

# **Vergleichende Analyse des Überlebens von Patienten mit infra- versus supratentoriell lokalisiertem neu-diagnostiziertem Glioblastom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Yauhen Lizunou**

aus Minsk/Belarus

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Schneider
2. Gutachterin: Prof. Dr. Stefanie Poll

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Hintergrund zu Glioblastomen	6
1.1.2 Zerebelläre vs. supratentorielle Glioblastome	7
1.1.3 Zielsetzung der Arbeit	7
1.2 Material und Methoden	8
1.2.1 Patientenkohorte	8
1.2.2 Operative Eingriffe und Therapien	8
1.2.3 Matched-Pair-Analyse	10
1.2.4 Statistik	11
1.2.5 Systematische Literaturrecherche	11
1.3 Ergebnisse	12
1.3.1 Patientencharakteristika und Behandlungsergebnisse	12
1.3.2. Vergleich der supratentoriellen und zerebellären Kohorten	14
1.3.3 Literaturvergleich	17
1.4 Diskussion	20
1.5 Zusammenfassung	23
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
<b>2. Veröffentlichung</b>	<b>31</b>

<b>3.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>31</b>
<b>4.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>33</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AAP	Anaplastisches Astrozytom mit piloiden Merkmalen
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CCNU	Chloroethylcyclohexylnitrosourea
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOR	Resektionsausmaß ( <i>extent of resection</i> )
GTR	Vollständige Resektion ( <i>gross total resection</i> )
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KPS	Karnofsky-Performance-Status
MGMT	O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
mut	Mutation
na	Nicht verfügbar ( <i>not available</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> )
STR	Subtotale Resektion ( <i>subtotal resection</i> )
TERT	Telomerase Reverse-Transcriptase
TMZ	Temozolomid
wt	Wildtyp

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Hintergrund zum Glioblastom

Glioblastome gehören zu den aggressivsten primären malignen Hirntumoren bei Erwachsenen (Ostrom et al. 2020) und machen etwa 15 % aller primären Hirntumoren aus (McNeill 2016). Sie sind durch ein invasives Wachstum, eine hohe Zellteilungsrate und eine schnelle Ausbreitung im Gehirn charakterisiert. Glioblastomzellen können sich zu funktionalen Netzwerken organisieren und miteinander kommunizieren (Osswald et al. 2015). Diese Netzwerke, ähnlich wie in der Soziologie, spielen eine entscheidende Rolle für das Wachstum und die Widerstandsfähigkeit dieser Tumoren. Bei Glioblastomen bilden sich solche Netzwerke über interzelluläre Strukturen wie „tumor microtubes“ und „tunneling nanotubes“. Diese Netzwerke fördern das Tumorwachstum und die Resistenz gegenüber Standardtherapien (Venkataramani et al. 2022).

Das Glioblastom erfordert einen multimodalen Therapieansatz, bestehend aus chirurgischer Resektion sowie adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie, wobei die Operation als bedeutendster prognostischer Faktor gilt (Li et al. 2016). Die chirurgische Behandlung, insbesondere die vollständige Resektion des Tumors, ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose, und die intraoperative Zuhilfenahme des Fluoreszenzfarbstoffes 5-ALA (5-Aminolävulinsäure) hat sich als hilfreiches Werkzeug erwiesen. Die 5-ALA-Fluoreszenztechnik, die durch selektive Anreicherung des Farbstoffs in Tumorzellen eine bessere intraoperative Visualisierung ermöglicht, wurde zuerst von Stummer et al. etabliert und hat das Ausmaß der Tumorresektion signifikant verbessert (Stummer et al. 2006).

Nach der Operation folgt die Chemotherapie, die üblicherweise mit Temozolomid (TMZ) durchgeführt wird, dem Standard-Chemotherapeutikum für Glioblastome (Stupp et al. 2005). Die Kombination von TMZ mit Strahlentherapie, bekannt als Stupp-Protokoll, hat die Prognose für Patienten signifikant verbessert, indem es eine effektivere postoperative Behandlung als die zuvor alleinig angewandte Radiotherapie bietet.

In den letzten Jahren hat die Kombinationstherapie mit CCNU (Chloroethylcyclohexylnitrosourea) im Rahmen der CeTeG-Studie eine neue Therapieoption für Patienten mit O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-methylierten Glioblastomen aufgezeigt (Herrlinger et al. 2019).

Trotz moderner Therapieoptionen bleibt die Prognose für Patienten mit einem Glioblastom schlecht, mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS, progression-free survival) von 7 Monaten (Clarke et al. 2010) und einem medianen Gesamtüberleben (OS, overall survival) von 12 bis 18 Monaten (Zhao et al. 2019).

### 1.1.2 Zerebelläre vs. supratentorielle Glioblastome

Während die meisten Glioblastome supratentoriell lokalisiert sind, sind zerebelläre Glioblastome äußerst selten und machen 0,4-3,4 % der Fälle aus (Babu et al. 2013, Tsung et al. 2011). Die anatomische Lage in der hinteren Schädelgrube könnte etwa mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Hydrozephalus durch einen schnellen Liquoraufstau verbunden sein. Diese Komplikationen könnten den klinischen Verlauf negativ beeinflussen und zu einer höheren Morbidität und Mortalität führen. Zudem stellt die Nähe zum Hirnstamm eine besondere Herausforderung dar.

Aufgrund der Seltenheit gibt es nur begrenzte Daten zur Prognose und Behandlung der zerebellären Glioblastome. Die zu Verfügung stehenden retrospektiven Studien basieren meist auf älteren Datensätzen mit zudem variierenden Behandlungsstrategien, was die Konsistenz der Ergebnisse beeinträchtigt (Levine et al. 1987, Adams et al. 2013, Jeswani et al. 2013, Takahashi et al. 2014).

### 1.1.3 Zielsetzung der Arbeit

Angesichts der Seltenheit zerebellärer Glioblastome fehlen belastbare Daten zu deren Überlebensraten und prognostischen Faktoren. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine differenzielle Überlebensanalyse hinsichtlich PFS und OS für Patienten mit zerebellären im Vergleich zu Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen durchzuführen. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche ergänzt, um die bereits publizierten Überlebensdaten für Patienten mit zerebellärem Glioblastom zu erfassen und deren Ergebnisse in einen breiteren Kontext zu stellen.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patientenkohorte

In diese Studie wurden alle Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter eingeschlossen, die zwischen 2009 und 2020 in unserer Klinik an einem neu diagnostiziertem zerebellären Glioblastom operiert worden waren. Die Patientendaten wurden retrospektiv in eine elektronische Datenbank (SPSS, Version 27, IBM Corp., Armonk, NY) eingetragen. Die Studie folgte den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn (228/19) genehmigt.

Zu den erfassten Daten gehörten demographische Informationen der Patienten, der IDH (Isocitrat-Dehydrogenase)-Status, der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus sowie der neurologische Funktionsstatus, gemessen anhand des Karnofsky-Performance-Statuses (KPS) bei Aufnahme. Die Behandlungsempfehlungen, einschließlich des Umfangs der neurochirurgischen Intervention und der postoperativen Versorgung, wurden durch das interdisziplinäre Tumorboard getroffen (Schäfer et al. 2021). Das Tumolvolumen wurde volumetrisch anhand von T1-MRT-Aufnahmen mit Kontrastverstärkung bewertet. Das Resektionsausmaß (extent of resection, EOR) wurde anhand von MRT-Scans mit 3,0-Tesla innerhalb von 72 Stunden nach der Operation bestimmt.

### 1.2.2 Operative Eingriffe und Therapien

Jeder Fall wurde zusätzlich hinsichtlich der operativen Behandlung evaluiert. Eine vollständige Resektion (GTR, gross-total resection) wurde definiert als die Entfernung von mehr als 95 % des kontrastverstärkenden Tumorgewebes, während eine subtotale Resektion (STR, sub-total resection) als weniger als 95 % definiert wurde (Shonka and Aizenberg 2017, Schneider et al. 2019). Patienten mit subtotaler oder partieller Resektion, Biopsien oder Tumorinfiltration in den Hirnstamm wurden aufgrund der bekannten schlechteren Prognose ausgeschlossen (Kreth et al. 2013, Simpson et al. 1993, Weber et al. 2006). Zusätzlich wurden Daten zur Verwendung der 5-Aminolävulinsäure-gesteuerte Chirurgie erhoben.

Als postoperative Komplikation galt jedes unerwünschte Ereignis, das innerhalb von 30 Tagen nach der initialen Glioblastomresektion auftrat und eine weitere Intervention und/oder Operation erforderte.

Nach der histopathologischen Bestätigung eines Glioblastoms wurde der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus mittels Pyrosequenzierung und kombinierter Bisulfit-Restriktionsanalyse ermittelt (Mikeska et al. 2007). Die Tumorklassifikation erfolgte gemäß den WHO-Kriterien von 2016.

Im Jahr 2021 wurden die WHO-Kriterien für die Klassifikation von ZNS-Tumoren aktualisiert (Louis et al. 2021), was erhebliche Veränderungen in der Einteilung von Gliomen mit sich brachte. Eine der wichtigsten Neuerungen ist die Unterscheidung zwischen IDH-mutierten und IDH-Wildtyp-Tumoren. Diffuse Astrozytome ohne IDH-Mutationen werden nun als IDH-Wildtyp klassifiziert und entsprechend der WHO-Klassifikation automatisch als ZNS WHO Grad 4 eingestuft, wenn sie bestimmte aggressive molekulare oder histopathologische Merkmale aufweisen. Diese Merkmale umfassen unter anderem eine Mikrogefäßproliferation oder Nekrose sowie genetische Veränderungen wie Telomerase Reverse-Transcriptase (TERT)-Promotermutationen, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Amplifikation oder spezifische chromosomale Veränderungen. Tumore mit diesen Eigenschaften werden gemäß der Klassifikation als Glioblastome definiert. IDH-mutierte Tumoren hingegen werden in der neuen ZNS WHO-Klassifikation 2021 nicht mehr als Glioblastome betrachtet, sondern als Astrozytome mit IDH-Mutation eingestuft. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Reklassifizierung der Patienten gemäß den neuen Kriterien berücksichtigt.

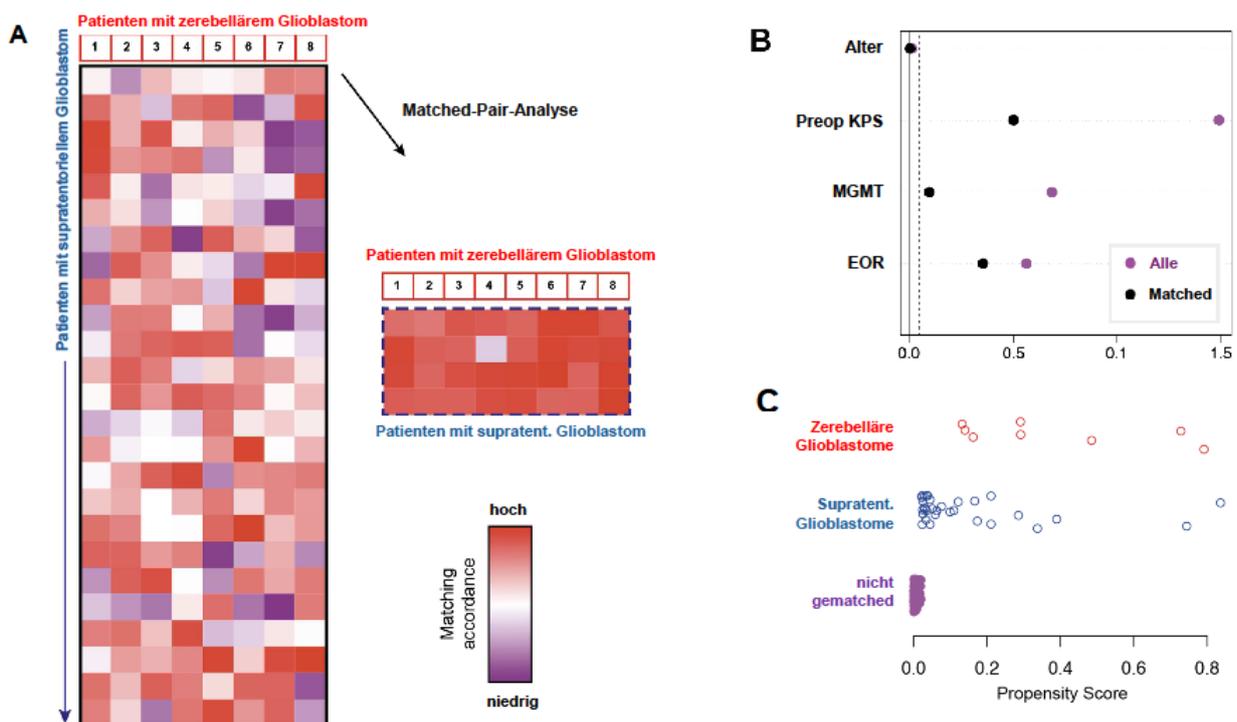
Postoperative Therapieschemata folgten, sofern der Patient für eine adjuvante Behandlung geeignet war, entweder dem Stupp-Protokoll (Stupp et al. 2005) oder dem CeTeG-Protokoll (Herrlinger et al. 2019).

In dieser Arbeit wurde die Tumorprogression entsprechend den modifizierten RANO-Kriterien definiert (Wen et al. 2010).

Das OS wurde ab dem Datum der Glioblastom-Operation bis zum Tod des Patienten berechnet. Das PFS wurde als der Zeitraum von der Glioblastom-Operation bis zum Zeitpunkt des radiologischen Fortschreitens der Krankheit definiert (Zeyen et al. 2023).

### 1.2.3 Matched-Pair-Analyse

Zum Vergleich der Überlebensraten zwischen den Patienten mit zerebellären und supratentoriellen Glioblastomen wurde eine supratentorielle Kohorte von 205 Patienten hinzugezogen, die im Zeitraum zwischen 2013 und 2018 operativ versorgt worden waren. Mithilfe der Software R (Version 4.2.3) wurde ein 1:4-Matching durchgeführt, bei dem die Patienten mit zerebellären Glioblastomen einer Gruppe von Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen zugeordnet wurden. Als Matching-Variablen wurden bekannte prognostisch relevante Faktoren der Glioblastomerkrankung verwendet (Li et al. 2016, McGirt et al. 2009, Radke et al. 2019, Smrdel et al. 2016). Zu diesen Faktoren zählten das Alter der Patienten, der KPS bei Aufnahme, der EOR und der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus. Der Matching-Prozess ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1:** Darstellung des Matching-Verfahrens zwischen Patienten mit zerebellären und supratentoriellen Glioblastomen

(A) Die vergleichende Matched-Pair-Analyse im Verhältnis 1:4 identifiziert 32 von 205 Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen, die individuell auf die vorliegende Serie von acht Patienten mit zerebellären Glioblastomen abgestimmt sind. Die Heatmap stellt eine farbcodierte Illustration des Matching-Prozederes dar, bei der supratentorielle Glioblastome anhand von Alter bei Aufnahme, KPS bei Aufnahme, EOR und MGMT-Promoter-Methylierungsstatus den zerebellären Glioblastom-Fällen individuell

zugeordnet wurden. Dabei wird eine hohe Übereinstimmung („Matching accordance“) der gematchten supratentoriellen Patienten dargestellt, was die Qualität des Matching-Prozesses unterstreicht.

(B) Die Visualisierung der mittleren Unterschiede zwischen der zerebellären und supratentoriellen Kohorte (lila repräsentiert alle Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen, schwarz die supratentoriellen Patienten nach dem Matching).

(C) Darstellung der Propensity Scores für die gematchte supratentorielle Kohorte, die nicht gematchten Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen sowie die zerebelläre Kohorte.

#### 1.2.4 Statistik

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden das OS und das PFS mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test wurde verwendet, um die Überlebenskurven zwischen den verschiedenen Patientengruppen zu vergleichen.

Für den Vergleich kategorialer Variablen wurde der Fisher's Exact Test eingesetzt, während kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert wurden. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  als Schwellenwert verwendet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software SPSS (Version 27, IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt.

#### 1.2.5 Systematische Literaturrecherche

Zur Untersuchung der Überlebensraten bei zerebellären Glioblastomen wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dafür wurden die Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchsucht, wobei Publikationen aus den Jahren 2005 bis 2023 berücksichtigt wurden. Die Literaturrecherche folgte den PRISMA-Richtlinien (Page et al. 2021), um eine strukturierte und transparente Vorgehensweise zu gewährleisten. Es wurden die Schlagwörter „zerebelläres Glioblastom“, „hintere Schädelgrube Glioblastom“ und „infratentorielles Glioblastom“ verwendet. Die finale Suche wurde am 31. Dezember 2023 abgeschlossen.

In der ersten Phase der Sichtung wurden Titel und Abstracts der gefundenen Artikel auf ihre Relevanz für die Fragestellung der Studie geprüft. Relevante Volltexte wurden anschließend für eine detaillierte Analyse herangezogen. Zwei unabhängige Autoren (PS und MS) überprüften den Inhalt der ausgewählten Artikel, um eine umfassende

Auswertung sicherzustellen. Zusätzlich wurden die Referenzlisten der identifizierten Artikel auf weitere relevante Studien untersucht, die innerhalb des definierten Zeitraums veröffentlicht wurden. Es wurden nur Artikel in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigt.

In die Analyse wurden Studien aufgenommen, die individuelle Patientendaten zur Behandlung von Patienten mit zerebellären Glioblastomen enthielten. Studien, die sich ausschließlich auf pädiatrische Patienten konzentrierten oder zerebelläre Glioblastome mit supratentoriellen Anteilen und/oder Hirnstammbeteiligung behandelten, wurden ausgeschlossen.

Falls verfügbar, wurden aus den qualifizierten Artikeln die folgenden Daten extrahiert: Studiendesign, Anzahl der Patienten mit zerebellärem Glioblastom, präoperative KPS-Werte, EOR, histopathologische Merkmale, PFS und OS. Nicht alle Studien lieferten vollständige Informationen zu allen genannten Parametern. Studien, die unzureichende Überlebensdaten lieferten, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Datenerhebung und -validierung erfolgte unabhängig durch zwei Autoren (PS und MS), wobei keine Unstimmigkeiten auftraten.

### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Patienten- und Tumorcharakteritika

Insgesamt wurden acht Patienten mit zerebellären Glioblastomen im Zeitraum von 2009 bis 2020 in unserer Klinik operativ behandelt. Die individuellen Patientendaten der Kohorte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tab. 1:** Patientencharakteristika in der vorliegenden Serie von Patienten mit zerebellärem Glioblastom.

Die Tabelle bietet eine detaillierte Übersicht der individuellen Patientendaten und deren Behandlungsergebnisse. Werte repräsentieren die Anzahl der Patienten, sofern nicht anders angegeben.

\* für MGMT-Promoter: '-', unmethyliert; '+' methyliert.

\*\* wt - Wildtyp, mut - Mutation.

\*\*\* nicht verfügbar (not available).

Fall Nr.	Alter (Jahre)	KPS bei Aufnahme	Tumorlokalisation	EOR	MGMT*	IDH-Status (wt/mut)**	PFS (Monate)	OS (Monate)
1	78	80	Hemisphäre	GTR	-	na***	4	4
2	63	60	Hemisphäre	GTR	+	wt	12	20
3	35	80	Hemisphäre	GTR	+	wt	17	23
4	76	60	Hemisphäre	GTR	+	wt	3	3
5	70	70	Hemisphäre	GTR	+	wt	11	31
6	30	70	Vermis	GTR	-	wt	7	49
7	76	60	Hemisphäre	STR	+	wt	1	1
8	67	40	Hemisphäre	GTR	-	wt	1	1

Das mediane Alter am Tag der Operation lag bei 70 Jahren (IQR 64-76 Jahre).

Die Analyse des Resektionsausmaßes bei Patienten mit zerebellärem Glioblastom ergab, dass 7 von 8 Patienten (88 %) eine GTR erreichten, während bei einem Patienten (12 %) eine STR durchgeführt wurde. Das mediane präoperative Tumolvolumen in dieser Kohorte betrug 14,5 cm<sup>3</sup> (IQR 10-30,25 cm<sup>3</sup>). In 7 von 8 Fällen (88 %) waren die Tumoren in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert, während ein Patient (12 %) einen Tumor in der Vermis aufwies. In keinem Fall wurde eine leptomeningeale Aussaat festgestellt. In 3 von 8 Fällen (38 %) wurde eine 5-ALA-gestützte Resektion durchgeführt. Postoperative Behandlungsdaten waren in 6 der 8 Patienten (75 %) verfügbar, wobei 5 Patienten (63 %) nach dem Stupp-Protokoll behandelt wurden. Ein Patient (12 %) starb früh postoperativ an den Folgen einer Hirnblutung und erhielt demnach keine adjuvante Therapie. Es wurden keine weiteren relevanten chirurgischen Komplikationen mit Einfluss auf die Prognose festgestellt.

Von den 8 zerebellären Glioblastom-Patienten wurden 5 gemäß den neuen WHO-Kriterien als Glioblastom, IDH-Wildtyp (ZNS WHO Grad 4, 2021) reklassifiziert. Die molekularpathologische Analyse ergab, dass 5 Patienten (63 %) einen methylierten MGMT-Promoter aufwiesen, während bei den verbleibenden 3 Patienten (37 %) der MGMT-Promoter nicht methyliert war.

### 1.3.2 Vergleich der supratentoriellen und zerebellären Kohorten

Zur Untersuchung der Überlebensunterschiede zwischen zerebellären und supratentoriellen Glioblastomen wurde eine Kohorte von 205 Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen zu Rate zogen. Um eine direkte Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt. Die acht Patienten mit zerebellären Glioblastomen wurden im Verhältnis 1:4 mit einer Kontrollgruppe von 32 Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen individuell nach in Methoden eingeführten prognostisch relevanten Faktoren gematched.

Die Gruppencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Analyse zeigt, dass in den untersuchten Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen, was auf ein gutes Matching-Ergebnis hinweist.

Für die gematchte supratentorielle Patientenkohorte ergab die Analyse ein medianes OS von 17 Monaten (95 % CI 14,4-18,6). Hinsichtlich der postoperativen Behandlung wurden 53 % der supratentoriellen Glioblastom-Patienten nach dem Stupp-Protokoll behandelt, 28 % erhielten das CeTeG-Regime, 9 % erhielten keine Chemotherapie und 9 % wurden innerhalb der ersten drei Monate nach der Tumorresektion palliativ behandelt.

**Tab. 2:** Vergleich der klinischen und chirurgischen Ergebnisse bei Patienten mit zerebellärer und supratentorieller Tumorlokalisation.

Die Analyse zeigt, dass die Patienten gut gematched wurden und in den untersuchten Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen.

Werte repräsentieren die Anzahl der Patienten, sofern nicht anders angegeben.

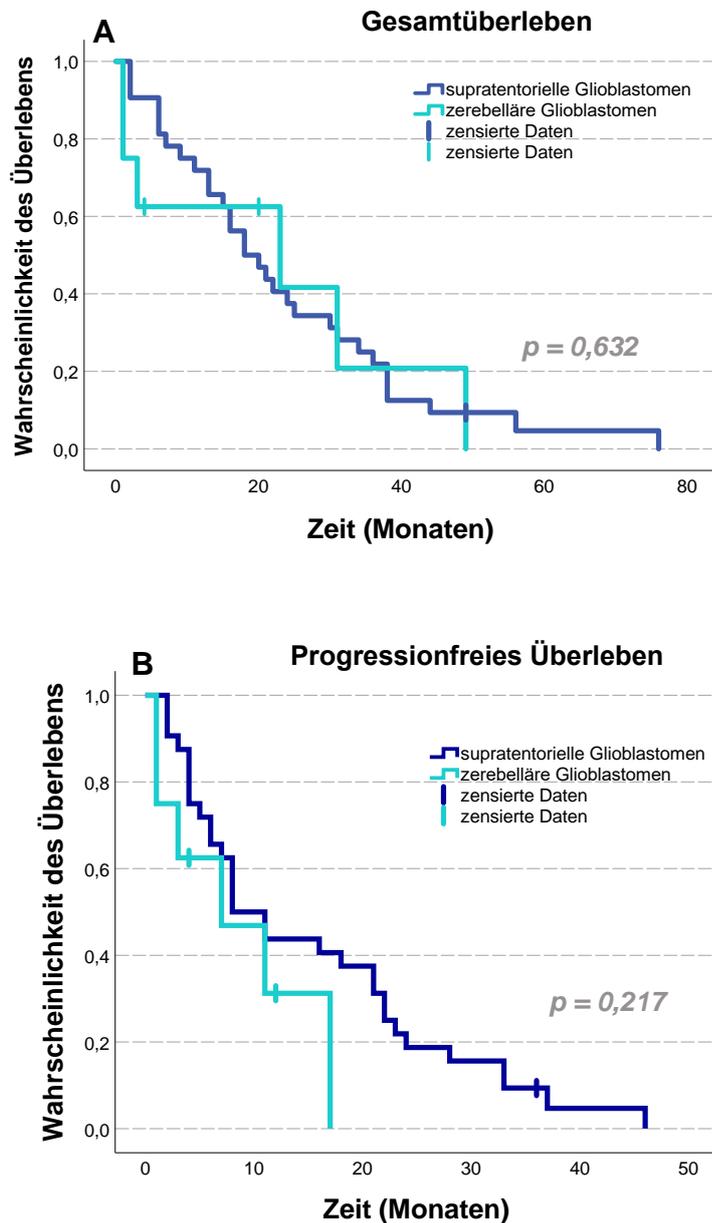
$\Omega$  - 7 Patienten aufgrund eines fehlenden IDH-Status.

CI steht für Konfidenzintervall (*confidence interval*).

Parameter	Zerebelläre Lokalisation (n=8)	Supratentorielle Lokalisation n=32	p-Wert
Anzahl der Patienten	8	32	
Medianes Alter (Jahre, IQR)	70 (64-76)	66 (55-74)	0.22
Medianer KPS bei Aufnahme (IQR)	65 (60-70)	70 (60-80)	0.33
EOR (STR/GTR)	1/7	8/24	0.45
5-ALA-gestützte Resektion	3 (37.5)	20 (62.5)	0.25
IDH-Status (wt/mut)	7/- $\Omega$	32/0	-
MGMT-Promoter-Methylierung	5 (62.5)	26 (81.5)	0.26
Medianes PFS (Monate, 95 % CI)	8 (4-12)	7 (0-16)	0.2
Medianes OS (Monate, 95 % CI)	18 (11-25)	23 (0-62)	0.63

Die Überlebensanalyse zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen gab. Abbildung 2A zeigt die Kaplan-Meier-Analyse des OS. Das mediane OS für Patienten mit zerebellären Glioblastomen lag bei 18 Monaten (95 % CI 11-25), während es für die hierzu gematchten supratentoriellen Glioblastom-Patienten 23 Monate (95 % CI 0-62) betrug (p=0,63).

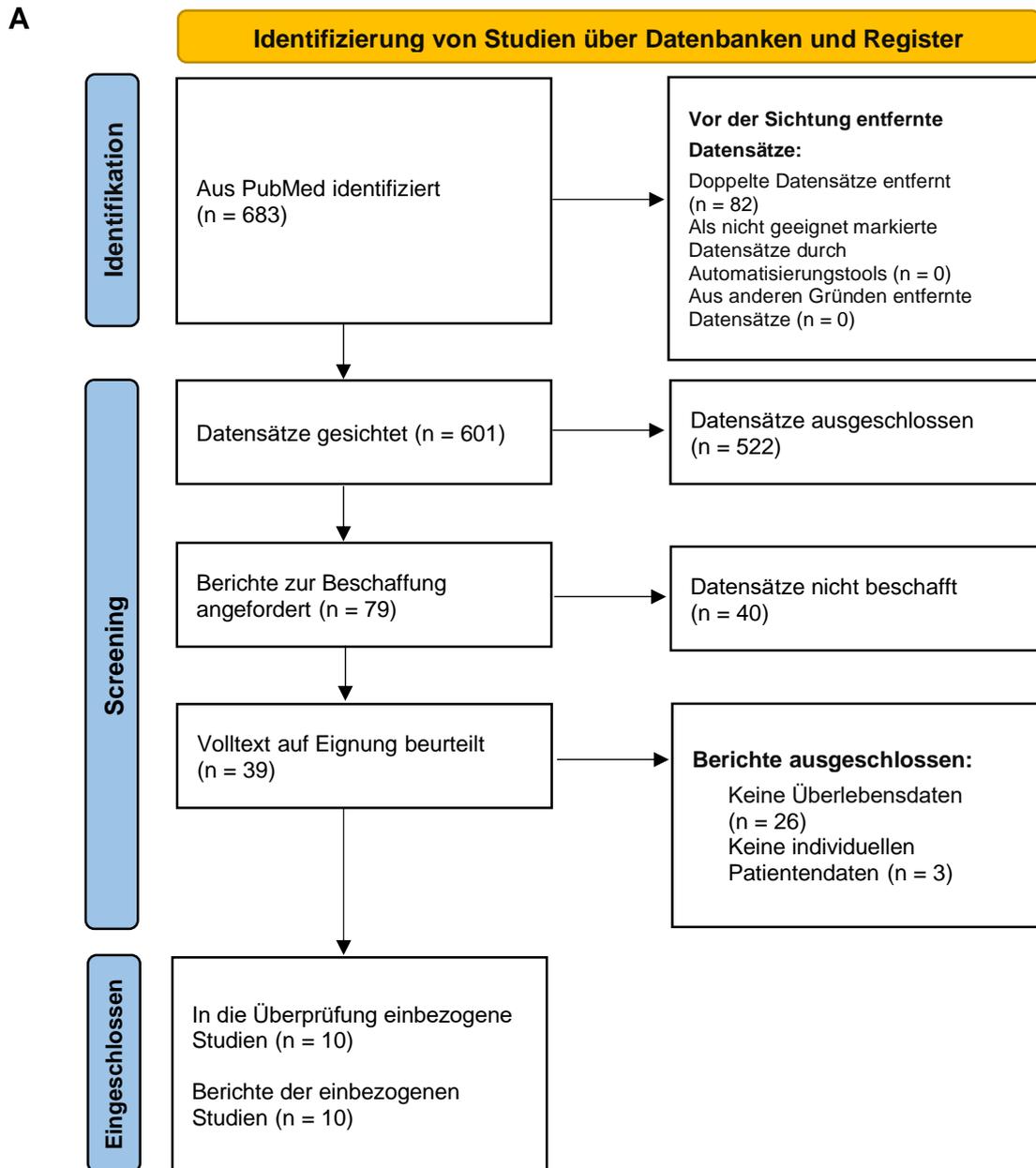
Abbildung 2B zeigt die Kaplan-Meier-Analyse des PFS, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten festgestellt wurde: 8 Monate (95 % CI 4–12) bei zerebellären Glioblastomen im Vergleich zu 7 Monaten (95 % CI 0–16) bei supratentoriellen Glioblastomen ( $p = 0,2$ ).

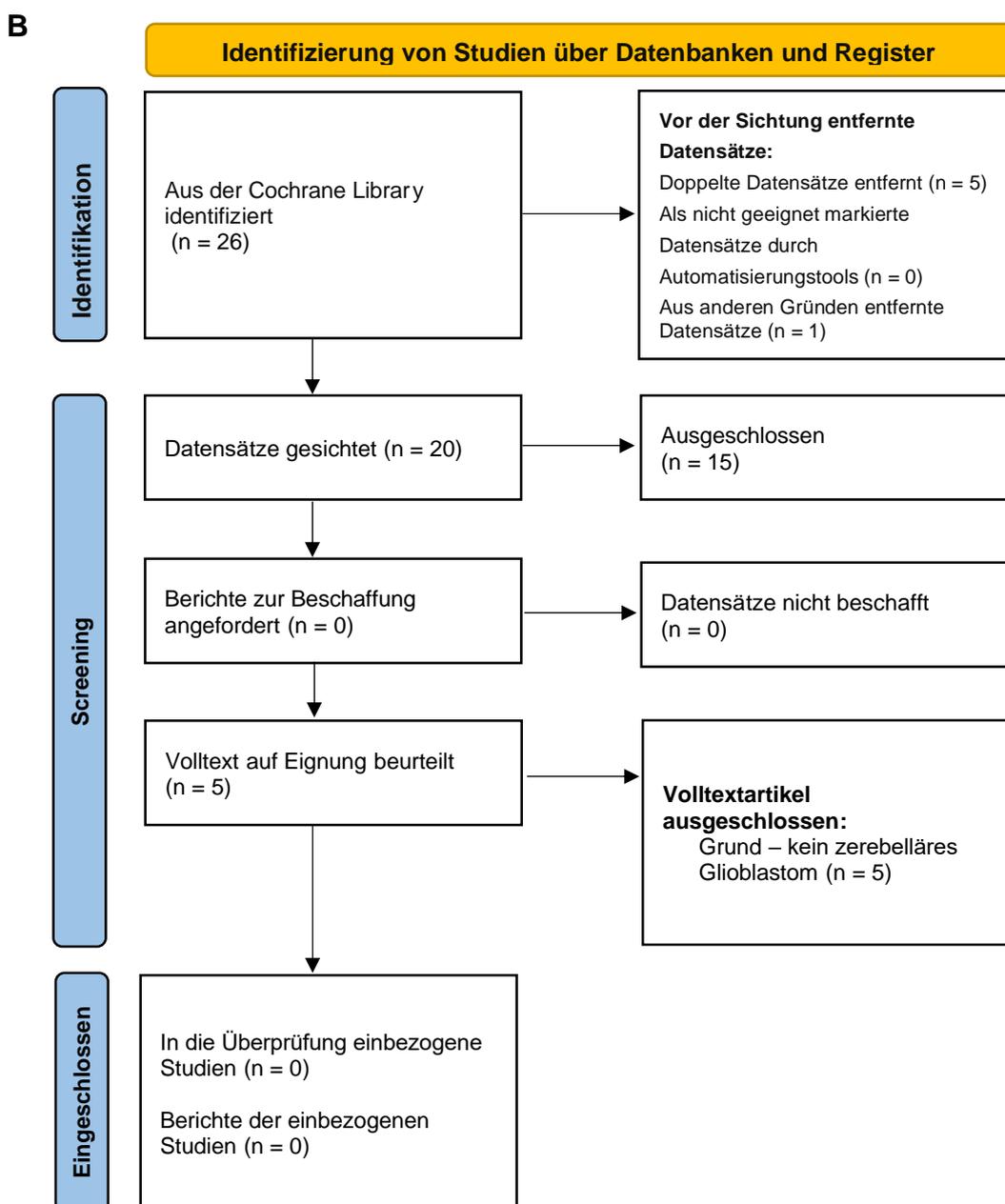


**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (A) und des progressionsfreien Überlebens (B) bei Patienten mit zerebellären Glioblastomen und individuell abgeglichenen supratentoriellen Glioblastom-Patienten.

## 1.3.3 Literaturvergleich

Die Literaturrecherche über zerebelläre Glioblastome für den Zeitraum von 2005 bis 2023 ergab insgesamt 709 Artikel (Abbildung 4).





**Abb. 4.** PRISMA-Flussdiagramm, das die Suchstrategien sowohl der PubMed-Suche (A) als auch der Cochrane Library (B) darstellt und eine zeitgenössische Literaturübersicht zur Überlebensrate bei Patienten mit zerebellären Glioblastomen bietet.

Da die eindeutige Zuordnung von PFS und/oder OS zur spezifischen Patientenkohorte das Haupt-Einschlusskriterium darstellte, wurden letztlich 10 Studien für die weiterführende Datenanalyse ausgewählt (Hong et al. 2018, Cho et al. 2019, Picart et al. 2018, Takahashi et al. 2014, Milinkovic et al. 2014, Gopalakrishnan et al. 2012, Utsuki et

al. 2012, Broekman ML et al. 2009, Al-Barbarawi MM et al. 2009, Mattos JP et al. 2006). Das mediane Alter der Patienten in diesen Studien lag bei 48,5 Jahren (IQR 46-52,2 Jahre). Die medianen OS-Werte variierten zwischen 7 und 21 Monaten.

**Tab. 3:** Systematische Literaturrecherche zu zerebellären Glioblastomen.

Die analysierten Studien enthalten Angaben zu einer Reihe von Faktoren, darunter das Durchschnittsalter der Patienten, KPS vor der Behandlung, EOR, der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus, sowie medianes PFS und medianes OS. Die Tabelle zeigt zudem die Daten der eigenen Patientenkohorte im Vergleich zu den in der Literatur veröffentlichten Studien. Werte repräsentieren die Anzahl der Patienten, sofern nicht anders angegeben.

Erstautor (Jahr)	Patienten in weiterer Analyse enthalten	Durchschnittsalter (Jahre)	Durchschnittlicher KPS vor OP	EOR (STR/GTR)	MGMT	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)
Hong B et al. (2018)	6	48	na	3 / 3	5	3	7
Cho HJ et al. (2019)	19	57	na	na	na	na	21
Picart T et al. (2018)	14	53	na	na/8	3	4	8
Takahashi Y et al. (2014)	9	56	68	na/2	na	na	9
Milinkovic VP et al. (2014)	5	46	na	na/2	na	8	18
Gopalakrishnan CV et al. (2012)	4	50	92	0/4	na	10.4	9
Utsuki S et al. (2012)	4	49	na	2 / 2	na	8	20.5
Broekman ML et al. (2009)	1	28	70	-/1	na	6	12
Al-Barbarawi MM et al. (2009)	1	41	60	-/1	na	14	15
Mattos JP et al. (2006)	1	46	60	1/-	na	na	18
Eigene Serie (2023)	8	68.5	65	1/7	5	8	18
<b>Gesamt</b>	<b>72</b>	<b>49.3</b>	<b>69</b>	<b>7/30</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>15</b>

## 1.4 Diskussion

Zerebelläre Glioblastome sind eine seltene Entität und treten nur in ca. 3 % aller Glioblastomfälle bei Erwachsenen auf (Babu et al. 2013). Unsere Ergebnisse zeigen, dass das mediane OS und das mediane PFS von Patienten mit zerebellären Glioblastomen im Vergleich zu supratentoriellen Glioblastomen ähnlich sind. Trotz der Limitierung auf eine kleine Kohorte von acht Patienten verdeutlicht unsere Studie, dass die Überlebensraten der beiden Gruppen sich nicht signifikant unterscheiden.

Die Prognose bei Glioblastomen wird durch bekannte prognostische Parameter wie das Alter der Patienten, den KPS bei Aufnahme, das EOR – wobei die beste Prognose bei einer GTR besteht (Li et al. 2016; McGirt et al. 2009) –, und den MGMT-Promoter-Methylierungsstatus (Smerdel et al. 2016) und den IDH-Status (Radke et al. 2019) beeinflusst. Im Rahmen unserer Literaturrecherche weisen die in die Analyse eingeschlossene Studien diskrepante Überlebensraten der zerebellären Glioblastompatienten auf. Eine retrospektive monozentrische Studie von Gopalakrishnan et al., die Daten von vier Patienten mit zerebellären Glioblastomen zwischen 2001 und 2011 umfasst, berichtete ein medianes OS von 9 Monaten (Gopalakrishnan et al. 2012). Demgegenüber ergab eine retrospektive monozentrische Studie von Milinkovic et al. (2014) bei einer Kohorte von fünf Patienten, die zwischen 2002 und 2012 behandelt wurden, ein medianes OS von 18 Monaten für Patienten mit zerebellären Glioblastomen. Solch inkonsistente Ergebnisse könnten teilweise auf molekulare, histopathologische sowie klinische und chirurgische individuelle Merkmale zurückzuführen sein, die möglicherweise zu einem Selektionsbias in der sehr geringen Anzahl an Patienten mit zerebellären Glioblastomen führen. Darüber hinaus könnten die Unterschiede in den Überlebensraten auch auf die sich im Laufe der Zeit verändernden Therapiestandards zurückzuführen sein. Die Einführung neuerer Behandlungsansätze wie das Stupp-Protokoll (Stupp et al. 2005), die CeTeG-Studie (Herrlinger et al. 2019) und der Einsatz von 5-ALA (Stummer et al. 2006) haben die Behandlungsstrategien weiterentwickelt und könnten die Unterschiede in den Ergebnissen erklären. Daher ist ein Vergleich der aktuellen Überlebensdaten mit denen aus früheren Zeiträumen (vor 30–50 Jahren) möglicherweise nicht aussagekräftig wie auch von anderen Autoren hervorgehoben wird (Jeswani et al. 2013; Takahashi et al. 2014).

Bei der Bewertung chirurgischer Techniken und des Resektionsausmaßes müssen anatomische und funktionelle Besonderheiten eines zerebellären Tumors berücksichtigt werden. Insbesondere birgt die Resektion in hochsensiblen Regionen wie dem Vermis, den Kleinhirnstielen und den tiefen Kleinhirnkernen erhebliche Risiken. Diese Strukturen sind unter anderem für die motorische Koordination und kognitive Funktionen von entscheidender Bedeutung, und eine Resektion kann zu schwerwiegenden negativen Folgen führen. Eine Schädigung der Kleinhirnstiele und der tiefen Kleinhirnkernkerne kann nach Gomes et al. (2021) zu umfassenden Veränderungen der weißen Substanz führen, die über das Kleinhirn hinausreichen, einschließlich der Unterbrechung von Verbindungen zu den zerebello-thalamo-kortikalen Bahnen, die eine wesentliche Rolle in der motorischen Kontrolle und beim Lernen spielen. Besonders der obere Kleinhirnstiel fungiert als primärer efferenter Weg des Kleinhirns, und eine Schädigung dieser Struktur ist mit erheblichen Beeinträchtigungen der motorischen Zeitsteuerung und Lernprozesse verbunden. Zudem sind die Kleinhirnkernkerne nicht nur für motorische Abläufe, sondern auch für kognitive Prozesse von entscheidender Bedeutung (Rudolph et al., 2023). Eine Resektion in diesen Bereichen kann daher zu umfassenden und langfristigen Defiziten führen, weshalb sie nur in absoluten Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden sollte.

Da Komplikationen in der neurochirurgischen Behandlung eine wichtige Rolle spielen, ist es entscheidend, die Ergebnisse in diesem Bereich näher zu beleuchten. In unserer Kohorte beobachteten wir einen Patienten mit zerebellärem Glioblastom (13 %), der aufgrund einer postoperativen Blutung frühzeitig verstarb. In der Literatur gibt es nur wenige Berichte über postoperative Komplikationen bei Operationen von zerebellären Glioblastomen. Unsere systematische Übersicht ergab keine umfassende Analyse zu Komplikationen, die speziell mit der Operation von zerebellären Glioblastomen verbunden sind. Es existieren jedoch Daten zu Komplikationen im Zusammenhang mit Operationen in der hinteren Schädelgrube, wie zerebelläres Ödem, Hydrozephalus, zerebelläres Hämatom und zerebellärer Mutismus (Dubey et al. 2009). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass umfassendere Studien und präzisere Datenanalysen notwendig sind, um postoperative Komplikationen bei zerebellären Glioblastomen besser zu verstehen und damit die Versorgung und das Risikomanagement für diese Patienten zu optimieren.

Dank des Propensity-Score-Matchings unter Verwendung gängiger prognostischer Parameter konnte im Rahmen unserer Studie eine im Vergleich zu den vorhandenen Studien zur prognostischen Wertigkeit zerebellärer Glioblastome robustere vergleichende Überlebensanalyse zwischen zerebellären und supratentoriellen Glioblastompatienten durchgeführt werden. So zeigte sich die OS-Rate unserer Patientenkohorte mit zerebellären Glioblastomen vergleichbar mit den neuesten verfügbaren Daten anderer monozentrischer Studien. Die von Milinkovic et al. (2014) berichtete Kohorte, die fünf Patienten umfasste, zeigte ein medianes OS von 18 Monaten. In der Patientenserie von Utsuki et al. (2012) wird bei 4 Patienten ein medianes OS von 20,5 Monaten angegeben, und in der Serie von Cho et al. (2019) entsprechend bei 19 Patienten ein medianes OS von 21 Monaten. Trotz Unterschiede in den untersuchten Parametern, wie z. B. das durchschnittliche Alter der Patienten und das EOR, zeigten diese drei Studien konsistente Daten über das mediane OS, die mit den Ergebnissen unserer Patientenkohorte übereinstimmen. Obwohl nur wenige Veröffentlichungen spezifische Daten zum PFS bei Patienten mit zerebellären Glioblastomen berichten, scheinen die vorhandenen Daten mit unserer Kohorte ebenfalls vergleichbar zu sein, wie in Tabelle 3 dargestellt.

Somit deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich die Überlebensraten von Patienten mit zerebellären Glioblastomen nicht signifikant von denen der supratentoriellen Glioblastome unterscheiden. Darüber hinaus fehlen multizentrische Studien, die eine valide Beurteilung des Überlebens von Patienten mit zerebellären Glioblastomen ermöglichen, insbesondere unter Berücksichtigung möglicher histologischer oder histochemischer Heterogenität.

Unsere Studie weist einige Einschränkungen auf. Aufgrund des langen Zeitraums der Datenerhebung sind einige histologische Proben aus der zerebellären Kohorte nicht mehr verfügbar, da bestimmte Proben aus dem Jahr 2009 stammen. Infolgedessen war eine Reklassifizierung gemäß den WHO-Kriterien von 2021 für alle acht Proben der zerebellären Glioblastome sowie eine weiterführende genetische Analyse im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Des Weiteren umfassten die statistische Datenerhebung und Analyse nur eine kleine Patientenkohorte aus einer Institution und erfolgten retrospektiv.

Dennoch könnte der Einsatz des Matched-Pair-Ansatzes dazu beitragen, einige Störfaktoren im Vergleich mit supratentoriellen Glioblastomen zu minimieren. Dieser Ansatz könnte die Grundlage für die Entwicklung einer groß angelegten, regionsübergreifenden Datenbank für die weitere Analyse dieser seltenen Tumorentität bilden.

### 1.5 Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied im medianen OS und im medianen PFS zwischen Patienten mit supratentoriellen und zerebellären Glioblastomen. Der Einsatz der Matched-Pair-Analyse in dieser Studie half dabei, mögliche mit der kleinen Stichprobe verbundene Störfaktoren zu minimieren und eine validere vergleichende Analyse beider Tumorlokalisationen im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung zu ermöglichen. Künftige multizentrische Studien sind erforderlich, um die bisherigen Erkenntnisse in einem größeren Patientenkollektiv zu validieren.

### 1.6 Literaturverzeichnis

Adams H, Chaichana KL, Avedaño J, Liu B, Raza SM, Quiñones-Hinojosa A. Adult Cerebellar Glioblastoma: Understanding Survival and Prognostic Factors Using a Population-Based Database from 1973 to 2009. *World Neurosurgery* 2025; 80: e237-e243

Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience* 2025; 20: 1117–1121

Borger V, Hamed M, Ilic I, Potthoff A-L, Racz A, Schäfer N, Güresir E, Surges R, Herrlinger U, Vatter H. Seizure outcome in temporal glioblastoma surgery: lobectomy as a supratotal resection regime outclasses conventional gross-total resection. *J Neurooncol* 2025; 152: 339–346

Chandra A, Lopez-Rivera V, Dono A, Brandel MG, Lewis C, O'Connor KP, Sheth SA, Ballester LY, Aghi MK, Esquenazi Y. Comparative Analysis of Survival Outcomes and

Prognostic Factors of Supratentorial versus Cerebellar Glioblastoma in the Elderly: Does Location Really Matter? *World Neurosurgery* 2025; 146: e755-e767

Cho HJ, Zhao J, Jung SW, Ladewig E, Kong D-S, Suh Y-L, Lee Y, Kim D, Ahn SH, Bordyuh M. Distinct genomic profile and specific targeted drug responses in adult cerebellar glioblastoma 2025; 21: 47–58

Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent Advances in Therapy for Glioblastoma. *Arch Neurol* 2025; 67

Dejonckheere CS, Layer JP, Hamed M, Layer K, Glasmacher A, Friker LL, Potthoff A-L, Zeyen T, Scafa D, Koch D. Intraoperative or postoperative stereotactic radiotherapy for brain metastases: time to systemic treatment onset and other patient-relevant outcomes. *J Neurooncol* 2025; 164: 683–691

Dubey A, Sung W-S, Shaya M, Patwardhan R, Willis B, Smith D, Nanda A. Complications of posterior cranial fossa surgery—an institutional experience of 500 patients. *Surgical Neurology* 2025; 72: 369–375

Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 2025; 370: 699–708

Gomes CA, Steiner KM, Ludolph N, Spisak T, Ernst TM, Mueller O, Göricke SL, Labrenz F, Ilg W, Axmacher N. Resection of cerebellar tumours causes widespread and functionally relevant white matter impairments. *Human Brain Mapping* 2025; 42: 1641–1656

Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Nair S, Menon G, Neelima R. A retrospective study of primary cerebellar glioblastoma multiforme in adults. *Journal of Clinical Neuroscience* 2025; 19: 1684–1688

Hamed M, Potthoff A-L, Layer JP, Koch D, Borger V, Heimann M, Scafa D, Sarria GR, Holz JA, Schmeel FC. Benchmarking Safety Indicators of Surgical Treatment of Brain Metastases Combined with Intraoperative Radiotherapy: Results of Prospective Observational Study with Comparative Matched-Pair Analysis. *Cancers* 2025; 14: 1515

Hamed M, Potthoff A-L, Heimann M, Schäfer N, Borger V, Radbruch A, Herrlinger U, Vatter H, Schneider M. Survival in patients with surgically treated brain metastases: does infratentorial location matter? *Neurosurg Rev* 2025; 46

Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann R-D, Krex D, Grauer O. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2025; 393: 678–688

Hong B, Banan R, Christians A, Nakamura M, Lalk M, Lehmann U, Hartmann C, Krauss JK. Cerebellar glioblastoma: a clinical series with contemporary molecular analysis. *Acta Neurochir* 2025; 160: 2237–2248

Jeswani S, Nuño M, Folkerts V, Mukherjee D, Black KL, Patil CG. Comparison of Survival Between Cerebellar and Supratentorial Glioblastoma Patients 2025; 73: 240–246

Kane LT, Fang T, Galetta MS, Goyal DK, Nicholson KJ, Kepler CK, Vaccaro AR, Schroeder GD. Propensity Score Matching 2025; 33: 120–122

Kreth F-W, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of Oncology* 2025; 24: 3117–3123

Layer JP, Hamed M, Potthoff A-L, Dejonckheere CS, Layer K, Sarria GR, Scafa D, Koch D, Köksal M, Kugel F. Outcome assessment of intraoperative radiotherapy for brain metastases: results of a prospective observational study with comparative matched-pair analysis. *J Neurooncol* 2025; 164: 107–116

Levine SA, McKeever PE, Greenberg HS. Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *J Neuro-Oncol* 1987; 5: 231–236

Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *JNS* 2025; 124: 977–988

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary 2025; 23: 1231–1251

McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa Ar. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *JNS* 2025; 110: 156–162

McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics* 2025; 34: 981–998

Mikeska T, Bock C, El-Maarri O, Hübner A, Ehrentraut D, Schramm J, Felsberg J, Kahl P, Büttner R, Pietsch T. Optimization of Quantitative MGMT Promoter Methylation Analysis Using Pyrosequencing and Combined Bisulfite Restriction Analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2025; 9: 368–381

Milinkovic VP, Skender Gazibara MK, Manojlovic Gacic EM, Gazibara TM, Tanic NT. The impact of TP53 and RAS mutations on cerebellar glioblastomas. *Experimental and Molecular Pathology* 2025; 97: 202–207

Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 2025; 528: 93–98

Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017 2025; 22: iv1-iv96

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2025: n71

Picart T, Barritault M, Berthillier J, Meyronet D, Vasiljevic A, Frappaz D, Honnorat J, Jouanneau E, Poncet D, Ducray F. Characteristics of cerebellar glioblastomas in adults. *J Neurooncol* 2025; 136: 555–563

Potthoff A-L, Heiland DH, Evert BO, Almeida FR, Behringer SP, Dolf A, Güresir Á, Güresir E, Joseph K, Pietsch T. Inhibition of Gap Junctions Sensitizes Primary Glioblastoma Cells for Temozolomide. *Cancers* 2025; 11: 858

Radke J, Koch A, Pritsch F, Schumann E, Misch M, Hempt C, Lenz K, Löbel F, Paschereit F, Heppner FL. Predictive MGMT status in a homogeneous cohort of IDH wildtype glioblastoma patients. *acta neuropathol commun* 2025; 7

Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Koelsche C, Wefers AK, Ebrahimi A, Sievers P, Huang K, Casalini MB, Fernández-Klett F. Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. *acta neuropathol commun* 2025; 7

Rudolph S, Badura A, Lutz S, Pathak SS, Thieme A, Verpeut JL, Wagner MJ, Yang Y-M, Fioravante D. Cognitive-Affective Functions of the Cerebellum. *J. Neurosci.* 2025; 43: 7554–7564

Schäfer N, Bumès E, Eberle F, Fox V, Gessler F, Giordano FA, Konczalla J, Onken J, Ottenhausen M, Scherer M. Implementation, relevance, and virtual adaptation of neuro-oncological tumor boards during the COVID-19 pandemic: a nationwide provider survey. *J Neurooncol* 2025; 153: 479–485

Schneider M, Borger V, Grigutsch D, Güresir Á, Potthoff A-L, Velten M, Vatter H, Güresir E, Schuss P. Elevated body mass index facilitates early postoperative complications after surgery for intracranial meningioma. *Neurosurg Rev* 2025; 44: 1023–1029

Schneider M, Güresir Á, Borger V, Hamed M, Rácz A, Vatter H, Güresir E, Schuss P. Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: factors influencing seizure outcome after meningioma surgery 2025: 1–7

Schneider M, Ilic I, Potthoff A-L, Hamed M, Schäfer N, Velten M, Güresir E, Herrlinger U, Borger V, Vatter H. Safety metric profiling in surgery for temporal glioblastoma:

lobectomy as a supra-total resection regime preserves perioperative standard quality rates. *J Neurooncol* 2025; 149: 455–461

Schneider M, Potthoff A-L, Scharnböck E, Heimann M, Schäfer N, Weller J, Schaub C, Jacobs AH, Güresir E, Herrlinger U. Newly diagnosed glioblastoma in geriatric (65+) patients: impact of patients frailty, comorbidity burden and obesity on overall survival. *J Neurooncol* 2025; 149: 421–427

Schneider M, Potthoff A-L, Keil VC, Güresir Á, Weller J, Borger V, Hamed M, Waha A, Vatter H, Güresir E. Surgery for temporal glioblastoma: lobectomy outranks oncosurgical-based gross-total resection. *J Neurooncol* 2025; 145: 143–150

Schulte JD, Buerki RA, Lapointe S, Molinaro AM, Zhang Y, Villanueva-Meyer JE, Perry A, Phillips JJ, Tihan T, Bollen AW. Clinical, radiologic, and genetic characteristics of histone H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in adults 2025; 2

Shonka NA, Aizenberg MR. Extent of Resection in Glioblastoma. *JOP* 2025; 13: 641–642

Simpson J, Horton J, Scott C, Curran W, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell S, Nelson J. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 1993; 26: 239–244

Smrdel U, Popovic M, Zwitter M, Bostjancic E, Zupan A, Kovac V, Glavac D, Bokal D, Jerebic J. Long-term survival in glioblastoma: methyl guanine methyl transferase (MGMT) promoter methylation as independent favourable prognostic factor 2025; 50: 394–401

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology* 2025; 7: 392–401

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2025; 352: 987–996

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2025; 352: 987–996

Takahashi Y, Makino K, Nakamura H, Hide T, Yano S, Kamada H, Kuratsu J-I. Clinical characteristics and pathogenesis of cerebellar glioblastoma 2025; 10: 2383–2388

Thomas TP, Gopalakrishna R, Anderson WB. Hormone- and tumor promoter-induced activation or membrane association of protein kinase C in intact cells 1987: 399–411

Tsung AJ, Prabhu SS, Lei X, Chern JJ, Benjamin Bekele N, Shonka NA. Cerebellar glioblastoma: a retrospective review of 21 patients at a single institution. *J Neurooncol* 2025; 105: 555–562

Utsuki S, Oka H, Miyajima Y, Kijima C, Yasui Y, Fujii K. Adult cerebellar glioblastoma cases have different characteristics from supratentorial glioblastoma. *Brain Tumor Pathol* 2025; 29: 87–95

Venkataramani V, Schneider M, Giordano FA, Kuner T, Wick W, Herrlinger U, Winkler F. Disconnecting multicellular networks in brain tumours. *Nat Rev Cancer* 2025; 22: 481–491

Weber DC, Miller RC, Villà S, Hanssens P, Baumert BG, Castadot P, Varlet P, Abacioglu U, Igdem S, Szutowicz E. Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: A retrospective study from the Rare Cancer Network. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2025; 66: 179–186

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, DeGroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *JCO* 2025; 28: 1963–1972

Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med* 2025; 360: 765–773

Zeyen T, Paech D, Weller J, Schäfer N, Tzaridis T, Duffy C, Nitsch L, Schneider M, Potthoff A-L, Steinbach JP. Undetected pseudoprogressions in the CeTeG/NOA-09 trial: hints from postprogression survival and MRI analyses. *J Neurooncol* 2025; 164: 607–616

Zeyen T, Potthoff A-L, Nemeth R, Heiland DH, Burger MC, Steinbach JP, Hau P, Tabatabai G, Glas M, Schlegel U. Phase I/II trial of meclofenamate in progressive MGMT-methylated glioblastoma under temozolomide second-line therapy—the MecMeth/NOA-24 trial. *Trials* 2025; 23

Zhang M, Li R, Pollom EL, Amini A, Dandapani S, Li G. Treatment patterns and outcomes for cerebellar glioblastoma in the concomitant chemoradiation era: A National Cancer database study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2025; 82: 122–127

Zhao Y-H, Wang Z-F, Pan Z-Y, Péus D, Delgado-Fernandez J, Pallud J, Li Z-Q. A Meta-Analysis of Survival Outcomes Following Reoperation in Recurrent Glioblastoma: Time to Consider the Timing of Reoperation. *Front. Neurol.* 2025; 10

Zhou J, Shi L-F, Wang Z, Li M, Zhang J-S, Mao Y, Hua W. OLIG2 expression level could be used as an independent prognostic factor for patients with cerebellar Glioblastoma (cGBM). *Clinics* 2025; 78: 100120

## 2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Lizunou Y, Potthoff AL, Schäfer N, Waha A, Borger V, Herrlinger U, Vatter H, Schuss P, Schneider M. Cerebellar glioblastoma in adults: a comparative single-center matched pair analysis and systematic review of the literature. J Cancer Res Clin Oncol 2024; 150: 432.

<https://doi.org/10.1007/s00432-024-05959-0>

## 3. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Matthias Schneider durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Patrick Schuss und meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Matthias Schneider. Die Methodik wurde gemeinsam mit Frau Dr. Anna-Laura Potthoff entwickelt. Im Rahmen der Studie war ich maßgeblich an der Planung der Arbeit sowie an der methodischen Ausarbeitung beteiligt.

Die für die Analyse verwendeten klinischen und histopathologischen Daten cerebellärer Glioblastome wurden retrospektiv aus dem Patientenarchiv des Universitätsklinikums Bonn zusammengestellt. Die Sichtung, Auswahl und Strukturierung der klinischen Fälle erfolgte eigenständig durch mich. Ebenso habe ich die Literaturrecherche, die Datenextraktion aus Krankenakten sowie die Extraktion und systematische Aufbereitung bildgebender Daten (insbesondere cMRT- und CT-Bildgebung) durchgeführt.

Die Auswertung der Daten, einschließlich der Erstellung von Tabellen und Abbildungen, erfolgte durch mich (nach Einarbeitung durch meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Matthias Schneider) in enger Abstimmung mit Frau Dr. Anna-Laura Potthoff und unter Supervision von Herrn Prof. Dr. Schuss und meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Schneider. Die statistische Auswertung wurde eigenständig unter Supervision von Frau Dr. Potthoff durchgeführt.

Die neuropathologische Diagnostik der Hirntumorproben, einschließlich histopathologischer Begutachtung sowie weiterführender molekularer und immunhistochemischer Analysen, wurde durch die Abteilung für Neuropathologie des Universitätsklinikums Bonn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Waha durchgeführt.

Die Visualisierung der Ergebnisse sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts zur Veröffentlichung erfolgten unter aktiver Mitwirkung meinerseits. Die finale Version des Manuskripts wurde gemeinsam mit allen Koautorinnen und Koautoren abgestimmt.

Bei der sprachlichen Überarbeitung der Arbeit habe ich ein KI-gestütztes Sprachmodell (ChatGPT) zur Verbesserung der Lesbarkeit und sprachlichen Qualität einzelner Abschnitte verwendet. Die überarbeiteten Passagen wurden anschließend sorgfältig geprüft, angepasst und in den Gesamtkontext der Dissertation integriert. Ich übernehme die vollständige Verantwortung für den Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

## 4. Danksagung

Zahlreiche Menschen haben zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen, und ich möchte ihnen allen meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Schneider. Er hat mich von der Themenwahl bis zur Einreichung der Dissertation begleitet und mir dabei stets wertvolle Unterstützung und Anleitung gegeben.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Potthoff für ihre Einführung in die Methodik sowie ihre Hilfe bei der Datenauswertung und im Schreibprozess.

Einen weiteren besonderen Dank schulde ich dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Vatter, dessen klinische und wissenschaftliche Ausbildung maßgeblich zu meiner Entwicklung beigetragen hat.

Auch dem Oberärzteteam der Klinik für Neurochirurgie möchte ich herzlich für den wissenschaftlichen Austausch und die Unterstützung im klinischen Alltag danken.

Frau Dr. Januscheck verdient einen besonderen Platz in meinem Dank. Sie hat eine bedeutende Rolle in meiner ärztlichen Laufbahn in Deutschland gespielt, und ich möchte ihr an dieser Stelle meine besondere Anerkennung aussprechen.

Mein tiefster Dank gilt schließlich meiner Familie, insbesondere meiner Frau, die mich auf meinem gesamten Weg mit ihrer stetigen Unterstützung begleitet hat.