.3. Geschlechterverteilung

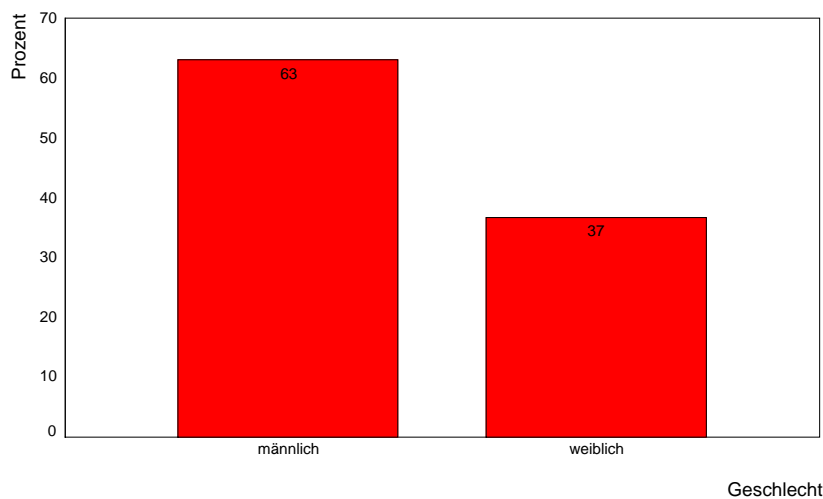
Unter den 108 behandelten Patienten sind 44 (41%) weiblichen und 64 (59%) männlichen Geschlechtes.

Weiblich: 41%, männlich: 59%



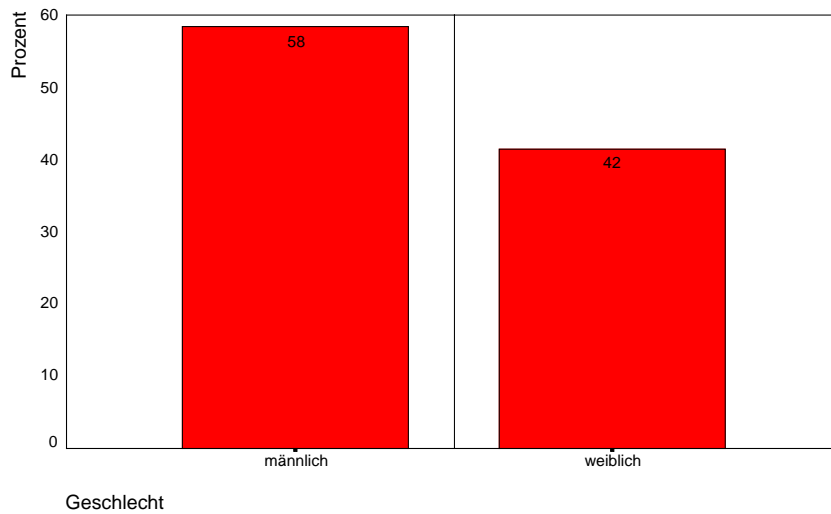
Diagr. 4 : Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung des gesamten Kollektivs (n=108)

Bei den mit Paclitaxel behandelten Patienten überwiegt der Anteil der männlichen Patienten mit 63% gegenüber den weiblichen Patientinnen mit nur 37%.



Diagr. 5 : Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung des Paclitaxelkollektivs

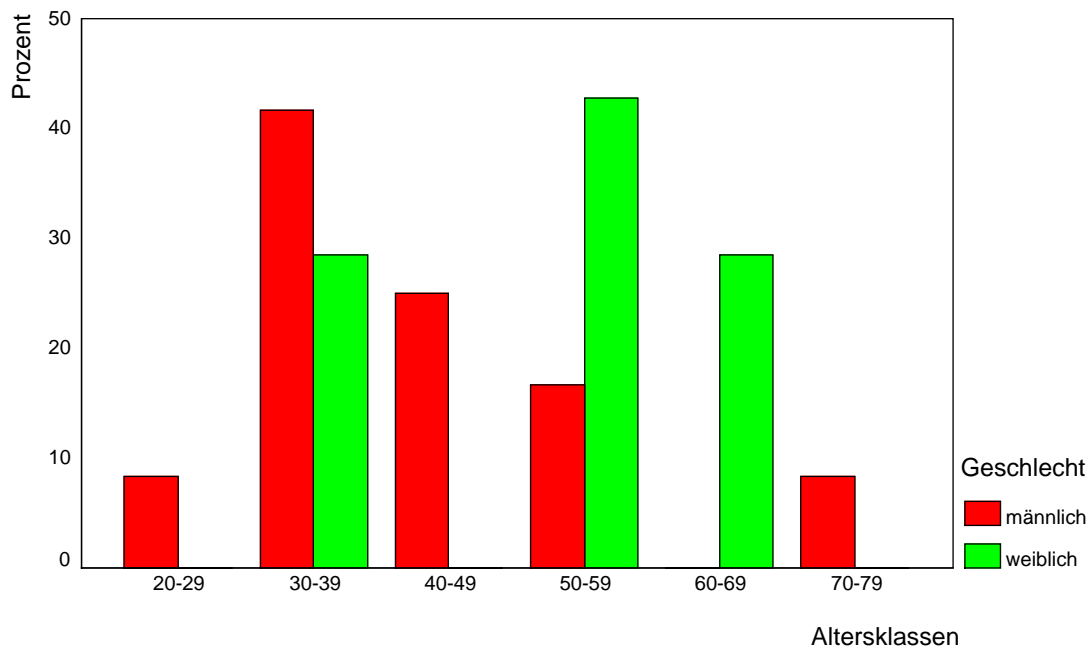
Eine ähnliche Verteilung findet man bei dem weitaus größeren Kollektiv B, hier sind die Männer mit 58% gegenüber 42% bei den Frauen in der Überzahl.



Diagr. 6 : Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung des historischen Kollektivs

Betrachtet man nun das gruppierte Balkendiagramm für das kleine Kollektiv, fallen zwei Gipfel auf. Der erste liegt im Alter von 30 - 39 Jahren, hier überwiegt mit 42% der männliche Anteil, während im Altersbereich von 50 - 59 Jahren der Anteil der Frauen mit 43% überwiegt.

Außerdem nimmt die Häufigkeitsverteilung mit zunehmendem Alter bei den Männern ab, während die Erkrankungshäufigkeit bei den Frauen im höheren Alter ansteigt.



Diagr. 7 : Gruppiertes Balkendiagramm: Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht (Koll.A)

Um die geschlechterspezifische Verteilung anschaulicher darzustellen, sind in der Kreuztabelle absolute und relative Werte, aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht aufgeführt. Hier zeigt sich eine Spitze von 26,3% (5 Pat.) in der Altersspanne von 30-39 Jahren, in der Spanne von 40-59 Jahren findet man im doppelten Zeitraum ebenfalls 26,3%. Bei den Frauen ist die Altersklasse der 50-69 Jährigen mit 26,3%(5 Pat.) stark vertreten. In der Altersklasse der 30-39 Jährigen sind nur 10,5% erkrankt. Hier ist ebenfalls die geringe Patientenzahl (n=19) zu berücksichtigen.

Altersklassen	männlich	%	weiblich	%	Gesamt	%
20-29	1	5,3			1	5,3
30-39	5	26,3	2	10,5	7	36,8
40-49	3	15,8			3	15,8
50-59	2	10,5	3	15,8	5	26,3
60-69			2	10,5	2	10,5
70-79	1	5,3			1	5,3
Gesamt	12	63,2	7	36,8	19	100

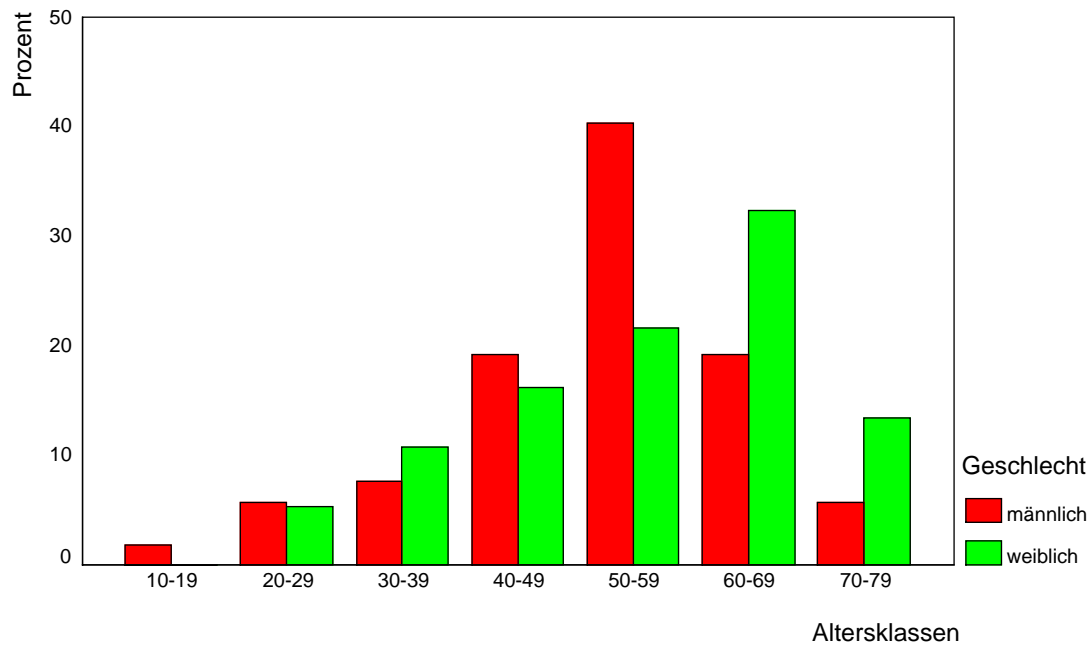
Tab. 6: Kreuztabelle für die Paclitaxelpatienten nach Geschlecht und Altersklassen (n=19)

Auch für das historische Kollektiv soll folgende Maßzahlen-Tabelle der besseren Übersicht dienen. Bei diesem Kollektiv scheint die Altersverteilung etwas homogener zu sein. Der Median für die Männer liegt bei 54 Jahren, der für die Frauen bei 58 Jahren. Der Mittelwert ist bei den Männern 3 Jahre eher zu suchen.

Geschlecht	Anzahl Pat.	Min.	Max.	Mittelwert	Median	Spannweite
männlich	52	19	73	51,40	54	54
weiblich	37	26	74	54,64	58	48
Gesamt	89	19	74	52,75	55	55

Tab. 7: Alter-Maßzahlen-Tabelle für das Kollektiv B nach Geschlecht

Die geschlechtsspezifische Altersverteilung wird auch für die größere Gruppe des historischen Kollektivs in einem Balkendiagramm dargestellt. Der Anteil der Männer steigt mit zunehmendem Alter mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt an, um dann wieder ab der Altersklasse der 60 - 69 Jährigen abzufallen. Die Altersverteilung ist bei den Frauen ähnlich, ihr Gipfel ist aber bei der Gruppe der 60 - 69 Jährigen zu suchen, hier ist ihr Anteil größer als der der Männer. Auch bei den 70 - 79 Jährigen sind die Frauen häufiger als die Männer vertreten.



Diagr. 8 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht (Koll.B)

In der Kreuztabelle werden die in dem Diagramm dargestellten Tendenzen durch absolute und prozentuale Werte verifiziert.

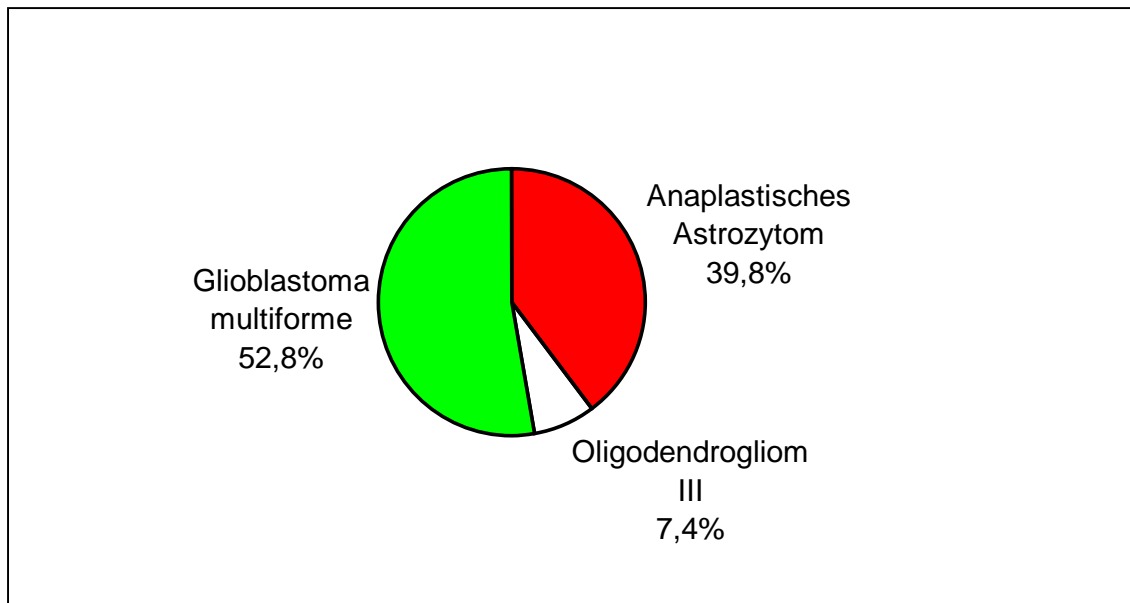
Altersklassen	männlich	%	weiblich	%	Gesamt	%
10-19	1	1,1			1	1,1
20-29	3	3,4	2	2,2	5	5,6
30-39	4	4,5	4	4,5	8	9,0
40-49	10	11,2	6	6,7	16	18,0
50-59	21	23,6	8	9,0	29	32,6
60-69	10	11,2	12	13,5	22	24,7
70-79	3	3,4	5	5,6	8	9,0
Gesamt	52	58,4	37	41,6	89	100

Tab. 8: Kreuztabelle - Verteilung nach Altersklassen und Geschlecht

3.4. Tumorentitäten

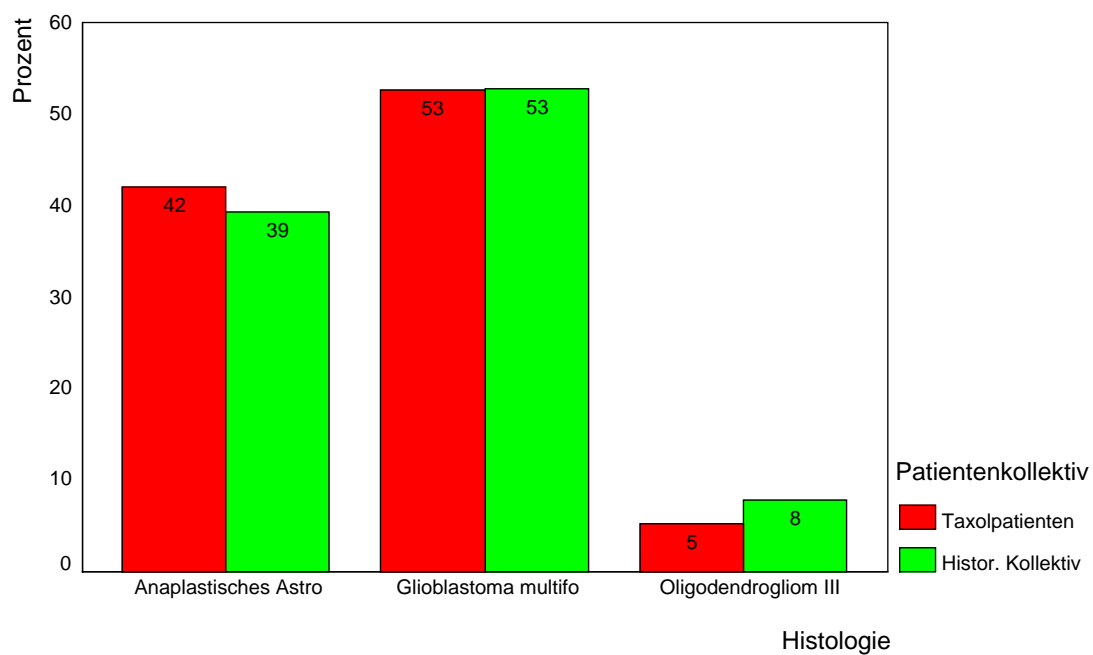
Das Glioblastoma multiforme nimmt im Gesamtkollektiv mit 52,8% den größten Anteil ein, während das anaplastische Oligodendrogliom mit 7,4% den geringsten Anteil hat. Auch in der Literatur ist das anaplastische Oligodendrogliom im Gegensatz zum Glioblastom und Astrozytom III ein eher selten auftretender Tumor.

Das anaplastische Astrozytom ist als zweithäufigster der drei Tumorarten mit 39,8% vertreten. (Diagr. 9)



Diagr. 9 : Tumorarten in %

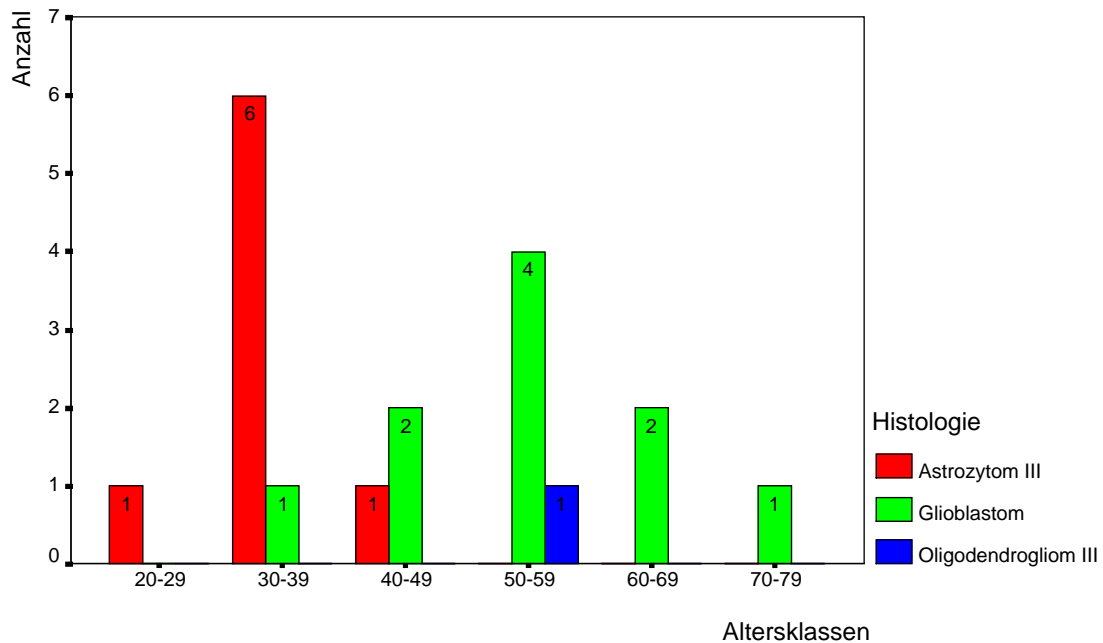
Bei dem Vergleich beider Patientenkollektive findet man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Verteilung des Primärtumors zwischen dem historischen und dem Studien-Kollektiv (Diagr. 10). In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dieses, dass das anaplastische Astrozytom bei dem Paclitaxelkollektiv (n=19) bei 8 Patienten vorliegt, bei dem Vergleichskollektiv (n=89) bei 35 Patienten. An einem Glioblastom sind in der Studiengruppe 10 und in der Vergleichsgruppe 47 Patienten erkrankt. Das Oligodendrogliom WHO III findet sich bei 1 Patienten im Paclitaxelkollektiv bzw. im historischen Kollektiv bei 7 Patienten.



Diagr. 10 : Gruppierendes Balkendiagramm zur Histologie

3.4.1. Alter und Primärtumor

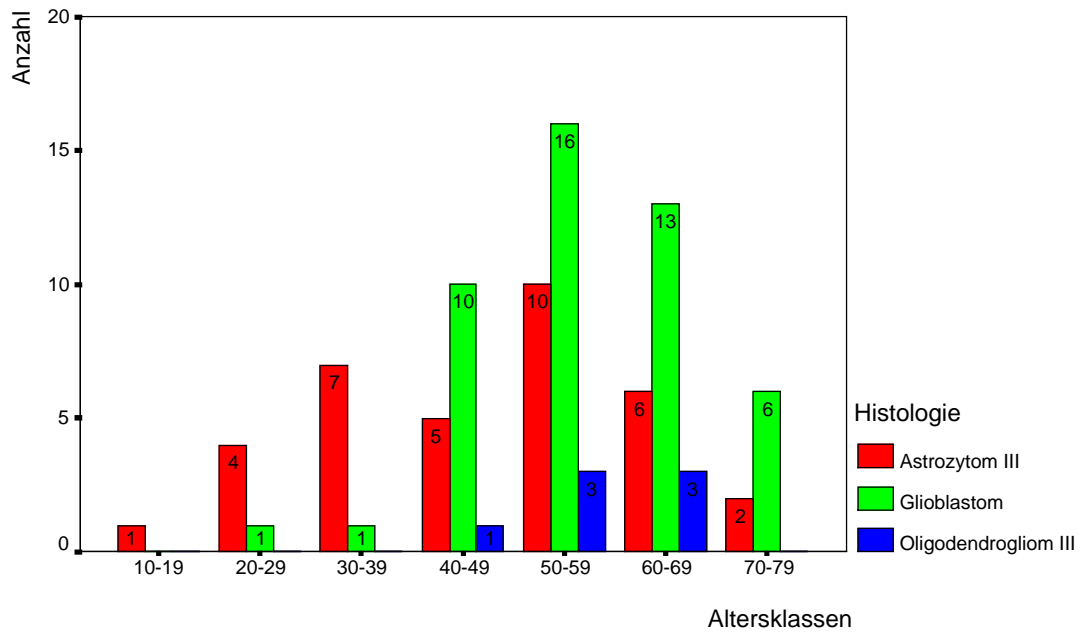
Die Primärtumorverteilung, in Diagramm 11 dargestellt, sieht für die verschiedenen Altersklassen folgendermaßen aus:



Diagr. 11 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Alter und Primärtumor (Koll.A) (n=19)

Der Gipfel beim Glioblastoma multiforme liegt bei beiden Patientenkollektiven in der Altersklasse der 50 - 60 Jährigen. Der Beginn des Erkrankungsalters liegt bei 20 - 29 Jahren, es ist dann ein stetiger Anstieg bis 59 Jahren zu erkennen, danach nimmt die Erkrankungshäufigkeit wieder ab.

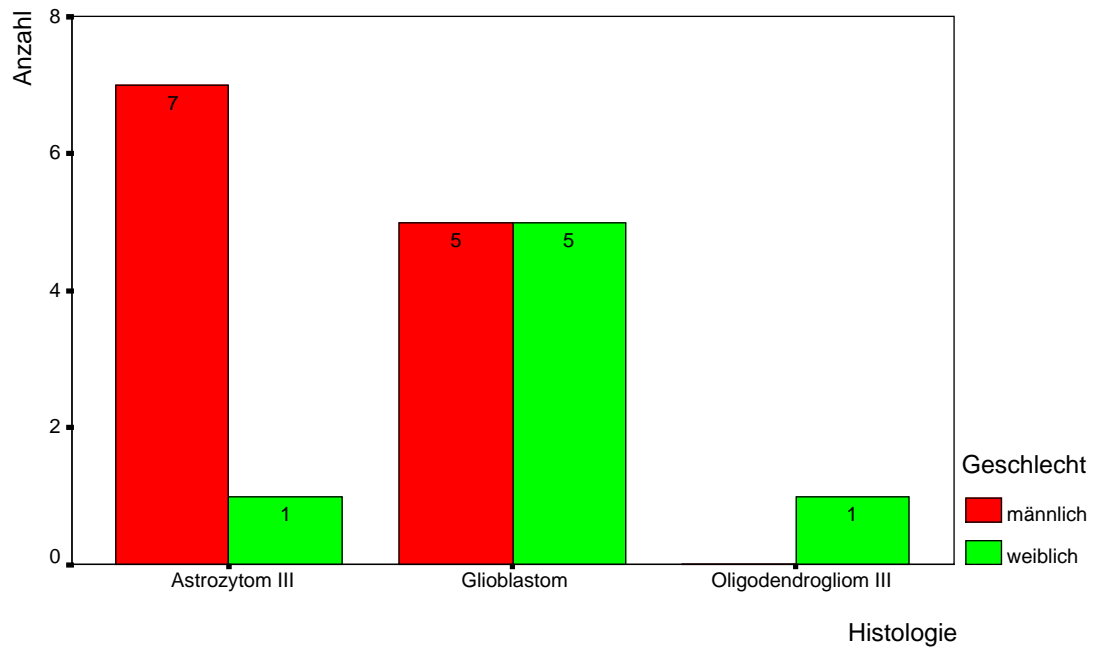
Beim anaplastischen Astrozytom findet sich eine Häufung bei den 30 - 39 Jährigen im Paclitaxelkollektiv, im historischen Kollektiv (Diagr. 12) hingegen ist von 19 Jahren an eine stetige Zunahme, mit einem Gipfel im Alter von 50-59 Jahren, festzustellen. Das anaplastische Oligodendrogliom, welches insgesamt relativ selten auftritt, findet man am häufigsten bei den 50 - 69 Jährigen.



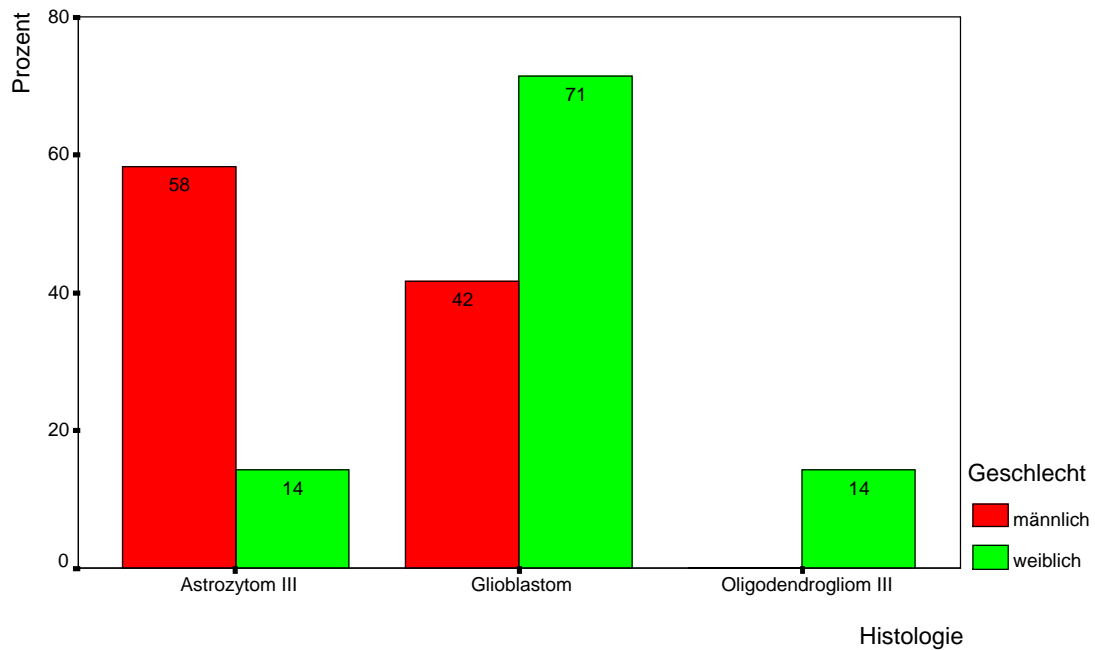
Diagr. 12 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Alter und Primärtumor (Koll.B) (n=89)

3.4.2. Geschlecht und Primärtumor

Paclitaxelkollektiv A (n=19)

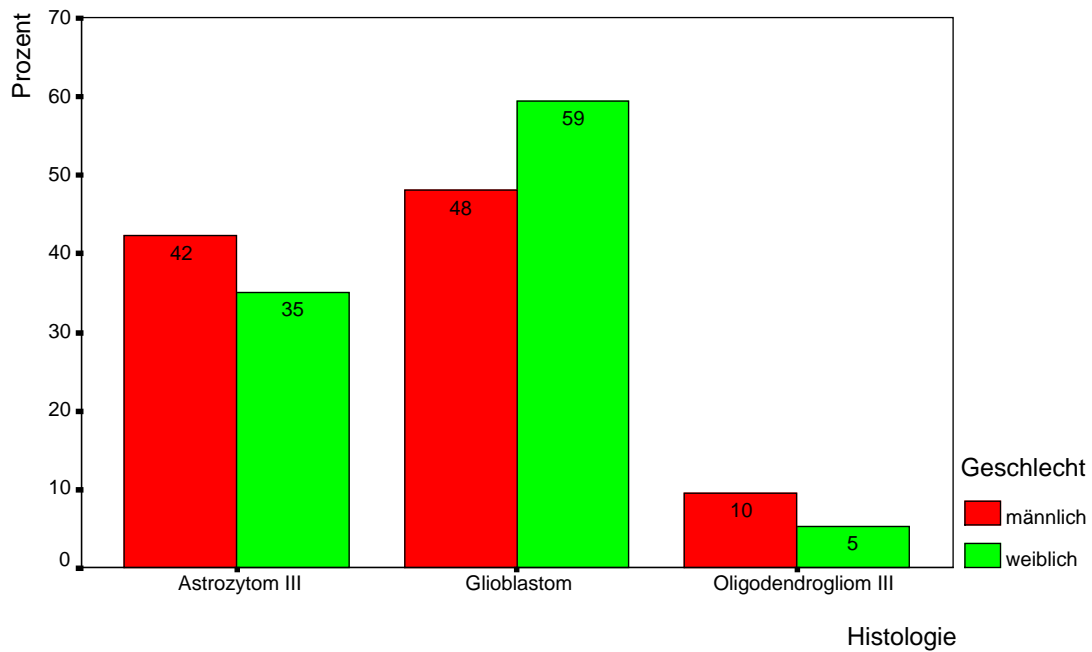


Diagr. 13 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Geschlecht absolut



Diagr. 14 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Geschlecht in %

Während beim Kollektiv B (Diagr. 15) kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern vorliegt, sieht die Häufigkeit bei dem kleineren Kollektiv wie in den Diagrammen 13 und 14 dargestellt, nicht so homogen aus. 58% (7 Pat.) der Männer und nur 14% (1 Pat.) der Frauen weisen ein Astrozytom III auf. Das Glioblastoma multiforme ist absolut gesehen bei je 5 Männern und Frauen anzutreffen, relativ jedoch sind es 42% der Männer und 71% der Frauen. Nur eine Patientin leidet am anaplastischen Oligodendrogliom.



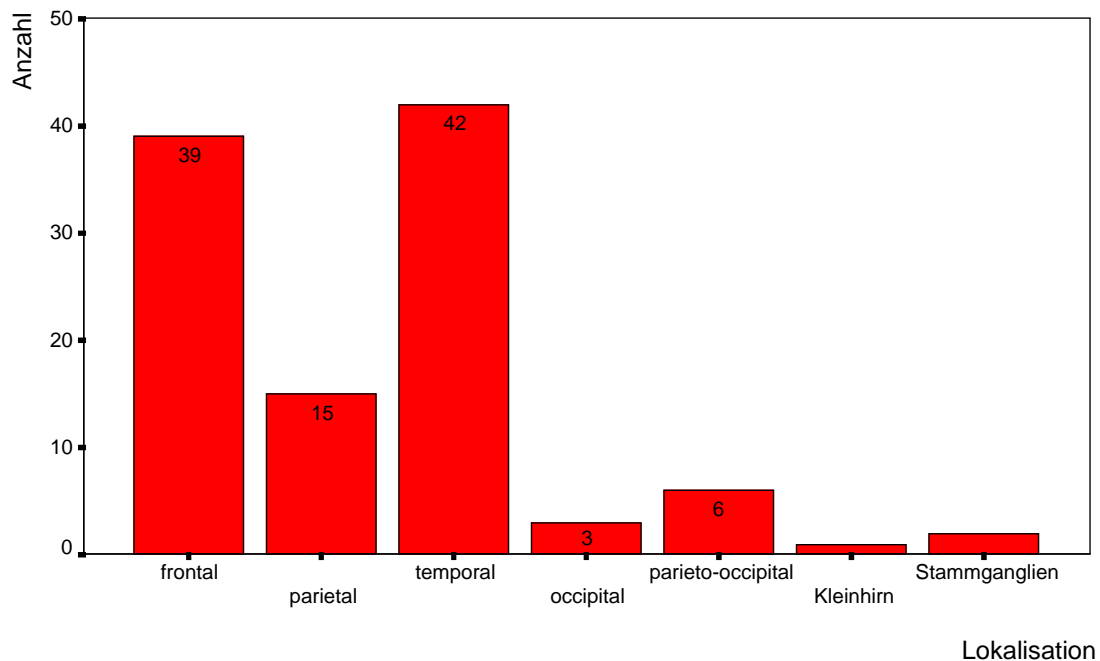
Diagr. 15 : Historisches Kollektiv B
(n=89)

3.5. Lokalisation des Primärtumors

Die malignen Gliome wurden nach topographischen Gesichtspunkten in sieben anatomische Bereiche unterteilt:

frontal, parietal, temporal, occipital, parieto-occipital sowie Stammganglien und Kleinhirn.

Wichtig ist daneben außerdem die Unterscheidung der betroffenen Seite des Gehirns, da sich auch hier die klinischen Erstsymptome unterscheiden können. Es können rechte und linke Hirnhälfte betroffen sein, beim Schmetterlingsgliom beide Hirnhälften sowie das Kleinhirn.

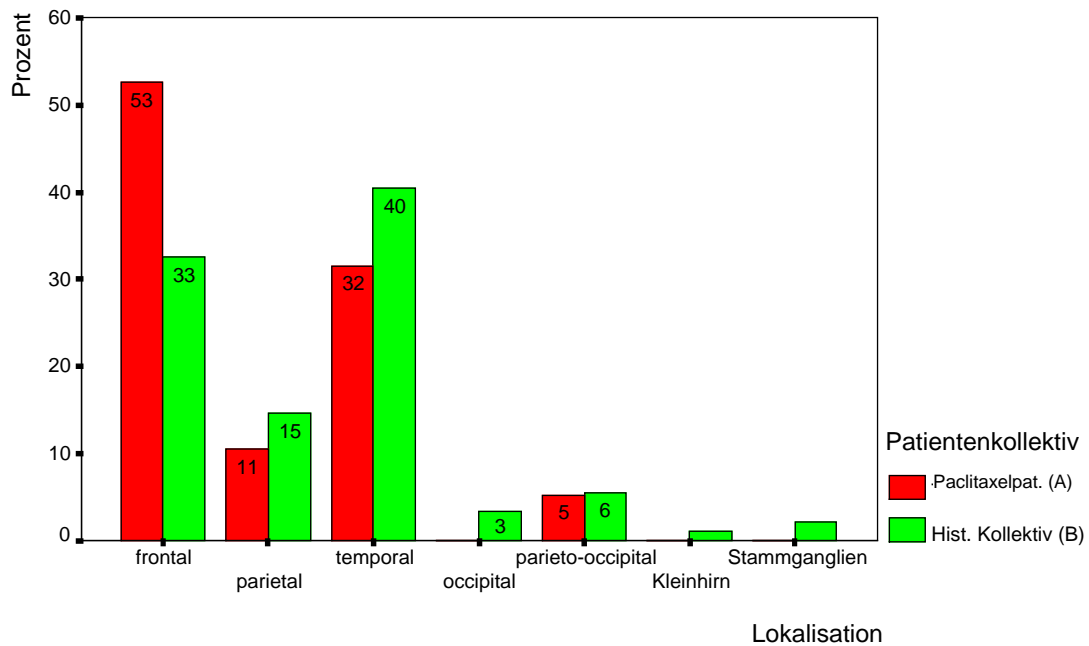


Diagr. 16 : **Balkendiagramm zur Lokalisation des Tumors (n=108)**

Betrachtet man die malignen Gliome im gesamten Kollektiv (Diagr. 16), so überwiegt die temporale mit 38,9% (42 Pat.) gefolgt von der frontalen Lokalisation mit 36,1% (39 Pat.). Das parietale Auftreten findet man in 13,9% (15 Pat) der Fälle. Die anderen Lokalisationen wie occipital, parieto-occipital, die zusammen 8,4% (9 Pat.) ausmachen, und der Kleinhirn- und Stammganglienbefall (2,9% = 3 Patienten) sind eher selten.

Im folgenden Balkendiagramm erkennt man, dass die oben angegebene Tendenz auch für beide Kollektive getrennt voneinander zutrifft.

Die occipitale, parieto-occipitale Lokalisation sind sehr selten anzutreffen, wogegen in dem Studienkollektiv (n=19) kein Patient vom Kleinhirn- oder Stammganglienbefall betroffen ist.

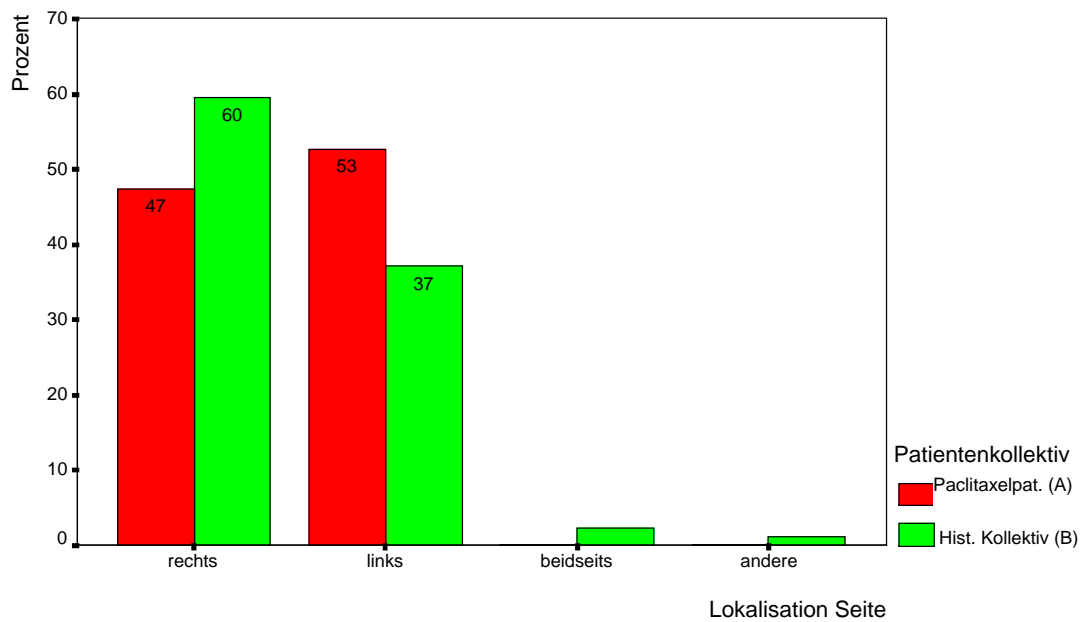


Diagr. 17 : Gruppierendes Balkendiagramm: Lokalisationen für beide Kollektive getrennt

Beim Vergleich beider Kollektive bezüglich der Seitenlokalisation sieht man keine Bevorzugung einer Hemisphäre. Dieses stimmt auch mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein. Im Paclitaxelkollektiv liegen 47% der Tumore rechts- und 53% linksseitig. Im Vergleichskollektiv sind 60% rechts und 37% links lokalisiert.

Sehr selten treten Schmetterlingsgliome und anders lokalisierte Tumore (hier: Kleinhirn bei 1 Patienten) auf.

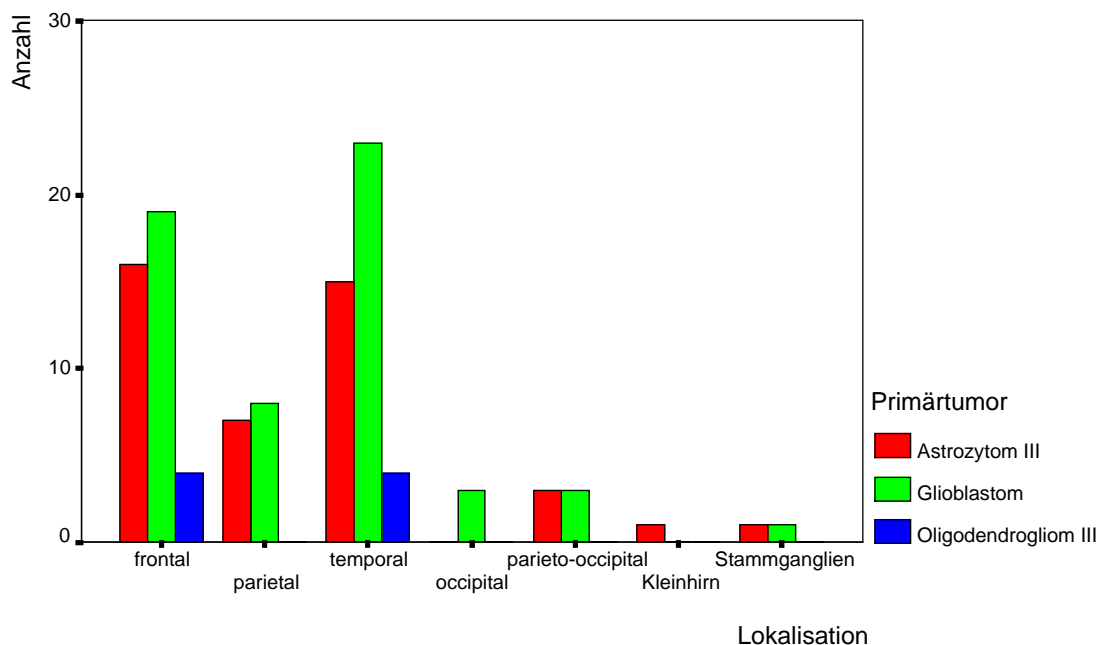
Es gilt aber auch zu bedenken, dass sich in den beiden Kollektiven nur Patienten befinden, die eine Total- oder Teilextirpation des Tumors als primäre Therapie erhielten. Die Patienten, bei denen ein operatives Vorgehen aufgrund der Lage des Tumors nicht möglich war, wurden in einer anderen Arbeit betrachtet. Dort wird man sicherlich einen deutlich höheren Anteil an z. B. Schmetterlingsgliomen oder anderen Lokalisationen (z. B. multipel) finden.



Diagr. 18 : Gruppieretes Balkendiagramm: Lokalisation nach Seite und Patientenkollektiven

Es stellt sich nun die Frage, ob die einzelnen Tumore eine bevorzugte Region des Gehirns befallen.

Bei Betrachtung der folgenden Grafik gibt es keinen Anlass zu der Annahme, dass die verschiedenen malignen Gliome unterschiedliche Lokalisationen bevorzugen.



Diagr. 19 : Gruppieretes Balkendiagramm: Verteilung nach Primärtumor und Lokalisation (A und B)

3.6. Operationsarten

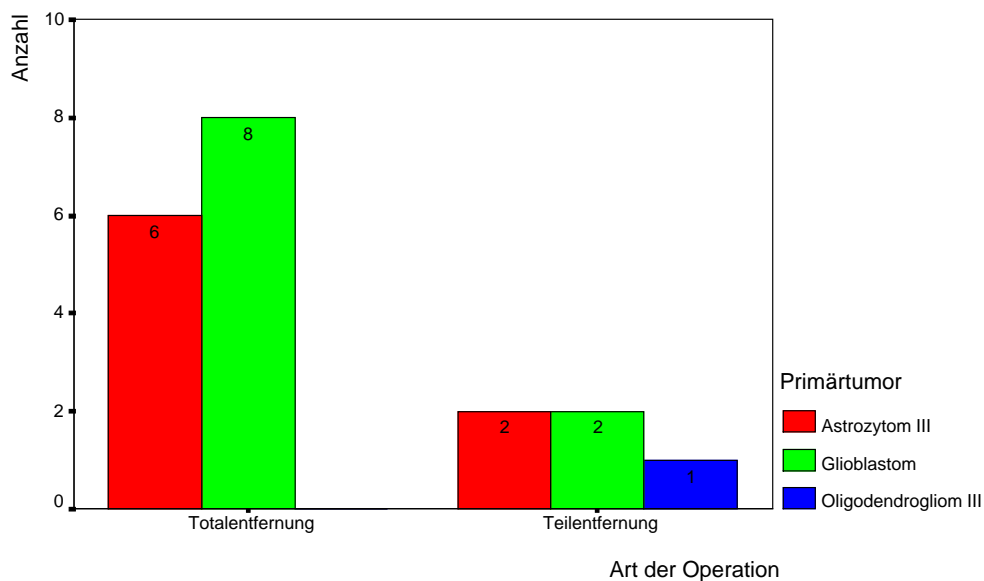
Bei den Operationsarten wird in dieser Studie zwischen totaler Tumorextirpation und subtotaler Extirpation unterschieden. In 2 Fällen ging aus der Patientenakte nicht hervor, um welche der beiden oben genannten Operationsart es sich handelte.

Leider ist mit der radikalen Resektion in der Regel keine komplette Tumorentfernung möglich, da maligne Gliome infiltrativ wachsen und fast immer Tumorzellgruppen zurückbleiben, die innerhalb von kurzer Zeit zum Rezidiv führen. Trotzdem wird nach Möglichkeit das radikale Entfernen des Tumors angestrebt, da hierdurch die besten Ergebnisse in Kombination mit einer Radiatio erzielt werden.

Grenzen werden gesetzt, wo bei ungünstiger Tumorlokalisation durch makroskopisch vollständiges Entfernen entweder lebensbedrohliche oder die Lebensqualität stark einschränkende Konsequenzen mit großer Wahrscheinlichkeit hervorgerufen werden. Tumore, die im Großhirn lokalisiert sind wie in einem Großteil der Fälle dieser Studie, sind eher mit vollständiger Entfernung zu operieren, als z.B. Tumore im Stammhirn, die sich in unmittelbarer Nähe lebenswichtiger Strukturen befinden.

In dem Paclitaxelkollektiv wird bei 14 Patienten (73,7%) der Tumor makroskopisch vollständig entfernt. Von diesen 14 Patienten litten 6 (42,9%) an einem anaplastischen Astrozytom, 8 Patienten (57,1%) an einem Glioblastoma multiforme.

Eine Teilextirpation wurde bei 5 Patienten (26,3%) durchgeführt, davon wurden 2 Patienten (40%) an einem anaplastischen Astrozytom, 2 Patienten (40%) an einem Glioblastom und 1 Patient an einem Oligodendrogliom WHO III operiert.



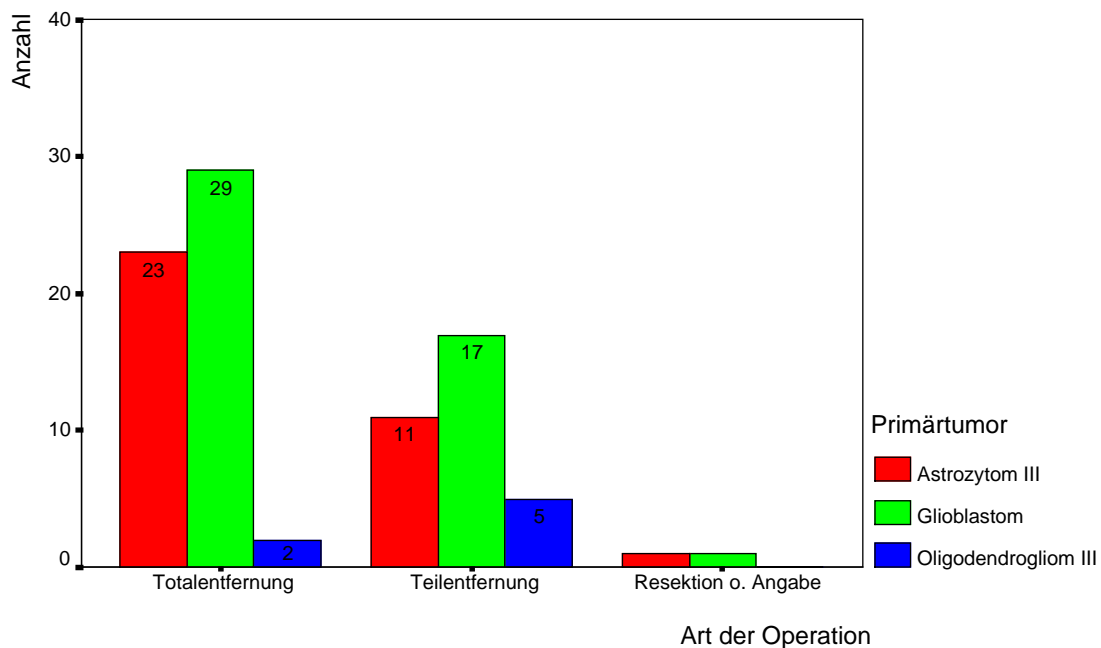
Diagr. 20 : Gruppierendes Balkendiagramm: Art der Operation nach Primärtumor (Koll A = Paclitaxelpatienten)

Das Diagramm, welches die Verteilung bei dem historischen Kollektiv darstellt, zeigt keine größeren Unterschiede gegenüber dem, welches das Paclitaxelkollektiv behandelt.

Hier konnte bei 60,7% (54 Patienten) der Tumor makroskopisch komplett entfernt werden. Bei 42,6% (23 Patienten) der Patienten handelte es sich um ein Astrozytom WHO III, bei 53,7% (29 Patienten) um ein Glioblastom und bei 3,7% (2 Patienten) um ein anaplastisches Oligodendrogliom.

In 37,1% der Fälle (33 Patienten) konnte nur eine Teilentfernung vorgenommen werden, dieses betraf 33,3% der Patienten (11 Patienten) mit einem Astrozytom WHO III, 51,5% (17 Patienten) mit einem Glioblastom und 15,2% (5 Patienten) mit einem Oligodendrogliom WHO III.

Ohne Angabe der genauen Resektionsart wurden 2 Patienten therapiert: 1 Patient mit einem Astrozytom und 1 Patient mit einem Glioblastom.



Diagr. 21 : Gruppierendes Balkendiagramm: Art der Operation nach Primärtumor (Koll B = Hist. Kollektiv)

3.7. Bestrahlung

Die Radiotherapie von primären Hirntumoren stellt nach den chirurgischen Verfahren die wirksamste Behandlungsmodalität dar. Es wird heute eine Bestrahlung als perkutane Photonenmegavolttherapie an Linearbeschleunigern durchgeführt.

Bei niedrig malignen Gliomen ist die postoperative Bestrahlung imstande, bei einer großen Anzahl von Patienten die Erkrankung langfristig zu kontrollieren und die Überlebenszeit zu verlängern. Bei Gliomen höheren Malignitätsgrades ist der palliative Aspekt besonders hervorzuheben.

Die Fraktionierung, Gesamtdosis, Planungszielvolumen und Bestrahlungstechnik werden bei der Behandlung von Hirntumoren wesentlich bestimmt durch die Ausbreitungscharakteristik des jeweiligen Tumors, die Strahlensensibilität des Tumorgewebes und durch die Strahlentoleranz benachbarter Risikostrukturen. Besonders zu beachten sind neben der Strahlentoleranz des Gehirns die des Chiasma opticums und der Nervi optici sowie des Hirnstammes und des Halsmarks.

Die Ganzhirnbestrahlung hat in der Therapie der malignen Gliome wegen des Nebenwirkungsspektrums inzwischen ihre Bedeutung verloren. Stattdessen sieht das derzeitige Bestrahlungskonzept die Bestrahlung des Tumorfeldes mit einem Sicherheitsabstand von 2-3 cm vor.

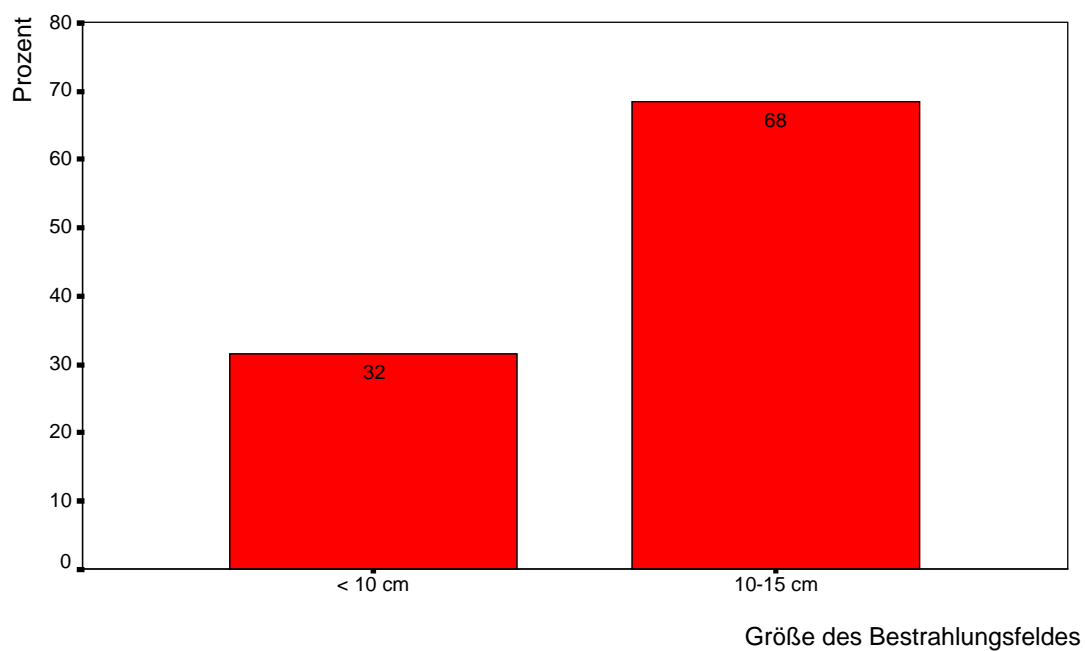
Alle in dieser Arbeit beobachteten Patienten wurden bestrahlt. In Münster wurden folgende Strahlenarten seit 1990 angewendet:

Telegammatherapie mit CO 60 als Strahlenquelle und hochenergetische Gammastrahlung aus einem Linearbeschleuniger mit einer Energie von 8 bzw. 10 MV.

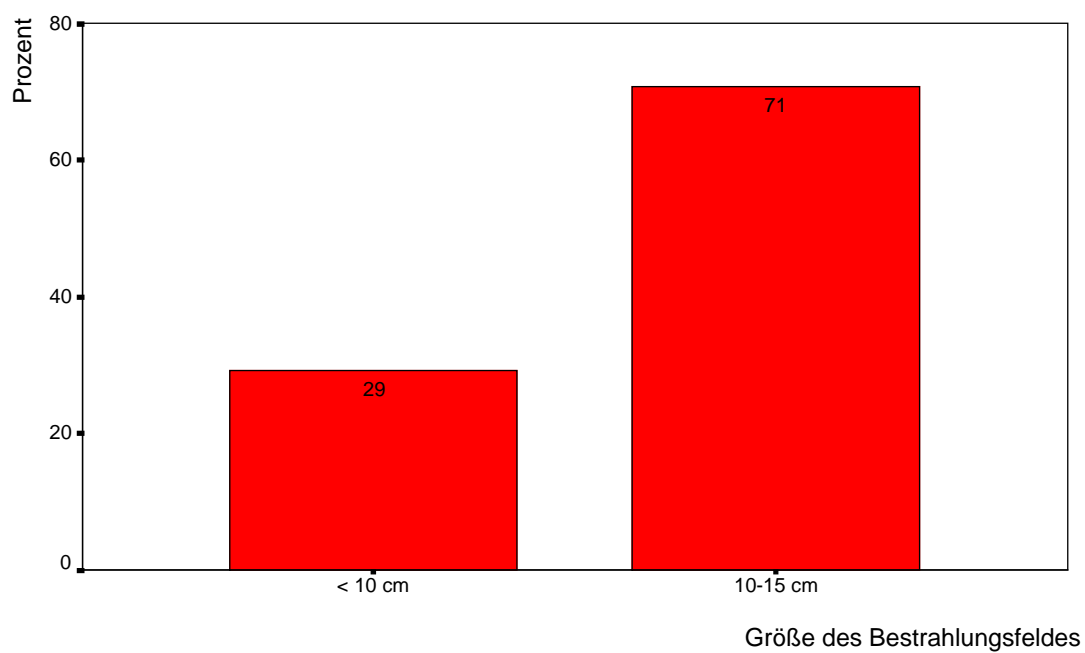
Bei dem Studienkollektiv (A) wurden die Patienten von Linearbeschleunigern mit 10 MV therapiert.

3.7.1. Größe des Bestrahlungsfeldes

Betrachtet man die Größe des Bestrahlungsfeldes (Tumorgröße plus Sicherheitsabstand), so ist dieses in einem Großteil der Fälle 10 - 15 cm groß. Unter 10 cm sind in dem Kollektiv A nur 32%, in Kollektiv B 29%. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Tumor erst recht spät klinische Symptome verursacht.



Diagr. 22 : Balkendiagramm: Größe des Bestrahlungsfeldes (Paclitaxelkollektiv)



Diagr. 23 : Balkendiagramm: Größe des Bestrahlungsfeldes (Kollektiv B)

3.7.2. Bestrahlungsfelder

Die Bestrahlung der Gliompatienten erfolgte durch verschiedene Bestrahlungsfelder:

1. Bestrahlungsfeld Ganzhirn plus Tumorboost
2. Lokales Bestrahlungsfeld mit Sicherheitssaum (2-3 cm)
3. IORT (Intraoperative Radio-Therapie) zusätzlich vor 2.

Bei dem Bestrahlungsfeld „Ganzhirn plus Tumorboost“ wird die Gesamtstrahlendosis auf beide Bereiche aufgeteilt.

Bei der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion (2) umfasst das Planungszielvolumen die kontrastmittelaufnehmende Zone im präoperativen CCT oder MRT mit einem Sicherheitsabstand von 2 - 3 cm in allen Richtungen. In diesem Volumen sind mehr als 90% der Tumorzellen zu erwarten. Nach Wallner et al (1988) sind keine besseren Ergebnisse mit einer Erweiterung des Zielvolumens zu erzielen.

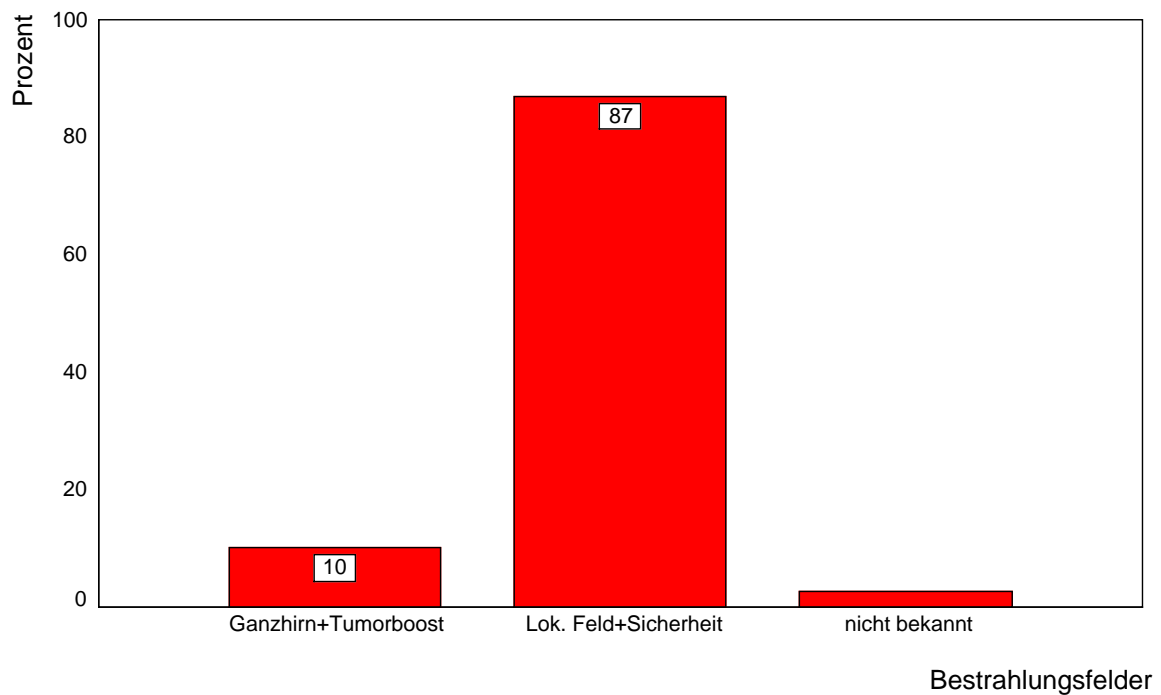
Wird das lokale Feld mit Sicherheitssaum bestrahlt, wird der Tumorbereich in seiner präoperativen Größe mit einem Sicherheitsabstand von 2-3 cm in die Bestrahlung eingeschlossen.

Bei den unter 2 und 3 aufgeführten Bestrahlungsarten ist eine CT- oder MRT-gestützte Planung notwendig.

Bei der IORT wird während der Operation bei eröffnetem Schädel zusätzlich vor Beginn der üblichen postoperativen perkutanen Radiatio die Tumorregion mit 15-25 Gy bestrahlt.

Bei dem Kollektiv der Paclitaxelpatienten wurde ausnahmslos das lokale Feld mit einem Sicherheitsabstand von 2-3 cm bestrahlt.

Das historische Kollektiv B wurde zu 87% ebenfalls nach obigem Schema bestrahlt. Nur 10% der Patienten erhielten eine Ganzhirnradiatio mit Tumorboost, bei 3% der Patienten, die in anderen Häusern bestrahlt wurden, war das Protokoll nicht verfügbar.



Diagr. 24 : Balkendiagramm: Häufigkeit der einzelnen Bestrahlungsfelder (Kollektiv B)

3.7.3. Strahlendosis

Wie schon im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben, betrug die Einzeldosis 2 Gy auf einer tumorumschließenden 90% Isodose. Die Wochendosis betrug 10 Gy (5x2 Gy), wobei die Radiatio von Montag bis Freitag durchgeführt wurde.

Betrachtet man die Gesamtstrahlendosis ohne IORT, so sieht man, dass über 90% der Patienten eine Dosis von 51-63 Gy erhalten haben. 60 Gy erhielten 90 Patienten, das sind 83,3 %.

Die Patienten, die unter 40 Gy erhielten, machen einen Anteil von 3,7% (4 Patienten) aus.

Von diesen erhielt ein Patient (Koll. B) mit Glioblastoma multiforme nur 14 Gy, da er 10 Tage nach Therapiebeginn an einer Lungenembolie nach Beinvenenthrombose verstarb.

Zwei weitere Patienten, welche am Glioblastom bzw. Oligodendrogliom litten und einen Progress unter Bestrahlung aufwiesen, erhielten 30 Gy.

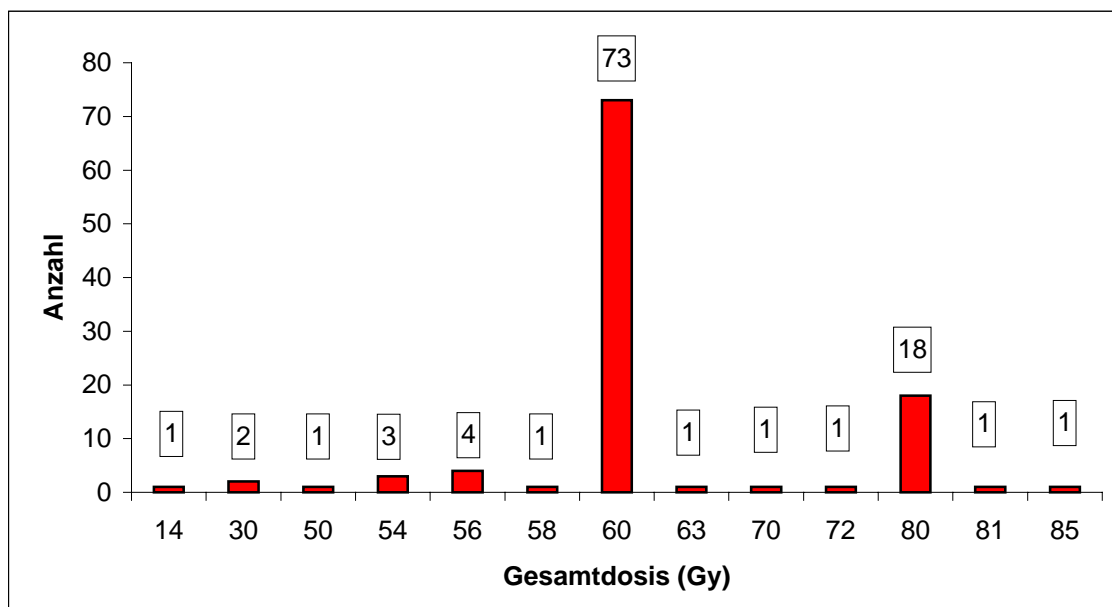
Ein weiterer Patient mit anaplastischem Astrozytom wurde mit 40 Gy bestrahlt, erhielt aber eine IORT von 20 Gy.

Dosis	Häufigkeit	
10-40 Gy	4	(3,7%)
41-50 Gy	3	(2,8%)
51-63 Gy	101	(93,5%)
Summe	108	(100%)

Tab. 9: Dosisverteilung (ohne IORT)

Der Mittelwert beträgt 58 Gy, der Median liegt bei 60 Gy. Das Minimum befindet sich bei 15, das Maximum bei 63 Gy.

Schließt man nun die IORT mit in die Gesamtdosis ein, so sieht die Häufigkeitsverteilung etwas anders aus.



Diagr. 25 : Balkendiagramm: Gesamtdosis (mit IORT)

In der Dosisgruppe von 60 - 85 Gy befinden sich 96 Patienten. Alle Patienten der letzten Gruppe von 80 - 85 Gy sind intraoperativ bestrahlt worden. 2 Patienten aus der 60 Gy-Gruppe haben die intraoperative Bestrahlung erhalten, jeweils 1 Patient mit 70 bzw. 72 Gy Gesamtdosis und je 1 Patient mit 81 bzw. 85 Gy Gesamtdosis. Der größte Anteil der Patienten (18), die eine IORT erhalten haben, bekamen eine Gesamtdosis von 80 Gy.

Dosis	Häufigkeit	
14-30 Gy	3	(2,80%)
50-58 Gy	9	(8,30%)
60-72	76	(70,45%)
80-85	20	(18,50%)

Tab. 10: Gesamtdosisverteilung (mit IORT)

3.8. Ergebnisse bezüglich des Überlebens

3.8.1. Gesamtüberleben

3.8.1.1. Gesamtüberleben für das historische Kollektiv

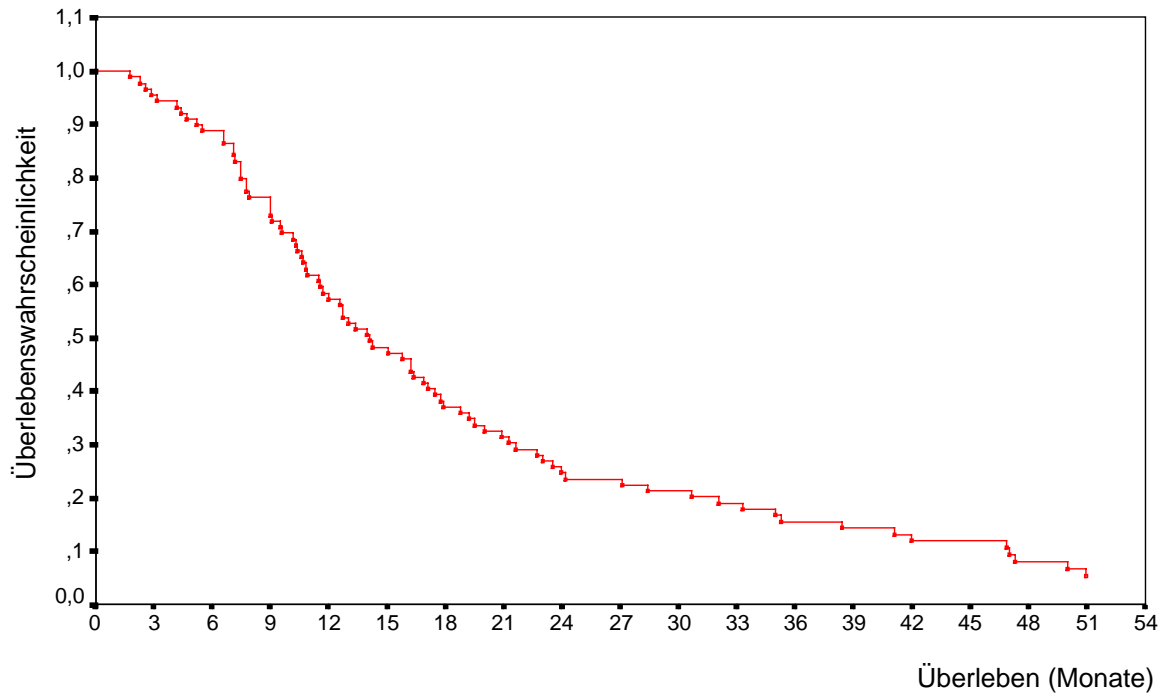


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve für das historische Kollektiv (n=89)

Das Gesamtüberleben im historischen Kollektiv betrug nach 12 Monaten 57%, nach 24 Monaten 23%.

3.8.1.2. Gesamtüberleben für das Paclitaxelkollektiv

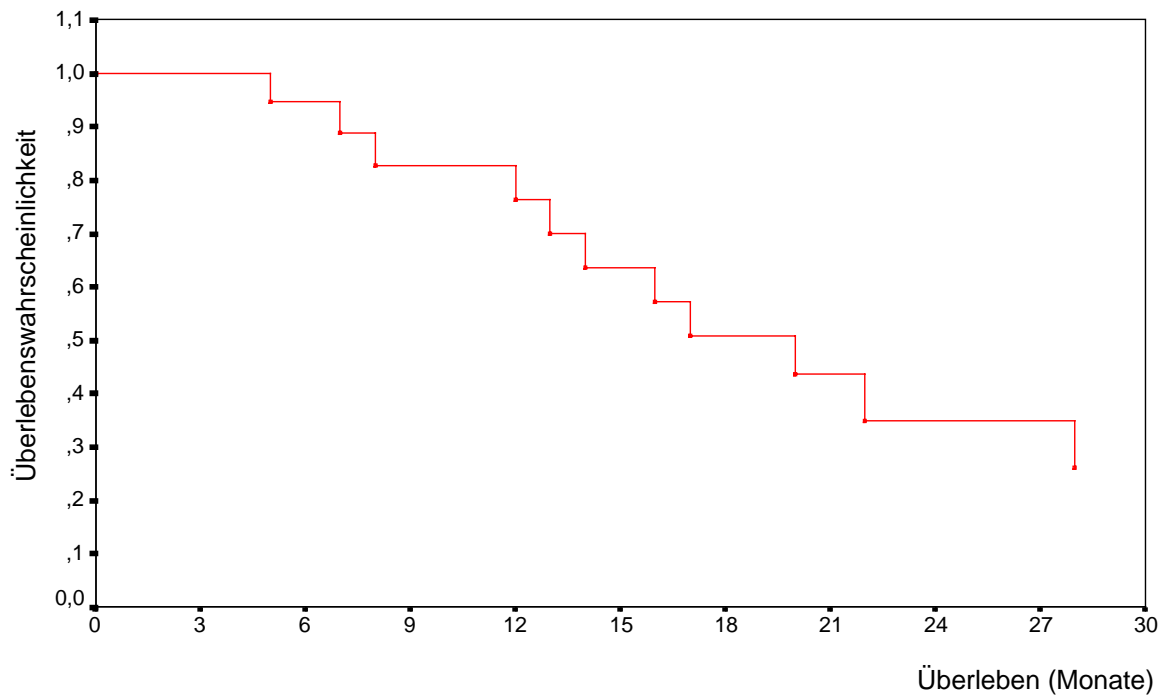


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Paclitaxelkollektiv (n=19)

Das Gesamtüberleben im Paclitaxelkollektiv betrug nach 12 Monaten 76%, nach 24 Monaten 34%.

3.8.2. Alter und Überleben

3.8.2.1. Überleben für das historische Kollektiv

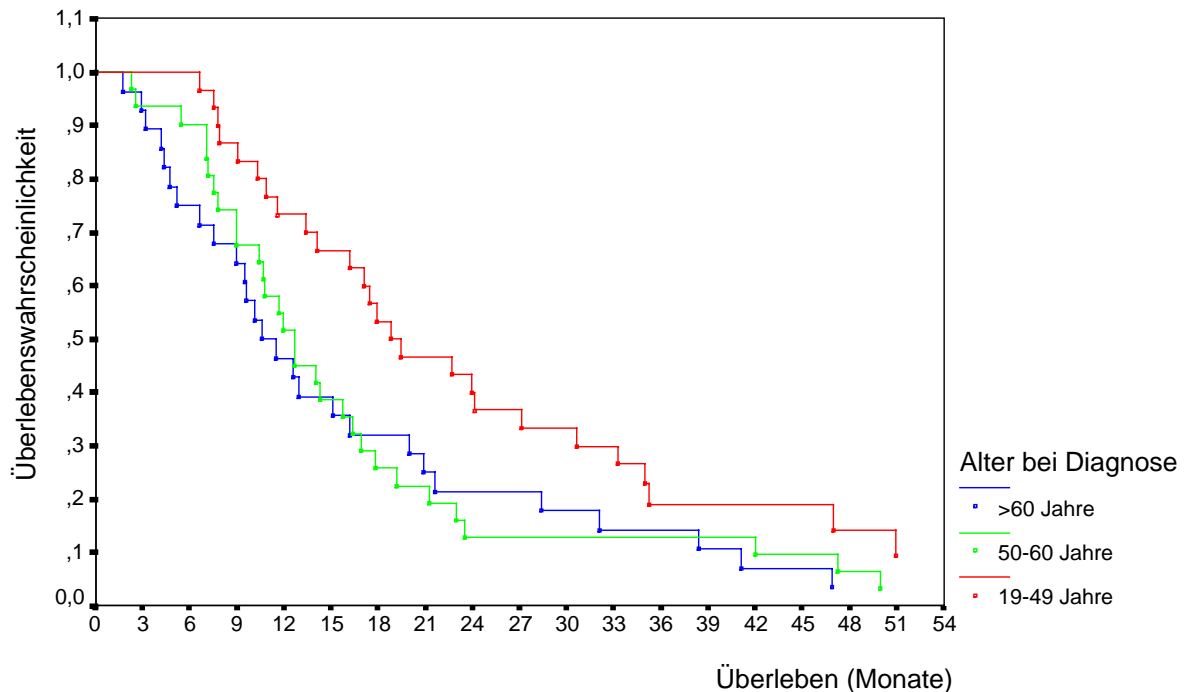


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv bezüglich des Alters
 (19-49 Jahre: n=30, 2-JÜR: 36,6%, zensiert: 4; 50-60 Jahre: n= 31,
 2-JÜR: 12,9%, zensiert: 1; >60 Jahre: n=28, 2-JÜR: 21,4%, zensiert 1)

Das Überleben bzgl. des Alters im historischen Kollektiv betrug in der Gruppe der 50-60 und über 60 Jährigen (59 Patienten) nach 12 Monaten 51 bzw. 46%, in der Gruppe der über 19-49 Jährigen 73%. Nach 24 Monaten überlebten in der Gruppe der 50-60 und über 60 jährigen Patienten 13 bzw. 21%.

3.8.2.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv

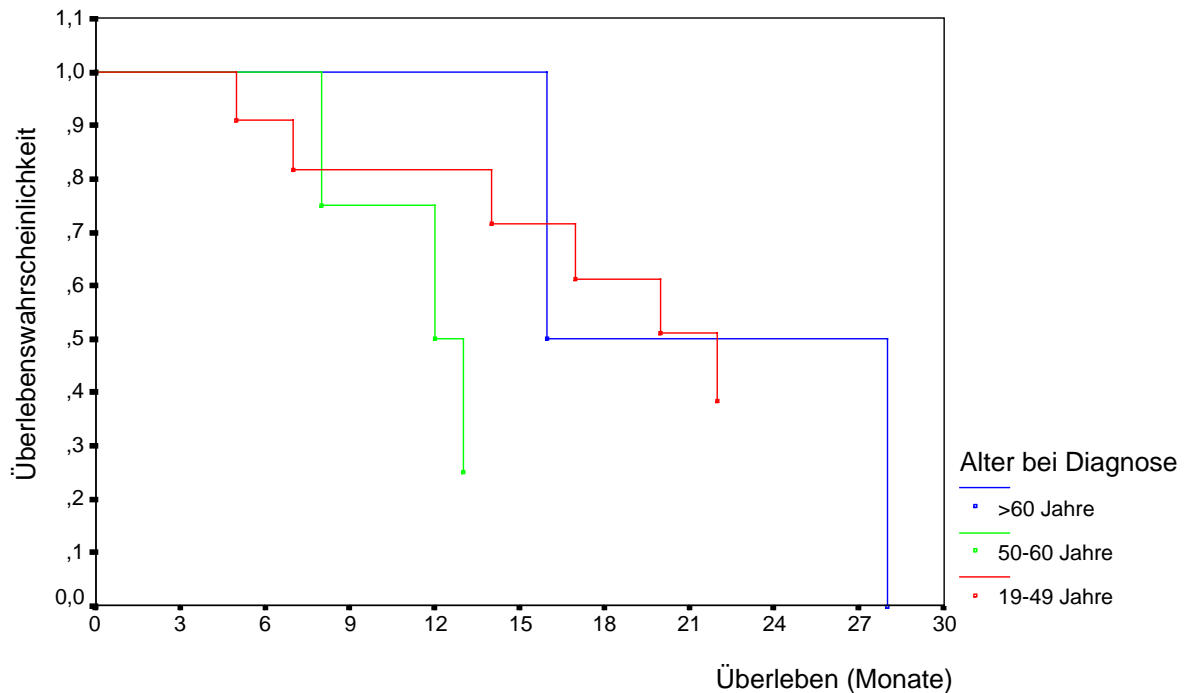


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für das Paclitaxelkollektiv bezüglich des Alters
 (19-49 Jahre: n=11, 2-JÜR: 38,3%, zensiert: 5; 50-60 Jahre: n=5, 2-JÜR: 25%, zensiert: 2; >60 Jahre: n=3, 2-JÜR: 50%, zensiert: 1)

Das Überleben für das Paclitaxelkollektiv betrug für die Altersgruppe 50-60 (5 Patienten) und über 60 Jahre (3 Patienten) nach 12 Monaten 50%. Im Beobachtungszeitraum betrug das Überleben für die 19-49 Jährigen nach 12 Monaten 81%, nach 22 Monaten lebten noch 38% der Patienten.

3.8.3. Grading und Überleben

3.8.3.1. Überleben für das historische Kollektiv

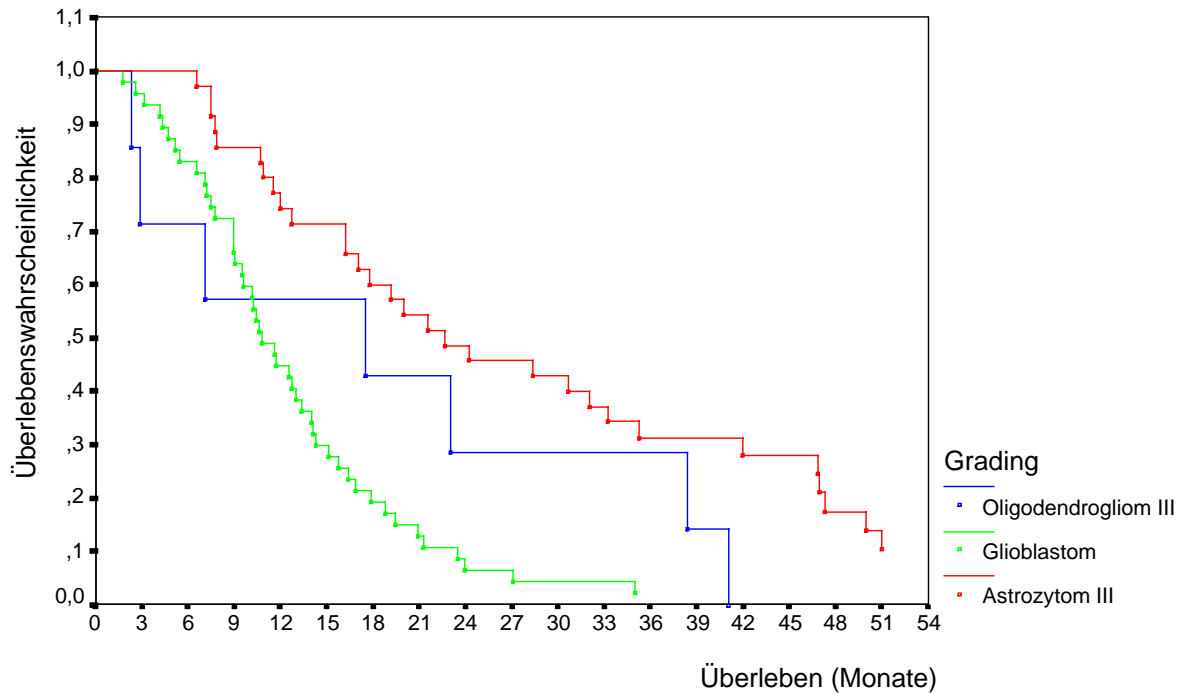


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv abhängig vom Grading
 (Glioblastom: n=47, 2-JÜR: 6%; Oligodendrogliom III: n=7, 2-JÜR: 28,6%;
 Astrozytom III: n=35, 2-JÜR: 45,7%)

Das Überleben im historischen Kollektive betrug bei Patienten mit einem Glioblastom nach 12 Monaten 45%, nach 24 Monaten 6%. Bei den Patienten mit einem Oligodendrogliom betrug das Gesamtüberleben nach 12 Monaten 57%, nach 24 Monaten 29%, Patienten mit einem Astrozytom III hatten nach 12 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 74%, nach 24 Monaten eine von 46%.

3.8.3.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv

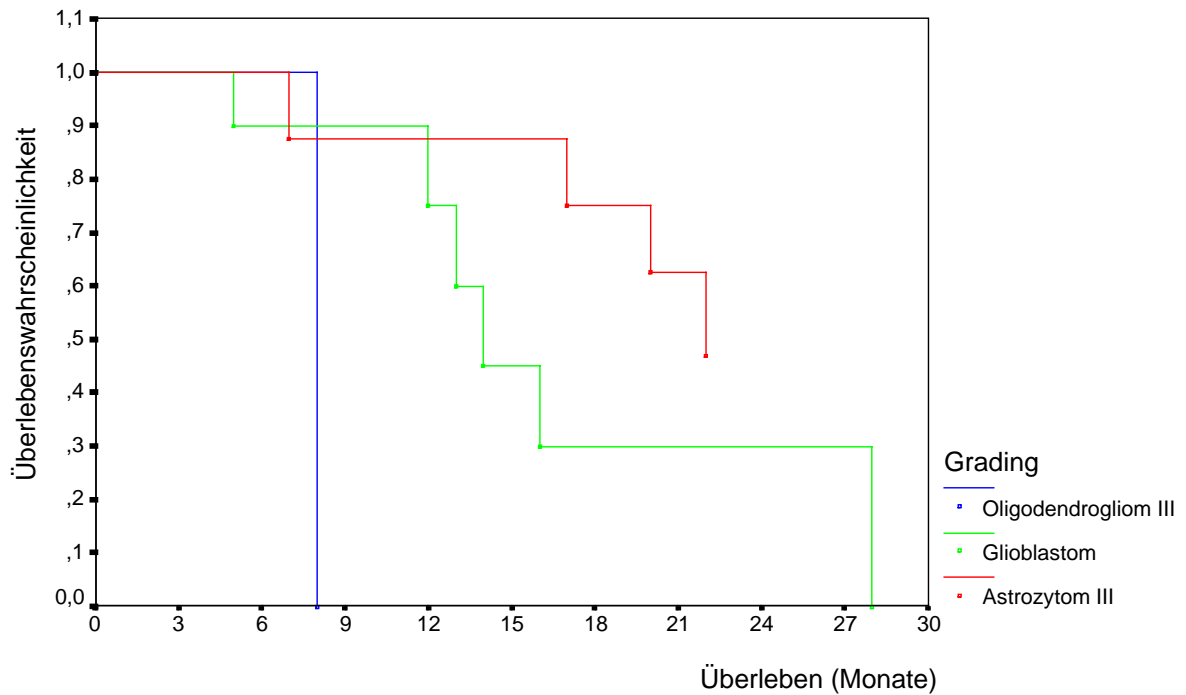


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Kollektiv der Paclitaxelpatienten abhängig vom Grading

Astrozytom III: n=8, 2-JÜR: 46,8%; Glioblastom: n=10, 2-JÜR:30%;
Oligodendrogliom III: n=1;

Patienten mit einem Astrozytom hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr von 87%, nach 2 Jahren von 47%, mit einem Glioblastom eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% nach 1 Jahr und von 30% nach 2 Jahren. Nach 28 Monaten waren alle Patienten verstorben. Der einzige Patient mit einem Oligodendrogliom verstarb 8 Monate nach Therapiebeginn.

3.8.4. Operationsart und Überleben

3.8.4.1. Überleben für das historische Kollektiv

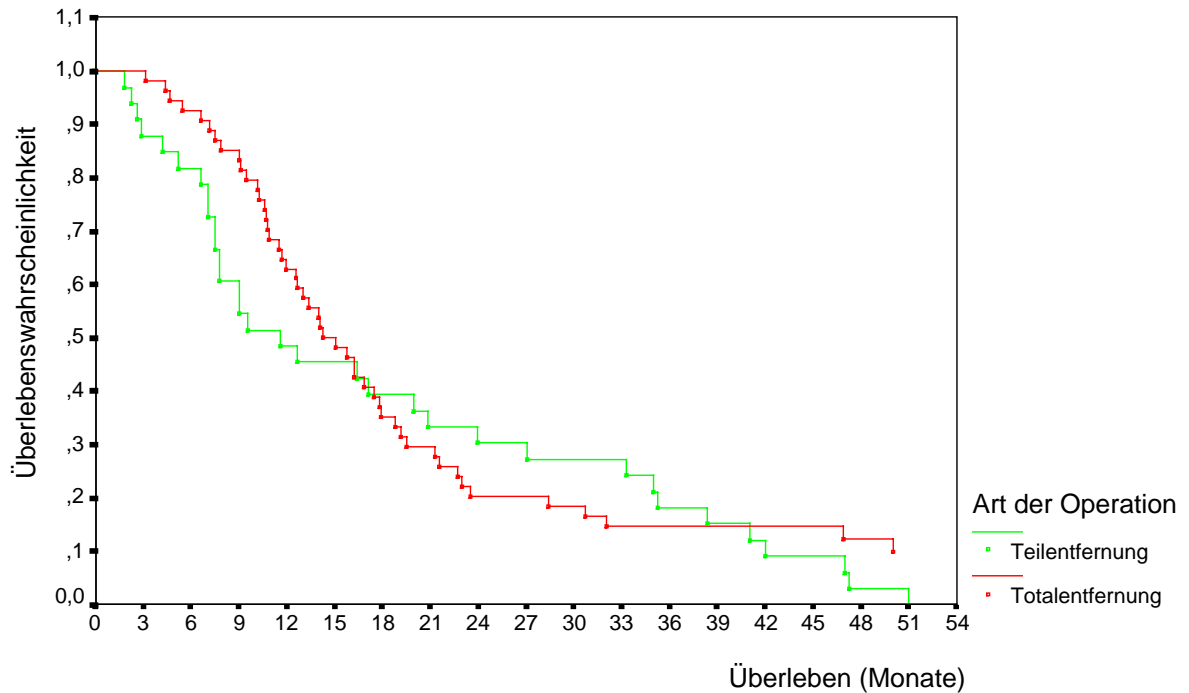


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für das historische Kollektiv abhängig von der Operationsart

(Totalextirpation: n=48, zensiert:6, 2-JÜR: 20,3 %; Teilextirpation: n=33, 2-JÜR: 30,3%)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Totalextirpation des Tumors beträgt nach 1 Jahr 62%, nach 2 Jahren 48%. Bei einer Teilextirpation liegen die Werte nach 1 Jahr bei 48%, nach 2 Jahren bei 30%.

3.8.4.2. Überleben für das Paclitaxelkollektiv

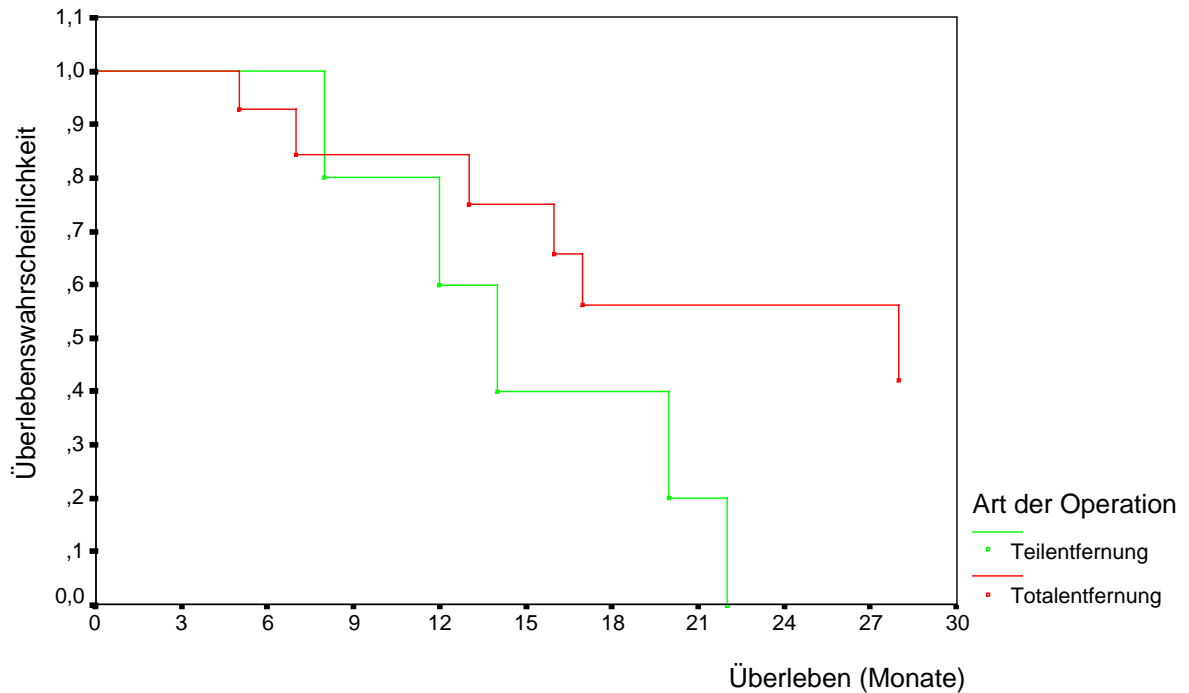


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für das Paclitaxelkollektiv abhängig von der Operationsart
(Totalextirpation: n=14, zensiert:8, 2-JÜR: 56,2%; Teilextirpation: n=5, 2-JÜR: 0%)

Das Gesamtüberleben betrug nach Totalextirpation des Tumors nach 1 Jahr 84%, nach 2 Jahren 56%. Bei Teilextirpation lagen die Werte nach 1 Jahr bei 60%, nach 22 Monaten waren alle Patienten verstorben.

3.8.5. Mediane Paclitaxeldosis und Überleben

3.8.5.1. Überleben für das Paclitaxelkollektiv

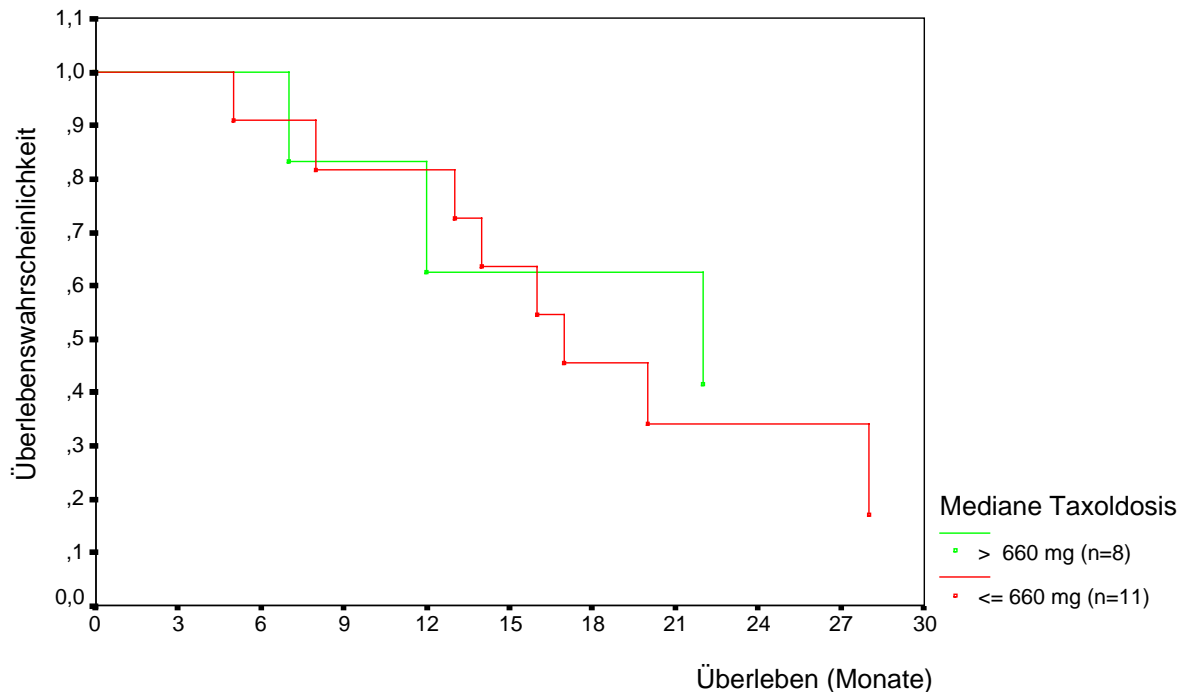


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Paclitaxelkollektiv
abhängig von der medianen Paclitaxelgesamtdosis (660 mg)
(>660 mg: n=8, 2-JÜR: 41,6%, zensiert: 5; 0-660 mg: n=11, 2-JÜR: 34%,
zensiert: 3)

Das Gesamtüberleben betrug bei einer medianen Paclitaxeldosis von >660 mg nach 12 Monaten 62%, bei einer Dosis von <660 mg 81%. Nach 24 Monaten lagen die Werte für die Paclitaxeldosis >660 mg bei 42% in der <660 mg-Gruppe bei 34%.

3.9. Paclitaxelspiegel

Paclitaxel zeigt Aktivität gegen Astrozytome in-vitro als auch im Tiermodell. Es konnte gezeigt werden, dass die Substanz die Blut-Hirnschranke nur im geschädigten Tumorgewebe überwinden kann und somit eine gewisse Selektivität gegeben ist (Heimanns et al., 1994). In Verbindung mit Bestrahlung konnte eine überadditive zytotoxische Wirkung sowohl in-vitro als auch in Tiermodellen gezeigt werden.

Urin- und Plasmaproben wurden mit der Kapillarelektrophorese bestimmt (Hempel et al., 1996). Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0.02 mg/l oder 0,023 μM bei Einsetzen von 150 μl Probe.

Eine typischer Plasma-Konzentrations-Zeitverlauf ist in Abb.11 gezeigt.

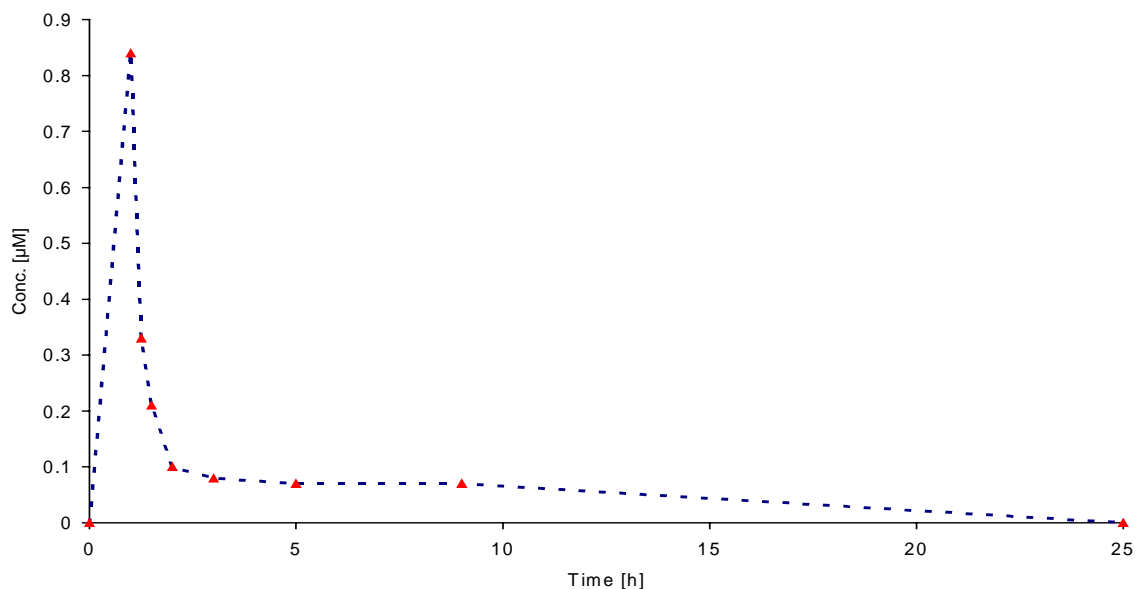


Abb. 11: Plasma-Konzentrations-Zeitverlauf nach Gabe von Paclitaxel 30 mg/m² als 1h-Infusion.

Die Plasma-Konzentrations-Zeitverläufe (20-40 mg/m² KO) zeigen einen schnellen initialen Abfall und eine lange terminale Halbwertszeit. Bei allen Patienten sank der Plasmaspiegel nach 6h unter 0,1 μM , ein Wert, der in der Literatur als notwendig für die Zytotoxizität angesehen wird.

Die Urinproben wurden in drei Fraktionen über 24 Stunden gesammelt und anschließend analysiert.

Die kumulative renale Ausscheidung in den ersten 24 Stunden lag im Mittel bei 3% (0,8-7,7%) und somit im gleichen Bereich wie bei Patienten, die hohe Dosen erhielten (Abb.11). Allgemein wurde die Therapie gut vertragen, da trotz hoher kumulativen Dosen die paclitaxel-typischen Nebenwirkungen wie die Neuropathie nicht auftraten. Dies kann an den niedrigen Maximalspiegeln, die bei diesen Dosierungsschemata auftraten, liegen.

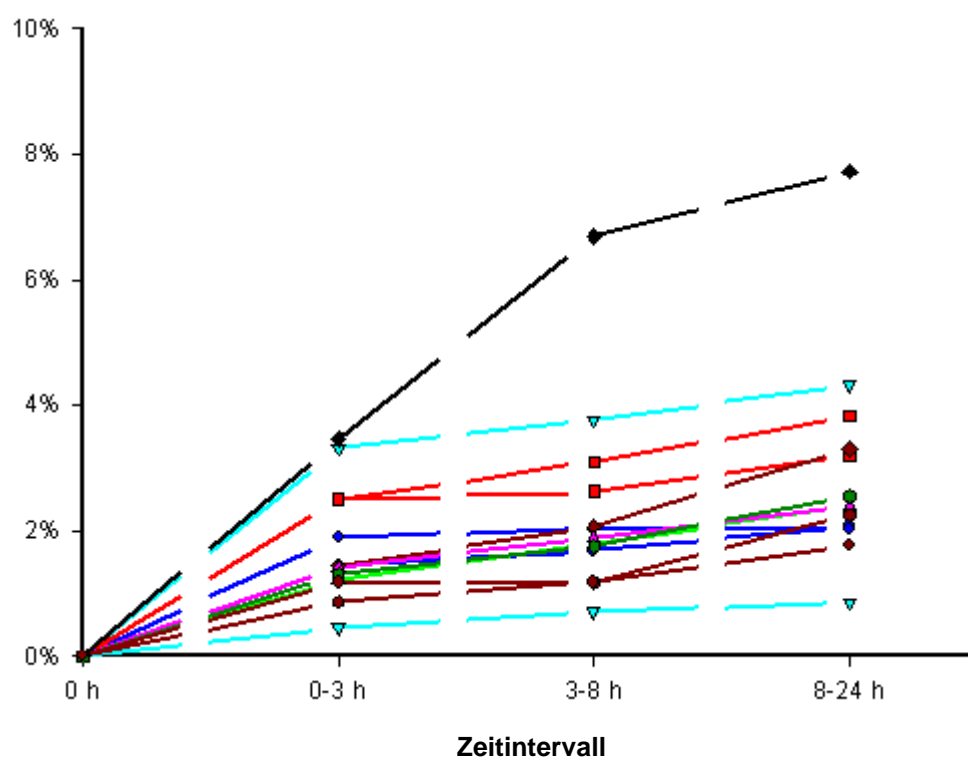


Abb. 12: Kumulative Urinausscheidung von Paclitaxel in den ersten 24h nach Gabe bei 13 Patienten in der 20 und 30 mg Dosisgruppe.

Dosisgruppen und hämatologische Toxizität (WHO Klassifikation) unter Paclitaxel-Therapie

Dosisgruppe mg/m ²	Anzahl der Patienten	Anämie				Leukopenie				Thrombopenie			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	19												
20	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	5	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

Tab. 11: Dosisgruppen u. hämatolog. Toxizität
(Score: siehe Anhang)

3.10. Strahlenfolgen

3.10.1. Akute Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS

	Score	n	%
Allg. körperliche Befindlichkeit	0	12	63,2
	1	6	31,6
	2	1	5,3
	Gesamt	19	100,0
Haut	0	3	15,8
	1	15	78,9
	2	1	5,3
	Gesamt	19	100,0
Neurokranium/ ZNS	0	19	100,0
	Gesamt	19	100,0
Auge	0	18	94,7
	1	1	5,3
	Gesamt	19	100,0
Ohr	0	18	94,7
	1	1	5,3
	Gesamt	19	100,0

Tab. 12: Akute Strahlenfolgen
(Score: siehe Anhang)

3.10.2. Chronische Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS

	Score	n	%
Allg. körperl. Befindlichkeit	0	7	36,8
	1	10	52,6
	2	1	5,3
	Gesamt	18	94,7
Haut	0	12	63,2
	1	6	31,6
	Gesamt	18	94,7
Neurokranium/ZNS	0	11	57,9
	1	7	36,8
	Gesamt	18	94,7
Auge	0	18	94,7
	Gesamt	18	94,7
Ohr	0	18	94,7
	Gesamt	18	94,7

Tab. 13: Chronische Strahlenfolgen
(Score:siehe Anhang)

Bei einem Patienten fand die Nachsorge außerhalb des UKM statt.

3.10.3. Kortisonassoziierte Nebenwirkungen

Bei 13 Patienten des Paclitaxelkollektivs fielen erhöhte Blutzuckerwerte auf, die als kortisonassoziierte Veränderungen einzuordnen sind.

6 Patienten hatten Blutzuckerwerte bis 116 mg/dl, 3 Patienten Werte zwischen 116 und 160 mg/dl. Weitere 3 Patienten lagen mit ihren Werten zwischen 162 und 189 mg/dl, eine Patientin stieg mit ihren Werten bis auf 318 mg/dl an.

4. Diskussion

4.1. Quantitative Verteilung der prognostischen Parameter

In der Analyse der beiden Patientenkollektive wurden zur Evaluierung der Behandlungsergebnisse folgende prognostische Faktoren quantitativ bestimmt: Alter, Geschlecht, histologisches Grading des Primärtumors, Lokalisation, Operationsarten und Bestrahlung.

Für die Gruppe der mit Paclitaxel therapierten Patienten wurde außerdem die von der Paclitaxeldosis abhängige hämatologische Toxizität untersucht, sowie die akuten und chronischen Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS.

Im Folgenden werden die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Prognosefaktoren kurz dargestellt und -wenn möglich- mit Angaben aus der Fachliteratur verglichen.

4.1.1. Alter zur Zeit der Primärdiagnose

Die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=108) betreffend zeigt einen deutlichen Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Betrachtet man aber beide Kollektive getrennt voneinander, so ist bei den Patienten des Kollektivs B (historisches Kollektiv: n=89) eine stetige Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit einem Gipfel von 50 - 59 Jahren zu verzeichnen, danach sinkt die Erkrankungshäufigkeit wieder.

Bei dem Paclitaxelkollektiv findet sich der 1. Gipfel der Erkrankungshäufigkeit mit 37% im 3. Lebensjahrzehnt, ein weiterer Gipfel von 26% ist im Alter von 50-59 Jahren zu erkennen.

Diese unterschiedliche Altersverteilung weist aufgrund der geringen Patientenzahlen des Paclitaxelkollektivs (n=19) auf einen Zufallscharakter bezüglich des Erkrankungsalters hin. Beiden Kollektiven gemeinsam ist die stetige Abnahme der Erkrankungshäufigkeit ab dem 60. Lebensjahr.

Betrachtet man das gesamte Kollektiv, so entspricht die Altersverteilung den in der Literatur gefundenen Angaben.

4.1.2. Geschlechterverteilung

Von den in dieser Arbeit beobachteten Patienten sind 44 (41%) weiblichen und 64 (59%) männlichen Geschlechtes. Die männlichen Patienten sind zu 1/3 häufiger betroffen als die weiblichen Patientinnen.

Vergleicht man nun die beiden Patientenkollektive, so ist kein großer Unterschied festzustellen. In der Paclitaxelgruppe sind 63% der Patienten männlich in der Vergleichsgruppe sind es 58%, die Frauen sind zu 37%, bzw im historischen Kollektiv mit 42% vertreten.

Garcia et al. berichten 1985 von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis, Fritz et al. (1989) von einem leichten Überwiegen des männlichen Anteils.

Bei Zülch (1956) macht der Anteil der männlichen Patienten mit einem Glioblastoma multiforme von 66,8% aus.

Das in dieser Studie gefundene Verhältnis von 2 Männern zu 1 Frau unterstreicht die Tendenz zum männlichen Geschlecht.

Die Altersverteilung zeigt in der Studie einen ähnlichen Verlauf bei Männern und Frauen.

4.1.3. Histologisches Grading

Die Vergleichbarkeit der in diese Studie aufgenommen Patienten mit Patienten anderer Studien bezüglich des histologischen Gradings ist nur bedingt gegeben. In dieser Arbeit sind im Gegensatz zu anderen nicht alle Gliome, sondern nur die hochmalignen, die operiert (Teil- oder Totalresektion) und bestrahlt wurden, eingeflossen.

Im Gesamtkollektiv nimmt das Glioblastoma multiforme mit 52,8% den größten Anteil der malignen Gliome ein. Das anaplastische Astrozytom folgt mit 39,8% an zweiter Stelle. Das anaplastische Oligodendrogliom tritt mit einem Anteil von nur 7,4% eher selten auf.

Bei einem Vergleich beider Kollektive findet man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Verteilung der Art des Primärtumors zwischen dem historischen und dem Studienkollektiv.

In der Literatur beschreiben auch Thomas DGT (1980) und Haferkamp G (1990) das Auftreten des Glioblastoms mit 50% der Gliome, bzw. 15 - 20% aller intrakraniellen Tumore.

Der Anteil der beiden anderen Tumorarten stimmt mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein.

Bei den Gradingstufen in den einzelnen Altersklassen lässt sich ein Anstieg des höher malignen Glioblastoms feststellen. Die Gradingverteilung in den Geschlechtern bezogen auf das Gesamtkollektiv ist ohne signifikanten Unterschied. Betrachtet man allerdings das kleinere Paclitaxelkollektiv, so weisen 58% (7 Pat.) der Männer und nur 14% (1 Pat.) der Frauen ein Astrozytom III auf. Das Glioblastom ist absolut gesehen bei je 5 Männern und Frauen anzutreffen, relativ jedoch sind es nur 42% der Männer und 71% der Frauen.

Hier gilt zu bedenken, dass das Erkrankungsalter des Paclitaxelkollektivs recht niedrig ist und wie oben schon erwähnt, die höher malignen Tumore eher im höheren Lebensalter auftreten.

4.1.4. Lokalisation des Primärtumors

Im gesamten Kollektiv überwiegt mit 38,9% (42 Pat.) die temporale Großhirnlokalisation, gefolgt von der frontalen mit 36,1% (39 Pat.). Parietal liegen nur 13,9% (15 Pat.) der Tumore. Andere Lokalisationen (occipital, parieto-occipital) machen zusammen 8,4% (9 Pat.) der Fälle aus. Der Befall der Stammganglien und des Kleinhirns (2,9% = 3 Patienten) ist eher selten. Diese Tendenz ist auch unter anderem bei Garcia et al. (1985) nachzulesen.

In der Literatur wird nicht über eine Bevorzugung einer der beiden Großhirnhemisphären berichtet. Eine solche wäre auch anatomisch nicht nachvollziehbar zu erklären.

Die Studie gibt keinen Anlass zu der Annahme, Gliome unterschiedlichen Gradings bevorzugen unterschiedliche Lokalisationen. Man kann ebenfalls feststellen, dass unterschiedliche Lokalisationen keine signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten besitzen.

4.1.5. Operationsarten

Bei den verschiedenen Operationstechniken dominieren die totale Tumorextirpation mit 73,7% (14 Pat.) beim Paclitaxelkollektiv und 60,7% (54 Pat.) beim historischen Kollektiv sowie die Tumorteilextirpation (26,3% = 5 Pat. und 37,1% = 33 Pat.).

Die Totalextirpation bezieht sich auf das makroskopisch vollständige Entfernen des Tumors. Die Patienten bei denen nur eine Probeentnahme vorgenommen werden konnte, werden in einer weiteren Arbeit untersucht.

Das Bestreben, den Tumor möglichst vollständig zu entfernen, ist dadurch begründet, dass die Therapieerfolge bei einer alleinigen Chemotherapie und der alleinigen Strahlentherapie hinter den Ergebnissen der Tumor Chirurgie zurückstehen und außerdem kleinere Tumorresiduen besser durch die anschließende Therapie zu erfassen sind.

Dieses gilt für die im Großhirn lokalisierten Tumore. Bei den Tumoren, die sich zum Beispiel im Stammhirn befinden, müssen Zugeständnisse an die räumliche Enge und somit beschränkten chirurgischen Möglichkeiten makroskopisch in sano zu operieren, gemacht werden.

4.1.6. Bestrahlung

Nach den oben erwähnten chirurgischen Verfahren stellt die Radiotherapie die wirksamste Behandlungsmodalität dar. Die Bestrahlung wird heute als perkutane Photonenmegavolttherapie an Linearbeschleunigern durchgeführt.

Bei Patienten, die an einem höher malignen Gliom leiden, muss der palliative Aspekt dieser Therapie hervorgehoben werden.

Das Zielvolumen umfasst den Tumor bzw. das Tumorbett in der prätherapeutischen Ausdehnung im CCT oder MRT plus 2-3 cm Sicherheitsabstand. Es wird dabei eine CT-oder MR- geplante Mehrfelderbestrahlung in Maskentechnik mit hochenergetischen Photonen durchgeführt.

4.2. Überleben

4.2.1. Gesamtüberleben

Die Überlebensrate bei den mit Paclitaxel therapierten Patienten beträgt nach 2 Jahren 34,9%. Der Mittelwert der Überlebenszeit seit der Erstdiagnosestellung ergibt für dieses Kollektiv 24 Monate. Der Median liegt bei 20 Monaten bei einer Minimal-Überlebenszeit von 5 Monaten und einer Maximalüberlebenszeit von 46 Monaten.

Bei dem historischen Kollektiv liegt der Mittelwert bei 20 Monaten, der Median bei 14 Monaten. Die Minimalüberlebenszeit beträgt 2 Monate, die Maximalüberlebenszeit 71 Monate mit einer Spannweite von 69 Monaten. 2 Jahre überleben 23,6% der Patienten. In diesem Kollektiv wurden 6,74% der Fälle (6 Fälle) zensiert.

Die längere Überlebenszeit der mit Paclitaxel therapierten Patienten ist nur unter Vorbehalt zu bewerten. Die Einschlusskriterien der in die Studie aufgenommenen Patienten führten zu einer positiv selektierten Patientengruppe. Sie befanden sich hinsichtlich des Karnofsky-Indexes und somit die körperliche Gesamtsituation betreffend in einem deutlich besseren Allgemeinzustand als die Vergleichsgruppe, in die Patienten ohne eine Vorauswahl eingeschlossen wurden. Ebenfalls gilt zu bedenken, dass das Alter der Patienten deutlich unter dem sonst für diese Erkrankung typischen Altersdurchschnitt liegt.

4.2.2. Alter und Überleben

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeteilt nach Altersstufen jünger als 50 Jahre, 50 - 60 Jahre und älter als 60 Jahre ergeben bei dem größeren historischen Kollektiv prognostisch relevante Unterschiede. Vergleicht man die 2-Jahres-Überlebensrate der unter 50 jährigen mit der der 50 - 60 jährigen Patienten, so präsentieren die Patienten, die 50 - 60 Jahre alt sind, deutlich schlechtere Überlebensraten (12,9%) als die jüngeren Patienten (36,6%). Nach

3 Jahren aber nähern sich die Kurven aller 3 Alterklassen einander an, wobei nach 4 Jahren 14,9% der jüngeren Patienten, 6,4% der 50 - 60 jährigen und nur 3,5% der über 60 jährigen Patienten noch leben. Der Median der jüngsten Patientengruppe liegt bei 19 Monaten, der der 50-60 jährigen bei 13 Monaten und der über 60 jährigen Patienten bei nur 11 Monaten.

Fritz et al. (1989) berichten ebenfalls von einer schlechteren Überlebensprognose älterer Patienten.

Für das Studienkollektiv kann man keine relevante Aussage treffen, da die Patientenzahlen zu gering sind.

4.2.3. Grading und Überleben

Wie man aus den Kaplan-Meier-Kurven entnehmen kann, haben in beiden Kollektiven die Glioblastompatienten die schlechteste Prognose. Der einzige Patient aus dem Paclitaxelkollektiv, der an einem anaplastischen Oligodendrogliom litt, starb 8 Monate nach der Diagnosestellung.

Beim historischen Kollektiv sind nach 11 Monaten schon 50% der Patienten mit einem Glioblastom verstorben, bei der Paclitaxelgruppe nach 14 Monaten.

Beim anaplastischen Astrozytom versterben 50% der größeren Gruppe bis zum 23. Monat nach Stellen der Diagnose, in der anderen Gruppe leben nach 22 Monaten noch 46,8% der Patienten. Auch hier schränkt die geringe Anzahl von 8 Patienten (davon 4 zensiert) die Aussagekraft ein.

Das anaplastische Oligodendrogliom als relativ selten vorkommender Tumor (7 Patienten im historischen Kollektiv) hat sein medianes Überleben bei 18 Monaten.

Insgesamt ist das Glioblastom prognostisch ungünstiger als das anaplastische Astrozytom. In dem Kollektiv dieser Arbeit spiegelt sich dieses ebenfalls wieder.

4.2.4. Operationsarten und Überleben

Bei den verschiedenen Operationstechniken dominieren die totale und die subtotale Tumorextirpation. Die Totalexstirpation wird hier am intraoperativen makroskopischen Befund festgeschrieben.

Wie schon erwähnt, ist das Bestreben den Tumor möglichst komplett zu entfernen, dadurch begründet, dass die Therapieerfolge bei einer alleinigen Strahlentherapie und Chemotherapie hinter den Ergebnissen der Tumor Chirurgie zurückstehen und kleinere Tumorreste besser zu therapieren sind als größere.

Bei dem historischen Kollektiv sind die Überlebenszeiten für Patienten beider Operationsmöglichkeiten mit einem Median von 14 Monaten für die Totalexzision und einem Median von 12 Monaten bei der Teilentfernung annähernd gleich.

In dem größeren Kollektiv wurden 2 Patienten operiert, ohne dass sich die genaue Operationsart feststellen ließ. Diese beiden Patienten gehen nicht in die Auswertung mit ein.

Im Paclitaxelkollektiv ist bei 14 Patienten der Tumor makroskopisch komplett entfernt worden, der Überlebensmedian lag bei 28 Monaten. Es gab jedoch 8 Patienten, die noch unter Beobachtung standen. 5 Patienten erhielten eine Teilentfernung, der Median lag hier bei 14 Monaten.

4.2.5. Mediane Paclitaxeldosis und Überleben

Es ist für diese Arbeit natürlich interessant zu sehen, ob sich die Steigerung der Paclitaxeldosis auf das Überleben der Patienten positiv auswirkt.

11 Patienten sind mit einer Gesamtdosis von weniger als 660 mg Paclitaxel behandelt worden. 50% der Patienten überlebten nicht länger als 17 Monate, wobei 3 Patienten (27,27%) durch Zensur herausfielen.

Patienten (n=8), die mit über 600 mg medianer Paclitaxeldosis therapiert wurden, zeigen eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten.

4.3. Therapieassoziierte Toxizität

4.3.1. Nebenwirkungen in dieser Studie

Im Rahmen von pharmakokinetischen Daten sollen die therapeutische Effektivität, sowie die Toxizität des Chemotherapeutikums in Beziehung zu seinen Konzentrationsänderungen gesetzt werden, um dann auch später Fragen zu Dosierung und Applikationszeit zu beantworten.

Wie schon erwähnt, beinhalten sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie Nebenwirkungen, die für diese Studie zu beobachten und zu dokumentieren waren.

4.3.1.1. Dosisgruppen und hämatologische Toxizität von Paclitaxel (WHO Klassifikation)

Im Patientenkollektiv wurden Dosisgruppen und hämatologische Toxizität nach WHO Klassifikation (Score siehe Anhang) unter Paclitaxel-Therapie untersucht.

In den Dosisgruppen 20, 30 und 50 mg/m² KO (Körperoberfläche) trat bei keinem Patienten eine Anämie auf, lediglich ein Patient der 40 mg-Gruppe zeigte eine Anämie Grad 2 nach WHO.

Eine Leukopenie trat bei zwei Patienten in der 50 mg-Gruppe auf. Ein Patient wies eine Leukopenie Grad 1, ein weiterer Patient Grad 3 auf. Bei diesem Patienten wurde der zweite Paclitaxelzyklus um eine Woche verschoben und der dritte Zyklus ausgesetzt.

Eine Thrombopenie konnte bei keinem der 19 Patienten nachgewiesen werden.

4.3.1.2. Andere paclitaxelassoziierte Nebenwirkungen

In der Literatur ist häufiger ein Zusammentreffen von Hirntumoren mit Thrombosen beschrieben worden.

Bei einem Patienten ist bei einer Strahlendosis von 42 Gy eine Beinvenenthrombose im linken Bein aufgetreten, bei einer weiteren Patientin wurde unter Fortecortintherapie (2x4mg) eine tiefe Beinvenenthrombose der Vena poplitea diagnostiziert. Ein Zusammenhang zum Paclitaxel ist eher fraglich.

Im niedrigen Dosisbereich dieser Studie sind keine Neurotoxizitäten aufgetreten.

Ein Patient beklagte eine Fußheberschwäche, die aber anamnestisch schon vor einigen Jahren auftrat. Nach neurologischer Untersuchung wurde eine axonale motorische PNP mit zusätzlicher Druckläsion des linken Nervus peroneus am Fibulaköpfchen ohne sensible Störungen diagnostiziert.

Als kortisonassoziierte Veränderungen sind erhöhte Blutzuckerwerte anzusehen.

4.3.1.3. Akute Strahlenfolgen (Tag 1-90 nach Therapiebeginn) bei der Bestrahlung des ZNS

Der Toxizitätsbogen (s. Anlage) wurde erstellt nach Seegenschmiedt et al.: Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen (Strahlenther. Oncol.169, 1993;.

63% der Patienten befanden sich in einem guten körperlichen Allgemeinzustand (Grad 0), 31% gaben geringe körperliche Beeinträchtigungen (Grad 1) an und nur 1 Patient litt unter starker Müdigkeit und Abgeschlagenheit (Grad 2).

Akute Nebenwirkungen an Haut und Unterhaut traten bei 86% der Patienten auf, in 78,9% jedoch nur als leichtes Erythem (Grad 1). Eine deutliche Hautrötung (Grad 2) fand sich bei einem Patienten, während 15,8% keinerlei Hautreaktionen aufwiesen.

Ein Patient war von einer leichten Konjunktivitis (Grad 1) betroffen, ein weiterer Patient von einer leichten Otitis externa mit Erythem (Grad1). Akute Nebenwirkungen im Bereich des ZNS traten unter der Therapie nicht auf.

4.3.1.4. Chronische Strahlenfolgen bei der Bestrahlung des ZNS

Die chronischen Strahlenfolgen (Toxizitätsbogen: siehe Anhang) fielen sehr gering aus. 1 Patient beklagte starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit bei noch möglicher Selbstversorgung, während bei 10 Patienten eine geringe körperliche Beeinträchtigung auszumachen war.

Über leichte Hautfolgeschäden litten 31,6% (n=6) der Patienten. Leichte Kopfschmerzen und Lethargie beklagten 36,8% (n=7) der Patienten. Das Auge und die Ohren waren bei keinem der Patienten in der nachverfolgten Zeit betroffen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich um eine gut verträgliche Therapie in den untersuchten Dosisgruppen ohne inakzeptable oder unerwartete akute und chronische Nebenwirkungen handelt.

4.4. Paclitaxelspiegel

Die Plasma-Konzentrations-Zeitverläufe zeigen einen schnellen initialen Abfall und eine lange terminale Halbwertszeit.

Der Plasmaspiegel sank bei allen Patienten nach 6h unter 0,1 μM , ein Wert, der in der Literatur als notwendig für die Zytotoxizität angesehen wird. Es ist noch unklar, ob niedrigere Paclitaxel-Konzentrationen im Gewebe während der Bestrahlung noch einen Effekt haben oder ob die Schädigung der Zellen vor der Bestrahlung für den synergistischen Effekt verantwortlich ist. Zum Zeitpunkt der Bestrahlung liegt die Plasmakonzentration mit 0.031 mg/l oder 0.036 μM in einem Bereich, der in-vitro die Radiosensitivität von Glioblastomzellen erhöht (Zanelli et al., 1997).

Die kumulative renale Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden lag zwischen 0,8 und 7,7% (3% im Mittel). Dieses ist vergleichbar mit der Ausscheidung von Patienten, die hohe Dosen erhielten.

Die Verträglichkeit der Therapie war gut, möglicherweise bedingt durch niedrige Maximalspiegel trotz hoher kumulativer Dosen.

4.5. Andere systemische Chemotherapien

Ungeachtet der insgesamt schlechten Prognose kommt der multimodalen Behandlung und insbesondere der Chemotherapie eine zunehmende Bedeutung zu, wobei die Rolle der Chemotherapie kontrovers diskutiert wird. Die Kombination von postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie mit

Nitroseharnstoffen als Monotherapie oder in Kombination mit Procarbazin und Vincristin verbesserte die Überlebensrate in prospektiven Studien nur gering (Shapiro W. et al 1989).

Weller et al (Weller M et al, 2003) verglichen Patientenkollektive, die zum einen mit Nimustin (N-Nitroseharnstoffderivat, ACNU) und Teniposid (Mitosehemmstoff, VM 26), zum anderen mit Nimustin und Cytarabin (Pyrimidinantagonist, Ara-C) zusätzlich zur Bestrahlung behandelt wurden. Hier zeigt sich kein Überlebensvorteil in beiden Studienarmen, die Verträglichkeit ist in der mit ACNU plus VM26 behandelten Patientengruppe deutlich besser.

Reardon et al (Reardon DA et al, 2003) schreiben Irinotecan eine signifikante Aktivität gegenüber malignen Gliomen zu. Diese Aktivität soll durch Kombination mit alkylierenden Substanzen noch gesteigert werden. Die Kombination von Irinotecan mit Temozolamid zeigt in vorklinischen Studien einen synergistischen Effekt, so dass sicherlich weitere Forschungen erfolgen werden.

Von Watanabe et al (2002) wurden Patienten, bei denen die postoperative Therapie bestehend aus IFN-beta, ACNU und Bestrahlung versagt hatte mit Carboplatin (JM-8) und Etoposid (JET therapy) in einer Phase II Studie therapiert. Hier zeigten sich bzgl. des Tumorwachstums, des Überlebens sowie der Toxizität positive Ergebnisse, so dass weiterführende Studien in der Zukunft ihre Berechtigung haben.

4.6. Schlussbetrachtung

Maligne Gliome sind die am häufigsten vorkommenden primär intrakraniellen Tumoren. Trotz multimodaler Therapie sind die Behandlungsergebnisse, insbesondere das Überleben der Patienten, unbefriedigend. Die Standardtherapie besteht aus einer möglichst kompletten Entfernung des Tumors und einer postoperativen Bestrahlung. Hierdurch kann eine Verbesserung des Überlebens von 3 - 6 Monaten auf 8 - 11 Monate erreicht werden. Eine endgültige Heilung ist jedoch selten möglich, da der Tumor ein ausgeprägtes invasives Verhalten hat.

Im Vordergrund steht deshalb eine schonende, die Lebensqualität der Patienten gering belastende Therapie. Dem Einsatz einer systemischen Chemotherapie, welcher nach wie vor kontrovers diskutiert wird kam bisher kein sicherer Stellenwert zu.

Paclitaxel, ein aus der pazifischen Eibe gewonnenes Zytostatikum gibt Hinweise bei in vitro und in vivo Versuchen auf eine radiosensibilisierende Wirkung. Die radiosensibilisierende Wirkung zeichnet sich dadurch aus, dass keine oder nur minimale zytotoxischen Konzentrationen erreicht werden, die Wirkung der Bestrahlung jedoch verstärkt wird.

In einigen Untersuchungen konnte eine überadditive zytotoxische Wirkung der Bestrahlung in Kombination mit Paclitaxel an humanen Plattenepithel-Xenografttumoren in Nacktmäusen festgestellt werden. Als Wirkungsmechanismus werden zum einen die Fähigkeit von Paclitaxel betrachtet, in proliferierenden Zellen in der strahlensensibelsten Phase des Zellzyklus einen G2/M-Block zu induzieren, zum anderen die Verbesserung der Reoxygenierung hypoxischer Tumorzellen. Diese Studie sollte nun die Wirkung und Toxizität der kombinierten postoperativen Radiochemotherapie mit Paclitaxel als Radiosensitizer und perkutaner konventionell fraktionierter Radiotherapie bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Glioblastomen evaluieren.

Um die Wirkung, d.h. das Gesamtüberleben der Patienten beurteilen zu können, wurde ein Vergleichskollektiv von Patienten nach Operation und Radiotherapie der Jahre 1990-1996 retrospektiv ausgewertet.

Insgesamt zeigte sich bei den mit Paclitaxel behandelten Patienten eine längere Überlebenszeit. Die Patienten, die mit höheren Paclitaxel-Dosen behandelt wurden, hatten eine höhere 2-Jahresüberlebensrate.

Die beobachteten Nebenwirkungen waren, da Paclitaxel in niedriger Dosis (im Verhältnis zur Therapie gynäkologischer Tumoren) verabreicht wurde, sehr gering. Die Chemotherapie wurde von den Patienten in der Regel gut vertragen. In der mit 50 mg/m² KO therapierten Patientengruppe zeigte sich bei je einem Patienten eine Leukopenie Grad I und III nach WHO. Eine Anämie II Grades nach WHO zeigte sich bei einem Patienten der mit 40 mg/m² KO behandelt wurde.

Insgesamt zeigt sich tendentiell ein geringer Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bei den mit Paclitaxel therapierten Patienten, zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Patientenzahl sehr gering ist und für diese Studie eine positive Selektion des Patientengutes stattgefunden hat. Ob Paclitaxel nun die Erwartungen erfüllen wird, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden. Es werden noch weitergehende Studien notwendig sein, um Tendenzen aufzuzeigen und hieraus Konzepte für nebenwirkungsarme Behandlungsstrategien zu entwickeln.

5. Autoren

1	Behrend RC. : Epidemiology of brain tumors. In: Tumors of the brain and skull (eds.: Vinken PJ., Bruyn GW.) part II. North-Holland, Amsterdam, Handbook of clinical neurology vol 16 (1974)
2	Belani CP, Aisner J, Day R et al.: Weekly paclitaxel an carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small cell lung cancer: three year follow-up. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 16 (1997): 448 (Abstract 1608)
3	Belotti D., Vergni V., Drudis T. et al.: The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. Clin Cancer Res. 2, 1843-1849, 1996
4	Bonomi P, Kim K, Kugler J et al.: Comparison of survival for stage IIIB versus stage IV non-small cell lung cancer patients treated with etoposide-cisplatin versus Taxol(r)-cisplatin: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 16 (1997): 454 (Abstract 1631)
5	Bristol Arzneimittel: Taxol®, Gebrauchsinformation und Fachinformation, 1995
6	Bunn, Jr., P. A., Le Chevalier, T.: Taxol® - Fortschritte bei der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Aktuelle Onkologie, Zuckerschwerdt Verlag München 1999, vol 104, pp 1-76
7	Cahan M. A., Walter K. A., Colvin O. M.: Cytotoxicity of Taxol® in vitro against human and rat malignant brain tumors. Cancer Chemother. Pharmacol. 33, 441-444, (1994)
8	Chamberlain M. C., Kormanik P.: Savage chemotherapy with paclitaxel for recurrent primary brain tumors. J. Clin. Oncol. 13, 2066-2071, (1995)
9	Choy H., Rodriguez F., Koester S. et al.: Synergistic effects of taxol/taxotere on radiation sensitivity on human tumor cell lines. Proceedings of the 34th Annual ASTRO Meeting. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 24, 1, Abstr. 1059, (1992)
10	Choy H., Rodriguez F., Koesters S. et al.: Investigation of Taxol® as a potential radiation sensitizer. Cancer 71, 3374-3778, (1993)
11	Deutsch H. M., Glinski J. A., Hernandez M. et al.: Synthesis of congeners and prodrugs. 3. Water-soluble prodrugs of Taxol® with potent antitumor activity. J Med Chem 32, 788-792 (1989)
12	Douros J., Suffness M.: New natural products under development at the National Cancer Institute. Recent Results Cancer Res 76, 153-175 (1981)
13	Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 12 (1994): 2654-2666

- 14 Fritz P, Becker F, Kutting H, zum Winkel K: Ergebnisse der lokalen Strahlentherapie und modifizierten Ganzhirnbestrahlung von Astrozytomen. *Strahlenther. Onkol.* 165: 571-577 (1989)
- 15 Garcia DM, Fulling KH, Marks JE: The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 55: 919-927 (1985)
- 16 Giaccone G, Splinter TAW, Debruyne C et al.: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16 (1998): 2133-2141
- 17 Glantz M. J., Choy H., Kearns C. M. et al.: Weekly, outpatient Paclitaxel and concurrent cranial irradiation in adults with brain tumors: preliminary results and promising directions. *Semin Oncol.* 22, 26-32, 1995
- 18 Glantz M. J., Choy H., Kearns C. M., Mills P. C. et al.: Paclitaxel disposition in plasma and central nervous systems of humans and rats with brain tumors. *J. nat. Cancer Inst., Vol 87, No 14, (1995)*
- 19 Gubits R. M., Geard C. R., Schiff P. B.: Expression of early response genes following treatment of human astrocytoma cells with radiation and taxol. *Proceeding treatment of human astrocytoma cells with radiation and taxol. Proceedings of the 34th Annual ASTRO Meeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24, Suppl. 1, Abstr. 67, (1992)
- 20 Gupta, N., Deen D. F.: Comments on the use of paclitaxel as a radiation sensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 239-240, (1995)
- 21 Haferkamp G: Raumfordernde Prozesse. In: *Neurologie (Hrsg.: Fröscher W., Albert HH von) 1990, de Gryter Lehrbuch*
- 22 Hall E. J., Minarik L., Hei T. K. et al.: Taxol® and radiation; studies in cooperative cytotoxicity using cells cultured in vitro. *Proceedings of the 34th Annual ASTRO Meeting. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 1, Abstr. 1057, (1992)
- 23 Hampel, G. H., Rube CH., Micke O., Willich N.: Strahlensensibilisierende Wirkung von Paclitaxel in vivo bei der Behandlung eines heterotransplantierten Plattenepithelkarzinoms. *Strahlenther. Radioonkol.* 171, 27, (1995)
- 24 Heimans J., Vermorken J. B., Wolbers J. G. et al.: Paclitaxel (Taxol) concentration in brain tumor tissue. *Annals Oncol.* 5, 951-953, (1994)
- 25 Helson L., Helson S., Malik S. et al.: A saturation threshold for Taxol® cytotoxicity in human glial and neuroblastoma cells. *Anticancer Drugs* 4, 487-490, (1993)
- 26 Hempel G., Lehmkuhl D., Krümpelmann S., Blaschke G., Boos J.: Determination of paclitaxel in biological fluids by micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Chromatography A*, 745, 173-179, 1996
- 27 Horwitz S. B., Lothstein L., Manfredi J. J. et al.: Taxol: mechanisms of action and resistance. *Ann NY Acad Sci* 466, 733-744 (1986)

- 28 Huizing M. T., Keung A. C. F., Rosing H., van der Kuij V., ten Bokkel Huinink W. W., Mandjes I. M., Dubbelman R. C., Pinedo H. M., Beijnen J. H.: Pharmacokinetics of Paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*, Vol 11, No. 11, pp 2127-2135, 1993
- 29 Kearns C., Gianni L., Egorin M. J.: Paclitaxel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, *Semin Oncology*, Vol. 22, No. 3, Suppl 6, pp 16-23, 1995
- 30 Kim K, Bonomi PD, Kugler J et al.: Two- year survival and prognostic factors for overall survival in advanced non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 17 (1998): 461a (Abstract 1773)
- 31 Klauber N., Parangi S., Flynn E. et al.: Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and Taxol. *Cancer Res.* 57, 81-86, 1997
- 32 Kleihues P., Kiessling M., Wiestler O.D. : Tumoren des Nervensystems. In: *Pathologie.* (Hrsg.: Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U.) Urban und Schwarzenberg, Seite:299-304 (1997)
- 33 Krauseneck P.:Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung maligner Gliome des Erwachsenenalters. In: *Therapie primärer Hirntumoren*, W. Zuckerschwerdt Verlag 1988 (S.:89)
- 34 Li X, Gong J, Feldman E et al.: Apoptotic cell death during treatment of leukemias. *Leuk Lymphoma* 13 (1994) Suppl 1: 65-70
- 35 Liebman J. et al.: Taxol® mediated radiosensitization in human tumor cells. *The second NCL workshop on Taxol® and Taxus*, 1992
- 36 Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C et al.: The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol(r)) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (1994): 331-339 "Zellkernen"
- 37 Liebmann J., Cook J. A., Fischer J., Teague D., Mitchell B.: In vitro studies of Taxol® R as a radiation sensitizer in human tumor cells. *J. nat. Cancer Inst.* 86, 441-446, (1994)
- 38 Manfredi J. J., Horwitz S. B.: Taxol: An antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 25, 83-125 (1984)
- 39 Mc Guire WP, Rowinsky EK, Rosenshein B et al.: Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 111 (1989): 273-279
- 40 National Cancer Institute: Taxol® (NSC 125973). *Clinical Brochure*. Division of Cancer Treatment, NCI, Bethesda, MD (1991)
- 41 Nelson D. F., Nelson J. S., Davis D. R. et al : Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J. Neurooncol.*3, 99-103, 1985

- 42 Nicolaou KC, Yang Z, Liu JJ et al.: Total synthesis of taxol. Nature 367 (1994):630-634
- 43 Reardon DA, Friedmann HS et al: Irinotecan: promising activity in the treatment of malignant glioma. Oncology (Huntingt) 2003 May; 17 (5 Suppl 5): 9-14
- 44 Rowinsky E. K., Cazenave L. A., Donehovor R. C.: Taxol: A novel investigational antineoplastic agent. J Natl Cancer Inst 82, pp 1247-1259 (1990)
- 45 Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, et al. Phase I and pharmacodynamic study of Taxol® in refractory acute leukemias. Cancer Res 49 (1989): 4640-4647
- 46 Rube C., Hampel G., Schuck A., Willich N.: Kombinationswirkung von Paclitaxel und ionisierender Strahlung. Strahlenther. Onkol. 172, Suppl. 1, 1-20, (1996)
- 47 Russel DS., Rubinstein LJ. : Pathology of tumors of the nervous system. 4th ed., Williams and Wilkins (1977)
- 48 Sauer R. : Radiation therapy of brain tumors. In : Therapy of malignant brain tumors (ed.: Jellinger K.) Springer-Verlag, Wien, New York, 195-276, 1987
- 49 Scherer E., Sack H.: Strahlentherapie - Radiologische Onkologie, Springer Verlag, 1996 (772)
- 50 Schiff P. B., Horwitz S. B.: Tubulin: a target for chemotherapeutic agents. In: Molecular Actions and Targets for Cancer Chemotherapeutics Agents. (ed:Sartorelli A.) Academic Press, New York NY, 483-507 (1981)
- 51 Schiff PB, Fant J, Horwitz SB: Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature 227 (1979): 665-667
- 52 SCHIFF PB; Horwitz SB.: Taxol® stabilizes microtubules in mouse fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 77 (1980): 1561-1565
- 53 Schiffer D. : Brain Tumors. Springer- Verlag Berlin Heidelberg, Seite:112-142,181-192 (1993)
- 54 Schneider B.: Taxol. Ein Arzneistoff aus der Rinde der Eibe. In: Deutsche Apotheker Zeitung, 134. Jahrg., Nr. 36 (8.9.1994)
- 55 Schröder J.M.: Zentrale und spinale raumfordernde Prozesse (6.). In: Neurologie in Praxis und Klinik (Hrsg.:Hopf, Poeck, Schliack) Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986
- 56 Shapiro W. R., S.B. Green, P.C. Burger et al: Randomized trial of three chemotherapy regimes and two radiotherapy regimes in postoperative treatment of malignant glioma: Brain tumor Cooperative Group Trial 8001. J. Neurosurg. 71, 1-9, 1989
- 57 Sheline G. E.: Radiotherapy for high grade gliomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18, 793-803, 1990

- 58 Silbergeld D. L., Chicoine M. R., Madsen C.: In vitro assessment of Taxol® for human glioblastoma: Chemosenitivity an cellular locomotion. *Anti-Cancer Drugs*, Vol 6, 270-276, (1995)
- 59 Sonnichsen D. S., Relling M. V.: Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clin. Pharmacokinet.* 27 (4), 256-268, 1994
- 60 Spencer C.M., Faulds D.: Paclitaxel. A review of ist pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 48, 794-847, 1994
- 61 Steren A., Sevin B. U., Puerras J. et al.: Taxol® sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. *Gynecologic Oncology* 48, 252-258, (1993)
- 62 Steren A., Sevin B.-U., Perras J. et al.: Taxol® as a radiation sensitizer: a flow cytometric study. *Gynecologic Oncology* 50, 89-93, (1993)
- 63 Tamura T., Sasaki Y., Nishiwaki Y. et al.: Phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel by 3-hour infusion. *Proc Soc Clin Oncol* 13, p 132, 1994
- 64 Tatter S., Harsh G.: Current treatment modalities for Brain Tumor (10). In: *Gene therapy for neurological disorders and brain tumors* (Hrsg.: Chiocca E. Breakefield X.), Humana Press, (166-167) 1998
- 65 Thomas DGT, Graham DI: Brain Tumors. In: *Brain Tumors.* (eds: Thomas DGT, Graham DI), 1980, Butterworths, London Boston Sydney Wellington Durban Toronto
- 66 Tishler R. B., Geard C. R., Hall E. J. et al.: Taxol® sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 52, 3495-3497, (1992)
- 67 Tishler R. B., Schiff P. B., Geard C. R. et al.: Taxol: a novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22, 613-617, (1992)
- 68 Tönnis W., Walter W.: Das Glioblastoma multiforme. Bericht über 2611 Fälle. In: *Das Glioblastoma multiforme* (Hrsg.: Loew F., Weber G.). *Acta Neurochirurgie* 1:40-62, 1959
- 69 Urtasan R. P., Band, Chapman J. D. et al: Radiation and high- dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. *N. Engl. J. Med.* 294: 1364-1367, 1976
- 70 Walker M. D., Green S. B., Byar D. P. et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for treatment of malignant glioma after surgery. *N. Engl. J. Med.* 303, 1323-1329, 1980.
- 71 Wallner KE, Gonzales M, Sheline GE: Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. *J Neurosurg* 68: 684-688 (1988)
- 72 Wanatabe K; Kanaya H; Fujiyama Y et al: Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant gliomas: a phase II study. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Dec; 144 (12): 1265-70; discussion 1270
- 73 Wani M. C., Taylor H. L., Wall M. E. et al.: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 93, 2325-2327 (1971)

- | | |
|----|--|
| 74 | Wani MC, Taylor HL, Wall ME et al.: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from <i>Taxus brevifolia</i> . <i>J Am Chem Soc</i> 93 (1971): 2325-2327 |
| 75 | Weller et al, (Weller M. Muller B et al: 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2003 Sep 1; 21 (17): 3276-84. |
| 76 | Westphal M.,Hermann H.-D. : Krankheiten des Gehirns. In:Lehrbuch der Neurologie (Hrsg. : Kunze K.) Thieme Verlag, Stuttgart New York, Seite 483-488 (1992) |
| 77 | Zanelli GD et al., <i>Eur J Cancer</i> 33, 486-492 1997 |
| 78 | Zülch KJ, Christensen E: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Pathologische Anatomie der raumbeengenden, intrakraniellen Prozesse (Hrsg.: Krenkel W, Olivecrona H, Tönnes W), Springer Verlag, Berlin Heidelberg |

6. Anhang

Toxizität : Chronische Strahlenfolgen¹ (ab Tag 90 nach Therapiebeginn²)

	0	1	2	3	4
Allgemeine körperliche Befindlichkeit (nach WHO/EORTC/RTOG)	volle körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Situation vor der Erkrankung Karnofsky 100	geringe körperliche Beeinträchtigung: leicht Müdigkeit, Abgeschlagenheit Karnofsky 80-90	mäßige körperliche Beeinträchtigung: starke Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Selbstversorgung möglich Karnofsky 60-70	starke körperliche Beeinträchtigung: zeitweise Bettlägerigkeit, Selbstversorgung nur noch mit Hilfe Karnofsky 40-50	massive körperliche Beeinträchtigung: ständige Bettlägerigkeit, Hospitalisation notwendig Karnofsky >40
Chronische Nebenwirkungen an der Haut/Unterhaut (nach EORTC/RTOG) ³	keine	leichte Atrophie, Fibrose und Pigmentveränderungen; geringer Haarverlust	mäßige Atrophie, Fibrose und Teleangiektasien: völliger Haarverlust	ausgeprägte Atrophie; Fibrose und Kontraktur, Teleangiektasien	ausgedehnte konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzeration; massive Blutungen
Gelenke: Chronische Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	geringe Gelenksteife mit Bewegungs- und Funktionseinschränkung (≥ 75% des Normwertes)	mäßige Gelenksteife mit Bewegungs- und Funktionseinschränkung (≥ 50%); mäßige/intermittierende Gelenkschmerzen	massive Gelenksteife mit Bewegungs- und Funktionseinschränkung (≥ 25%); starke Schmerzen	vollständige Gelenksteife mit Bewegungs- und Funktionsverlust (0%); Nekrose; sehr starke oder permanente Schmerzen
Neurokranium/ZNS: Chronische Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	leichte Kopfschmerzen: leichte Lethargie	deutliche Kopfschmerzen: deutliche Lethargie; leichtes neurologisches Defizit	massive Kopfschmerzen mit lethargie und ausgeprägtem neurologischem Defizit	zahlreiche epileptische Anfälle; ausgeprägte Lähmungserrscheinungen; Koma
Rückenmark/Peripheres Nervensystem: Chronische Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	leichte Wurzelreizung (diskretes Lhermitte-Zeichen)	deutliche Wurzelreizung und sensomotorische Ausfälle (deutliches Lhermitte-Zeichen)	ausgeprägte sensomotorische Ausfälle in Höhe und/oder distal der RT-Region	Mono-, Para- oder Tetraplegie
Auge: Chronische Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	Katarakt ohne Symptomatik: leichte Keratitis/diskrete Ulzera der Cornea	Katarakt mit Symptomatik; deutliche Ulzera der Cornea; leichte Retinopathie, Glaukom	massive Keratitis; massive Retinopathie mit/ohne Netzhautablösung und Glaukom	Panophthalmitis, vollständiger Visusverlust
Ohr: Chronische Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	leichte Otitis externa mit Erythem und Pruritus: normales Audiogramm	deutliche therapiebedürftige Otitis externa et media: Hypakusis im Hörtest nachweisbar	massive eitrig sezernierende Otitis externa et media; Tinnitus, symptomatische Hypakusis	vollständige Taubheit

Tab. 14: Toxizität : Chronische Strahlenfolgen¹ (ab Tag 90 nach Therapiebeginn²)

¹ Nach Seegenschmiedt, M.H., Sauer, R.: Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlentherap. Oncol. 169, (83-95)

² RTOG: Acute and late radiation morbidity scoring (2 tables). Written communication 1984

³ 3+4/ Therapie: permanente intensive dermatologische Behandlung

Toxizität : Akute Strahlenfolgen¹ (1-90 Tage nach Therapiebeginn²)

	0	1	2	3	4
Allgemeine körperliche Befindlichkeit (nach WHO/ EORTC/RTOG)	volle körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Situation vor der Erkrankung Karnofsky 100	geringe körperliche Beeinträchtigung: leicht Müdigkeit, Abgeschlagenheit Karnofsky 80-90	mäßige körperliche Beeinträchtigung: starke Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Selbstversorgung möglich Karnofsky 60-70	starke körperliche Beeinträchtigung: zeitweise Bettlägerigkeit, Selbstversorgung nur noch mit Hilfe Karnofsky 40-50	massive körperliche Beeinträchtigung: ständige Bettlägerigkeit, Hospitalisation notwendig Karnofsky >40
Akute Nebenwirkungen an der Haut/Unterhaut (nach EORTC/RTOG) ³	keine	leichtes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, verminderte Schweißsekretion	deutliches Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen, (≥ 50%) mäßiges Ödem	konfluierende feuchte Epitheliolysen, (≥ 50%) ausgedehntes Ödem	ausgedehnte Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose
Neurokranium/ZNS: Akute Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG) ⁴	keine	sensomotorischer Status bis auf geringe neurologische Ausfälle unauffällig	mäßige neurologische Ausfälle; kurzfristige häusliche/ pflegerische Hilfe erforderlich	Ausgeprägte neurologische Ausfälle; initial kurzfristige Hospitalisierung erforderlich	Therapierefraktäre ausgeprägte neurologische Ausfälle; Paralyse, Koma, > 3 epileptische Anfälle pro Woche; permanente Hospitalisierung erforderlich
Auge: Akute Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	leichte Konjunktivitis mit/ohne Injektion der Sklera; verstärktes „Augentränen“	mäßige Konjunktivitis mit/ohne Keratitis; Iritis mit Photophobie; „trockenes Auge“; subjektive Visuseinschränkung	schwere Keratitis mit Ulzeration der Kornea; akutes Glaukom; Panophthalmitis; objektive Visuseinschränkung (Sehschärfe und Gesichtsfeld)	vollständiger Visusverlust auf einem oder beiden Augen
Ohr: Akute Strahlenreaktion (nach EORTC/RTOG)	keine	leichte Otitis externa mit Erythem und Pruritus: normales Audiogramm	deutliche therapiebedürftige Otitis externa et media: Hypakusis im Hörtest nachweisbar	massive eitrig sezernierende Otitis externa et media; Tinnitus, symptomatische Hypakusis	vollständige Taubheit

Tab. 15: Toxizität : Akute Strahlenfolgen¹ (1-90 Tage nach Therapiebeginn²)
¹ Nach Seegenschmiedt, M.H., Sauer, R.: Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlentherap.

Oncol. 169, (1993), 83-95

² RTOG: Acute and late radiation morbidity scoring (2 tables). Written communication 1984

³ 3+4/ Therapie: sofortige intensive dermatologische Behandlung

⁴ 3+4/ Therapie: Hospitalisation; hochdosiert Corticosteroide, Antiepileptika

WHO-, RTOG/EORTC-Toxizitätsscore

	I	II	III	IV
Leukopenie	4000 - 3000/ μ l	3000 - 2000/ μ l	2000 - 1000/ μ l	< 1000/ μ l
Granulopathie	2000 - 1500/ μ l	1500 - 1000/ μ l	1000 - 500/ μ l	< 500/ μ l
Anämie	Norm - 10 g%	10 - 8,0 g%	8,0 - 6,5 g%	< 6,5 g%
Thrombopenie	150.000 – 75.000/ μ l	75.000 – 50.000/ μ l	50.000 – 25.000/ μ l	< 25.000/ μ l
Übelkeit	gute orale Nahrungsauf- nahme	reduzierte orale Nahrungsauf- nahme	kaum orale Nahrungsauf- nahme	parenterale Ernährung
Erbrechen	1 x /24h	2 - 5 x /24h	6 – 10 x /24h	> 10 x /24h
Neurotoxizität	Parästhesie, verminderte Eigenreflexe	schwere Parästhesie, leichte motorische Störung	intolerable Parästhesien, deutliche motorische Schwäche	komplette Lähmung
Kutane Nebenwirkung	leichtes Erythem	starkes Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen	konfluierend feuchte Epitheliolysen	Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose

Tab. 16: WHO-, RTOG/EORTC-Toxizitätsscore

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. N. Willich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Schuck für die vielen Anregungen und die ausgezeichnete Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau U. Dahlke, die mir stets wichtige Hilfestellungen bei der statistischen Planung und Durchführung gab.

Mein Dank gilt ebenso meinem Mann, meinen Kindern und meinen Eltern die mich in dieser Zeit kontinuierlich unterstützt haben.

Lebenslauf

