

# **Prognostische Wertigkeit des Verhältnisses der Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl für das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Stefanos Apallas**

aus Trikala/Griechenland

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter
2. Gutachter: Prof. Dr. med Bernd Zur

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.08.2023

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Das Glioblastom, Definition und Epidemiologie	5
1.2	Klinische Symptomatik und Diagnostik	6
1.3	Therapie und Outcome	7
1.4	Prädiktoren für das Gesamtüberleben	8
1.5	Der Einfluss laborchemischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten	9
1.6	Zielsetzung der Arbeit	9
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1	Patienten und Variablen	11
2.2	Histopathologische Aufarbeitung	12
2.3	Datenmanagement und statistische Auswertung	12
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>14</b>
3.1	Patientencharakteristik	14
3.2	Präoperative laborchemische Parameter	14
3.3	Das Verhältnis der Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl	16
3.4	Multivariate Überlebensanalyse	17
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>18</b>
4.1	Wissenschaftliche Diskussion	18
4.2	Limitationen	20
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>23</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>24</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
CRP	C-reaktives Protein
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KPS	Karnofsky-Index
LDH	Lactatdehydrogenase
MGMT	O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomografie
OS	Gesamtüberleben
mOS	medianes Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PMV	Prolongierte mechanische Ventilation
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite
RPR	Verhältnis der Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl
WBC	Leukozytenzahl
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Das Glioblastom, Definition und Epidemiologie

Das Glioblastom ist der häufigste und aggressivste primäre Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Laut Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehört das Glioblastom in die Gruppe der Gliome, die zusammen den Großteil der primären Tumoren des Gehirns ausmachen. Am häufigsten sind die Astrozytome, unter denen sich mit einer Häufigkeit von 60-70 % auch das Glioblastom befindet (Tab. 1). Aufgrund seines schnellen Wachstums und einer schlechten Prognose ist das Glioblastom als WHO-Grad IV-Tumor eingestuft.

**Tab. 1:** Die Klassifikation von Tumoren des ZNS nach WHO-Grad.

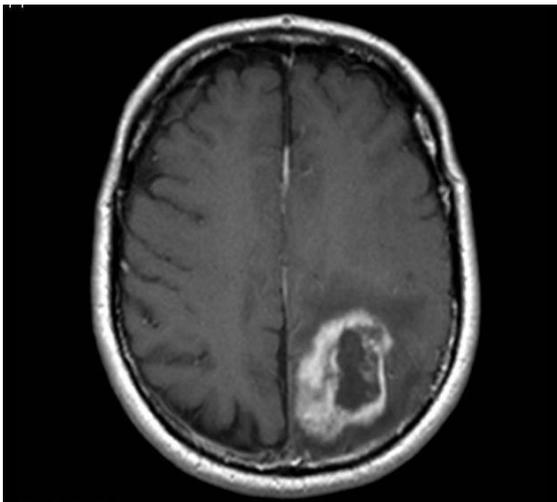
WHO-Grad	Bezeichnung
I	Pilozytisches Astrozytom
II	Diffuses Astrozytom
III	Anaplastisches Astrozytom
IV	Glioblastom

Der WHO Grad I entspricht einem langsam wachsenden, gutartigen Tumor, beim WHO Grad IV handelt es sich dagegen in der Regel um einen schnell wachsenden, besonders bösartigen Tumor.

Zumeist befinden sich die Gliome in den Großhirnhemisphären, genauer noch im Frontal- und Temporallappen (Larjavaara et al., 2007). Zerebelläre und intraventrikuläre Gliome sind hingegen sehr selten. Die durchschnittliche altersadjustierte Inzidenz ist variabel und beträgt von 0,59 pro 100.000 Personen bis 3,69 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Tamimi et al., 2017). Das Glioblastom tritt vor allem bei Erwachsenen auf, wobei das mittlere Alter bei Diagnose 64 Jahre beträgt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, erreicht ihren Höhepunkt bei 75–84 Jahren und sinkt nach 85 Jahren wieder ab (Ostrom et al., 2013).

## 1.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik ist weniger spezifisch für das Glioblastom an sich, sondern hängt vielmehr von der Lokalisation des Tumors ab. Initial stellen sich die Patienten meist mit allgemeinen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und/oder mit fokalen Defiziten (Hemiparese, Aphasie, Sehstörungen) vor. Zerebrale Krampfanfälle sind mit einer Häufigkeit von 40-60% ein weiteres mögliches Frühsymptom (Vecht et Al., 2014). Die Symptomatik entwickelt sich - aufgrund der hohen Wachstumsrate des Tumors - meist rasch innerhalb weniger Wochen bis Monate und ist schnell progredient. Der Goldstandard in der Diagnostik ist die Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes mit Kontrastmittel. Dieses hochauflösende Verfahren ist von zentraler Bedeutung für eine Abgrenzung des Glioblastoms zu möglichen Differentialdiagnosen wie intrakraniellen Metastasen und Abszessen. Die MRT-Bildgebung liefert ebenfalls wichtige Informationen über die Tumorlokalisierung und die Tumorausdehnung und dient auch der Planung eines operativen Eingriffs. Die bildmorphologischen Merkmale sind inhomogene Kontrastmittel-aufnehmende Ränder sowie ein zentral nekrotischer Kern, der auch eine hämorrhagische Komponente beinhalten kann. Des Weiteren sind die Glioblastomen von Ödem vom vasogenen Typ umgeben (Abb.1).



**Abb. 1:** Kraniale MRT einer 60-jähriger Patientin mit Glioblastom links parietal. Axiale Aufnahme einer T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittel-Gabe

Die Computertomografie (CT) des Schädels hat in der Diagnostik des Glioblastoms eher einen untergeordneten Stellenwert.

### 1.3 Therapie und Outcome

Die Behandlung des Glioblastoms ist sehr komplex und erfordert stets einen multidisziplinären Ansatz. Die derzeitige Standardtherapie besteht aus möglichst vollständiger operativer Entfernung, gefolgt von einer adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid (Stupp-Protokoll siehe Stupp et al., 2005). Die Operation ermöglicht zum einen die histologische Sicherung der klinischen Diagnose und hat darüber hinaus eine dekompressive und zytoreduktive Wirkung mit dem Vorteil eines verlängerten Überlebens (OS) bei möglichst vollständiger Tumorsektion (Jeremic et al., 2003, Stummer et al., 2006, Yang et al. 2013). Eine Operation kann jedoch nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden. Mögliche Kontraindikationen sind ein niedriger Aktivitätsstatus gemessen anhand des Karnofsky-Index (KPS), fortgeschrittenes Alter und die Lokalisation des Tumors in einem eloquenten Hirnareal. In diesen Fällen kommt zur Diagnosesicherung eine stereotaktische oder offene Biopsie infrage. Die Einführung von Temozolomid (Tramacere et al., 2008) und die Entwicklung maximaler Therapieschemata bei gleichzeitiger Chemotherapie und Bestrahlung führten zwar zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens (Stupp et al., 2005), jedoch ist die Prognose weiterhin sehr schlecht. Ein kürzlich publiziertes systematisches Review ergab ein mittleres Gesamtüberleben von 15,6 Monaten seit Einführung des Stupp-Protokolls (Marenco-Hillebrand et al., 2020). Gerade aufgrund der weiterhin schlechten Prognose ist eine frühzeitige und zuverlässige Prognose des Überlebens eines Patienten, vorzugsweise vor einer Operation, von höchster Relevanz. Dabei geht es nicht darum, dem Patienten potenzielle Behandlungsoptionen vorzuenthalten, sondern die therapeutischen Strategien auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten bzw. auf ihren voraussichtlichen Nutzen abzustimmen.

#### 1.4 Prädiktoren für das Gesamtüberleben

Es ist bereits bekannt, dass fortgeschrittenes Alter und ein erniedrigter Karnofsky-Index Prädiktoren für ein erniedrigtes OS sind (Lacroix et al., 2001, Lutterbach et al., 2003, Chaichana et al., 2011).

**Tab. 2:** Der Karnofsky-Index

<b>KPS</b>	<b>Klinische Beschreibung</b>
<b>100%</b>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
<b>90%</b>	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
<b>80%</b>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
<b>70%</b>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
<b>60%</b>	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
<b>50%</b>	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
<b>40%</b>	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
<b>30%</b>	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
<b>20 %</b>	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
<b>10%</b>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
<b>0%</b>	Tod.

Der Karnofsky-Index ist ein standardisierter, international anerkannter Score, mit der der Grad der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität ausgedrückt wird.

Darüber hinaus konnte in aktuellen Studien gezeigt werden, dass eine verlängerte postoperative invasive Beatmung (PMV) ein unabhängiger Prädiktor für ein erniedrigtes OS ist (Schuss et al., 2020). Es wurden mehrere biologische Marker als Prädiktoren für das OS bei Glioblastom-Patienten entdeckt. Beispielsweise ist die Verwendung von O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Hypermethylierung (Hegi et al., 2005) und Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1/2-Mutation (Zou et al., 2013) gut etabliert und auch für die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Weitere Faktoren,

bei denen ein Einfluss auf das OS diskutiert wird, sind die Tumorlokalisation, die Größe des Tumors, der Grad der Nekrose, das Maß an Kontrastmittelanreicherung in der präoperativen MRT-Studie, die initiale Verschiebung der Mittellinie und das postoperativ verminderte funktionelle Ergebnis.

### 1.5 Der Einfluss laborchemischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten

Auf der stetigen Suche nach klinischen Risikofaktoren, die zu einem verringerten OS bei Glioblastompatienten führen, scheinen präoperative laborchemische Parameter ein vielversprechender Ansatz zu sein. Diverse Laborparameter wurden auch bei anderen Krebsarten zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und/oder des Überlebens in der klinischen Praxis verwendet (Lee et al., 1998, Caro et al., 2001, Koma et al., 2013, Montagnana et al., 2016). Pierscianek et al. identifizierten bereits mehrere Laborparameter, die das Überleben von Patienten mit Glioblastom vorhersagen könnten (Pierscianek et al., 2020). Hier wurden unter den vielversprechendsten Markern vor allem Entzündungsparameter gefunden, die mit dem Überleben von Glioblastom-Patienten assoziiert sind. Bislang wurde die prognostische Bedeutung der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) für verschiedene Erkrankungen festgestellt, zuletzt auch für verschiedene Krebserkrankungen (Li et al., 2018, Zhao et al., 2016, Yazici et al., 2017). Es gibt zunehmend Berichte, die die entzündliche und auch prognostische Bedeutung des Verhältnisses von RDW zu Thrombozytenzahl (RPR) betonen (Chen et al., 2013, Taefi et al., 2015, Takeuchi et al., 2019, Bilgin et al., 2019, Li et al., 2019, Ge et al., 2020), so zum Beispiel bei Sepsis (Ge et al., 2020) sowie verschiedenen Krebsarten (Takeuchi et al., 2019, Bilgin et al., 2019, Li et al., 2019).

### 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die wissenschaftliche Aufarbeitung der prognostischen Wertigkeit präoperativer laborchemischer Parameter für das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten. Im Rahmen der Bemühungen, klinische Parameter zur Früherkennung von Risikopatienten zu identifizieren, stellen Laborparameter ein klar objektivierbares Ziel dar. Sowohl die RDW als auch die Thrombozytenzahl gehören zu den routinemäßigen präoperativen Laborparametern. Die daraus berechnete Ratio, die

sog. RPR, wurde unseres Wissens noch nicht in im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten untersucht. Daher haben wir Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, die in unserem neuroonkologischen Zentrum operiert wurden, hinsichtlich der prognostischen Bedeutung präoperativer Routinelaborwerte mit besonderem Fokus auf die RPR analysiert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Variablen

Das Patientenkollektiv umfasst sämtliche Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastom, die in den Jahren 2014 bis 2019 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn operativ behandelt wurden. Da bekannterweise das Resektionsausmaß ein Prädiktor für das OS ist (Jeremic et al., 2003, Stummer et al., 2006, Yang et al. 2013), wurden - um die Patientenkohorte homogener zu gestalten - nur Patienten eingeschlossen, die einer vollständigen oder subtotalen Tumorresektion unterzogen wurden. Die Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie erfolgte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine unvollständige Dokumentation relevanter Patientendaten war ein weiteres Ausschlusskriterium.

Die postoperative onkologische Weiterbehandlung erfolgte in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn. Im Rahmen der Behandlung erfolgten planmäßige klinische und radiologische Verlaufskontrollen. Sowohl der klinische Untersuchungsbefund als auch der radiologische Befund wurden bei jeder Verlaufskontrolle dokumentiert und in dem hiesigen interdisziplinären Tumorboard besprochen.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Alter, das Geschlecht, die Histologie, spezifische molekularpathologische und immunhistochemische Merkmale, präoperative laborchemische Parameter, radiologische Befunde, klinische Symptomatik, perioperative Komplikationen und das OS erfasst. Die klinische Datenerhebung bezieht sich dabei auf die mit der Unternehmenssoftware ORBIS (Agfa HealthCare) erstellten Patientenakten und den radiologischen Befunden im Bildarchivierungssystem PACS (RVC Medical IT GmbH). Der neurologische Status wurde vor und nach der Operation, sowie bei den Verlaufskontrollen mittels KPS evaluiert. Dabei wurde ein KPS von  $\geq 70$  als guter Outcome bezeichnet.

Aus dem routinemäßig präoperativ abgenommenen Labor wurden Laborparameter wie Hämoglobin (Hb), Leukozytenzahl (WBC) ( $\leq 12$  G/l versus  $> 12$  G/l), Thrombozytenzahl, RDW ( $\leq 14\%$  versus  $> 14\%$ ), C-reaktives Protein (CRP) (CRP  $< 3$  g/dl versus  $\geq 3$  g/dl) in die Studie aufgenommen und anhand der laborspezifisch definierten Normbereiche und/oder anhand von früheren Erfahrungen dichotomisiert (Liang et al., 2017, Kaisman-Elabz et al., 2020, Auezova et al., 2016, Schuss et al. 2020). Die Anämie wurde gemäß

der WHO-Klassifikation geschlechtsspezifisch definiert (Hb < 12 g/dl für Frauen und Hb < 13 g/dl für Männer). Das OS wurde definiert als Tag der Operation bis zum Tod oder zu der letzten dokumentierten Verlaufskontrolle.

Etablierte prognostische Faktoren, wie zum Beispiel die PM und/oder zusätzliche molekularpathologische Merkmale (zum Beispiel MGMT-Status) wurden in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt, da der Fokus auf präoperativ verfügbare Informationen gelegt werden sollte.

Die Patientendaten wurden vollständig anonymisiert in einer computergestützten Datenbank ausgewertet (SPSS, Version 25, IBM corp.). Die Zustimmung der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn liegt vor.

## 2.2 Histopathologische Aufarbeitung

Zur histologischen Sicherung des Tumors wurden über das Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Bonn die Tumorproben gemäß der diagnostischen Konsenskriterien der WHO aus dem Jahr 2016 untersucht (Louis et al., 2016). Der MGMT-Status wurde durch methylierungsspezifische Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestimmt (Hegi et al., 2005).

## 2.3 Statistische Auswertung

Der exakte Fisher-Test wurde verwendet, um ungepaarte kategoriale und binäre Variablen in Kontingenztabellen zu analysieren. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test analysiert. Um die Aussagekraft des RPR's bei der prognostischen Vorhersage zu beurteilen, wurde eine Empfänger-Betriebskennlinie (ROC) innerhalb der untersuchten Patientenpopulation erstellt und die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Ein ähnlicher Ansatz wurde für den optimalen Grenzwert für die Thrombozytenzahl gewählt, da die verfügbare Literatur diesbezüglich spärliche Informationen liefert. Der optimale Grenzwert für die entsprechenden Werte wurde aus der Kurve über die gegebene Sensitivität und Spezifität bestimmt. Das OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung des Gehan-Breslow-Wilcoxon-Tests analysiert. Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Um die unabhängigen präoperativen Prädiktoren für das OS bei Patienten nach radikaler

Operation bei primär diagnostizierten Glioblastom zu identifizieren, wurde ein multivariates logistisches Cox-Regressionsmodell erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 257 Patienten in der Studie eingeschlossen. Bei sämtlichen Patienten erfolgte im Zeitraum vom 2014 bis 2019 eine chirurgische Behandlung bei neu diagnostiziertem Glioblastom. Bei 176 Patienten (69%) konnte eine vollständige Resektion erreicht werden und bei 81 Patienten (31%) erfolgte eine subtotale Resektion. Als Subtotale Resektion wurde die Entfernung von 25–90 % des Tumorzvolumens definiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64 Jahre. Es zeigte sich ein präoperativer medianer KPS von 90 (IQR 80-90). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) der gesamten Patientenkohorte mit chirurgisch behandeltem Glioblastom betrug 16 Monate (95% CI 14,2-17,8).

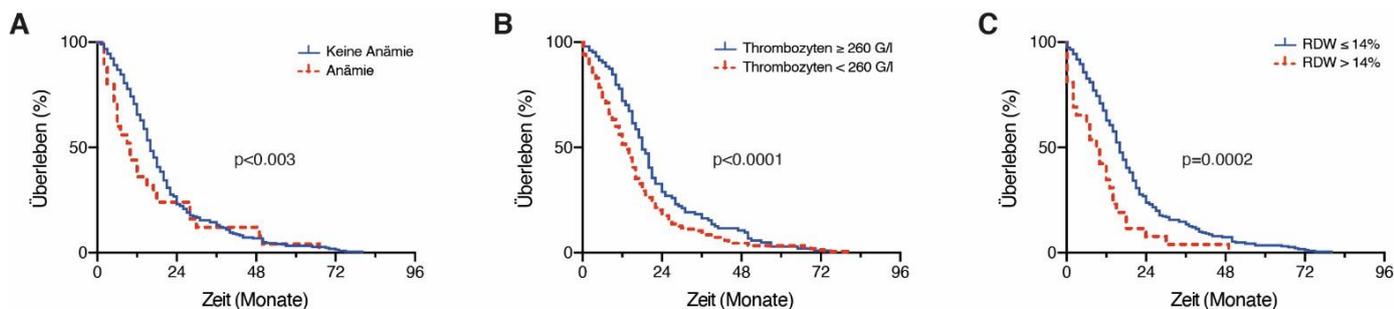
#### 3.2 Präoperative laborchemische Parameter

Patienten mit Glioblastom, bei denen eine Operation erforderlich war, hatten einen präoperativen medianen Hb-Wert von 14,7 g/dl (IQR 13,6-15,6). Eine präoperative Anämie war bei insgesamt 27 Patienten (11%) nach den geschlechtsspezifischen Anpassungen nachweisbar. Patienten mit präoperativer Anämie erreichten ein signifikant niedrigeres mOS (9 Monate, 95% CI 3,9-14,1) im Vergleich zu Patienten ohne präoperative Anämie (16 Monate, 95% CI 14,2-17,8;  $p = 0,003$ , Fig. 1A).

Die präoperative mediane Thrombozytenzahl betrug 247 G/l (IQR 214-294). Mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 52 % zeigte die ROC-Kurve einen optimalen Grenzwert für die Thrombozytenzahl in der vorliegenden Studienkohorte von 260 G/l (AUC 0,60;  $p = 0,006$ , 95% CI 0,5-0,7). Von den 257 Patienten der Studienkohorte, wiesen 153 Patienten (60%) präoperativ eine Thrombozytenzahl  $\leq 260$  G/l auf und 104 Patienten (40%) eine Thrombozytenzahl von  $> 260$  G/l. Patienten mit einer präoperativen Thrombozytenzahl  $> 260$  G/l erreichten ein signifikant längeres mOS (20 Monate, 95% CI 17,8-22,2) im Vergleich zu Patienten mit einer präoperativen Thrombozytenzahl  $\leq 260$  G/l (13 Monate, 95% CI 10,8-15,2;  $p < 0,0001$ , Fig. 1B).

Der mediane präoperative RDW-Wert betrug 12,9% (IQR 12,3-13,3). Insgesamt hatten 231 Patienten (90%) eine präoperative RDW  $\leq 14\%$ , während 26 Patienten (10%) eine präoperative RDW  $> 14\%$  hatten. Patienten mit einem präoperativen RDW  $\leq 14\%$

erreichten einen signifikant höheren mOS (17 Monate, 95% CI 15,2-18,7) im Vergleich zum mOS von Patienten mit einem präoperativen RDW > 14% (9 Monate, 95% CI 5,0-12,9;  $p = 0,0002$ ), Fig. 1C.



**Abb. 2:** Korrelation des präoperativen Hb-Wertes (A), der präoperativen Thrombozytenzahl (B), und der präoperativen RDW (C) mit dem OS

Die mediane präoperative Leukozytenzahl betrug 10,5 G/l (IQR 7,3-15,2). Insgesamt zeigten 154 Patienten (60%) präoperativ eine WBC  $\leq 12$  G/l, während 103 Patienten (40%) eine WBC-Zahl  $> 12$  G/l aufwiesen. Ein signifikanter Einfluss der präoperativen Leukozytenzahl auf das OS konnte nicht nachgewiesen werden. Die Patienten mit einer präoperativen WBC-Zahl  $\leq 12$  G/l erreichten einen mOS von 16 Monaten (95% CI 14,1-17,9) im Vergleich zu einem mOS von 15 Monaten (95% CI 10,9-19,1) bei Patienten mit einer präoperativen WBC-Zahl  $> 12$  G/l ( $p = 0,7$ ).

Der mediane CRP-Wert vor geplanter Operation betrug 0,9 mg/L (IQR 0,4-2,7). Insgesamt zeigten 199 Patienten (77%) einen präoperativen CRP-Wert von  $< 3$  mg/L, während 58 Patienten (23%) einen CRP-Wert von  $\geq 3$  mg/L aufwiesen. Auch für den CRP-Wert konnte kein signifikanter Einfluss auf das OS der Glioblastom-Patienten gezeigt werden. Patienten mit einem präoperativen CRP  $< 3$  mg/L erreichten ein mOS von 16 Monaten (95% CI 14,1-17,9) im Vergleich zu einem mOS von 12 Monaten (95% CI 9,2-14,8) bei Patienten mit einem präoperativen CRP  $\geq 3$  mg/L ( $p = 0,1$ ).

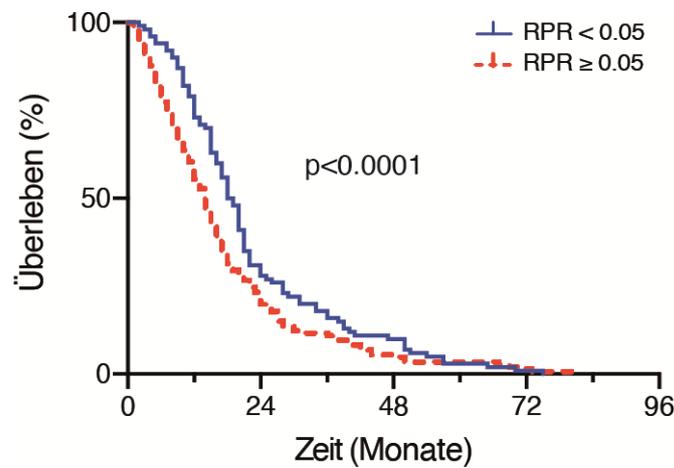
### 3.3 Das Verhältnis der Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl

Die mediane präoperative RPR, berechnet als das Verhältnis von RDW zu Thrombozytenzahl, betrug 0,053 (IQR 0,04-0,06). Mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 52%, zeigte die ROC-Kurve einen optimalen Grenzwert für die RPR von 0,05 (AUC 0,62;  $p = 0,002$ , 95% CI 0,54-0,69). Diesbezüglich präsentierten sich präoperativ 101 Patienten (39%) mit einer präoperativen RPR von  $< 0,05$  und 156 Patienten (61%) mit einer RPR von  $\geq 0,05$ . Bei der Patientengruppe mit einer präoperativen RPR von  $< 0,05$  zeigte sich ein mOS von 20 Monaten (95% CI 17,9-22,1). Dies ist signifikant höher im Vergleich zu dem mOS von 13 Monaten (95% CI 10,9-15,1) bei Patienten mit präoperativem RPR  $\geq 0,05$  ( $p < 0,0001$ ; Fig. 2). Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung etablierter Prädiktoren für das OS mit Glioblastom-Patienten in den jeweiligen Gruppen, nachdem die Patientenkohorte basierend auf dem ermittelten RPR-Grenzwert aufgeteilt wurde.

**Tab. 3:** Verteilung etablierter Prädiktoren für das OS nach Aufteilung der Patientencohorte nach RPR

	<b>RPR &lt; 0.05 (n=101)</b>	<b>RPR <math>\geq</math> 0.05 (n=156)</b>	
Medianer Alter (IQR)	58 (51-68)	66 (57-73)	$p < 0.0001$
präoperative KPS $\geq$ 70	95 (94%)	149 (96%)	$p = 0.8$
Vollständige Resektion	75 (74%)	101 (65%)	$p = 0.1$
MGMT-Status-nicht methyliert	52 (52%) *	90 (59%) **	$p = 0.3$
postoperative PMV (>24h)	4 (4%)	14 (9%)	$p = 0.1$

\* Informationen fehlen bei 1 Patienten (1%). \*\* Informationen fehlen bei 4 Patienten (3%)



**Abb.3:** Korrelation der präoperativen RPR mit dem OS

### 3.4 Multivariate Überlebensanalyse

Um präoperativen erfassbare unabhängigen Prädiktoren für das OS bei Patienten mit Glioblastom zu identifizieren, wurde eine multivariate Überlebensanalyse durchgeführt. Dabei konnten die bekannte Variable "Alter  $\geq$  65 Jahre" ( $p < 0,0001$ , HR 2,2, 95% CI 1,6-2,9) zusammen mit dem Verhältnis aus RDW zur Thrombozytenzahl "RPR  $>$  0,05" ( $p = 0,037$ , HR 1,4, 95% CI 1.1-1.8) als signifikante und unabhängige präoperative Prädiktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Wissenschaftliche Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die prognostische Wertigkeit des Verhältnisses der Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl für das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass eine RPR  $> 0,05$  mit einem signifikant schlechteren OS verbunden ist.

Das Glioblastom ist aufgrund seines sehr aggressiven Wachstumsverhaltens – trotz aller Bemühungen – immer noch mit einer schlechten Prognose und einer großen Belastung für den Patienten selbst und die Angehörigen verbunden (Brodelt et al., 2015, Davis et al., 2016). Daher ist es von zentraler Bedeutung bei Diagnosestellung mögliche Therapieoptionen und deren voraussichtlichen Nutzen und deren Risiken präzise abzuwägen. Daher erscheint die Suche nach prognostischen Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben der Glioblastom-Patienten haben, umso wichtiger und ist daher seit Jahren Gegenstand der Forschung.

Einige Faktoren wie das Alter, der KPS, das Ausmaß der Resektion, der MGMT-Status und PMV sind bereits etablierte Prädiktoren in der Glioblastom-Forschung (Lacroix et al., 2001, Jeremic et al., 2003, Stupp et al., 2005, Schuss et al., 2020). Viele dieser Faktoren beziehen sich allerdings auf Informationen, die erst postoperativ oder nach einer Tumorbiopsie gewonnen werden. Deshalb konzentrieren sich aktuelle Studien auch vermehrt auf Faktoren, die schon vor einer Operation bestimmt werden können (Rockmann et al., 2007, Auezova et al., 2016, Kaisman-Elbaz et al., 2019). Hierunter scheinen vor allem auch Entzündungsparameter eine Rolle zu spielen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auch auf Entzündungsparameter gelegt, da bereits viele Studien einen Zusammenhang von chronisch-inflammatorischen Prozessen mit der Entstehung oder dem Voranschreiten von Tumorerkrankungen beschrieben haben (Hao et al., 2019, Wang et al., 2019, Schneider et al., 2021). Diese Prozesse scheinen vor allem in der nahen Umgebung um den Tumor eine ausschlaggebende Rolle in der Stimulation von Tumorwachstumsprozessen, in der Angiogenese und der Infiltration von Tumorzellen zu spielen (Grivennikov et al., 2010).

Da das Glioblastom nicht dazu neigt, Metastasen außerhalb des zentralen Nervensystems zu bilden, ist die Annahme einer Korrelation und Interaktion zwischen der systemischen und der lokalen Entzündung beim Glioblastom zunächst nicht ganz nachvollziehbar. Dennoch haben diese Bemühungen und auch Erfahrungen mit anderen Tumorerkrankungen zur Identifikation einiger hämatologischer Prognoseparameter geführt. Durch die im Rahmen einer kostengünstigen und routinemäßig erhobenen präoperativen Blutuntersuchung erhobenen Parameter können Risikopatienten besser identifiziert werden und der Fokus auf die damit einhergehenden speziellen Anforderungen in der Therapie gelegt werden.

Die RDW ist bereits bei anderen Erkrankungen ein etablierter Biomarker, um die Mortalität vorauszusagen (Salvagno et al., 2015). Allerdings sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen nicht gut verstanden.

Dennoch bleibt die prädiktive Fähigkeit der RDW, zum Beispiel bei kardialen Erkrankungen unbestritten (Horne et al., 2012). Die RDW hat sich auch als Prognostiker bei einer Vielzahl von Krebsarten erwiesen (Koma et al., 2013, Zhao et al., 2016, Yazici et al., 2017, Zhang et al., 2018, Pedrazzani et al., 2020). Während die RDW bereits prognostischen Wert bei der Vorhersage des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Glioblastom erlangt hat (Auezova et al., 2016, Kaisman-Elbaz et al., 2019), erfährt das daraus gebildete Verhältnis zusammen mit der Thrombozytenzahl, die RPR nun ebenfalls zunehmendes Interesse, bisher aber nur bei anderen Erkrankungen (Chen et al., 2013, Taefi et al., 2015, Takeuchi et al., 2019, Bilgin et al., 2019, Li et al., 2019, Ge et al., 2020). Die Thrombozytenzahl für sich genommen ist nur von unbeständigem prädiktivem Wert. Dies liegt daran, dass die Normalverteilung der Thrombozytenzahl einen Bereich und keinen Cut-off-Wert ist, sodass die individuell angepassten Cut-off-Werte in den einzelnen Studien nicht vergleichbar sind. Beim Glioblastom wurde bisher ein Anstieg der Thrombozytenzahl als ungünstiges prognostisches Merkmal angenommen (Rockmann et al., 2007). Dies kann in Einklang gebracht werden mit der Beobachtung bei den meisten soliden Tumoren, dass die erhöhte Thrombozytenzahl eine entscheidende Rolle bei der Progression und Metastasierung spielt (Ji et al., 2015, Liu et al., 2020, Lucotti et al., 2020). Als zugrundeliegende Mechanismen werden sowohl der Schutz zirkulierender Tumorzellen vor Angriffen des Immunsystems als auch die Unterstützung der Proliferation von Tumorzellen vermutet (Buergy et al., 2012). Allerdings unterscheidet sich das

Glioblastom von anderen soliden Tumoren durch die geringe bis nahezu fehlende Häufigkeit systemisch zirkulierender Tumorzellen, was diese Argumentation bezüglich der Thrombozytenzahl eher schwierig zu begründen macht. In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit einer erhöhten präoperativen Thrombozytenzahl ein besseres OS auf als Patienten mit einer erniedrigten Zahl. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie einen Überlebensvorteil für die Gruppe mit einem niedrigen Verhältnis von RDW zu Thrombozyten, der RPR, die absolute Zahlen verwendet und somit aus jeder Routine-Blutuntersuchung abgeleitet werden kann. Die RPR wurde erstmals zur Vorhersage der hepatischen Fibrose bei Hepatitis eingeführt (Chen et al., 2013). Obwohl der pathophysiologische Hintergrund des Entzündungsmarkers RPR unklar bleibt, dient seine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines erhöhten RDW und einer erniedrigten Thrombozytenzahl. Der Vorteil in Bezug auf die Thrombozytenzahl ist sicherlich die Verwendung der Zahl ohne vorherige Cut-Off-Begrenzung. In der vorliegenden Patientenkohorte scheinen jedoch unspezifische Entzündungsmarker wie CRP und die WBC nicht zur präoperativen prognostischen Beurteilung geeignet zu sein. Dies mag zum einen an der Unspezifität dieser Marker liegen, zum anderen an den möglichen Anpassungen vor einer (semi-)elektiven Operation: Neben der präoperativen Abklärung einer möglichen Infektion ist hier auch die Gabe von Glukokortikoiden bei Glioblastom-Patienten zu nennen.

Obwohl der genaue Mechanismus noch unklar ist, weist die vorliegende Studie erstmals auf einen möglichen prognostischen Wert des Entzündungsmarkers RPR bei Glioblastom-Patienten hin.

#### 4.2 Limitationen

Die Studie ist durch ihre retrospektive Natur limitiert. Weitere Limitationen sind, wie oben erwähnt, die Verwendung von individuellen Cut-off-Werten und das Risiko einer Deviation von der dokumentierten präoperativen Laborwerten im Fall einer Thrombozytentransfusion im Rahmen einer semielektiven Glioblastom-Operation. Des Weiteren wurden in unserer Studie ausschließlich präoperative Laborparameter analysiert.

## 5. Zusammenfassung

Glioblastome haben trotz adäquater Therapie, bestehend aus maximal möglicher Resektion mit kombinierter Radiochemotherapie sowie adjuvanter Temozolomid-Therapie, sowie intensiver klinischer Forschung nach wie vor eine schlechte Prognose. Eine frühzeitige und zuverlässige Prognose des Überlebens, vorzugsweise vor einer Operation, ist von größter Relevanz. Parameter, die bei der routinemäßigen präoperativen laborchemischen Untersuchung erhoben werden, können zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt Einblicke in den individuellen Bedarf und den voraussichtlichen Behandlungsnutzen ermöglichen. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die prognostische Bedeutung präoperativer Routinelaborwerte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom zu analysieren.

Im Neuroonkologischen Zentrum des Universitätsklinikums Bonn wurden zwischen 2014 und 2019 257 Patienten einer operativen Therapie eines neu diagnostizierten Glioblastoms unterzogen. Präoperative Routine-Laborwerte einschließlich der RDW und der Thrombozytenzahl wurden überprüft. Nach Berechnung der RPR wurde eine statistische Korrelation dieser Ratio mit dem OS durchgeführt. Patienten mit einem präoperativen RPR  $< 0,05$  wiesen ein mOS von 20 Monaten auf, welches damit signifikant höher war als das mOS von 13 Monaten bei Patienten mit einem präoperativen RPR  $\geq 0,05$  ( $p < 0,0001$ ).

Bei dieser Studie wurde zum ersten Mal das Verhältnis von Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl bei Patienten mit Glioblastom analysiert. Es zeigte sich, dass ein präoperativ erhöhtes Verhältnis von Erythrozytenverteilungsbreite zur Thrombozytenzahl vor einer Glioblastom-Operation, ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben ist.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Kraniale MRT einer 60-jähriger Patientin mit Glioblastom.....	6
<b>Abb. 2:</b> Korrelation des präoperativen Hb-Wertes, der präoperativen Thrombozytenzahl und der präoperativen RDW mit dem OS .....	15
<b>Abb. 3:</b> Korrelation der präoperativen RPR mit dem OS .....	17

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Die Klassifikation von Tumoren des ZNS nach WHO-Grad .....	5
<b>Tab. 2:</b> Der Karnofsky Index, 1948 .....	8
<b>Tab. 3:</b> Verteilung etablierter Prädiktoren für das OS nach Aufteilung der Patientencohorte nach RPR... ..	16

## 8. Literaturverzeichnis

Auezova R, Ryskeldiev N, Doskaliyev A, Kuanyshiev Y, Zhetpisbaev B, Aldiyarova N, et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *Onco Targets Ther.* (2016) 11:6111–7. doi: 10.2147/OTT.S113606

Becker A, Sadler P, Lavey RS et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:459–466Seitenzahlen ausschreiben, keine Punkte am Ende

Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, Yaman S, Yalçın A, Kiliç M, Yalçın B. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. *J Cancer Res Ther.* 2019 Jan-Mar;15(1):54-60. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_624\_17. PMID: 30880755.

Brizel DM, Dodge RK, Clough RW et al. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999;53:113–7.

Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP, et al. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer.* (2015) 51:533–542. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.014.

Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer.* 2012 Jun 15;130(12):2747-60. doi: 10.1002/ijc.27441. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22261860.

Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer.* (2001) 91:2214–21. doi: 10.

1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P

Céfaro GA, Genovesi D, Vinciguerra A, Trignani M, Taraborrelli M, Augurio A, et al. Prognostic impact of hemoglobin level and other factors in patients with high-grade gliomas treated with postoperative radiochemotherapy and sequential chemotherapy based on temozolomide. *Strahlenther Onkol.* (2011) 187:778–83. doi: 10.1007/s00066-011-1129-x.

Chaichana KL, Halthore AN, Parker SL, Olivi A, Weingart JD, Brem H, et al. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection. *J Neurosurg.* (2011) 114:604–12. doi: 10.3171/2010.4.JNS091340.

Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2013 Jul 17;8(7):e68780. doi: 10.1371/journal.pone.0068780. PMID: 23874760; PMCID: PMC3714293.

Darefsky AS, King JT Jr, Dubrow R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8):2163-72. doi: 10.1002/cncr.26494. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21882183; PMCID: PMC3235223.

Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5 Suppl):S2-S8. doi:10.1188/16.CJON.S1.2-8.

Fiorentino A, Fusco V. Elderly patients affected by glioblastoma treated with radiotherapy: the role of serum hemoglobin level. *Int J Neurosci.* 2013 Feb;123(2):133-7. doi: 10.3109/00207454.2012.744309. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23110493.

Fornara O, Odeberg J, Wolmer Solberg N, et al. Poor survival in glioblastoma patients is associated with early signs of immunosenescence in the CD4 T-cell compartment after surgery. *Oncoimmunology*. 2015;4(9):e1036211. Published 2015 Jun 5. doi:10.1080/2162402X.2015.1036211.

Ge S, Lin S, Zhang L, Zeng M. The Association of Red Blood Cell Distribution Width to Platelet Count Ratio and 28-Day Mortality of Patients with Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Oct 19;16:999-1006. doi: 10.2147/TCRM.S268523. PMID: 33116549; PMCID: PMC7586012.

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140: 883-899 doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.

Hao Y, Li X, Chen H, Huo H, Liu Z, Tian F, Chai E (2019) A Cumulative Score Based on Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Fibrinogen in Predicting Overall Survival of Patients with Glioblastoma Multiforme. *World neurosurgery* 128: e427-e433 doi:10.1016/j.wneu.2019.04.169

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003. [https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa043331](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331).

Horne B, D: A Changing Focus on the Red Cell Distribution Width: Why Does It Predict Mortality and Other Adverse Medical Outcomes? *Cardiology* 2012;122:213-215. doi: 10.1159/000341244.

Hulshof MC, Koot RW, Schimmel EC, et al. Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. *Strahlenther Onkol* 2001;177:283–90.

Iliadis G, Selviaridis P, Kalogera-Fountzila A et al. The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma. Comparison of computerized volumetry and geometric models. *Strahlenther Onkol* 2009;185: 743–50.

Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. *Am J Clin Oncol*. 2004 Apr;27(2):195-204. doi: 10.1097/01.coc.0000055059.97106.15. PMID: 15057161.

Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Aug;129(8):477-84. doi: 10.1007/s00432-003-0471-5. Epub 2003 Jul 15. PMID: 12884028.

Ji Y, Sheng L, Du X, Qiu G, Su D (2015) Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients. *Platelets* 26: 138-142 doi:10.3109/09537104.2014.888547.

Kaisman-Elbaz T, Elbaz Y, Merkin V, Dym L, Noy A, Atar-Vardi M, Bari R, Turiel S, Alt A, Zamed T, Eskira Y, Lavrenkov K, Kezerle Y, Dyomin V, Melamed I. Hemoglobin Levels and Red Blood Cells Distribution Width Highlights Glioblastoma Patients Subgroup With Improved Median Overall Survival. *Front Oncol*. 2020 Apr 17;10:432. doi: 10.3389/fonc.2020.00432. PMID: 32426265; PMCID: PMC7212453.

Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, Matheny SL, Brat DJ, Van Meir EG. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol*. 2005 Apr;7(2):134-53. doi: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232; PMCID: PMC1871894.

Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, Koyama M, Okada N, Nakashima N, Masuya D, Yoshimatsu H, Suzuki Y. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*.

2013 Nov 11;8(11):e80240. doi: 10.1371/journal.pone.0080240. PMID: 24244659; PMCID: PMC3823700.

Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* (2001) 95:190–8. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.

Lally BE, Colasanto JM, Fischer JJ, Knisely JP. Is there an optimal hemoglobin level for patients with glioblastoma multiforme? *Cancer J.* (2004) 10:391–6. doi: 10.1097/00130404-200411000-00010.

Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):319-325. doi:10.1215/15228517-2007-016.

Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99:467–73.

Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (1998) 42:1069–75. doi: 10.1016/S0360-3016(98)00348-4.

Li M, Xia H, Zheng H, Li Y, Liu J, Hu L, Li J, Ding Y, Pu L, Gui Q, Zheng Y, Zhai Z, Xiong S. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer.* 2019 Nov 11;19(1):1084. doi: 10.1186/s12885-019-6281-1. PMID: 31711453; PMCID: PMC6849243.

Li SW, Qiu XG, Chen BS et al. Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. *Chin Med J* 2009;122:1245–49.

Li J, Yang X, Ma J, Gong F, Chen Q. Relationship of Red Blood Cell Distribution Width with Cancer Mortality in Hospital. *Biomed Res Int.* 2018 Nov 14;2018:8914617. doi: 10.1155/2018/8914617. PMID: 30539025; PMCID: PMC6261390.

Liang RF, Li M, Yang Y, Mao Q, Liu YH. Significance of Pretreatment Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *Med Sci Monit.* 2017;23:3217-3223. Published 2017 Jul 1. doi:10.12659/msm.905204.

Linhui Hu, Manman Li, Yangyang Ding, Lianfang Pu, Jun Liu, Jingxin Xie, Michael Cabanero, Jingrong Li, Ru Xiang, Shudao Xiong: Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget.* 2017; 8:16027-16035.

Liu S, Fang J, Jiao D, Liu Z (2020) Elevated Platelet Count Predicts Poor Prognosis in Breast Cancer Patients with Supraclavicular Lymph Node Metastasis. *Cancer management and research* 12: 6069-6075 doi:10.2147/CMAR.S257727.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathol* 131:803-820.

Lucotti S, Muschel RJ (2020) Platelets and Metastasis: New Implications of an Old Interplay. *Frontiers in oncology* 10: 1350 doi:10.3389/fonc.2020.01350

Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2003 Jan;179(1):8-15. doi: 10.1007/s00066-003-1004-5. PMID: 12540979.

Maas SLN, Draaisma K, Snijders TJ, Senders JT, Brendsen S, Seute T, et al. Routine blood tests do not predict survival in patients with glioblastoma – multivariable analysis of 497 patients. *World Neurosurgery.* (2019) 126:e1081–e1091. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.053.

Maftei CA, Bayer C, Shi K, Astner ST, Vaupel P. Quantitative assessment of hypoxia subtypes in microcirculatory supply units of malignant tumors using (immuno) fluorescence techniques. *Strahlenther Onkol.* 2011;187:260–6.

Marenco-Hillebrand L, Wijesekera O, Suarez-Meade P, Mampre D, Jackson C, Peterson J, Trifiletti D, Hammack J, Ortiz K, Lesser E, Spiegel M, Prevatt C, Hawayek M, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *J Neurooncol.* 2020 Apr;147(2):297-307. doi: 10.1007/s11060-020-03451-6. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32157552.

Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maura CA, Blond S, Dam-Hieu P. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients *Acta Neurochir (Wien).* 2007 Mar;149(3):245-52; discussion 252-3. doi: 10.1007/s00701-006-1092-y. Epub 2007 Feb 2.

Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med.* 2016;4(20):399. doi:10.21037/atm.2016.10.50

Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37. PMID: 4975372.

Odrzka K, Petera J, Kohlova T, Dolezel M, Vaculikova M, Zouhar M, et al. Prognostic impact of hemoglobin level prior to radiotherapy on survival in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol.* (2003) 179:615–9.

Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fischer JL, Langer CE, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: A “state of the science” review. *Neuro-Oncology.* 2014;16:896–913. doi: 10.1093/neuonc/nou087.

Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013;15 Suppl:2ii–56.

Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro-Oncology.* 2015;17(Suppl. 4):iv1–v62. doi: 10.1093/neuonc/nov189.

Pedrazzani C, Tripepi M, Turri G, Fernandes E, Scotton G, Conci S, Campagnaro T, Ruzzenente A, Guglielmi A. Prognostic value of red cell distribution width (RDW) in colorectal cancer. Results from a single-center cohort on 591 patients. *Sci Rep.* 2020 Jan 23;10(1):1072. doi: 10.1038/s41598-020-57721-4. PMID: 31974409; PMCID: PMC6978334.

Pierscianek D, Ahmadipour Y, Kaier K, Darkwah Oppong M, Michel A, Kebir S, Stuschke M, Glas M, Sure U, Jabbarli R. The SHORT Score for Preoperative. Assessment of the Risk for Short-Term Survival in Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2020 Jun;138:e370-e380. doi: 10.1016/j.wneu.2020.02.131. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145416.

Quilty PM, Duncun W. The influence of hemoglobin level on the regression and long term control of transitional cell carcinoma of the bladder following photon irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1735–42.

Rockmann MA, Giese A, Mueller K, Kaba FJ, Lohr F, Weiss C, Gottschalk S, Nolte I, Leppert J, Tuettenberg J, Groden C. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2007 Jul;9(3):335-42. doi: 10.1215/15228517-2007-013. Epub 2007 May 15. PMID: 17504931; PMCID: PMC1907417.

Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105. doi: 10.3109/10408363.2014.992064. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25535770.

Schneider M, Schäfer N, Bode C, Borger V, Eichhorn L, Giordano FA, Güresir E, Heimann M, Ko YD, Lehmann F, Potthoff AL, Radbruch A, Schaub C, Schwab KS, Weller J, Vatter H, Herrlinger U, Landsberg J, Schuss P (2021) Prognostic Value of Preoperative Inflammatory Markers in Melanoma Patients with Brain Metastases. *Journal of clinical medicine* 10 doi:10.3390/jcm10040634.

Schuss P, Lehmann F, Schäfer N, Bode C, Scharnböck E, Schaub C, Heimann M, Potthoff AL, Weller J, Güresir E, Putensen C, Vatter H, Herrlinger U, Schneider M. Postoperative Prolonged Mechanical Ventilation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma-An Unrecognized Prognostic Factor. *Front Oncol*. 2020 Dec 18;10:607557. doi: 10.3389/fonc.2020.607557. PMID: 33392096; PMCID: PMC7775591.

Schwartzbaum, J., Fisher, J., Aldape, K. et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Rev Neurol* 2, 494–503 (2006).

Siker ML, Wang M, Porter K, Nelson DF, Curran WJ, Michalski JM, et al. Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: a radiation therapy oncology group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison. *J Neuro Oncol*. (2011) 104:351–6. doi: 10.1007/s11060-010-0500-6.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006 May;7(5):392-401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9. PMID: 16648043.

Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564–76.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *NEJM*. (2005) 352:987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.

Taefi A, Huang CC, Kolli K, Ebrahimi S, Patel M. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepatol Int*. 2015 Jul;9(3):454-60. doi: 10.1007/s12072-015-9638-9. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26088296.

Takeuchi H, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Miyawaki M, Okamoto T, Sugio K. Elevated red cell distribution width to platelet count ratio predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3033. doi: 10.1038/s41598-019-40024-8. PMID: 30816333; PMCID: PMC6395769.

Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 8. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/> doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8

Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2014;23:1985–1996. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.

Topkan E, Besen AA, Mertsoylu H, Kucuk A, Pehlivan B, Selek U. Prognostic Value of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Concurrent Radiotherapy and Temozolomide. *Int J Inflam*. 2020;2020:6947382. Published 2020 Jun 8. doi:10.1155/2020/6947382.

Tramacere F, Gianicolo E, Serinelli M, Bambace S, De Luca M, Castagna R, Francavilla MC, Leone A, Monastero S, Fucilli F, Pili G, Distante A, Portaluri M. Multivariate analysis of prognostic factors and survival inpatients with "glioblastoma multiforme" [Multivariate

analysis of prognostic factors and survival in patients with "glioblastoma multiforme"]. *Clin Ter.* 2008 Jul-Aug;159(4):233-8. Italian. PMID: 18776979.

Van Acht MJ, Hermans J, Boks DE, et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992;23:229–35.

Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9(Suppl 5):10–7.

Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:225–39.

Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol.* 2005 Feb;12(1):5-10. doi: 10.1016/j.tracli.2004.11.005. PMID: 15814285.

Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014;19(7):751-759. doi:10.1634/theoncologist.2014-0060.

Wach J, Hamed M, Schuss P, Güesir E, Herrlinger U, Vatter H, Schneider M. Impact of initial midline shift in glioblastoma on survival. *Neurosurg Rev.* 2021 Jun;44(3):1401-1409. doi: 10.1007/s10143-020-01328-w. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32494988.

Wang Y, Hu X, Xu W, Wang H, Huang Y, Che G (2019) Prognostic value of a novel scoring system using inflammatory response biomarkers in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Thoracic cancer* 10: 1402-1411 doi:10.1111/1759-7714.13085.

Yang P, Wang Y, Peng X, You G, Zhang W, Yan W, et al. Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution. *J Neuro Oncol.* (2013) 113:259–66. doi: 10.1007/s11060-013-1103-9.

Yazici P, Demir U, Bozkurt E, Isil GR, Mihmanli M. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2017;18(1):19-25. doi: 10.3233/CBM-160668. PMID: 27814271.

Zhang X, Wu Q, Hu T, Gu C, Bi L, Wang Z. Elevated red blood cell distribution width contributes to poor prognosis in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(3):e9641. doi: 10.1097/MD.0000000000009641. PMID: 29504998; PMCID: PMC5779767

Zhao T, Cui L, Li A. The significance of RDW in patients with hepatocellular carcinoma after radical resection. *Cancer Biomark*. 2016 Mar 4;16(4):507-12. doi: 10.3233/CBM-160591. PMID: 27062565.

Zips D, Böke S, Kroeber T et al. Prognostic value of radiobiological hypoxia during fractionated irradiation for local tumor control. *Strahlenther Onkol* 2011;187:306–10

Zou P, Xu H, Chen P, Yan Q, Zhao L, Zhao P, et al. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PLoS ONE*. (2013) 8:e68782. doi: 10.1371/journal.pone.0068782.