

## SYNOPSIS

### Zusammenfassung

Multizentrische Schweizer Studie zur Resektion des Glioblastom Rezidivs.

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor, und einer der bösartigsten Tumore des Menschen überhaupt. Als Standardtherapie nach radiologischer Verdachtsdiagnose gilt die chirurgische Entfernung der im MRI Kontrastmittel aufnehmenden Läsion, soweit die Lage des Tumors es zulässt. Die Bedeutung der chirurgischen Resektion (=Entfernung) wurde in einer post-hoc Analyse einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht: Patienten mit vollständiger chirurgischer Entfernung des Kontrastmittel aufnehmenden Tumorteils hatten ein um fast 5 Monate längeres mittleres Überleben im Vergleich zu Patienten mit subtotaler Resektion. Zur Behandlung der diffusen Infiltration wird im Anschluss an die Tumorsektion eine Strahlentherapie mit begleitender und nachfolgender Chemotherapie mit Temozolomide empfohlen.

Bei den meisten Patienten kommt es innert Monaten zum Rezidiv (durchschnittlich 4-8 Monate nach Abschluss der Bestrahlung). Zur Behandlung des Rezidivs stehen Zweitlinien-Therapien zur Verfügung. Als weitere Massnahme besteht die Möglichkeit, erneut den Kontrastmittel aufnehmenden Tumorteil noch vor der Zweitlinien-Therapie chirurgisch zu entfernen. Inwiefern eine erneute Resektion dieses diffusen Tumors im Rezidivfall das Überleben beeinflusst wird kontrovers diskutiert. Retrospektive, monozentrische Serien selektierter Patienten suggerieren einen Überlebensvorteil für den Patienten. Eine EORTC (European Organization of Research and treatment of Cancer) Meta-Analyse von acht randomisierten kontrollierten onkologischen Studien konnte keinen Einfluss der Rezidiv-Resektion aufs Überleben nachweisen.

Das Ziel dieser prospektiv, randomisierten, nicht-geblindeten Studie an Patienten mit Rezidiv-Glioblastom ist die Auswirkung der chirurgischen Tumorsektion aufs Überleben, den neurologischen Zustand und die Lebensqualität zu untersuchen.

Zusätzlich werden wir in dieser Studie einen Beobachtungsarm für Patienten führen, die nicht bereit sind, zufällig einer Behandlungsgruppe zugeteilt zu werden. Dieser Beobachtungsarm ist unabhängig von der Behandlungsart und hat zum Ziel die Überlebenszeit, den neurologischen Verlauf und die Lebensqualität zu erfassen.

Die Resultate dieser Studie sollen die Basis einer nachfolgenden randomisierten kontrollierten Phase III Studie zur Rezidivchirurgie in Kooperation mit der EORTC bilden.

<b>Sponsor / Sponsor-Prüfer</b>	PD Dr. med. Philippe Schucht
<b>Studientitel:</b>	RESURGE – Randomized Controlled Comparative Phase II Trial on Surgery for Glioblastoma Recurrence RESURGE – Randomisierte kontrollierte komparative Phase II Studie zur Chirurgie bei Glioblastom Rezidiv
<b>Kurztitel / Studien ID:</b>	Operation beim wiederkehrenden Glioblastom
<b>Protokollversion und Datum:</b>	Version 1.1, 04.02.2015
<b>Studienregistrierung:</b>	Clinicaltrials.gov und www.kofam.ch
<b>Studienkategorie mit Begründung</b>	Gemäss dem HFG, KlinV, ist die Studie eine klinische Studie mit Patienten mit anderen gesundheitsbezogenen Interventionen, entsprechend der Kategorie A.
<b>Klinische Phase:</b>	Phase II
<b>Hintergrund und Begründung:</b>	<p>Patienten mit einem Glioblastom werden mit einer düsteren Prognose konfrontiert (1). Trotz intensiver Therapie rezidivieren Glioblastome fast unweigerlich, meist nach 4-8 Monaten (2). Die Strategie einer Rezidiv-Resektion zwecks Reduktion des Tumorloads hat sich als machbar und sicher erwiesen (3).</p> <p>Dennoch sind Beweise für einen Überlebensvorteil nach der Operation des wiederkehrenden Glioblastoms rar und beruhen ausschliesslich auf retrospektiven Analysen. Während die meisten retrospektiven Analysen einen offensichtlichen Überlebensvorteil aufzeigen (4,5,6,7), fand eine EORTC Metaanalyse über Zweitlinien-Therapien keinen Unterschied in der Überlebenszeit von Patienten mit oder ohne Rezidiv-Resektion (8). Hinsichtlich der Risiken und Kosten, welche eine Glioblastom-Operation mit sich bringt, ist eine randomisierte kontrollierte Studie notwendig.</p>
<b>Ziel(e):</b>	<p>Das primäre Ziel dieser randomisierten Studie ist es das mittlere Überleben nach Resektion mit nachfolgender adjuvanter Zweitlinien-Therapie im Vergleich zur Zweitlinien-Therapie alleine beim Glioblastom Rezidiv zu evaluieren. Als Zusatz zum primären Ziel wird das Überleben zwischen nicht operierten und operierten Patienten, stratifiziert nach dem Resektionsausmass: unvollständige Resektion (non-CRET) versus kompletter Resektion (CRET), verglichen.</p> <p>Sekundäre Ziele sind: Rekrutierungsrate aller gescreenten Patienten, Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen den Behandlungsgruppen, Evaluierung des Crossovers und Vergleich der Lebensqualität der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Sicherheitsziele sind: die Erfassung neurologischer Defizite, lokaler Infektionen und Chirurgie-assoziiertes Morbidität und Spitalaufenthalt nach der Operation und während dem Follow-up.</p>

<b>Endpunkt(e):</b>	<p>Primärer Endpunkt:          Überleben nach Zeitpunkt des Einschlusses (in allen Patienten und in der Subgruppe entsprechend dem Resektionsausmass)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rekrutierungsrate der gescreenten Patienten</li> <li>2. Median des Überleben (mOS), Überleben nach 6 Monaten (OS6), Überleben nach 12 Monaten (OS12) nach Zeitpunkt des Einschlusses</li> <li>3. Progressionsfreies Überleben (PFS), Median PFS (mPFS), progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (PFS6) nach Zeitpunkt des Einschlusses</li> <li>4. Crossover Rate definiert als Wechsel der Behandlungsgruppe vor Progression</li> <li>5. Morbidität der Operation</li> <li>6. Neurologische Verschlechterung</li> <li>7. Lebensqualität</li> <li>8. Gesamtzahl der zu Hause verbrachten Tage nach Wiederauftreten</li> <li>9. Gesamtzahl der auswärts verbrachten Tage nach Wiederauftreten: im Spital, Rehabilitationszentrum oder Pflegeeinrichtung</li> </ol>
<b>Studiendesign:</b>	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, komparative Phase II Studie
<b>Einschluss- / Ausschlusskriterien:</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einwilligungserklärung</li> <li>2. <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>3. Histologisch bestätigte vorgängige Resektion eines Glioblastoms</li> <li>4. Vorbehandlung des Glioblastoms mit Standardradiotherapie, mit oder ohne Temozolomide</li> <li>5. Erste Progression gemäss RANO Kriterien</li> <li>6. Erste Progression nicht innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Radiotherapie</li> <li>7. Die vollständige Entfernung der kontrastverstärkenden Läsion ist gemäss MRI ohne relevantes Risiko von permanenter Sprach- oder Motorfunktion machbar, was vom Studien-eligibility-Komitee nach dem Screening und vor Rekrutierung bestätigt wird</li> <li>8. Keine Umwachsung des M1 oder A1 Segments der medialen und vorderen Hirnarterie auf dem MRI</li> <li>9. Keine Kontrastverstärkung in vermuteten Sprach- und primären motorischen Gebieten im MRI</li> <li>10. Kein Midlineshift im MRI</li> <li>11. Keine kontrastverstärkende ventrikuläre Ausbreitung, multifokales Auftreten, Meningeosis carcinomatosa oder Infiltration der kontralateralen Hemisphäre auf dem MRI</li> <li>12. Keine Kontraindikation für eine Operation</li> <li>13. Guter funktioneller Status (Karnofsky-Index <math>\geq 70</math>)</li> </ol>
<b>Messverfahren und Prozedur:</b>	<p>Alle Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit einem radiologischen Verdacht auf ein erstmaliges Rezidiv des Glioblastoms werden für die Studie gescreent. Teilnahmeberechtigte Patienten werden über die Behandlungsoptionen bei Glioblastom Rezidiv (Operation gefolgt von Zweitlinien-Therapie, alleinige Zweitlinien-Therapie oder alleinige palliative Therapie) durch die lokalen Prüfer informiert. Patienten, welche der nicht-chirurgischen Gruppe zugeteilt werden, erhalten eine Zweitlinien-Therapie gemäss den lokalen Richtlinien. Patienten, welche der Interventionsgruppe zugeteilt werden, erhalten eine Resektion des Tumors gefolgt von adjuvanter Zweitlinien-Therapie. Die Endpunkte werden im 3-Monats-Intervall gemessen.</p> <p>Die Rekrutierungsrate und Gründe für Nicht-Einschluss werden monitoriert.</p>

<b>Studienintervention:</b>	Alle Patienten der Interventionsgruppe erhalten eine Kraniotomie und Tumorresektion. Die Modalitäten der adjuvanten Zweitlinien-Therapie werden individuell, gemäss den lokalen Richtlinien festgelegt und sind im Studienprotokoll nicht festgelegt.
<b>Kontrollintervention:</b>	Patienten der Kontrollgruppe erhalten Zweitlinien-Therapie gemäss den lokalen Richtlinien. Die Modalitäten der Zweitlinien-Therapie sind im Studienprotokoll nicht festgelegt.
<b>Beobachtungsarm</b>	Teilnahmeberechtigte Patienten, welche nicht bereits sind an der randomisierten Studie teilzunehmen werden angefragt in einem zusätzlichen Beobachtungsarm teilzunehmen. In diesem Arm werden Behandlungsdetails, Progressionsfreies Überleben Überleben, neurologische Endpunkte und Anzahl der zu Hause/auswärts verbrachten Tage erfasst, unabhängig von der Behandlungsart.
<b>Anzahl der Teilnehmer mit Begründung:</b>	120 Die Begründung für die Stichprobengrösse ist unter „statistischen Überlegungen“ aufgeführt
<b>Studiendauer:</b>	5.7 Jahre
<b>Studienplan:</b>	Februar 2015 Oktober 2020
<b>Lenkungsausschuss:</b>	<p>PD Dr. med. Philippe Schucht          Oberarzt          Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern</p> <p>Prof. Dr. med. Andreas Raabe          Chefarzt, Klinikdirektor          Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern</p> <p>Prof. Dr. med. Jürgen Beck          Chefarzt          Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern</p> <p>Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein          Chefarzt          Institut für medizinische Onkologie, Freiburgstrasse, 3010 Bern</p> <p>Prof. Dr. med. Luca Regli          Klinikdirektor          Universitätsklinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich,          Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich</p> <p>Prof. Dr. med. Michael Weller          Klinikdirektor          Universitätsklinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich,          Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich</p> <p>Prof. Dr. med. Roger Stupp          Chefarzt          Universitätsklinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich,          Rämistrasse 100, 8091 Zürich</p>
<b>Studienzentren:</b>	Multizentrisch, Start in 4 Zentren: Bern, Zürich, Lausanne, Genf

<p><b>Statistische Überlegungen:</b></p>	<p>Auf Grund der aktuellen Literatur, nehmen wir eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten nach Einschluss in die Studie für die Interventionsgruppe an und von 7 Monaten für die Kontrollgruppe (6,8). Die Abschätzung der Stichprobengrösse beruht auf einem Logrank-Überlegenheitstest basierend auf einer 2:1 Randomisierung.</p> <p>Parameter:  alpha =10% (einseitig)  beta =10%</p> <p>Die Power wurde erhöht um ein 10%-iges Crossover in der nicht-chirurgischen Gruppe zu berücksichtigen.</p> <p>Einschlussrate = 10 Patienten/Jahr während dem ersten Jahr und 30 Patienten/Jahr danach (Siehe untenstehend die Regel zur Aktivierung von weiteren Zentren).</p> <p>Kumulative Drop-out-Rate = 5%</p> <p>Geschätzte Stichprobengrösse: 120 Patienten (80 mit Kraniotomie und Tumorsektion, 40 in der Kontrollgruppe), rekrutiert innerhalb von 4.7 Jahren und nachverfolgt für 12 Monate um die 102 Todesfälle festzustellen und somit den geplanten Behandlungseffekt (HR=0.58) mit 90%-iger Power mit 10%-iger Signifikanz (einseitig) zu beobachten.</p> <p>Überwachung der Rekrutierungsrate:</p> <p>Die Studie hat zum Ziel, 120 Patienten mit erstmaligem Glioblastom Rezidiv einzuschliessen. Auf Grund der Operationszahlen der letzten Jahre wird von den Studienzentren erwartet, dass sie mindestens 10 Patienten in den ersten 12 Monaten in die Studie einschliessen. Der Lenkungsausschuss wird die Anzahl der Teilnehmer und die Rekrutierungsrate ein Jahr nachdem der erste Patient eingeschlossen wurde analysieren. Basierend auf diesen Daten wird der Lenkungsausschluss die Möglichkeit in Betracht ziehen die Studie zu beenden, wenn die Rekrutierungsrate &lt;20% für alle gescreenten und zulässigen Patienten ist, oder Massnahmen zu ergreifen um die Teilnehmerzahl durch Ausweitung der Rekrutierung auf mehr Zentren und Länder zu erhöhen.</p> <p>Die Ranodmisierung wird nach folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zentrum</li> <li>- MGMT Methylierungsstatus (unmethyliert, methyliert, intermediär/unbekannt)</li> </ul>
<p><b>GCP Statement:</b></p>	<p>Diese Studie wird unter Einhaltung des Protokolls, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP und aller nationaler gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen durchgeführt.</p>

### **Erklärung für den Einschluss schutzbedürftiger/verletzlicher Teilnehmer**

Diese Studie rekrutiert keine schutzbedürftigen/verletzlichen Studienteilnehmer (wie z.B. Minderjährige, nicht urteilsfähige Teilnehmer, unter Vormundschaft stehende Teilnehmer), noch findet die Rekrutierung in einer Notfallsituation statt.

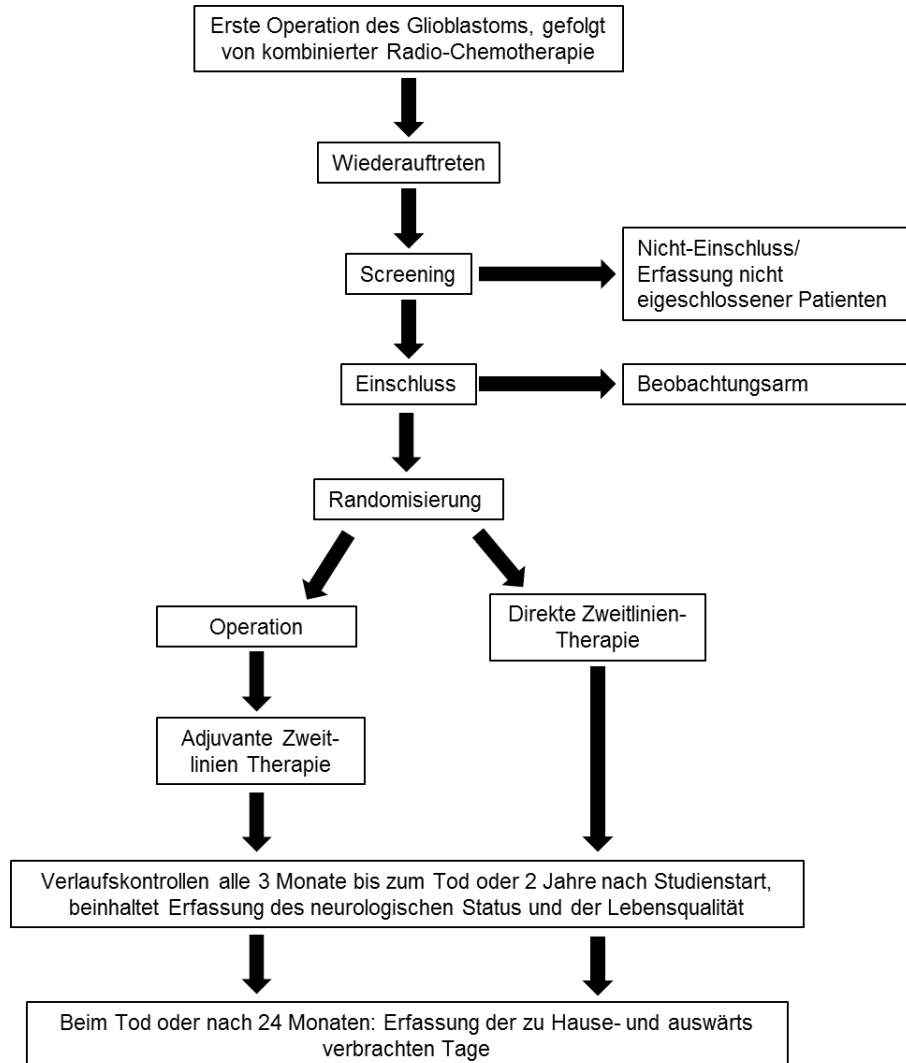
### **Rekrutierungsprozedur**

Alle Patienten ( $\geq 18$  Jahre) der teilnehmenden Studienzentren mit einem radiologischen Verdacht auf erstmaliges Glioblastom Rezidiv werden entsprechend den Einschluss-/Ausschlusskriterien gescreent. Die Studienteilnahme wird den teilnahmeberechtigten Patienten durch die lokalen Prüfer vorgeschlagen. Beim Aufklärungsgespräch informieren wir den Patienten über den Zweck, den Ablauf und die Dauer der Studie, sowie über mögliche Vor- und Nachteile und Risiken, welche mit der Studienteilnahme verbunden sind. Die Patienten werden über die Behandlungsmöglichkeiten beim Glioblastom Rezidiv informiert (Operation gefolgt von Zweitlinien-Therapie, alleinige Zweitlinien-Therapie oder palliative Therapie). Der Patient wird informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass er/sie sein/ihr Einverständnis jederzeit zurückziehen kann, ohne dass er/sie dadurch in seiner/ihrer weiteren medizinischen Behandlung benachteiligt wird. Der Patient wird ebenfalls darüber aufgeklärt, dass autorisierte Personen (neben den behandelnden Ärzten) zu seinen/ihren medizinischen Daten Zugang haben, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit. Dem Patienten wird eine Informationsbroschüre zur Studie abgegeben, welche alle notwendigen Information zur Studienteilnahme enthält und ihn/sie bei der Entscheidungsfindung unterstützt.

Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen möchten, werden nach ihren Beweggründen befragt (für die Rekrutierungsanalyse), müssen dazu aber keine Stellung nehmen.

## Studienprozedur/Flowchart

### Studienprozedur



Zeitplan:

Studienverlauf	Screening und Einschluss	Randomisierung	Operation	Post-operatives MRI	Post-operative Visite	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up	Follow-up
Visite	1	1	2	3	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Zeitpunkt der Visite	0	0	<14 Tage	<72h nach Operation	Bei Entlassung	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	15 Monate	18 Monate	21 Monate	24 Monate
Patienteninformation- und Einwilligung	x*												
Grund für Nicht-Einschluss	x*												
Demographische Daten	x*												
Krankengeschichte	x*					x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
Einschlusskriterien	x*												
Physische Untersuchungen													
- NIHSS <sup>1</sup>	x*				x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
- KPS <sup>2</sup>	x*				x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
- QLQ-C30/BN20 <sup>3</sup>	x*					x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
- MMSE <sup>4</sup>	x*					x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
Randomisierung		x											
MRI	x*			x*		x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*	x*
Kraniotomie und Resektion			x										
Unerwünschte Ereignisse			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

\* Datenerfassung für Patienten im Beobachtungsarm

<sup>1</sup> National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur Erfassung neurologischer Defizite

<sup>2</sup> Kranfosky performance score (KPS) zur Erfassung der Lebensqualität

<sup>3</sup> Quality of Life Questionnaires (QLQ) zur Erfassung der Lebensqualität

<sup>4</sup> Mini Mental Status Examination (MMSE) zur Erfassung der Lebensqualität/kognitiver Defizite



### **Studienspezifische Risiken und Unannehmlichkeiten:**

Patienten der chirurgischen Gruppe (Interventionsgruppe) werden einer erneuten Operation unterzogen. Die wichtigsten Risiken der Operation sind:

- Verletzungen des Gehirns mit entsprechender Behinderung, je nach Lokalisation der Verletzung
- Nachblutungen im Hirn, im Bereich der Hirnhäute oder unterhalb der Haut
- Wundheilungsstörungen
- Infektionen

Die Zweitlinien-Therapie muss wegen der Operation verschoben werden, und wird erst nach Rekonvaleszenz begonnen. Es ist davon auszugehen, dass die nicht entfernte (aber stets vorhandene) diffuse Infiltration weiterwächst.

Bei Patienten der nicht-chirurgischen Gruppe (Kontrollgruppe) wird auf eine Operation verzichtet. Der im MRI sichtbare Tumorzustand wird belassen, wodurch der etwaige onkologische Vorteil einer Resektion verloren geht. Stattdessen kann unmittelbar mit der Zweitlinien-Therapie begonnen werden.

Die Verlaufskontrollen mit MRI-Aufnahme des Kopfs, Erfassung der Krankengeschichte, des neurologischen Zustands und der Lebensqualität finden alle drei Monate im Rahmen der routinemässigen Verlaufskontrollen statt. Dementsprechend verursacht die Studienteilnahme keinen zusätzlichen zeitlichen Aufwand für die Patienten.

### **Schadensdeckung**

Diese Studie untersucht zwei Behandlungsstrategien, die nach international anerkannten Therapierichtlinien dem Standard entsprechen. Die Studie fällt somit in die Kategorie A für „übriige klinische Versuche“ (KlinV, Art. 61). Trotzdem entschädigt das InseIspital Patienten für Schäden, die sie im Rahmen der Studienteilnahme erleiden. Zu diesem Zweck, hat das InseIspital Bern eine spezielle Versicherung für klinische Studien bei der Zürich Versicherungs-Gesellschaft AG abgeschlossen (Police Nr. 15.369.591).

### **Aufbewahrung der Daten und Proben für zukünftige Forschungsziele**

Die für diese Studie erhobenen Daten werden für die Analyse der im Studienprotokoll festgelegten Endpunkte verwendet.

Bei der Operation wird bei den Glioblastom-Patienten Tumorgewebe entfernt und Blut entnommen. Das Tumorgewebe wird zur Diagnosesicherung verwendet. Im Rahmen dieser Studie wird das Tumorgewebe der ersten, bereits erfolgten Operation erneut untersucht, um die Diagnose zu bestätigen. Das Gleiche geschieht mit dem Tumorgewebe der zweiten Operation bei Patienten der chirurgischen Gruppe. Falls die Patienten mit der Weiterverwendung ihres biologischen Materials/medizinischen Daten nicht einverstanden sind, wird kein Blut während der Operation entnommen.

Das biologische Material wird anschliessend ins Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich (Prof. Elisabeth Jane Rushing, durch die Ethikkommission Zürich genehmigte Biodatenbank: KEK-StV-Nr. 22/14) gesandt. Dort wird ein Teil des Material zwecks Diagnosesicherung untersucht und ein anderer Teil weiterversandt ins Labor für Biologie und Genetik von Hirntumoren (Prof. Monika Hegi, Neurochirurgie, Lab BH19-110, Centre hospitalier universitaire vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne; durch die Ethikkommission Lausanne genehmigte Biodatenbank: F25/99 und durch die Expertenkommission für das Berufsgeheimnis in der medizinischen Forschung: Nr. 1.05.01.10-48). Am Ende der Studie werden wir dieses Tumorgewebe für molekularbiologische Untersuchungen

verwenden. Diese Untersuchungen sollen zum Verständnis der Tumorbilogie und eventuell zur besseren Diagnostik und Therapie künftiger Patienten mit der gleichen Krankheit beitragen.

Nach Abschluss der geplanten Analysen wird das biologische Material zurück an die Zentren gesendet, ausser der Patient/die Patientin hat sein/ihr Einverständnis gegeben, dass sein/ihr biologisches Material zusammen mit seinen/ihren medizinischen Daten für weiterer wissenschaftliche Zwecke verwendet werden darf. Die medizinischen Daten bleiben in diesem Fall bei den beteiligten Zentren.

## Ethische Überlegungen

Ziel der Rezidiv-Resektion ist die Verlängerung des Überlebens durch Verkleinerung des Tumorloads. Obschon Leitlinien Rezidiv-Resektionen als Therapieoption vorsehen ist die Evidenz für einen lebensverlängernden Effekt dürftig und kontrovers (9, 10). Die Evidenz beruht hauptsächlich auf retrospektiven, monozentrischen Studien (4,5,6,7) sowie einer einzigen Meta-Analyse (8). Durch die Rezidiv-Resektion werden die Patienten dem erneuten Risiko chirurgischer Komplikationen ausgesetzt, mit potentiell entsprechend nachteiligem Einfluss auf die Lebensqualität (11). Die für die Patienten entscheidende Frage ist somit ob, in welchem Ausmass und zu welchem Preis neurologischer Risiken eine Rezidiv-Resektion das Überleben verlängert. Diese prospektiv randomisierte kontrollierte komparative Phase II Studie wird zusätzliche Kenntnisse über den Effekt der Rezidiv-Chirurgie aufs Überleben bringen. Zusätzlich wird die Analyse des neurologischen Status, des funktionellen Status (KPS) und der Lebensqualität Aufschluss darüber bringen, inwiefern die Rezidiv-Resektion den Patienten beeinträchtigt, beziehungsweise in subjektiv gutem Zustand erhalten hat. Es ist zu erwarten, dass Dank einem verbessertem Wissen des Nutzen und der Risiken einer Rezidiv-Resektion Patienten im Rezidivfall adäquater beraten werden können.

Bei Patienten der chirurgischen Gruppe ist abgesehen vom Risiko operations-assoziiertes Komplikation auch die Verzögerung der Zweitlinien-Therapie infolge Rekonvaleszenz von der Operation zu berücksichtigen: Die Rezidiv-Resektion zielt nur auf den Kontrastmittel aufnehmenden Tumor. Die stets einhergehende diffuse Infiltration kann erst durch die Zweitlinien-Therapie bekämpft werden.

Bei Patienten der nicht-chirurgischen Gruppe wird auf eine Operation verzichtet, womit sie keinem chirurgischen Risiko ausgesetzt sind. Der im MRI sichtbare Tumorzustand wird somit belassen, und ein Weiterwachsen dieser Läsion wird in Kauf genommen. Stattdessen kann unmittelbar mit der Zweitlinien-Therapie begonnen werden.

Das Design einer komparativen Phase II Studie ergibt sich aus der bisherigen Datenlage. Retrospektive Analysen lassen einen Überlebensvorteil durch die Rezidiv-Resektion vermuten, wobei die Möglichkeit eines Selektions-Bias die Generalisierung dieser Resultate erschwert. Dieses Manko retrospektiver Analysen wird durch die Randomisierung beseitigt. Das 2:1 Verhältnis in der Gruppenzuteilung erhöht die Stichprobengrösse der chirurgischen Gruppe, womit sich die zur Verfügung stehende Power für die Subgruppenanalyse (stratifiziert nach Ausmass der Resektion) vergrössert.

---

## Die wichtigsten Referenzen

1. Tait, M.J., Petrik, V., Loosemore, A., Bell, B.A. & Papadopoulos, M.C. (2007) Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: analysis of 625 cases. *British journal of neurosurgery*, **21**, 496-500.
2. Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Gorlia, T.,

- Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R.O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G. & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*, **352**, 987-996.
3. Stummer, W., van den Bent, M.J. & Westphal, M. (2011) Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta neurochirurgica*, **153**, 1211-1218.
  4. Barker, F.G., 2nd, Chang, S.M., Gutin, P.H., Malec, M.K., McDermott, M.W., Prados, M.D. & Wilson, C.B. (1998) Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, **42**, 709-720; discussion 720-703.
  5. Bloch, O., Han, S.J., Cha, S., Sun, M.Z., Aghi, M.K., McDermott, M.W., Berger, M.S. & Parsa, A.T. (2012) Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *Journal of neurosurgery*, **117**, 1032-1038.
  6. Chaichana, K.L., Zadnik, P., Weingart, J.D., Olivi, A., Gallia, G.L., Blakeley, J., Lim, M., Brem, H. & Quinones-Hinojosa, A. (2013) Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *Journal of neurosurgery*, **118**, 812-820.
  7. Quick, J., Gessler, F., Dutzmann, S., Hattingen, E., Harter, P.N., Weise, L.M., Franz, K., Seifert, V. & Senft, C. (2014) Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. [Epub ahead of print]
  8. Gorlia, T., Stupp, R., Brandes, A.A., Rampling, R.R., Fumoleau, P., Ditttrich, C., Campone, M.M., Twelves, C.C., Raymond, E., Hegi, M.E., Lacombe, D. & van den Bent, M.J. (2012) New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *European journal of cancer*, **48**, 1176-1184.
  9. Wen, P.Y. & Kesari, S. (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*, **359**, 492-507.
  10. Weller, M., van den Bent, M., Hopkins, K., Tonn, J.C., Stupp, R., Falini, A., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Frappaz, D., Henriksson, R., Balana, C., Chinot, O., Ram, Z., Reifenberger, G., Soffiatti, R. & Wick, W. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):e395-e403. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
  11. Hoover, J.M., Nwojo, M., Puffer, R., Mandrekar, J., Meyer, F.B. & Parney, I.F. (2013) Surgical outcomes in recurrent glioma: clinical article. *J Neurosurg*, **118**, 1224-1231.