



Neurochirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München

# Positronen-Emissionstomografie und Magnetresonanztomografie bei Anaplastischen Gliomen (WHO III)

Patrick Konstantin Peschke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
**Prüfer der Dissertation:** 1. apl. Prof. Dr. Florian Ringel  
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 02.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 30.05.2018 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

	Seite	
i.	Verzeichnis der Abkürzungen	4
I	Einleitung	5
	I.1 Gliome	5
	I.1.1 Übersicht der neuroepithelialen Tumore	
	I.1.2 Histologische Evaluierung nach der WHO-Klassifikation	
	I.2 Anaplastische Gliome WHO III - Prognostische Faktoren	6
	I.3 Immunhistochemische Marker	7
	I.3.1 Mutation des Isocitratdehydrogenase – Gens	
	I.3.2 Ki-67/MIB-1-Proliferationsindex	
	I.3.3 1p19q – Kodeletion	
	I.3.4 O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Methylierungsstatus	
	I.4 Bildgebung	9
	I.4.1 Stellenwert der Bildgebung in der intrakraniellen Tumordiagnostik	
	I.4.2 Computertomografie zur Tumordiagnostik	
	I.4.3 Magnetresonanztomografie bei anaplastischen Gliomen	
	I.4.4 Positronemissionstomografie bei anaplastischen Gliomen	
	I.4.4.a Fluordesoxyglucose – PET	
	I.4.4.b Methionin – PET	
	I.4.4.c Fluorethyltyrosin – PET	
	I.4.4.d Gliome und deren Rezidive in der PET	
	I.4.4.e Evaluierung des Therapieerfolgs durch Antiangiogenetika	
	I.4.4.f Beurteilung des Tumorgrades und der Malignität	
	I.4.5 Kombinierte Bildgebung aus MRT und PET und klinische Anwendung	
	I.4.5.a Tumorgrenzen bei intrazerebralen Metastasen	
	I.4.5.b Vergleich von FET-PET und 5-ALA-Fluoreszenz	
	I.4.5.c FET-PET und MRT bei unspezifischen Läsionen	
	I.4.5.d Differentialdiagnose neuer MRT-Signale im Tumorsitus	
	I.4.6 Bildgebung und histopathologische Marker	
II	Problemstellung	15
III	Material und Methodik	16
	III.1 Studiendesign und Studienpopulation	16
	III.2 Datenakquirierung	16
	III.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung	
	III.2.2 Bildgebung	
	III.2.2.a Magnetresonanztomografie	
	III.2.2.b Fluorethyltyrosin – PET	
	III.2.3 Histopathologie und Immunhistochemie	
	III.2.4 Patientenüberleben	
	III.2.5 Elektronische Datenverarbeitung	
	III.3 Datenanalyse	19
	III.3.1 Semiquantitative Analyse der Tumorumfänge	
	III.3.2 Statistische Analyse	
	III.4 Ethik-Votum	24
IV	Ergebnisse	25
	IV.1 Studienpopulation	25
	IV.2 Tumorumfänge	28
	IV.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorumfänge	29
	IV.4 Histopathologische Marker	31
V	Diskussion	33
	V.1 Stellenwert der FET-PET-Untersuchung in Kombination mit der MRT-Bildgebung und deren Aussagekraft auf das Gesamtüberleben	34
	V.2 Histopathologische Marker und deren Korrelation mit multimodaler präoperativer Bildgebung	36
VI	Zusammenfassung und Ausblick	39
VII	Literaturverzeichnis	40
	Danksagung	48

## i Verzeichnis der Abkürzungen

<b>bds.</b>	Beidseits / auf beiden Seiten	<b>PACS</b>	Picture archiving and communication system
<b>cm<sup>3</sup></b>	Kubikzentimeter	<b>Parästh</b>	Parästhesien
<b>cMRT</b>	cranial MRT (dtsch. kraniell)	<b>Pat</b>	Patient
<b>d.h.</b>	das heißt	<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>EDV</b>	Elektronische Datenverarbeitung	<b>PKIS</b>	Public key infrastructure system; hier: EDV Bildgebungsmaterial
<b>Erbr</b>	Erbrechen	<b>pos.</b>	Positiv
<b>FDG</b>	2-[18F]-2-Desoxy-D-glucose	<b>postOP</b>	postoperativ
<b>FET</b>	O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin	<b>präOP</b>	präoperativ
<b>FLAIR</b>	fluid attenuated inversion recovery	<b>Re</b>	rechts
<b>FLT</b>	[18F]Fluorothymidin	<b>ROI</b>	Region of interest
<b>GBM</b>	Glioblastoma multiforme	<b>RTX</b>	Radiatio, Bestrahlung
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls	<b>SAP</b>	SAP GmbH Systeme hier: Klinisches EDV-System MRI
<b>Hypästh.</b>	Hypästhesie	<b>SOP</b>	standard operating procedure
<b>i.v.</b>	intravenös	<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>IBM</b>	International Business Machines Corporation	<b>Stör</b>	Störung(en)
<b>KG</b>	Kraftgrad	<b>SUV</b>	standardized uptake value
<b>Konz</b>	Konzentration	<b>T1(w)Km</b>	MRT T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittelgabe (Gadolinium)
<b>Li</b>	links	<b>TBR</b>	Tumor-Brain-Ratio
<b>MET</b>	L-[Methyl-11C]-Methionin	<b>ton.-klon.</b>	Generalisiertes, tonisch-klonisches Anfallsgeschehen
<b>MGMT</b>	O6-Methylguanin-DANN-Methyltransferase	<b>TU</b>	Tumor
<b>min</b>	Minuten	<b>TUM</b>	Technische Universität München
<b>mm</b>	Millimeter	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>MPRage</b>	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo	<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>MRI</b>	Medizin rechts der Isar, syn. Klinikum rechts der Isar		
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie		
<b>n.a.</b>	Not available, nicht verfügbar		
<b>neg</b>	Negativ		

# I Einleitung

## I.1 Gliome

### I.1.1 Übersicht der neuroepithelialen Tumore

Gliome sind Tumore des zentralen Nervensystems. Sie machen etwa 30 - 50 % der intrakraniellen Tumore aus. Die Beschreibung von Gliomen unterlag in letzter Zeit einem starken Wandel.

Bis 2016 wurden allein histologische Kriterien zur Einteilung von Tumoren des zentralen Nervensystems in die Grade I bis IV herangezogen. Die aktuell gültige, neu eingeführte WHO-Klassifikation von 2016 berücksichtigt nun zusätzlich molekulare Marker, genetische Differenzierungen sowie neu erkannte Entitäten, Varianten und Muster bei ZNS-Tumoren (Louis, Perry et al. 2016).

Erwähnenswert sind außerdem Zysten (z.B. Neurozystizerkose), Tumor-ähnliche Massen (z.B. große Aneurysmata) und lokale Ausbreitung regionaler Tumore, die in der Differentialdiagnose intrakranieller Raumforderungen berücksichtigt werden sollten. Neben histologisch-morphologischen Gesichtspunkten erhalten zytogenetische und molekulargenetische Eigenschaften mit der Einführung der neuen WHO-Klassifikation maßgeblichen Einfluss bei der definitiven Einteilung vieler Tumoren.

### I.1.2 Einteilung nach der alten und neuen WHO-Klassifikation:

Die vormals rein histologische Einteilung der WHO in die Grade I bis IV zielte auf eine Voraussage des biologischen Verhaltens der untersuchten Neoplasie ab und beeinflusste damit die Therapieauswahl, beispielsweise bei der Frage einer adjuvanten Radiatio oder spezifischen Chemotherapie. Dazu vermochte die alte WHO-Klassifikation deskriptiv eine Einschätzung von einer eher benignen Raumforderung (WHO Grad I und II) bis hin zu einem hochmalignen Prozess (WHO Grad III und IV) über viele Subtypen intrakranieller Neoplasien hinweg zu treffen (Louis, Ohgaki et al. 2007).

Mit dem WHO Grad I werden Neoplasien mit geringer Proliferation und fehlenden Malignitätszeichen beschrieben, welche kurativ behandelbar sind.

Nach WHO Grad II eingeteilte Läsionen wachsen infiltrativ und dabei ist eine Progression hin zu höher malignen WHO-Stufen möglich.

Bei Vorliegen von histozytologischen Malignitätskriterien wie beispielsweise Kernatypien bzw. -pleomorphismus, hoher Mitoseaktivität und Gefäßproliferationen wird der raumfordernde Prozess mit dem WHO Grad III beschrieben. Diese Tumoren werden regelhaft einer adjuvanten Radio-/Chemotherapie zugeführt.

Werden zusätzlich zu den WHO Grad III – Kriterien Nekroseareale als Zeichen unkontrollierter Proliferation im Tumorgewebe nachgewiesen, sind die Kriterien für den WHO Grad IV erfüllt. Diese Tumore können zu ausgedehnter Gewebsinfiltration und kraniospinaler Disseminierung neigen. Diese Malignome haben zumeist einen schnellen Krankheitsprogress und eine infauste Prognose. (Louis, Ohgaki et al. 2007)

Die 2016 neu formulierte WHO-Klassifikation erlaubt eine dezidierte histologische Beschreibung und schließt erstmals molekularer Parameter bei der Diagnosestellung mit ein. Die reine Einteilung in Grade des histologischen Progresses vom benignen Prozess hin zum Malignom wurde aufgelöst und in eine histologisch-deskriptive Listung der einzelnen histologischen Subtypen überführt. Eine Zuordnung zu molekularen Markern kann gegebenenfalls stattfinden, ist aber keine *Conditio sine qua non* (Louis, Perry et al. 2016). Hiernach wird nun zwischen folgenden Subgruppen unterschieden: Diffuse astrozytische und oligodendrogiale Tumore, andere astrozytische Tumore, ependymale Tumore, andere Gliome, Tumore des Plexus choroideus, neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore, Tumore der Regio pinealis, embryonale Tumore, Tumore der paraspinalen und Hirnnerven, Meningeome, mesenchymal nicht-meningotheliale Tumore, melanotische Tumore, Lymphome, histiozytische Tumore, Stammzelltumore, selläre Tumore sowie Metastasen (Louis, Perry et al. 2016).

Die im Vergleich zur alten WHO-Klassifikation differenziertere Beschreibung der Tumore soll die individuelle Anpassung der Therapie, Klassifizierung von Studien und Kategorisierung für epidemiologische Erhebungen verbessern (Louis, Perry et al. 2016).

## **I.2 Anaplastische Gliome nach alter WHO Grad III – Prognostische Faktoren**

Anaplastische Gliome bilden ca. 6-10% aller hirneigenen Tumoren. Trotz vieler Fortschritte in Diagnostik und Therapie ist die Diagnose eines anaplastischen WHO-Grad III - Glioms nach wie vor mit einer schlechten Prognose, einer Einschränkung von Lebensqualität und mit einem kurzen Gesamtüberleben bzw. verbleibenden Lebenserwartung assoziiert (Moskopp D 2015). Auch wenn sie im Vergleich zu den Glioblastomen (WHO IV) ein weniger aggressives Wachstum zeigen, haben sie mit einem medianen Überleben von 2 Jahren bei anaplastischen Astrozytomen bzw. 4 Jahre bei anaplastischen Oligodendrogliomen dennoch eine schlechte Prognose (Simonetti, Gaviani et al. 2014).

Durch ihr unklares, biologisches Verhalten und variables, klinisches Outcome wurden sie bislang als die rätselhafteste Entität im ganzen Spektrum der neuroepithelialen Neoplasien angesehen.

In den letzten Jahrzehnten wurden Anstrengungen unternommen, biologische Prognosefaktoren in Bezug auf Therapieansprechen und klinischem Outcome zu identifizieren

und um neue Angriffspunkte für neue Therapien zu finden. Vermutlich spielen neben verschiedenen Tumorsuppressorgenen auch angiogenetische Faktoren eine wichtige Rolle. In den letzten Jahren haben histopathologische Kriterien eine wichtige Rolle bei Diagnose und Prognose von high grade-Gliomen eingenommen (Siegal 2015, Wick, Wiestler et al. 2015). Dazu kommt, dass sich ein Trend hin zu einer molekularen Klassifizierung von Gliomen für die Planung von (Primär-)Behandlung und adjuvanter Therapie aufgezeigt hat (Theeler BJ1 2012). Zur Therapieplanung sollten neben der (molekularbiologischen) Histologie auch der klinische Zustand, das Patientenalter, Lebenserwartung, der Karnofsky-Performance-Status und das Ausmaß der operativen Tumorresektion berücksichtigt werden (Simonetti, Gaviani et al. 2014).

### **I.3 Immunhistochemische Marker**

Unter den WHO-Grad III Tumoren variiert die Prognose mit dem Tumorsubtyp und dessen molekularen Eigenschaften wie 1p19q-Kodeletion, Isocitratdehydrogenase (IDH1/2)-Mutation, p53 und den histologischen Subtypen wie Astrozytome und Oligodendrogliome (Emilie Le Rhun 2015).

#### I.3.1 Mutation des Isocitratdehydrogenase – Gens

2008 wurden erstmals Mutationen des Gens der Isocitratdehydrogenase im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas“ – Projektes zur Sequenzierung von Glioblastomen beschrieben (Parsons, Jones et al. 2008).

In der NOA-4 Studie wurde eine IDH1/2-Mutation bei 65,6 % der Patienten mit anaplastischen Gliomen beschrieben (Wick, Hartmann et al. 2009). Der IDH1/2-Status ist prognostisch aussagekräftiger für das Überleben als die histologischen Standardkriterien zur Differenzierung von höhergradigen Gliomen nach der WHO. Es kann sogar auf eine Sequenz geschlossen werden; von bestem hin zum schlechtesten Überleben:

Anaplastische Gliome mit IDH-1/2 Mutation

> GBM mit IDH-1 Mutation

> Anaplastische Gliome ohne IDH-1 Mutation

> GBM ohne IDH-1 Mutation

(Hartmann, Hentschel et al. 2010)

Dazu zeigt die Datenlage auf, dass die prognostische Signifikanz des Patientenalters an dem prädominanten Auftreten von IDH1/2- Mutationen bei jüngeren Patienten liegt. Daher wird eine Ergänzung der klassischen WHO-Klassifikation von höhergradigen Gliomen mit dem IDH1/2-Mutationsstatus durch Hartmann et al. nahegelegt (Hartmann, Hentschel et al. 2010).

Für IDH1/2-Mutationen bei anaplastischen Gliomen konnte darüber hinaus folgendes gezeigt werden:

- Obgleich bei niedriggradigen Tumoren mittels des IDH1/2-Mutationsstatus keine prognostische Aussage gewonnen werden konnte, zeigt sich hingegen bei anaplastischen Gliomen ein besseres Outcome bei vorliegender IDH1/2-Mutation (Zhang, Bao et al. 2014) (Mukasa, Takayanagi et al. 2012).
- Die IDH1/2-Mutation scheint sogar laut multivariaten Analysen im Vergleich zum MGMT-Methylierungsstatus oder zur 1p19q-Kodeletion der aussagekräftigere prognostische Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei anaplastischen Gliomen zu sein (Wick, Hartmann et al. 2009).
- Bei gleichzeitigem Auftreten einer IDH-1-Mutation und MGMT-Methylierung bei Temozolomid-behandelten Patienten scheint sich eine bessere Prognose zu zeigen. (Minniti G1 2014).
- Es zeigte sich ein schlechteres Überleben bei anaplastischen Astrozytomen ohne IDH-1-Mutation, der Prognose von Glioblastomen entsprechend (Shibahara I 2015).
- Es scheint eine Assoziation von IDH-1-Mutationen mit 1p19q Kodeletionen und O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotormethylierung zu existieren (van den Bent, Dubbink et al. 2010).
- Patienten mit IDH1/2 mutiertem, malignem Astrozytom haben bei radikaler, chirurgischer Resektion einen Überlebensvorteil, sowohl bei Kontrastmittel-anreichernden als auch bei nicht-anreichernden Tumoren. Daher sollte eine Individualisierung der chirurgischen Strategie bei malignen Astrozytomen auf Basis des IDH1/2 Status erwogen werden (Beiko, Suki et al. 2014).

### I.3.2 Ki-67/MIB-1-Proliferationsindex

Zur weiteren Einschätzung der proliferativen Aktivität von Gliomen wurde auch der Ki67/MIB-1-Proliferationsindex untersucht. Ein Review von Johannessen et al. von 2006 zeigte auf, dass in den gesichteten Studien erhöhte Werte des Ki-67/MIB-1-Proliferationsindex mit einem erhöhten Grad an Malignität bei diesen Tumoren einhergehen (Johannessen and Torp 2006). Weiter wurde jüngst beschrieben, dass mit der Expression von Ki-67 eine schlechte Prognose bei Patienten mit anaplastischen Gliomen vergesellschaftet ist (Ahmed, Rashed et al. 2016).

### I.3.3 1p19q-Kodeletion

Die NOA-4 Studie klärte bei ca. 40 % aller anaplastischen Gliome und bei 77 % der anaplastischen Oligodendrogliome eine 1p19q-Kodeletion auf. Ein längeres Gesamtüberleben bei 1p19q-kodeletierten Oligodendrogliomen mit adjuvanter Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV-) Chemotherapie konnte gezeigt werden (van den Bent, Brandes et al. 2013).

### I.3.4 O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Methylierungsstatus

Im Falle des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gen (MGMT) - Methylierungsstatus konnte für HGG ein starker prognostischer Wert abgeleitet werden:

Im Falle einer bestehenden Methylierung des MGMT-Promotors konnte ein längeres progressionsfreies Intervall und ein höheres Gesamtüberleben gezeigt werden; was jedoch gleichzeitig vom IDH-1-Mutationsstatus abhängt (Hegi, Diserens et al. 2005, Wick, Hartmann et al. 2009, Gilbert, Wang et al. 2013, Wick, Meisner et al. 2013).

## **I.4 Bildgebung**

### I.4.1 Stellenwert der Bildgebung in der intrakraniellen Tumordiagnostik

Für Diagnose, Operation und anschließende Therapieplanung bei Verdacht auf einen intrakraniellen, pathologischen Prozess spielt die präoperative, multimodale Bildgebung mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronemissionstomografie (PET) eine wichtige Rolle.

Jedem klinischen Hinweis auf ein intrakranielles, pathologisches Geschehen (bspw. progrediente neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen, Krampfanfälle) sollte mit einer Bildgebung des Neurocraniums nachgegangen werden (Moskopp D 2015). Zur morphologisch-strukturellen Darstellung intrakranieller Strukturen stehen die Computer- und die Magnetresonanztomografie zur Verfügung.

### I.4.2 Computertomografie zur Tumordetektion

Die Computertomografie ist zur schnellen Detektion von strukturellen Hirnschäden, die einer dringlichen neurochirurgischen Intervention bedürfen, nach wie vor das bildgebende Verfahren der ersten Wahl (Bodanapally, Sours et al. 2015). Zudem spielt sie bspw. bei Patienten mit Kontraindikationen gegen ein MRT (Herzschrittmacher, nicht-MRT kompatible Metallimplantate) oder auch beim Nachweis von Verkalkungen (typischerweise nachweisbar bei Tumoren mit oligodendroglialer Differenzierung) auch in der primären Tumordiagnostik eine Rolle. Die Magnetresonanztomografie ist bei einer differenzierten Diagnostik intrazerebraler raumfordernder Prozesse, aufgrund der Bereitstellung von hochauflösender

multiplanar-struktureller Information und damit verbesserter Gewebecharakterisierung, der CT-Untersuchung überlegen (Upadhyay and Waldman 2011).

#### I.4.3 Magnetresonanztomografie bei anaplastischen Gliomen

Beste diagnostischer Hinweis für anaplastische Gliome sind Zeichen für infiltrierende Massen, welche hauptsächlich die weiße Substanz mit variierender Kontrastmittelanreicherung einbeziehen. Darüber hinaus werden aus neueren Studien Charakteristika in der MR-Bildgebung prognostische Signifikanz bei Vorhandensein von Nekrose und [Kontrastmittel-] Anreicherung zugesprochen (Compostella, Tosoni et al. 2007).

Die suspekten Signale finden sich häufig in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären, oft sind die Frontal- und Temporallappen betroffen. Bei Kindern können auch Pons und Thalamus beteiligt sein. Selten kommen anaplastische Astrozytome im Hirnstamm und Rückenmark vor. Insgesamt zeigt sich unter den anaplastischen Gliomen eine starke Größenvariabilität. Fast immer werden neoplastische Zellen außerhalb von Arealen von abnormaler Signalintensität gefunden. In T1-gewichteten Sequenzen (mit und ohne Kontrastmittel) zeigen sich gemischt isointense bis hypointense Läsionen der weißen Substanz. Die Läsionen können den darüber liegenden Cortex miteinschließen und über diesen hinaus expandieren. Signalmorphologische Hinweise für Blutungen und Zysten sind selten, Verkalkungen sind ein typisches bildgebendes Zeichen für oligodendrogliale Tumoren. T2-gewichtete Sequenzen zeigen heterogene Hyperintensitäten, die diskret erscheinen. Sie infiltrieren jedoch anliegendes Hirngewebe. Die Läsionen können darüber liegenden Cortex miteinschließen und über diesen hinaus expandieren. Selten sind prominente Flow Voids präsent, welche eine Progression zum GBM andeuten können (Asari, Makabe et al. 1994).

In der Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenz, die in der Diagnostik von intrakraniellen Tumoren als Standardsequenz verwendet wird, zeigen sich teils heterogene Hyperintensitäten innerhalb des vermuteten Tumors, was der vorwiegenden Signalgebung durch Wasser geschuldet ist (Osborn 2010). Daher erlaubt die FLAIR-Sequenz im Hinblick auf die Tumorausdehnung zunächst keinen weiteren Informationszugewinn zur Stratifizierung des raumfordernden Prozesses, ist jedoch in der Diagnostik der Größenausdehnung, Lage und Darstellung des perifokalen Ödems wichtig für die präoperative Diagnostik.

Nach Tumorresektionen wird die Radikalität der Operation meist anhand der verbleibenden kontrastmittelanreichernden Tumoranteile im OP-Situs in der T1-Sequenz nach Kontrastmittel bestimmt. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass das perifokale Ödemsignal der FLAIR-Untersuchung noch disseminierte Infiltrationen von Tumorzellen enthält (Rees 2011), (Osborn 2010).

#### I.4.4 Positronemissionstomografie bei anaplastischen Gliomen

Obwohl die MRT der Goldstandard in der Diagnostik und Verlaufsbildgebung von malignen Hirntumoren bleibt, spielt die PET eine potenzielle Rolle bei der Bereitstellung weiterer Informationen:

O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) - Aufnahmeverhalten im PET und morphologische Muster in MRT (diffus vs. umschriebene Läsionen) sind starke Prädiktoren für das Überleben bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen (Floeth, Pauleit et al. 2007).

Für die PET-Bildgebung bei Hirntumoren stehen verschiedene Tracer zur Verfügung:

##### I.4.4.a Fluordesoxyglucose-PET

Der erste in der klinischen Routine verfügbare Tracer für die PET-Bildgebung war die Fluordesoxyglucose. Die prätherapeutische FDG-PET-Untersuchung kann das Überleben bei höhergradigen Gliomen signifikant voraussagen. Die passendste Methode zur Messung des FDG-uptake ist das Verhältnis zwischen Tumor SUV und kontralateraler, maximaler SUV (Colavolpe, Metellus et al. 2012).

Im FDG-PET zeigen high-grade Gliome ein ähnliches Tracer-Aufnahmeverhalten wie die graue Substanz oder übertreffen diese. Tumoren der weißen Substanz mit SUV von  $> 1,5$  und diejenigen der grauen Substanz mit  $>0,6$  deuten auf einen high-grade Tumor hin. FDG hat eine Sensitivität von 81-86% und Spezifität von 50-94% in der Differenzierung von Rezidivtumoren gegenüber von cerebralen Strahlenschäden. Somit liegt ein Nachteil der FDG-PET-Bildgebung in deren niedrigen Spezifität zur Differenzierung intrazerebraler Läsionen (Osborn 2010).

##### I.4.4.b Methionin-PET

Die Verteilung von FDG und MET in Gliomen des Gehirns ist ähnlich. MET bietet ein sensitiveres Signal zur Planung stereotaktischer Biopsien, daher war es das Molekül der Wahl bei PET-gesteuerten, neurochirurgisch-stereotaktischen Verfahren bei Gliomen (Benoit Pirote, Arlette Vandesteene et al. 2004).

Bei Rezidiv-Glioblastomen konnte bei der Volumetrie im MET-PET und kontrastverstärktem MRT gezeigt werden, dass das metabolisch-aktive Tumolvolumen mit alleiniger Anwendung von kontrastverstärktem MRT beträchtlich unterschätzt werden könnte (Galdiks, Ullrich et al. 2010). Das metabolisch aktive Tumolvolumen von Gliomen im MET-PET deckt sich nicht mit der morphologischen MR-Bildgebung. Diese könnten auf Areale von infiltrativem Tumorstadium hindeuten und bei der Differenzierung zu Nicht-Tumor-Läsionen helfen (Arbizu, Tejada et al. 2012).

#### I.4.4.c Fluorethyltyrosin - PET

Während die MET-PET-Bildgebung an Einrichtungen mit hauseigenem Cyclotron gebunden sind (die Halbwertszeit von <sup>11</sup>C-Kohlenstoff beträgt nur 20 Minuten), kann FET breiter eingesetzt werden. In den letzten Jahren hat die FET-PET-Bildgebung momentan die wichtigste Rolle bei der Operationsplanung und Tumorklassifikation eingenommen (Popperl, Kreth et al. 2007, Niyazi, Geisler et al. 2011).

#### I.4.4.d Gliome und deren Rezidive in der FET-PET

Erste Ergebnisse mit FET als „neuer“ Tracer zur Detektion von hirneigenen Tumoren sind vielversprechend und deuten darauf hin, dass FET ein wertvolles und geeignetes Werkzeug auch in der Bildgebung von high-grade Gliomen sein könnte (Benouaich-Amiel, Lubrano et al. 2010). Genauso wie MET-PET kann FET-PET für die Differenzierung von residuellem und rezidivierendem Tumorgewebe mit Therapie-assoziierten Veränderungen bzw. Pseudoprogession verwendet werden (Grosu, Astner et al. 2011).

FET-PET bietet wertvolle diagnostische Informationen für die nichtinvasive Detektion von maligner Progression von niedriggradigen Gliomen; und das signifikant höher als bei kontrastverstärkter MRT-Bildgebung (Galldiks, Stoffels et al. 2013).

Darüber hinaus hat FET eine hohe Spezifität für die Detektion von höhergradigen Hirntumoren. Die Spezifität wird jedoch durch passiven Tracer-Einstrom in schrankengestörte Areale limitiert. Gliome zeigen einen spezifischen Traceruptake bei Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung im MRT, was am ehesten auf biologisch aktiven Tumor schließen lässt und die Diskrepanz dieser beiden bildgebenden Methoden widerspiegelt (Hutterer, Nowosielski et al. 2013).

#### I.4.4.e Evaluierung des Therapieerfolgs bei antiangiogenetischer Behandlung:

Interessanterweise kann FET-PET das Fehlschlagen von antiangiogenetischer Behandlung bei Rezidiv-HGG voraussagen:

Bei Patienten mit Rezidiv-HGG scheint FET-PET das Ansprechen auf eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab und Irinotecan vorrauszusagen. HGG-Rezidiv-Patienten, die nach Therapie mit Aufnahmereduktion im FET-PET reagiert haben, hatten ein signifikant höheres Überleben als Nonresponder, und umgekehrt (Hutterer, Nowosielski et al. 2011).

#### I.4.4.f Beurteilung des Tumorgrades und von Malignität:

Bei Durchführung von dynamischen FET-PET-Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass frühe bis späte TBR und T(peak) die besten Indikatoren zur Beurteilung des Tumorgrades/Malignität sind. Über logistische Regression ist es möglich, die individuelle

Wahrscheinlichkeit für einen höhergradigen Tumor zu bestimmen (nützlich für Prognose und Therapie) (Calcagni, Galli et al. 2011, Gempt, Bette et al. 2015, Bette, Peschke et al. 2016).

#### I.4.5 Kombinierte Bildgebung aus MRT und PET und klinische Anwendung

Die Kombination von MRT und FET-PET scheint für das initiale Tumorgrading intrakranieller Tumor vorteilhaft (Dunet, Maeder et al. 2014).

##### I.4.5.a Tumorgrenzen bei intrazerebralen Metastasen

Bei der volumetrischen Untersuchung von Hirnmetastasen unterscheiden sich die gemessenen Tumervolumina und dargestellten Tumorränder im Vergleich von Kontrastmittel-MRT und FET-PET signifikant: Die Anwendung von nur einem bildgebenden Verfahren (MRT oder FET-PET) bei der Planung einer operativen Tumorsektion oder Radiotherapie könnte somit zur fehlerhaften Darstellung der tatsächlichen Tumorränder führen und damit die optimale Therapie und damit das Überleben negativ beeinflussen (Gempt, Bette et al. 2015).

##### I.4.5.b Vergleich von FET-PET und 5-ALA-Fluoreszenz

Stockhammer et al. hat 2009 erstmals zeigen können, dass FET-Anreicherung bei Gliomoperationen die Anreicherung von 5-ALA-Fluoreszenz vorhersehen kann (Stockhammer, Misch et al. 2009). Im Vergleich von präoperativem FET-Aufnahmeverhalten im PET und Kontrastmittelanreicherung im MRT mit intraoperativer 5-ALA-Fluoreszenz (und histolog. Untersuchung) hat sich jedoch später gezeigt, dass FET-PET sensitiver in der Detektion von Gliomgewebe ist (sowohl LGG als auch HGG) als 5-ALA-Fluoreszenz (Ewelt, Floeth et al. 2011).

##### I.4.5.c FET-PET und MRT bei unspezifischen Läsionen des Gehirns

Während ein umschriebenes Wachstumsmuster im MRT mit normaler oder niedriger FET-Aufnahme stark auf einen benignen Verlauf hinweisen, zeigte sich, dass auf ein diffuses Wachstumsmuster im MRT mit erhöhter FET-Aufnahme mit einem hohen Risiko für die Ausbildung von HGG zu rechnen ist (Floeth, Sabel et al. 2008).

##### I.4.5.d Differentialdiagnose neuer MRT-Signale im Tumorsitus nach initialer Therapie

Bei erneutem Auftreten von Signalen im ehemaligen Tumor-Situs müssen differentialdiagnostische Überlegungen unternommen werden, um zwischen Nebeneffekten der multimodalen Gliom-Therapie und einem Tumorrezidiv zu unterscheiden.

Mittels FET-PET kann die Differentialdiagnose wegweisend erleichtert werden: Bei Patienten mit einem suspekten Tumorrezidiv wurde die Spezifität der FET-PET mit 92,9 % bestimmt, die Sensitivität mit 100 %. Die Sensitivität der MRT liegt bei 93,5 %, deren Spezifität bei 50 % ( $p < 0,05$ ). Damit ist die alleinige MRT-Diagnostik zur Unterscheidung von

Therapieebeneeffekten und Tumorrezidiv nicht ausreichend. Die Kombination mit der FET-PET kann zur besseren Differentialdiagnose beitragen (Rachinger, Goetz et al. 2005).

Diese Aussage scheint jedoch kontrovers zu sein. Eine andere Arbeitsgruppe kommt zu einem anderen Ergebnis: Obwohl FET-PET für die diagnostische Evaluierung von Hirntumoren wertvoll ist, konnte nur begrenzte Spezifität bei der Unterscheidung von neoplastischen und nicht-neoplastischen ringförmig-anreichernden, intrazerebralen (ggf. entzündlichen) Läsionen nachgewiesen werden (Frank W. Floeth<sup>1</sup> and Frank Rommel<sup>1</sup> 2006).

#### I.4.6 Bildgebung und histopathologische Marker

Beispielsweise ist diese bedeutsam bei stereotaktischen Biopsien um anaplastische Foci in Gliomen zu detektieren (Kunz, Thon et al. 2011). Jansen et al. konnte zeigen, dass mithilfe von FET-PET oligodendriale Anteile oder 1p19q-Kodeletionen in WHO-Grad II und III Tumoren nachgewiesen werden könnten (Jansen, Schwartz et al. 2012). Ebenso können durch Magnetresonanztomographie IDH-1-Mutationen detektiert werden (Choi, Ganji et al. 2012, Thon N1 2015).

Durch dynamische FET-PET-Untersuchungen von suspekten WHO II Gliomen konnten Korrelationen zwischen dem An-/Abflutungsverhalten von FET in der Läsion mit dem Nachweis molekularbiologischer Marker und dem klinischen Outcome (als PFS) aufgezeigt werden:

Während IDH1/2-Mutationen häufiger in Tumoren mit homogener Zunahme (90%) bzw. fokaler Abnahme (79%) der Zeit-Aktivitäts-Kurven auftreten, sind diese seltener bei homogener Abnahme der Zeit-Aktivitäts-Kurven nachweisbar (25%,  $p < 0,001$ ).

Das progressionsfreie Überleben (PFS) für ein bzw. zwei Jahre wurde mit 92% (85%) für homogene Zunahme, 89% (51%) für fokale Abnahme und 50 % (28%) für eine homogene Abnahme aufgezeigt ( $p = 0,002$ ). Somit können aus der dynamischen FET-PET wichtige diagnostische und therapeutische Konsequenzen für suspekten WHO II Gliomen abgeleitet werden (Thon, Kunz et al. 2015, Bette, Gempt et al. 2016). So können beispielsweise bei niedriggradigen Gliomen bei fehlender Traceranreicherung das Vorliegen oligodendroglialer Komponenten sowie eine 1p19q-Kodeletion nahezu ausgeschlossen werden (Bette, Gempt et al. 2016).

Da IDH1/2-Mutationenstatus, 1p19q-Kodeletion und die Präsenz von oligodendrialen Zellen wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei anaplastischen Gliomen sind, wäre es interessant den molekularbiologischen Status bereits präoperativ bestimmten oder zumindest mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen zu können.

## **II Problemstellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Stellenwert der FET-PET-Untersuchung in Kombination mit der MRT-Bildgebung und deren Aussagekraft auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit anaplastischen Gliomen zu untersuchen und eine Korrelation zwischen der präoperativen Bildgebung (FET-PET, MRT) und IDH1/2-Mutationsstatus, Anteil der oligodendrialer Zellen, Proliferationsindex (Ki67) und p53-Mutation zu analysieren.

## **III Material und Methodik**

### **III.1 Studiendesign**

Die retrospektiv durchgeführte unizentrische Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 46 Patienten. Einschlusskriterien waren eine vor einer neurochirurgischen Intervention (Tumorbioptie oder – resektion) durchgeführte MRT- und FET-PET- Untersuchung sowie die Diagnose eines soliden anaplastischen Glioms (WHO-Grad III). Sowohl Patienten mit Erstdiagnose als auch mit einem Rezidivtumor wurden im Zeitraum von August 2007 bis April 2013 eingeschlossen. Patienten mit einer Gliomatosis cerebri wurden ausgeschlossen (ein untersuchter Patient). Die Gliomatosis cerebri erscheint nicht mehr in der neuen WHO-Klassifikation von 2016 (Louis, Perry et al. 2016).

### **III.2 Datenakquirierung**

Als Referenzpunkt der Datenerhebung wurde neben dem Datum der Erstdiagnose auch das präoperative FET-PET Datum ausgewählt. Somit bezieht sich die absolute Überlebenszeit sowohl auf das Datum der Erstdiagnose sowie auf die Anzahl der Tage nach Anfertigung der präoperativen FET-PET. Im Rahmen der präoperativen Diagnostik erhobenen Patientendaten wurden sämtlich in den elektronischen Klinikdatenbanken angelegt (SAP/PKIS/PACS). Das Abrufen, Bearbeiten und Speichern der Daten zur weiteren Auswertung erfolgte unter konsequenter und akribischer Einhaltung aktuell gültiger Datenschutzbestimmungen. Zudem lag für diese retrospektive unizentrische Studie ein Ethikvotum der Ethikkommission der TU München, Klinikum rechts der Isar vor (5625-12). Die Studie wurde in Einklang mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 (General Assembly of the World Medical 2014) durchgeführt.

Im Rahmen der präoperativen Evaluierung der intrakraniellen Zielläsion wurden folgende Daten erhoben:

#### III.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Hier sind folgende Befunde für die Studie relevant: Erstsymptom (z.B. Krampfanfall, neurologische Defizite, Kopfschmerzen), Bewusstsein und Orientierung bei Aufnahme, ggf. sensomotorische Defizite und/oder Sprachstörungen, prä- und postoperativer Karnofsky-Index. Die klinische Datenerhebung umfasste außerdem den Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose und des Rezidivs, den Todeszeitpunkt bzw. den letzten Kontakt, das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der präoperativen FET-PET-Aufnahmen bzw. ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Bei bestehender Operationsindikation zur Tumorexstirpation wurde die Operation unter Schonung der motorischen und der Sprachfunktion vorgenommen. Dabei kam die

intraoperative Neuronavigation, intraoperatives Brainmapping und bei ausgewählten anaplastischen Gliomen 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) – Fluoreszenz zur Anwendung. Das Resektionsausmaß wurde in der postoperativen MRT als Biopsie bzw. subtotale oder totale Tumorresektion klassifiziert. Totale Tumorresektion wurde als Resektion aller Kontrastmittelaufnehmenden Anteile definiert. Residuelle, Kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile im Situs in der postoperativen MRT wurden als subtotale Resektion definiert.

Auch wurde eine gegebenenfalls durchgeführte adjuvante Therapie wie Chemotherapie, Radiatio oder kombinierte Radiochemotherapie erfasst. Bei Patienten mit einem Rezidiv im Follow-up wurde auch die adjuvante Rezidiv-Therapie dokumentiert. Dazu erfolgte die Datenerhebung retrospektiv aus Anamnesebögen, Operationsberichten und Arztbriefen aus dem klinikinternen EDV (Bette, Peschke et al. 2016).

### III.2.2 Bildgebung

#### III.2.2.a Magnetresonanztomografie

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 oder 3 Tesla-Gerät mittels 8-Kanal-Phasen-Array-Kopfspule durchgeführt, genaue Gerätebezeichnung „Achieva 3T“ 3 T MRT der Firma Philips Medical Systems, Niederlande oder 1,5 T MRT Siemens Verio / Avanto; Siemens Healthcare; Erlangen. Es wurden T2-gewichtete FLAIR-Sequenzen (Achieva: Akquisitionszeit 3:00min, TR/TE: 12000/140 msec, 0.45x0.45x4mm<sup>3</sup> räumliche Auflösung; Verio: Akquisitionszeit 3:44 min, TR/TE\_ 8560/136 msec, 0.8x0.7x4mm<sup>3</sup> räumliche Auflösung) und prä-/postkontrastierte T1-gewichtete Sequenzen (Achieva: Akquisitionszeit: 2:53 min, TR/TE: 530/10 msec, 0x45x0.45x4mm<sup>3</sup> räumliche Auflösung; Verio: T1 inversion recovery, Inversionszeit 860 msec, Akquisitionszeit 4:02min, TR/TE: 2000/9 msec, 0.9x0.7x4mm<sup>3</sup> räumliche Auflösung) oder MPRage (Achieva: Akquisitionszeit 5:55min, TR/TE: 9/4 msec, 1mm isotrope räumliche Auflösung; Verio: Akquisitionszeit 4:18min, TR/TE: 1900/2.45 msec, 1.1x1.1x1mm<sup>3</sup> räumliche Auflösung). Als Kontrastmittel wurde Magnograf® der Firma MaRoTrast, Jena, Deutschland intravenös mittels MR-kompatiblen Injektionssystem (Spectris Solaris EP, Siemens Medical, Erlange, Deutschland) appliziert (0,3 ml/kg, 1 ml / sec) (Bette, Gempt et al. 2016).

#### III.2.2.b Fluorethyltyrosin - Positronemissionstomografie

Vier Stunden vor den Aufnahmen wurden die Patienten nüchtern gelassen. Die Untersuchungen wurden an einem ECAT-Exact-HR+ Gerät der Firma Siemens durchgeführt. Der PET-Scanner nahm 63 direkt aufeinanderliegende, transaxiale Schichten auf. Gleichzeitig wurden 15,5 cm in axialen Schichten aquiriert. Nach Anfertigung eines 15-minütigen Transmissionsscans (68 Ge sources) wurde die Zieldosis von 185 Mbq O-(2-[18F]-

Fluoroethyl)-L-Tyrosin intravenös appliziert. 30 bis 40 Minuten post injectionem wurden die PET-Emmissionen in einer 128x128 Matrix aquiriert. Die Datenrekonstruktion erfolgte über eine gefilterte Rückprojektion mittels Hann-Filter nach Korrektur von Dämpfung und Streuung (Bette, Gempt et al. 2016).

### III.2.3 Histopathologie und Immunhistochemie

Die histopathologische Evaluation fand am Institut für Neuropathologie der Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar nach den Kriterien der WHO statt (Louis 2007). Es wurden die Tumoranteile mit der am höchsten vermuteten Malignität (Areale des maximalsten Signales in FET-PET und kontrastmittelverstärkter MRT), sowie die Tumorbiopsien analysiert (Bette, Gempt et al. 2016). Die Zuordnung des Materials zum Entnahmeort wurde mittels präoperativer Markierung in der Neuronavigation sowie genaue Bezeichnung der intraoperativen Präparate umgesetzt. Es wurden WHO-Grad III-Tumoren eingeschlossen, das Vorhandensein einer oligodendogliale Differenzierung wurde histologisch untersucht. Immunhistochemisch bzw. zytogenetisch wurden IDH1/2-Mutationen bei allen Patienten sowie der Proliferationsindex Ki67 bei 40 der 46 Patienten bestimmt. Der 1p19q-Kodeletionsstatus wurde bei 12 der 46 Patienten und der p53-Mutationsstatus bei 23 der 46 Patienten bestimmt.

### III.2.4 Patientenüberleben

Als Startpunkt der Überlebenszeit wurde das Datum der präoperativen FET-PET-Untersuchung gewählt. Der Todeszeitpunkt bzw. der Zeitpunkt des letzten Kontaktes bei nicht verstorbenen Patienten wurde dokumentiert. Zur Berechnung des progressionsfreien Überlebens wurde das Datum der Dokumentation des Rezidivs (Zeitpunkt der Bildgebung, interdisziplinärer Beschluss) festgelegt.

### III.2.5 Elektronische Datenverarbeitung

Zur Datenerhebung und – verarbeitung wurde folgende Software verwendet:

**Tabelle 2: Verwendete EDV**

<u>Software</u>	<u>Beschreibung</u>
Microsoft Office Academic EXCEL 2010 ©	Datenerfassung und Organisation
Brainlab® iPlanet 3.0 cranial	Semiquantitative Analyse der TU-Volumina MRT und PET
IBM SPSS Statistics 23®	Statistische Auswertung der Datensätze
SAP Klinischer Arbeitsplatz MRI ®	Klinik-interne EDV von patientenbezogener Daten
Public key infrastructure system MRI	Klinik-interne EDV von Daten der Bildgebung

Der Schutz der Patientenidentität wurde zu jedem Zeitpunkt sichergestellt (Verbraucherschutz 1998, 2015).

### **III.3 Datenanalyse**

#### III.3.1 Semiquantitative Analyse der Tumolvolumina

Im Vordergrund stand die bildmorphologische Vermessung des MRT- und PET-Datenmaterials. Zur Analyse des Bildmaterials wurde die Software „iPlannet cranial planning“ Version 3.0 der Firma BrainLab verwendet. Um den Ablauf der Untersuchung zu standardisieren, wurde das Material immer in folgender Reihenfolge gesichtet und bearbeitet:

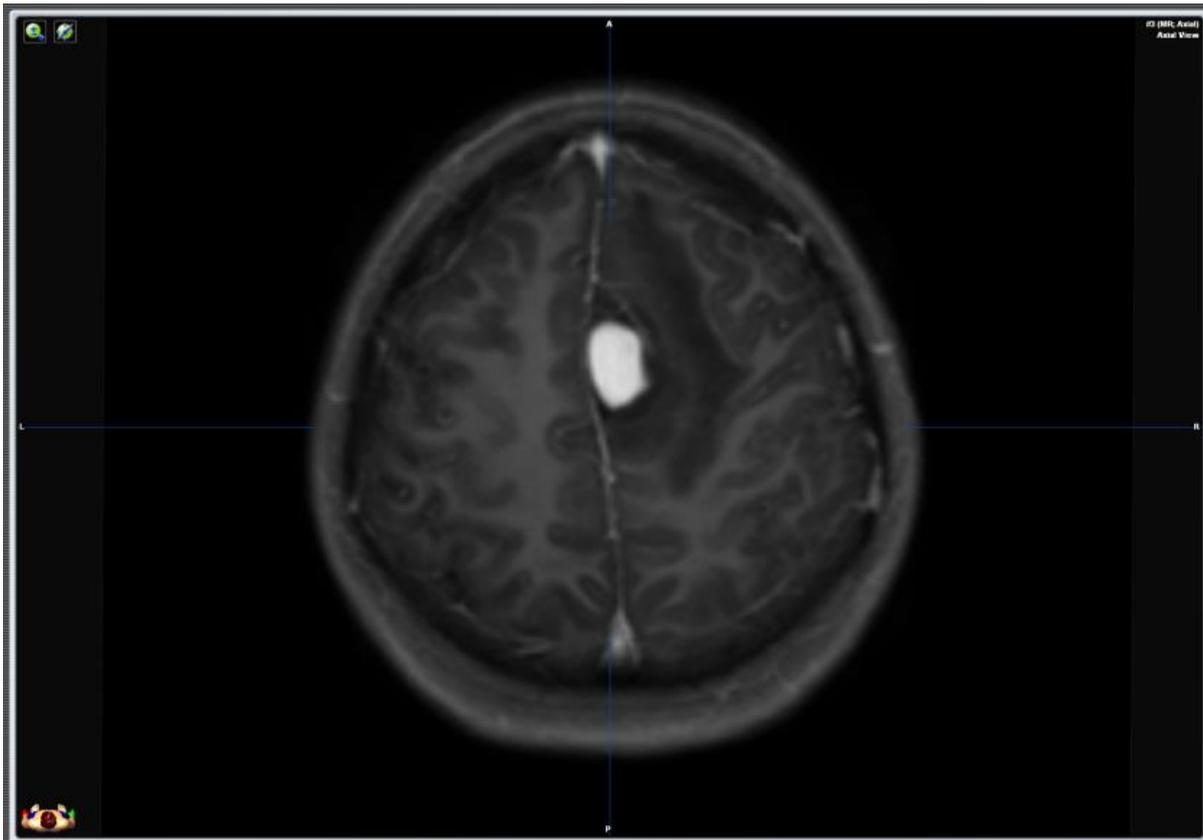
Laden des Bildmaterials:

Vor jeder Bearbeitung wurde die Lokalisation der intrazerebralen Läsion mit den Originalbefunden der Neuroradiologen verglichen. Gerade bei multifokalen Läsionen oder Rezidiven war dieser Zwischenschritt von Bedeutung, um Verwechslungen zu vermeiden. Auch eventuelles Vorliegen von Verschiebungen der Mittellinie als Zeichen intrakranieller Raumforderung und Drucksteigerung wurde dokumentiert.

Vermessung:

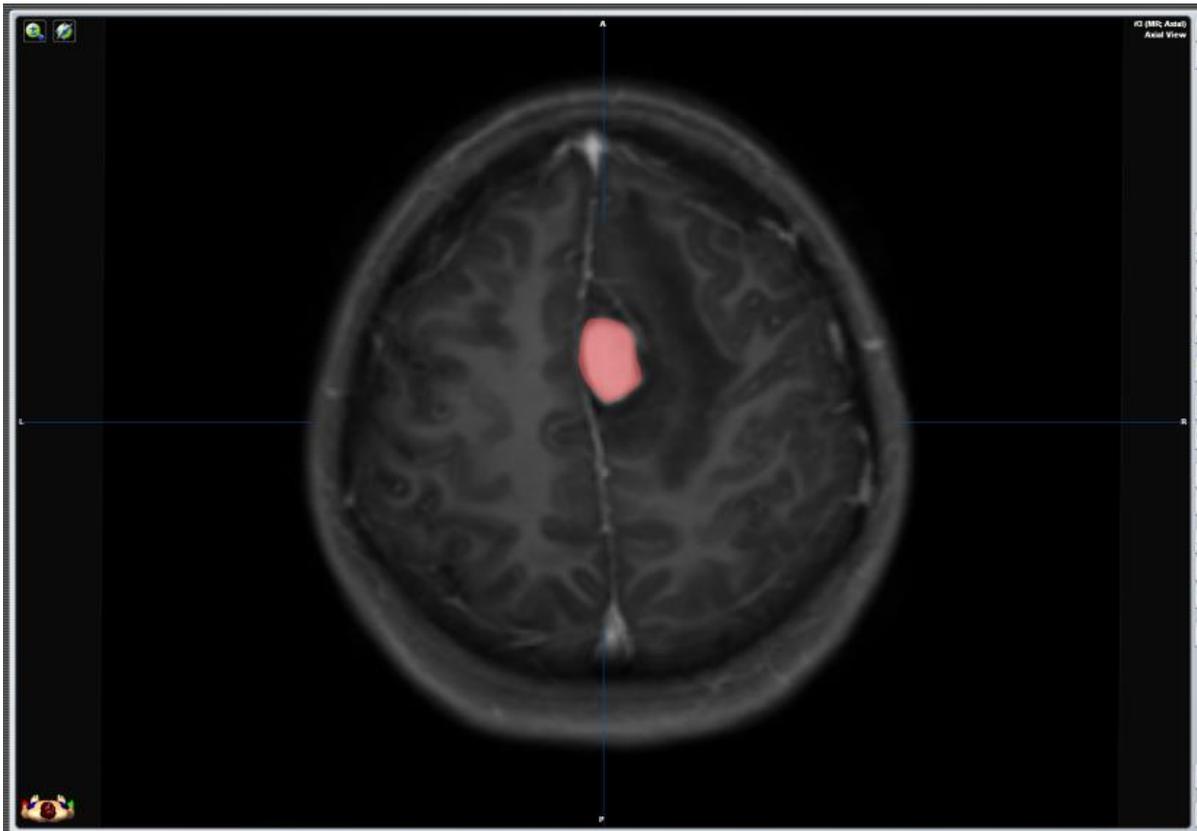
a) MRT:

Es wurde standardisiert mit der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel (Schichtdicke 4mm) begonnen, da hier die Abgrenzung der Läsion zu umliegenden Strukturen einfacher ist und somit versucht wurde, den Selektionsfehler durch den Untersucher zu minimieren. Als standardisierte Bildansicht wurden bei allen bildgebenden Verfahren die axialen Ansichten festgelegt.



**Abbildung 1: T1w + Kontrastmittel axial**

Mit der Markierung wurde kranial begonnen. Das kontrastmittelaufnehmende Signal um oder innerhalb der Läsion wurde als solche freihändig (d.h. alleine durch farbiges Ausfüllen im einfachen Strich mit der Computermaus) markiert. Größere, flächige Anteile der Läsion wurden ebenfalls freihändig in farbiger Markierung umrandet; der Schluss der Markierungslinie zu einer Fläche wurde durch die Software automatisch erkannt und, nach erfolgter Kontrolle des Untersuchers, zu einer markierten Fläche vervollständigt. Um Einblutungen nicht fälschlicherweise als Kontrastmittelanreicherndes Gewebe zu interpretieren, wurden zusätzlich T1-gewichtete Sequenzen ohne Kontrastmittel betrachtet.



**Abbildung 2: T1wKM, markiert**

Sobald das kaudale Ende der Läsion erreicht schien, wurde nochmals die gesamte Sequenz gesichtet, um andere Läsionen oder Unterbrechungen der Primärläsion in der Schichtführung nicht zu übersehen. Das durch die Software berechnete Volumen wurde in Kubikzentimetern dokumentiert und dann nochmals auf korrekten Übertrag geprüft. Diese Arbeitsschritte wurden äquivalent an den FLAIR-Sequenzen angewandt.

b) PET:

Zur Ausmessung der Tumervolumina in den FET-PET Datensätzen wurde zunächst eine Region of Interest (ROI) definiert.

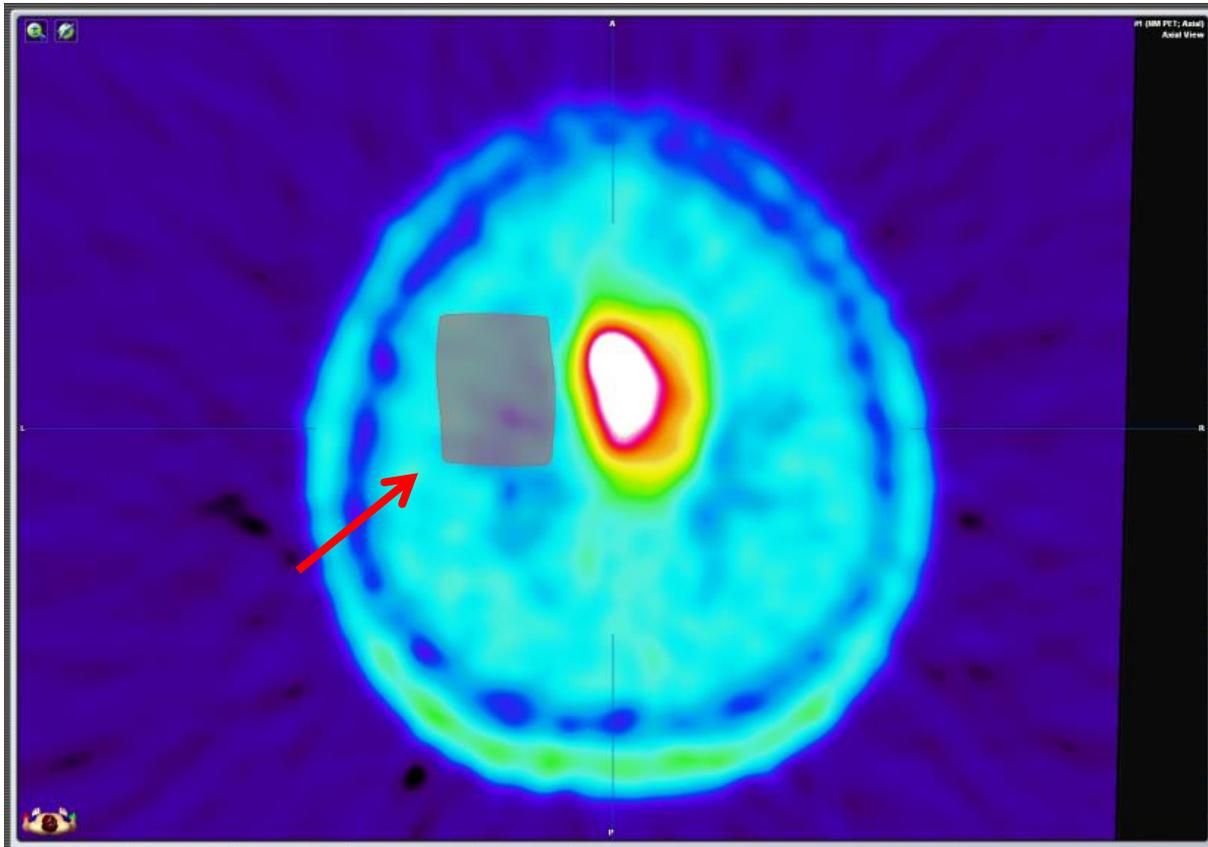


Abbildung 3: ROI-Messung

Diese ROI ist ein kontralateral zum zu untersuchenden Areal markiertes Volumen, in welche der individuelle Nennwert der Hintergrundaktivität des gesunden Hirngewebes nach intravenöser Verabreichung des Tracers gemessen (siehe Abbildung 3). Diese Hintergrundaktivität wird in der Nuklearmedizin als *standardized uptake value* (SUV) bezeichnet und wie folgt definiert:

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]} * \text{Normierungswert} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$$

Normierungswert: a) Physikalischen Geräte-Korrekturparameter: Schwächungskorrektur, Streustrahlenkorrektur, Totzeitkorrektur

b) Patienten- bzw. Untersuchungs-spezifischen Informationen: verwendetes Radionuklid (Zerfallskorrektur), Patientengewicht, Größe des Patienten, Aktivität der vollen Spritze, Aktivität der leeren Spritze, Injektionszeitpunkt, Untersuchungszeitpunkt, Zeitpunkt der Messung der leeren Spritze

Areale erhöhter bzw. verminderter Aktivität werden nun als Vielfache der SUV quantifiziert und als Quotient zum ROI beschrieben, sog. tumor-to.background ratio (TBR). Ein Aktivitätsquotient von mehr als 1,3 TBR wurde als signifikanter Tracer-Uptake festgelegt.

Diese Areale (mit dem zuvor definierten Vielfachen der Aktivität im Vergleich zur Aktivität der ROI) innerhalb des Tumors wurden volumetrisch erfasst. In unseren Untersuchungen wurden die Volumina der Areale mit 1,3-, 1,6-, 2,0-fachem TBR und des maximalen TBR gemessen.

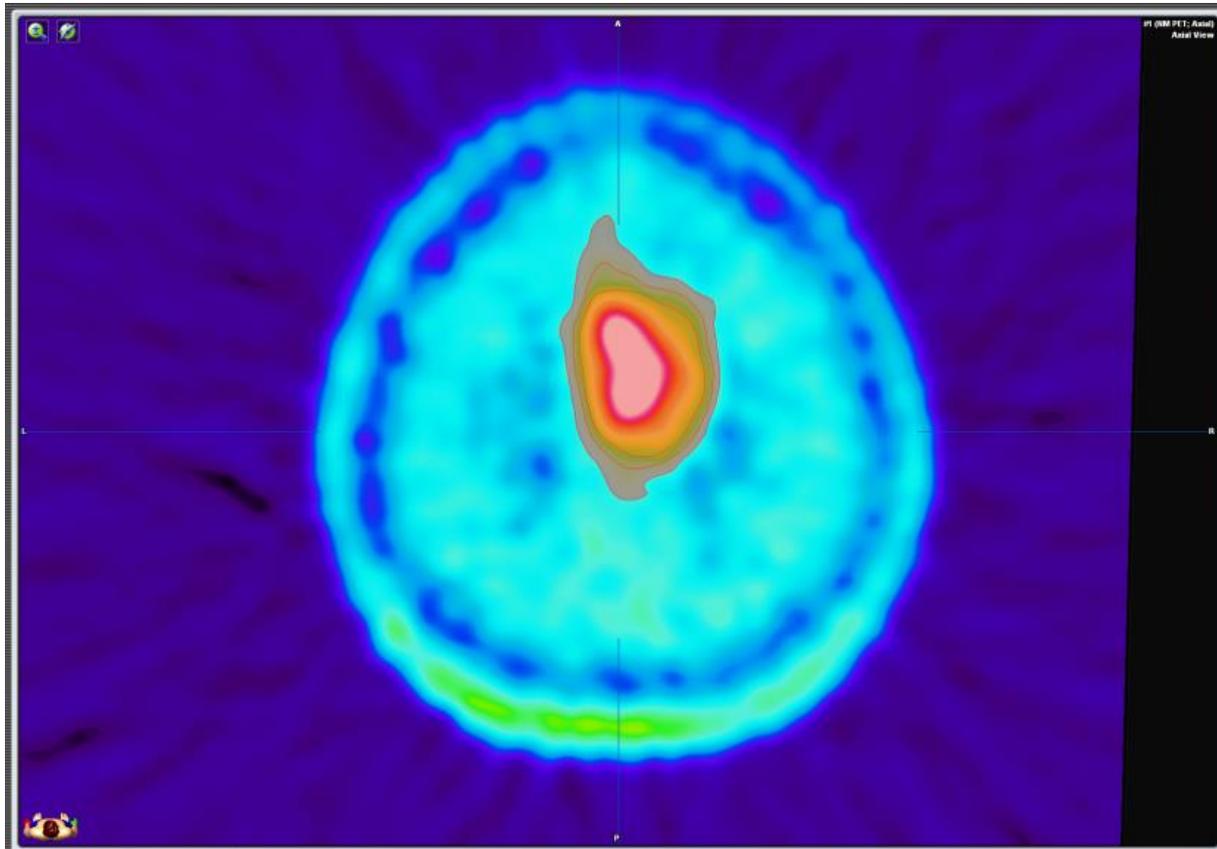


Abbildung 4: TBR 1,3 , 1,6 und 2,0 - markiert

Weiter wurden zusätzlich die Volumensummen und die Schnittmengen aus T1-KM und T2-FLAIR mit jeweils den Volumina aus TBR 1,3, 1,6 und 2,0 berechnet.

### III.3.2 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA). Nicht normal verteilte Variablen wurden als Median und Interquartilenabstand, kontinuierliche Variablen als Mittel und Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um das Gesamtüberleben abzuschätzen wurde die Kaplan-Meier-Methode gewählt. Für die gemessenen Volumina wurden Receiver Operating Characteristics (ROC) erstellt, der Youden Index berechnet und zur Dichotomisierung herangezogen. Die Verteilungen des jeweiligen Gesamtüberlebens der verschiedenen Subgruppen untereinander wurde der Kaplan-Meier (log-rank) - Test mittels univariater Analyse verwendet. Zudem wurde eine multivariate Analyse mittels einer Cox-Regression durchgeführt.

Ein Unterschied mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Diese wurden nicht zum multiplen Testen angepasst.

#### **III.4 Ethik-Votum**

Die vorgelegte Arbeit wurde durch das zuständige Ethik-Komitee genehmigt (Registrierungsnummer: 5625/12) und wurde somit nach den ethischen Standards der Erklärung von Helsinki von 1964 und seiner Ergänzungen durchgeführt.

## IV Ergebnisse

### IV.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 46 Patienten im Zeitraum November 2006 bis Oktober 2013 beobachtet. Bei deren Erstdiagnose eines WHO-Grad III Glioms betrug das mittlere Lebensalter 45,39 Jahre (Standardabweichung +/- 16,78 Jahre). Davon sind 19 weiblich und 27 männliche Patienten. Die meisten der untersuchten Gliome waren im Frontallappen lokalisiert (45,7%). Intraoperativ wurde bei 42 der 46 Patienten eine Neuronavigation und bei 30 der 46 Patienten ein Neuromonitoring durchgeführt. 6 der 46 Patienten erhielten eine 5-ALA-Fluoreszenz-gestützte Resektion. Bei 19 von 46 Patienten wurde eine totale Tumorexzision erreicht. Subtotale Resektionen konnten bei 22 von 46 Patienten und Biopsien bei 5 von 46 Patienten durchgeführt werden.

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Patient Nr.	Geschlecht	Erstsymptom	Tumor-Region	Lokalisation Seite	Karnofsky-Index präOP	Karnofsky-Index postOP	Vorbehandlung Art
1	Männlich	Ton.-klon.	Frontal	Re	90	90	AE
2	Weiblich	Hemiparese	Frontal	Li	n.u.	n.u.	OP, Rx, Cx
3	Männlich	Unbekannt	Frontal	Li	80	70	Keine
4	Weiblich	Ton.-klon.	Frontal	Li	90	90	AE, Co
5	Männlich	Ton.-klon.	Frontal	Re	90	80	Keine
6	Männlich	Kopfschmerz	Frontal	Li	100	100	OP, Rx
7	Weiblich	Unbekannt	Frontal	Li	90	90	OP, Rx
8	Weiblich	Unbekannt	Frontal	Re	90	90	OP, Rx
9	Männlich	Unbekannt	Frontal	Re	60	40	Rx, Cx
10	Weiblich	fokale Anfälle	Frontal	Re	90	80	Keine
11	Männlich	Rezidiv	Frontal	Re	90	90	OP, Rx, Cx
12	Weiblich	Unbekannt	Frontal	Li	n.u.	n.u.	Keine
13	Männlich	Ton.-klon.	Temporal	Re	80	80	Rx, Cx
14	Männlich	Ton.-klon.	Temporal	Li	80	70	OP, Cx
15	Männlich	Rezidiv	Temporal	Li	50	50	OP
16	Männlich	unbekannt	Temporal	Li	100	100	OP, Rx, Cx
17	Männlich	Ton.-klon.	Frontal	Li	90	90	AE
18	Weiblich	Ged.stör.	Frontal	Re	90	90	Keine
19	Weiblich	Ton.-klon.	Frontal	Re	90	90	OP
20	Weiblich	Kopfschmerz	Frontal	Li	90	70	Keine
21	Weiblich	Wesensänd.	Frontal	Re	90	80	Keine
22	Weiblich	Unbekannt	Frontal	Re	70	70	OP, Cx
23	Männlich	Unbekannt	Frontal	Re	70	70	Keine
24	Männlich	Koord.stör.	Frontal	Re	80	60	Keine
25	Männlich	Unbekannt	Frontal	Li	90	90	OP, Rx
26	Männlich	Hemiparese	Temporal	Li	50	n.u.	OP, Rx, Cx, AE
27	Weiblich	Ged.stör.	Temporal	Li	90	90	Keine
28	Weiblich	Ton.-klon.	Temporal	Re	100	100	Rx
29	Männlich	Ton.-klon.	Temporal	Li	90	70	Keine
30	Weiblich	Sprachstör.	Temporal	Li	90	60	AE
31	Männlich	Ton.-klon.	Temporal	Li	90	90	AE
32	Weiblich	Unbekannt	Temporal	Li	90	80	OP
33	Weiblich	Ton.-klon.	Temporal	Li	90	90	Keine
34	Weiblich	Ton.-klon.	Temporal	Li	90	90	OP
35	Weiblich	Ton.-klon.	Temporal	Re	100	90	Keine
36	Männlich	Ton.-klon.	Temporal	Re	90	90	Keine
37	Weiblich	Parästh. Arm	Parietal	Li	90	90	Keine
38	Männlich	Fokaler Anfall	Parietal	Re	90	80	Keine
39	Männlich	Unbekannt	Parietal	Li	90	90	OP, Rx, Cx
40	Männlich	Ton.-klon.	Parietal	Li	100	100	Keine
41	Männlich	Unbekannt	Parietal	Li	70	70	Keine
42	Männlich	Sprachstör.	Parietal	Re	70	70	Cor
43	Männlich	Desor.	Parietal	Re	90	80	Keine
44	Männlich	Facialisparese	Hirnstamm	Li	80	30	Keine
45	Männlich	Hydroceph.	Hirnstamm	Li	90	90	Keine
46	Männlich	Hemiparese	Hirnstamm	Li	60	60	AE

**Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika**

Patient Nr.	Histologie WHO *III Entität	Immunhistochemie			MR-Tumorvolumen		FET-PET TBR max
		IDH-1/2	p53	Ki67 / MIB1	T1wKM cm <sup>3</sup>	FLAIR cm <sup>3</sup>	
1	Astrozytom	Pos	Neg	8%	36,97	0,18	1,74
2	Oligoastrozytom	Pos	n.u.	1%	101,90	13,91	2,93
3	Oligoastrozytom	Pos	Pos	15%	164,83	2,68	4,85
4	Astrozytom	Pos	n.u.	n.u.	81,64	2,57	1,71
5	Astrozytom	Pos	Pos	10%	70,04	1,77	2,56
6	Astrozytom	Pos	Pos	15%	125,49	2,48	2,48
7	Oligodendrogliom	Pos	n.u.	15%	11,28	0,00	1,46
8	Astrozytom	Pos	Pos	10%	80,08	0,09	2,50
9	Oligoastrozytom	Pos	Pos	30%	152,43	30,18	6,92
10	Astrozytom	Pos	Pos	15%	83,74	3,92	8,34
11	Astrozytom	Pos	n.u.	8%	67,53	2,30	2,26
12	Astrozytom	Pos	n.u.	5%	84,66	5,21	4,47
13	Astrozytom	Pos	Pos	über 10%	8,51	3,98	2,14
14	Astrozytom	Pos	n.u.	10%	359,25	0,62	2,81
15	Astrozytom	Pos	Pos	20%	212,99	0,00	2,27
16	Oligoastrozytom	Pos	n.u.	8-15%	113,90	1,19	6,37
17	Astrozytom	Neg	Pos	20%	9,26	2,80	4,48
18	Oligoastrozytom	Neg	Pos	5-6%	1,18	1,11	3,17
19	Astrozytom	Neg	n.u.	5-15%	73,14	0,73	3,62
20	Astrozytom	Neg	Pos	5-15%	165,55	1,83	4,11
21	Oligodendrogliom	Neg	Pos	15%	149,62	7,73	6,88
22	Oligoastrozytom	Neg	Neg	12-20%	19,95	0,94	3,90
23	Oligoastrozytom	Neg	n.u.	n.u.	46,37	0,21	3,24
24	Astrozytom	Neg	Pos	15%	63,37	0,13	2,65
25	Oligoastrozytom	Neg	Pos	11%	22,33	0,05	2,65
26	Astrozytom	Neg	n.u.	n.u.	5,07	1,93	4,79
27	Oligoastrozytom	Neg	Pos	18%	27,27	0,34	2,05
28	Oligoastrozytom	Neg	Pos	15%	21,03	0,37	2,79
29	Astrozytom	Neg	n.u.	20%	9,07	0,00	3,37
30	Astrozytom	Neg	n.u.	5%	12,90	0,31	2,77
31	Oligoastrozytom	Neg	n.u.	n.u.	31,49	3,78	3,59
32	Oligoastrozytom	Neg	Pos	5%	10,78	1,66	2,11
33	Astrozytom	Neg	n.u.	8-10%	7,01	0,25	2,64
34	Astrozytom	Neg	Neg	50%	8,25	0,26	1,75
35	Astrozytom	Neg	n.u.	10%	68,91	0,21	2,39
36	Astrozytom	Neg	Neg	5-8%	24,95	0,23	2,37
37	Oligoastrozytom	Neg	Pos	15%	24,61	0,00	2,75
38	Oligodendrogliom	Pos	n.u.	15%	9,92	0,03	3,20
39	Astrozytom	Pos	Neg	1%	122,93	6,61	2,38
40	Astrozytom	Pos	n.u.	10%	37,73	1,20	1,76
41	Astrozytom	Pos	n.u.	12%	110,61	1,30	3,19
42	Oligodendrogliom	Neg	n.u.	20%	111,31	17,01	5,88
43	Astrozytom	Neg	n.u.	5-30%	116,40	0,12	2,23
44	Astrozytom	Pos	n.u.	10%	38,65	0,10	1,99
45	Astrozytom	Neg	n.u.	n.u.	3,55	0,49	3,54
46	Astrozytom	Neg	n.u.	n.u.	41,00	0,32	2,13

<b>Legende:</b>	AE	Antiepileptika
	Cor	Kortisontherapie
	Cx	Chemotherapie
	Desor.	Desorientiertheit
	FET-PET	O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin
	FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (MR-Sequenz)
	Ged.stör.	Gedächtnisstörungen
	Hydroceph.	Hydrocephalus
	Koord.Stör.	Koordinationsstörungen
	Li	Links
	M	Männlich
	MR	Magnetresonanztomografie
	Neg	Negativ
	n.u.	nicht untersucht
	OP	Operation
	Parästh.	Parästhesien
	Pos	positiv
	postOP	postoperativ
	präOP	präoperativ
	Re	rechts
	Rx	Bestrahlungstherapie
	Sprachstör.	Sprachstörungen
	T1wKM	T1-gewichtete MR-Sequenz mit Kontrastmittel
	TBR max	maximale Tumor-Brain-Ratio (als standardized uptake volume)
	Ton.-klon.	generalisierter tonisch-klonischer Anfall
	W	weiblich
	Wesensänd.	Wesensveränderungen

Die histopathologischen Untersuchungen identifizierten 4 Patienten mit Oligodendrogliomen, 13 Patienten mit Oligoastrozytomen und 29 Patienten mit Astrozytomen, jeweils WHO-Grad III nach der WHO-Klassifikation neuroepithelialer, intrazerebraler Tumore von 2007 (Louis 2007). Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen deckten bei 21 der 46 untersuchten

Tumoren eine IDH1/2-Mutation (45,7%) auf. Der mediane Ki-67-Proliferationsindex war 11,3 % [9,5 – 15,0].

Im Rahmen des Follow-up erhielten 43 von 46 Patienten eine adjuvante Therapie, zwei Patienten erschienen nicht zu den Nachkontrollen. Von diesen Patienten erhielten 18 eine kombinierte Radiochemotherapie, 11 Patienten eine Monotherapie mittels Bestrahlung und 14 Patienten eine Monotherapie mittels Chemotherapie.

Zur Chemotherapie erhielten 27 Patienten Temozolomid, 3 Patienten eine Kombinationstherapie aus Temozolomid und Procarbazin / Lomustin / Vincristin (PCV) und 2 Patienten eine Kombinationstherapie aus Temozolomid und einem Alkylanz (Lomustin). Die PCV-Chemotherapie wurde bei 2 Patienten mit Oligoastrozytomen und bei einem Astrozytompatienten durchgeführt.

Für die 27 Patienten mit einem Rezidiv wurde folgendes Therapieregime gewählt: 3 Patienten erhielten eine alleinige operative Nachresektion, 5 Patienten Chemotherapie, und 4 Patienten Radiotherapie mono, 2 Patienten erhielten die kombinierte Radiochemotherapie, 8 Patienten Nachresektion und adjuvante Therapie und bei 5 Patienten wurde die Therapie eingestellt.

**Tabelle 3: Patientenpopulation und Tumorcharakteristika**

Mittleres Alter bei ED (Jahre)	45,39 (SD +/- 16,49)
Weiblich, Männlich	19 vs. 27 (41,3 % vs. 58,7 %)
<u>Histopathologie</u>	
Oligodendrogliome	4/46 (8.7%)
Oligoastrocytome	13/46 (28.3%)
Astrocytome	29/46 (63.0%)
<u>Molekulare Marker</u>	
IDH1/2-Mutation	9/12 (75%)
Ki67-Proliferationsindex	11.3% [9.5-15.0]
<u>Tumor-Lokalisation</u>	
Frontallappen	21/46 (45.7%)
Temporallappen	15/46 (32.6%)
Parietallappen	7/46 (15.2%)
Infratentoriell	3/46 (6.5%)
Rechte Hemisphäre	19/46 (41.3%)
Bihemisphärisch	5/46 (10.9%)
<u>Karnofsky Performance Score</u>	
präOP	90.0 [80.0-90.0]
postop	80.0 [70.0-90.0]
<u>Follow-up</u>	
Todesfälle im FU	24/46 (52.2%)
Rezidiv nach PET	27/46 (58.7%)
Rezidiv nach ED	32/46 (69.6%)
Medianes OS nach PET (Tage)	666.5 [301.5-976.0]
Medianes OS nach ED (Tage)	822.0 [436.5-1831.3]

Normalverteilte Variablen als Mittel +/- Standardabweichung, Nicht-normalverteilte als Median [Interquartilenspanne] angegeben;

FU: follow up, OS: overall survival, ED: Erstdiagnose, SD: Standardabweichung

Es wurden 24 Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes beobachtet (52,2%) und 27 der 46 Patienten hatten nach zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Rezidiv (58,7%).

Das mediane Überleben nach Beginn der Datenerhebung war 666,5 Tage [301,5 – 976,0], nach der Erstdiagnose 822,0 Tage [436,5 – 1831,3]. Das mediane, progressionsfreie Intervall war 357,0 Tage [190,5 – 731,8] nach Beginn der Datenerhebung und 473,0 Tage [210,8 – 1216,3] nach der Erstdiagnose.

## IV.2 Tumervolumina

Tabelle 4 zeigt die medianen Tumervolumina, welche mittels semiautomatischer Segmentierung gemessen wurden. Das mediane FLAIR-Volumen der untersuchten Tumoren betrug 43,7 cm<sup>3</sup> [12,5 – 110,8], das mediane Volumen der Kontrastmittel-aufnehmenden Tumoranteile war 0,8 cm<sup>3</sup> [0,2 – 2,6].

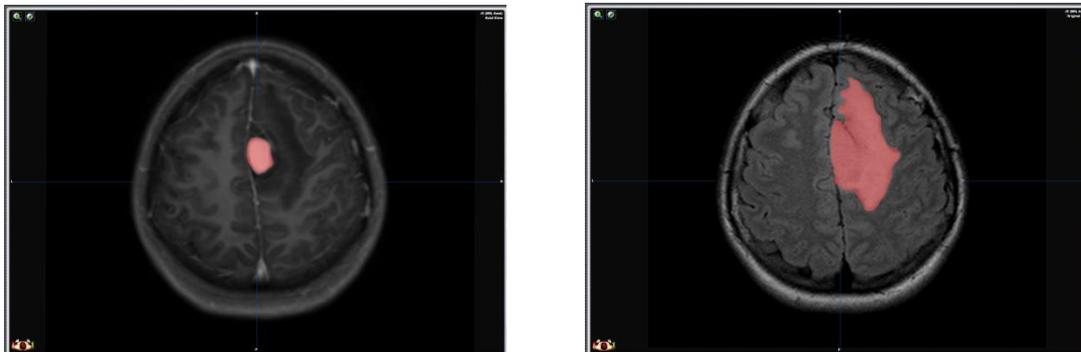


Abbildung 5: Vergleich von T1wKM (rechts) mit FLAIR (links), markiert

In der FET-PET-Bildgebung wurden die Tumervolumina maximal für TBR 1,3 (31,1 cm<sup>3</sup> [16,6 – 76,9]) und geringer für TBR 1,6 (15,1 cm<sup>3</sup> [4,1 – 35,5]) und TBR 2,0 (4,8 cm<sup>3</sup> [0,8 – 12,6]). Die mediane, maximale TBR (TBRmax) war 2,8 [2,3 – 3,7]. Die Volumina der Schnittmengen und der Volumensumme von MRT und PET-Bildgebung sind Tabelle 5 zu entnehmen.

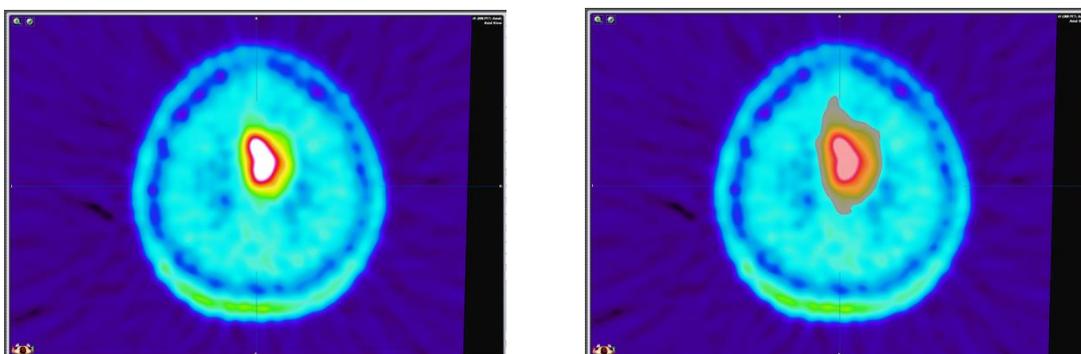


Abbildung 6: FET-Anreicherung (rechts), TBR 1,3 , 1,6 und 2,0 , von innen nach außen markiert (links)

**Tabelle 4: Präoperative Tumorumfänge, Zusammenführung von und Schnittmenge aus MRT und FET-PET**

FLAIR	43.7mm <sup>3</sup> (12.5-110.8)
KM Aufnahme	0.8mm <sup>3</sup> (0.2-2.6)
TBR 1.3	31.1mm <sup>3</sup> (16.6-76.9)
TBR 1.6	15.1mm <sup>3</sup> (4.1-35.5)
TBR 2.0	4.8mm <sup>3</sup> (0.8-12.6)
TBR max	2.8 (2.3-3.7)
<u>Union (Volumensumme)</u>	
FLAIR + TBR 1.3	62.2mm <sup>3</sup> (27.0-135.1)
FLAIR + TBR 1.6	52.3mm <sup>3</sup> (20.2-116.0)
FLAIR + TBR 2.0	45.3mm <sup>3</sup> (12.2-112.5)
KM + TBR 1.3	25.0mm <sup>3</sup> (14.6-74.2)
KM + TBR 1.6	13.6mm <sup>3</sup> (3.8-34.9)
KM + TBR 2.0	4.4mm <sup>3</sup> (1.2-15.1)
<u>Intersection (Schnittmenge)</u>	
FLAIR mit TBR 1.3	13.2mm <sup>3</sup> (7.3-49.1)
FLAIR mit TBR 1.6	8.7mm <sup>3</sup> (2.6-27.0)
FLAIR mit TBR 2.0	3.4mm <sup>3</sup> (0.3-10.9)
KM mit TBR 1.3	0.7mm <sup>3</sup> (0.1-2.6)
KM mit TBR 1.6	0.5mm <sup>3</sup> (0.0-2.4)
KM mit TBR 2.0	0.3mm <sup>3</sup> (0.0-1.7)
<u>Intersection - FET-PET - Quotient</u>	
FLAIR mit TBR 1.3 / TBR 1.3	0.6 (0.4-0.7)
FLAIR mit TBR 1.6 / TBR 1.6	0.7 (0.4-0.8)
FLAIR mit TBR 2.0 / TBR 2.0	0.8 (0.5-0.9)
KM mit TBR 1.3 / TBR 1.3	0.0 (0.0-0.1)
KM mit TBR 1.6 / TBR 1.6	0.0 (0.0-0.1)
KM mit TBR 2.0 / TBR 2.0	0.1 (0.0-0.2)

Nicht-normalverteilte Daten werden als Median angegeben (Interquartilenspanne)

### IV.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorumfänge

Die univariate Analyse wurde bei folgenden Parametern durchgeführt: Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Resektionsausmaß, Tumorumfänge in MRT und FET-PET und deren gemeinsame Menge bzw. deren Schnittmenge, maximale TBR, histopathologischen Parameter (IDH1/2-Mutation, Ki67 und oligodendrogliale Differenzierung), prä- und postoperativer Karnofsky-Performance-Status, adjuvante Therapie und adjuvante Therapie bei Tumorrezidiv.

Deren univariate Analyse bewertete die folgenden Parameter als signifikant: Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung ( $p < 0,001$ ), Resektionsausmaß ( $p = 0,001$ ), histopathologische Parameter (IDH1/2-Mutation [ $p = 0,029$ ], Ki67 [ $p = 0,001$ ]), präoperativer Karnofsky-Performance-Status ( $p = 0,018$ ), postoperativer Karnofsky-Performance-Status ( $p = 0,025$ ).

Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben ( $p = 0,034$ ).

Ein signifikant längeres Gesamtüberleben wurde bei geringen Tumorumfängen der Kontrastmittel-anreichernden Anteile gemessen ( $p = 0,031$ ). Ebenso konnte dieses Erkenntnis bei geringeren Anteilen einer TBR 2,0 - Anreicherung ( $p = 0,028$ ) und bei geringeren Schnittmengen aus den KM-Sequenzen und der FET-PET-Bildgebung (TBR 1,3  $p = 0,005$ ; TBR 1,6  $p = 0,038$ ; TBR 2,0  $p = 0,044$ ) abgeleitet werden. Außerdem wurde ein signifikant kürzeres Überleben bei Patienten mit einem hohen maximalen Traceruptake (TBRmax) beobachtet ( $p=0,031$ ).

Im Gegensatz dazu konnte bei den gemessenen Tumorumfängen aus den FLAIR-Sequenzen ( $p = 0,401$ ) und der FET-PET für TBR 1,3 ( $p = 0,319$ ) und 1,6 ( $p = 0,078$ ) keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben festgestellt werden. Ebenfalls konnte kein signifikant erhöhtes Überleben bei adjuvanter Therapie bei Rezidiven ( $p=0,814$ ) oder bei Patienten mit initialer Tumordiagnose ( $p=0,428$ ) beobachtet werden.

Es wurde eine multivariate Datenanalyse für die signifikanten Parameter der univariaten Analyse durchgeführt (Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung, präoperativer Karnofsky-Performance-Status, IDH1/2-Mutation, Ki67, Resektionsausmaß, kombinierte Radiochemotherapie und Kontrastmittel-anreichernde Tumoranteile, TBRmax, Schnittmenge aus TBR  $> 1,3$  mit Kontrastmittel-anreichernden Tumorumfängen). Diese zeigte auf, dass das Alter, der präoperative Karnofsky-Performance-Status und das Resektionsausmaß signifikant prognostische Faktoren sind.

Außerdem wurde ein signifikant kürzeres Überleben bei Patienten mit einer erhöhten FET-Anreicherung (TBRmax) beobachtet ( $p = 0,031$ ). Abbildung 7 zeigt die grafische Darstellung dazu.

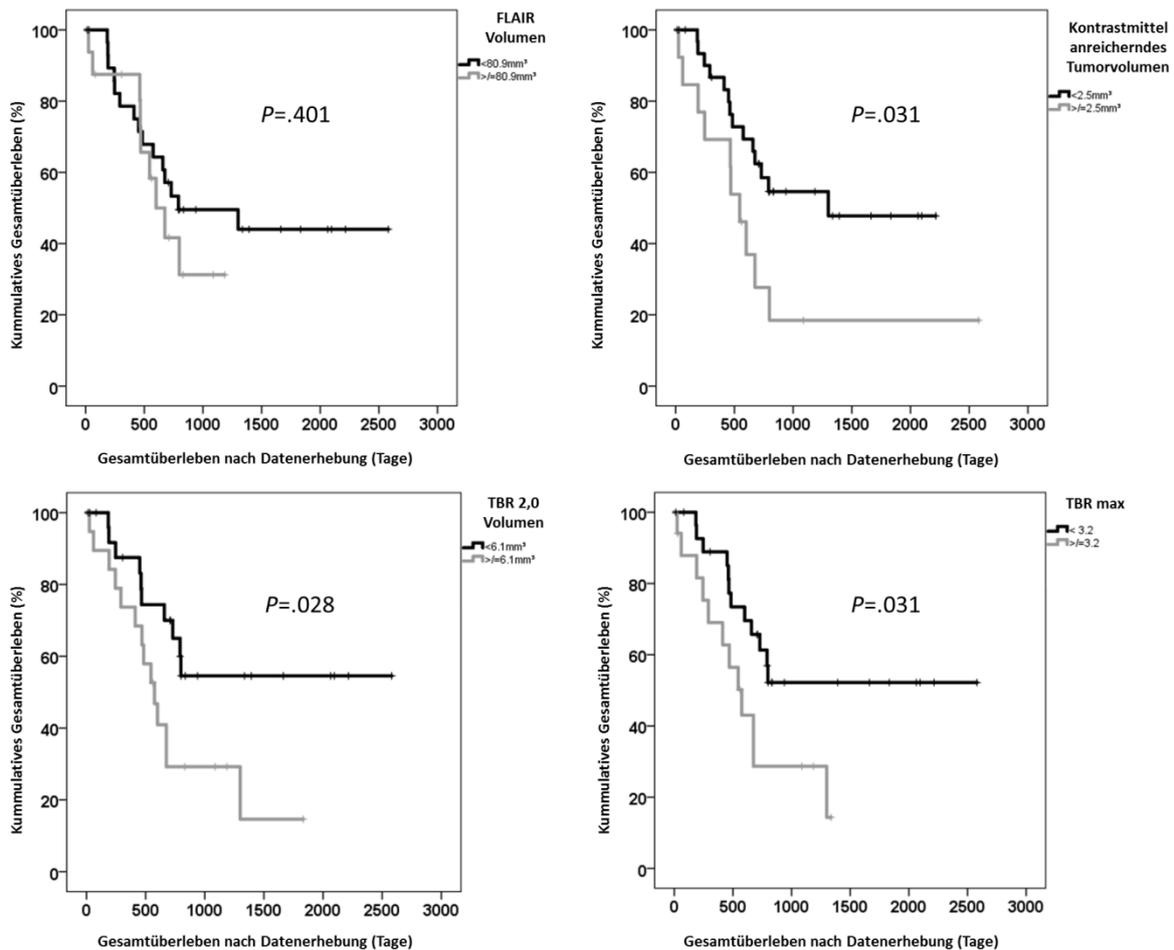


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorumfänge (Bette, Peschke et al. 2016)

#### IV.4 Histopathologische Marker

Patienten mit einer IDH1/2-Mutation ( $p = 0,029$ ) und niedrigerem Ki67-Proliferationsindex ( $p = 0,001$ ) zeigten ein signifikant höheres Gesamtüberleben. Für die oligodendrogliale Differenzierung konnte dies hingegen nicht gezeigt werden ( $p = 0,752$ ).

Jedoch wurde eine signifikant höhere, maximale FET-Anreicherung bei Gliomen mit oligodendroglialer Differenzierung beobachtet (mediane TBRmax 3.20 [IR 2.70-5.37] vs. 2.50 [2.19-3.46];  $p = .048$ ), wohingegen in diesem Zusammenhang kein signifikanter Unterschied für den IDH1/2-Mutationsstatus abgeleitet werden konnte ( $p = 0,295$ ).

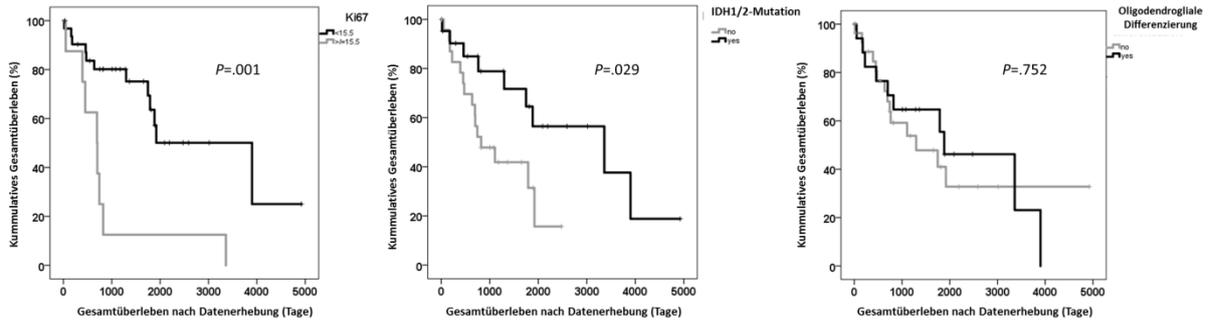


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der histopathologischen Marker (Bette, Peschke et al. 2016)

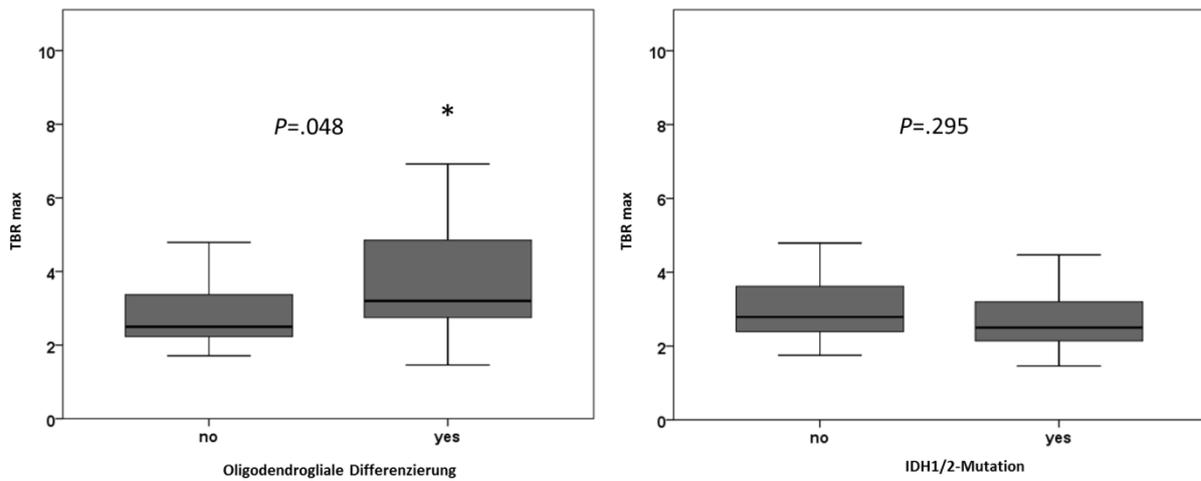


Abbildung 9: TBRmax zu oligodendroglialer Differenzierung (rechts) und zu IDH1/2-Mutationsstatus (links) im Boxplot (Bette, Peschke et al. 2016)

## V Diskussion

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Von November 2006 bis Oktober 2013 wurden insgesamt 46 Patienten mit Vorliegen eines WHO III Glioms (nach alter WHO-Klassifikation) untersucht, davon lag bei 27 Patienten ein Rezidiv vor. Rechtshemisphärisches Auftreten wurde bei 41,3% der Patienten beschrieben, vorwiegend frontal (45,7%). Der prä- bzw. postoperative Karnofsky-Performance-Score lag bei 90,0 bzw. 80,0. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde ein Astrozytom diagnostiziert (63,0%), gefolgt von Oligoastrozytomen (28,3%) und Oligodendrogliomen (8,7%). Bei 75% der Patienten lag eine IDH1/2-Mutation vor.

Ein signifikant längeres Gesamtüberleben wurde bei geringen Tumervolumina der Kontrastmittel-anreichernden Anteile gemessen ( $p = 0,031$ ). Ebenso konnte diese Erkenntnis bei geringeren Anteilen einer TBR 2,0 - Anreicherung ( $p = 0,028$ ) und bei geringeren Schnittmengen aus den KM-Sequenzen und der FET-PET-Bildgebung (TBR 1,3  $p = 0,005$ ; TBR 1,6  $p = 0,038$ ; TBR 2,0  $p = 0,044$ ) abgeleitet werden. Außerdem wurde ein signifikant kürzeres Überleben bei Patienten mit einem hohen maximalen Traceruptake (TBRmax) beobachtet ( $p=0,031$ ).

Patienten mit einer IDH1/2-Mutation ( $p = 0,029$ ) und niedrigerem Ki67-Proliferationsindex ( $p = 0,001$ ) zeigten ein signifikant höheres Gesamtüberleben. Jedoch wurde eine signifikant höhere, maximale FET-Anreicherung bei Gliomen mit oligodendroglialer Differenzierung beobachtet (mediane TBRmax 3.20 [IR 2.70-5.37] vs. 2.50 [2.19-3.46];  $p=.048$ ). Die multivariate Datenanalyse der signifikanten Parametern der univariaten Analyse zeigte auf, dass das Alter, der präoperative Karnofsky-Performance-Status und das Resektionsausmaß signifikant prognostische Faktoren sind für das Gesamtüberleben sind.

Während des Follow-up verstarben 52,2% der Patienten, ein Rezidiv nach Erstdiagnose trat bei 69,6% der Patienten ein. Das mediane Gesamtüberleben nach Erstdiagnose betrug 822 Tage.

## **V.1 Stellenwert der FET-PET-Untersuchung in Kombination mit der MRT-Bildgebung und deren Aussagekraft auf das Gesamtüberleben**

Die MRT-Untersuchung ist nach wie vor der Goldstandard zur präoperativen bildgebenden Diagnostik von intrakraniellen Gliomen. Eine ebenso wichtige Rolle spielt sie zur Planung des operativen und postoperativen Managements sowie zur Prognoseeinschätzung.

Anaplastische Gliome (WHO-Grad III) sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, welche sich radiologisch vielfältig darstellen. Beispielsweise wird Kontrastmittelanreicherung bei anaplastischen Gliomen nur sporadisch beschrieben, daher kann die MR-morphologische Differenzierung zu low-grade Gliomen (und letztendlich die damit verbundene Entscheidung zur Therapie) Schwierigkeiten bereiten (Scott, Brasher et al. 2002). Wird jedoch eine Kontrastmittelanreicherung beschrieben, so hat dies nach aktueller Studienlage einen hohen prognostischen Wert für das Gesamtüberleben bei anaplastischen Gliomen (Tortosa 2003, Matar, Cook et al. 2010, Wang, Wang et al. 2015).

In dieser Arbeit wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen kontrastmittelanreicherndem Tumolvolumen in der T1w-MRT und dem Gesamtüberleben gezeigt.

Die in den FLAIR-Sequenzen dargestellten Tumorumfänge zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Patientenüberleben. Bei der Untersuchung des Bildmaterials aus den FLAIR-Sequenzen war die genaue Abgrenzung der Läsionen (und damit deren quantitative Erfassung) erschwert, da regelmäßig großflächige, homogen hyperintense Signale, welche die kontrastmittelaufnehmenden Strukturen aus der T1-gewichteten Sequenz mit einschlossen, perifokale Ödeme an der Läsion vermuten ließen.

Diskutiert wurde hier ein direkter Vergleich zwischen der vorliegenden FLAIR und T1-Km-Sequenz durch virtuelles Matching der Sequenzen. Von diesem Gedanken wandte man sich jedoch wieder ab, da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass sich innerhalb der Hyperintensität nicht doch entartetes Gewebe befindet (Lin 2013). Man kam zur Übereinkunft, das mit der Läsion kommunizierende, hyperintense Signal in die Vermessung mit aufzunehmen. Wie schon oben erwähnt, konnte bei den in den FLAIR-Sequenzen dargestellten Tumorumfängen jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Patientenüberleben nachgewiesen werden.

Die PET-Bildgebung hat im letzten Jahrzehnt zur Darstellung von Gliomen, gerade von high-grade Gliomen, an Bedeutung gewinnen können. Das [11C]-Methionin-Aufnahmeverhalten war ein wichtiger Prädiktor für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit

anaplastischen Gliomen in zwei aktuellen Studien (Kobayashi, Hirata et al. 2015, Yoo, Paeng et al. 2015).

O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin ist ein vielversprechender Tracer für die Hirntumordiagnostik, da es ein gutes Aufnahmeverhalten in Gliomzellen zeigt, aber im Gegensatz zu [18F]-Fluordesoxyglucose einen geringen Uptake in gesundem Gewebe und eine hohe Stabilität aufweist (Langen, Hamacher et al. 2006, Huang and McConathy 2013, Suchorska, Jansen et al. 2015). Die dynamische FET-PET wurde zuvor zur Verbesserung der Prognoseabschätzung bei Gliompatienten beschrieben (Popperl, Gotz et al. 2004, Calcagni, Galli et al. 2011, Kunz, Thon et al. 2011, Pyka, Gempt et al. 2014, Suchorska, Jansen et al. 2015). Abfallende Zeit-Aktivität-Kurven gehen mit einem schlechteren Überleben einher, wohingegen Patienten mit einer ansteigenden Zeit-Aktivität-Kurve ein prolongiertes Gesamtüberleben haben (Jansen, Suchorska et al. 2014, Jansen, Suchorska et al. 2015). Aktuell wurde die Rolle der statischen FET-PET-Bildgebung mittels maximalem Uptake, Volumetrie und Uptake-Heterogenität bei high-grade Gliomen untersucht. Strukturelle Merkmale, Heterogenität des FET uptake und das Tumorumfang konnten dabei als wichtige prognostische Faktoren identifiziert werden. Die maximale Tumor-zu-Hirn-Quotient der intraparenchymalen FET-Anreicherung (TBR<sub>max</sub>) zeigte in dieser Untersuchung jedoch keine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben (Pyka, Gempt et al. 2015). Eine weitere aktuelle Studie untersuchte den FET uptake quantitativ in Zusammenschau mit dem Grad der Glioms: Es konnte eine hohe Korrelation zwischen der FET-Aufnahme und der histopathologischen Diagnose, dem Tumorgrad und der Prognoseeinschätzung aufgezeigt werden (Gempt, Bette et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurden das FET-Aufnahmeverhalten des Tumors in der statischen FET-PET-Untersuchung ( $TBR > 2,0$ ) sowie dessen MR-morphologisches Volumen in der Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten Untersuchung gemessen. Neu in unserer Studie war die Kombination von MR- und FET-PET-Bildgebung.

Es zeigte sich nach univariater Analyse ein prognostischer Mehrwert für das Gesamtüberleben von Patienten mit anaplastischen Gliomen bei präoperativer Anwendung multimodaler Bildgebung.

In dieser Arbeit wurde außerdem die Korrelation der statischen FET-PET und die Prognose bei anaplastischen Gliomen untersucht. Univariate Analysen des Überlebens mittels Dichotomisierung identifizierten TBR<sub>max</sub> und Tumorumfang größer als eine TBR von 2,0 als wichtige prognostische Faktoren. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Kombination von MRT- und FET-PET-Bildgebung einen besseren prognostischen Wert hat, was letztendlich eine Empfehlung zur präoperativen Durchführung beider bildgebenden Modalitäten impliziert.

Der Vorteil der Kombination der FET-PET und MR-Spektroskopie für Diagnostik und Biopsieplanung wurde bereits beschrieben (Pauleit, Floeth et al. 2005).

Die Korrelation zwischen Prognose und Parametern der Bildgebung wurden mittels univariater Analyse aufbereitet, jedoch hielten sie sich in einer multivariaten Analyse, welche andere prognostische Faktoren wie Patientenalter und Resektionsausmaß mit einschloss, nicht signifikant.

Dies könnte durch die kleine Patientenzahl erklärt werden (n=46). Die Ergebnisse sollten daher im Rahmen weiterer, prospektiven Studien mit größeren Patientenzahlen weiter ausgewertet werden.

Es muss kritisch erwähnt werden, dass die semiautomatische Segmentierung ein hohes Maß an Ungenauigkeit birgt, was auch in früheren Studien beschrieben wurde (Huber, Alber et al. 2015). Außerdem besteht durch die schlechte Ortsauflösung der PET die Gefahr einer Bias bei Software-unterstützter Fusion mit dem MRT-Bildmaterial. Dies wird auch in Gempt, Bette et al. 2015 und Gempt, Pyka et al. 2016 diskutiert.

## **V.2 Histopathologische Marker und deren Korrelation mit multimodaler präoperativer Bildgebung**

Wie eingangs dargestellt wurden in den letzten Jahrzehnten Anstrengungen unternommen, biologische Prognosefaktoren in Bezug auf Therapieansprechen und klinischem Outcome zu identifizieren und um Angriffspunkte für neue Therapien zu finden. In den letzten Jahren haben histopathologische Kriterien eine wichtige Rolle bei Diagnostik und Prognose von höhergradigen Gliomen eingenommen (Siegal 2015, Wick, Wiestler et al. 2015).

Auch hat sich ein Trend hin zu einer molekularen Klassifizierung von Gliomen für die Planung von (Primär-)Behandlung und adjuvanter Therapie ausgebildet (Theeler BJ1 2012). Neben der (molekularbiologischen) Histologie sollte zur letztendlichen Therapieplanung auch der klinische Zustand, das Patientenalter, das Gesamtüberleben, den Karnofsky-Performance-Status und das Ausmaß der operativen Tumorresektion berücksichtigt werden (Simonetti, Gaviani et al. 2014).

Unter den WHO-Grad III Tumoren variiert die Prognose mit dem Tumorsubtyp und dessen molekularen Eigenschaften wie 1p19q-Kodeletion, Isocitratdehydrogenase (IDH1/2)-Mutation, p53 und den histologischen Subtypen wie Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome (Emilie Le Rhun 2015).

Molekulare Marker sind für die Therapieplanung und Einschätzung der Prognose sehr wichtig, im Besonderen bei anaplastischen Gliomen. Die Therapiestrategien und die individuelle Prognose variieren zwischen den Tumorsubgruppen (Wick and Weller 2009, Emilie Le Rhun

2015, Wick, Wiestler et al. 2015). Aktuelle Studien versuchten hier bereits, Tumorsubtypen noch vor einer intraoperativen Gewebeentnahme und deren histopathologischen Aufbereitung mittels multimodaler präoperativer Bildgebung zu identifizieren (Choi, Ganji et al. 2012, Jansen, Schwartz et al. 2012, Kickingereder, Sahm et al. 2015, Thon, Kunz et al. 2015). Gliome mit oligodendrialer Differenzierung sind für ihren höheren Traceruptake in der FET-PET-Untersuchung bekannt (Jansen, Schwartz et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen dies und zeigen, dass bei Patienten mit oligodendrialer Differenzierung die TBRmax signifikant höher ist. Bis heute konnte jedoch keine signifikante Korrelation bei der PET-Bildgebung und dem IDH1/2-Mutationsstatus beschrieben werden (Metellus, Colin et al. 2011), was durch unsere Ergebnisse ebenfalls bestätigt wird. Dabei hatten Gliome mit oligodendrogialer Differenzierung ein stärkeres FET-Aufnahmeverhalten in der statischen PET-Untersuchung, obgleich die Bestimmung des histologischen Subtypes mittels der statischen PET im Allgemeinen eine Herausforderung bleibt.

Weiter kann eine Bias beim Vergleich der lokalen FET – PET – Anreicherung mit den aufgefundenen histopathologischen Markern bzw. dem Tumorsubtyp innerhalb des untersuchten Gewebes abgeleitet werden. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass Gehirntumore eine starke Heterogenität innerhalb des Tumors aufweisen. Da in den allermeisten Fällen die Tumoren nicht in einem Stück operativ exstirpiert werden können, ist es daher sehr schwer für alle Tumorloci eine exakte Korrelation von angefertigter Bildgebung und aufgefundener Pathologie zu erhalten. In unserer Studie wurde der Tumoranteil mit der maximalsten FET-Aufnahme bzw. der maximalsten Kontrastmittelanreicherung histopathologisch untersucht, da dieser Tumoranteil letztendlich prognosebestimmend ist.

In diesem Zusammenhang soll nochmals erwähnt werden, dass das retrospektive Design dieser Arbeit auch hier ein limitierender Faktor ist.

Oben wurde bereits die unterschiedliche räumliche Auflösung von MRT- und PET-Bildgebung erwähnt. Der Versuch der genauen räumlichen Erfassung der Expressionsloci histopathologischer Merkmale kann besonders im Hinblick der Einschätzung einer Korrelation histologischer Marker und multimodalen Bildgebung zu einer Fehleinschätzung bei den Schnittmengen und Zusammenführungen der Tumorumfänge aus MRT und PET führen.

Zur Minimierung dieses nachteiligen Umstandes wurde die Datenerfassung wie oben beschrieben mittels einer dreidimensionalen, semiautomatischen Segmentierungssoftware mit verwacklungsarmer Bildfusionierung des MRT- und PET-Bildmaterials durchgeführt, was zum jetzigen Zeitpunkt der Goldstandard ist (Gempt, Bette et al. 2015, Gempt, Bette et al. 2015).

Außerdem konnten andere wichtige molekulare Marker wie die 1p19q-Kodeletion und der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) – Methylierungsstatus aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst werden, da diese bei der Mehrzahl unserer

untersuchten Patienten nicht verfügbar waren. Diese sollten bei weiteren prospektiven Studien mit größeren Patientenkollektiven besser untersucht und erfasst werden.

## VI Zusammenfassung und Ausblick

Für die multimodale präoperative Bildgebung von anaplastischen Gliomen scheint die statische FET-PET ein zusätzliches Diagnostikum zur Einschätzung der Prognose zu sein. Das FET-Aufnahmeverhalten (TBR<sub>max</sub>) sowie das in der statischen FET-PET-Untersuchung gemessene Tumolvolumen (TBR größer 2,0) zeigen in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben.

In der Kombination mit der kontrastmittelverstärkten MRT-Bildgebung konnte diese Korrelation verbessert dargestellt werden, sodass möglicherweise die präoperative Durchführung beider bildgebenden Verfahren zur individualisierten Prognoseermittlung vorteilhaft wäre.

Anaplastische Gliome mit oligodendrialer Differenzierung zeigen eine höhere TBR<sub>max</sub>, jedoch konnte keine Korrelation zum IDH1/2-Mutationsstatus beobachtet werden.

Zur weiteren Quantifizierung des Nutzens der präoperativen kombinierten FET-PET-Bildgebung sollten weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven im prospektiven Modus durchgeführt werden. Auch der Einschluss weiterer (immun-)histopathologischer Marker in diese Untersuchungen erscheint sinnvoll.

## VII Literaturverzeichnis

Ahmed, S., H. Rashed, A. Hegazy, A. M. Mohamed and W. Elmesallamy (2016). "Prognostic Value of ALDH1, EZH2 and Ki-67 in Astrocytic Gliomas." Turk Patoloji Derg **32**(2): 70-81.

Asari, S., T. Makabe, S. Katayama, T. Itoh, S. Tsuchida and T. Ohmoto (1994). "Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score." Neuroradiology **36**(4): 308-310.

Benouaich-Amiel, A., V. Lubrano, M. Tafani, E. Uro-coste, P. Gantet, J. C. Sol, F. Roux, P. Bousquet, A. Julian, J. Sabatier, M. Tremoulet, V. Cances-Lauwers, M. B. Delisle, M. Clanet, J. P. Esquerre and P. Payoux (2010). "Evaluation of O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in the Diagnosis of Glioblastoma." Arch Neurol **67**(3): 370-372.

Bette, S., J. Gempt, C. Delbridge, J. S. Kirschke, J. Schlegel, S. Foerster, T. Huber, T. Pyka, C. Zimmer, B. Meyer and F. Ringel (2016). "Prognostic Value of FET-PET Imaging for Histopathological Characteristics and Progression Free Survival in Low Grade Glioma Patients." World Neurosurg.

Bette, S., P. Peschke, J. Kaesmacher, C. Delbridge, T. Pyka, F. Schmidt-Graf, C. Zimmer, B. Meyer, F. Ringel and J. Gempt (2016). "Static FET--PET and MR Imaging in Anaplastic Gliomas (WHO III)." World Neurosurg.

Bodanapally, U. K., C. Sours, J. Zhuo and K. Shanmuganathan (2015). "Imaging of Traumatic Brain Injury." Radiol Clin North Am **53**(4): 695-715, viii.

Calcagni, M. L., G. Galli, A. Giordano, S. Taralli, C. Anile, A. Niesen and R. P. Baum (2011). "Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy." Clin Nucl Med **36**(10): 841-847.

Choi, C., S. K. Ganji, R. J. DeBerardinis, K. J. Hatanpaa, D. Rakheja, Z. Kovacs, X. L. Yang, T. Mashimo, J. M. Raisanen, I. Marin-Valencia, J. M. Pascual, C. J. Madden, B. E. Mickey, C. R. Malloy, R. M. Bachoo and E. A. Maher (2012). "2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas." Nat Med **18**(4): 624-629.

Emilie Le Rhun, S. T., and Marc C. Chamberlain (2015). "The future of high-grade glioma: Where we are and where are we going." Surg Neurol Int. **6**: 9-44.

Ewelt, C., F. W. Floeth, J. Felsberg, H. J. Steiger, M. Sabel, K. J. Langen, G. Stoffels and W. Stummer (2011). "Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence." Clin Neurol Neurosurg **113**(7): 541-547.

Floeth, F. W., M. Sabel, G. Stoffels, D. Pauleit, K. Hamacher, H. J. Steiger and K. J. Langen (2008). "Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions." Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine **49**(5): 730-737.

Frank W. Floeth<sup>1</sup>, D. P., Michael Sabel<sup>1</sup>, Guido Reifenberger<sup>3</sup>, Gabriele Stoffels<sup>2</sup>, Walter Stummer<sup>1</sup>, and K. H. Frank Rommel<sup>1</sup>, and Karl-Josef Langen<sup>2</sup> (2006). "18F-FET PET Differentiation of Ring-Enhancing Brain Lesions." J Nucl Med **47**: 776-782.

Galldiks, N., G. Stoffels, M. I. Ruge, M. Rapp, M. Sabel, G. Reifenberger, Z. Erdem, N. J. Shah, G. R. Fink, H. H. Coenen and K. J. Langen (2013). "Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma." J Nucl Med **54**(12): 2046-2054.

Gempt, J., S. Bette, N. Buchmann, Y. M. Ryang, A. Forschler, T. Pyka, H. J. Wester, S. Forster, B. Meyer and F. Ringel (2015). "Volumetric Analysis of F-18-FET-PET Imaging for Brain Metastases." World Neurosurg.

Gempt, J., S. Bette, Y. M. Ryang, N. Buchmann, P. Peschke, T. Pyka, H. J. Wester, S. Forster, B. Meyer and F. Ringel (2015). "18F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas." Eur J Radiol **84**(5): 955-962.

Gempt, J., S. Bette, Y. M. Ryang, N. Buchmann, P. Peschke, T. Pyka, H. J. Wester, S. Forster, B. Meyer and F. Ringel (2015). "F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas." Eur J Radiol.

General Assembly of the World Medical, A. (2014). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." J Am Coll Dent **81**(3): 14-18.

Grosu, A. L., S. T. Astner, E. Riedel, C. Nieder, N. Wiedenmann, F. Heinemann, M. Schwaiger, M. Molls, H. J. Wester and W. A. Weber (2011). "An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in

patients with brain gliomas and metastases." International journal of radiation oncology, biology, physics **81**(4): 1049-1058.

Hartmann, C., B. Hentschel, W. Wick, D. Capper, J. Felsberg, M. Simon, M. Westphal, G. Schackert, R. Meyermann, T. Pietsch, G. Reifenberger, M. Weller, M. Loeffler and A. von Deimling (2010). "Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas." Acta Neuropathol **120**(6): 707-718.

Huang, C. and J. McConathy (2013). "Radiolabeled amino acids for oncologic imaging." J Nucl Med **54**(7): 1007-1010.

Hutterer, M., M. Nowosielski, D. Putzer, N. L. Jansen, M. Seiz, M. Schocke, M. McCoy, G. Gobel, C. la Fougere, I. J. Virgolini, E. Trinkka, A. H. Jacobs and G. Stockhammer (2013). "[18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma." Neuro Oncol **15**(3): 341-351.

Jansen, N. L., C. Schwartz, V. Graute, S. Eigenbrod, J. Lutz, R. Egensperger, G. Popperl, H. A. Kretschmar, P. Cumming, P. Bartenstein, J. C. Tonn, F. W. Kreth, C. la Fougere and N. Thon (2012). "Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas." Neuro Oncol **14**(12): 1473-1480.

Jansen, N. L., B. Suchorska, V. Wenter, S. Eigenbrod, C. Schmid-Tannwald, A. Zwergal, M. Niyazi, M. Drexler, P. Bartenstein, O. Schnell, J. C. Tonn, N. Thon, F. W. Kreth and C. la Fougere (2014). "Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients." J Nucl Med **55**(2): 198-203.

Jansen, N. L., B. Suchorska, V. Wenter, C. Schmid-Tannwald, A. Todica, S. Eigenbrod, M. Niyazi, J. C. Tonn, P. Bartenstein, F. W. Kreth and C. la Fougere (2015). "Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma." J Nucl Med **56**(1): 9-15.

Johannessen, A. L. and S. H. Torp (2006). "The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas." Pathol Oncol Res **12**(3): 143-147.

Kickingreder, P., F. Sahm, A. Radbruch, W. Wick, S. Heiland, A. Deimling, M. Bendszus and B. Wiestler (2015). "IDH mutation status is associated with a distinct

hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma." Sci Rep **5**: 16238.

Kobayashi, K., K. Hirata, S. Yamaguchi, O. Manabe, S. Terasaka, H. Kobayashi, T. Shiga, N. Hattori, S. Tanaka, Y. Kuge and N. Tamaki (2015). "Prognostic value of volume-based measurements on (11)C-methionine PET in glioma patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**(7): 1071-1080.

Kunz, M., N. Thon, S. Eigenbrod, C. Hartmann, R. Egensperger, J. Herms, J. Geisler, C. la Fougere, J. Lutz, J. Linn, S. Kreth, A. von Deimling, J. C. Tonn, H. A. Kretschmar, G. Popperl and F. W. Kreth (2011). "Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas." Neuro-oncology **13**(3): 307-316.

Langen, K. J., K. Hamacher, M. Weckesser, F. Floeth, G. Stoffels, D. Bauer, H. H. Coenen and D. Pauleit (2006). "O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications." Nuclear medicine and biology **33**(3): 287-294.

Louis, D. (2007). "WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: Anaplastic Astrocytoma." IARC Press: 30-32.

Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer and P. Kleihues (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.

Louis, D. N., A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues and D. W. Ellison (2016). "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary." Acta Neuropathol **131**(6): 803-820.

Matar, E., R. J. Cook, A. R. Fowler, M. T. Biggs, N. S. Little, H. R. Wheeler, B. G. Robinson and K. L. McDonald (2010). "Post-contrast enhancement as a clinical indicator of prognosis in patients with anaplastic astrocytoma." J Clin Neurosci **17**(8): 993-996.

Metellus, P., C. Colin, D. Taieb, E. Guedj, I. Nanni-Metellus, A. M. de Paula, C. Colavolpe, S. Fuentes, H. Dufour, M. Barrie, O. Chinot, L. Ouafik and D. Figarella-Branger (2011). "IDH mutation status impact on in vivo hypoxia biomarkers expression: new insights from a clinical, nuclear imaging and immunohistochemical study in 33 glioma patients." J Neurooncol **105**(3): 591-600.

Minniti G1, S. C., Arcella A, Lanzetta G, Di Stefano D, Scarpino S, Bozzao A, Pace A, Villani V, Salvati M, Esposito V, Giangaspero F, Enrici RM. (2014). "IDH1 mutation and MGMT

methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy." J Neuroonkol **118**: 377-383.

Moskopp D, W. H. (2015). Neurochirurgie. Stuttgart, Germany, Schatthauer GmbH, Stuttgart.

Mukasa, A., S. Takayanagi, K. Saito, J. Shibahara, Y. Tabei, K. Furuya, T. Ide, Y. Narita, R. Nishikawa, K. Ueki and N. Saito (2012). "Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients." Cancer Sci **103**(3): 587-592.

Osborn, S., Barkovich (2010). Diagnostic Imaging BRAIN Amirsys

Parsons, D. W., S. Jones, X. Zhang, J. C. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, I. M. Siu, G. L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B. A. Rasheed, S. Keir, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, D. A. Busam, H. Tekleab, L. A. Diaz, Jr., J. Hartigan, D. R. Smith, R. L. Strausberg, S. K. Marie, S. M. Shinjo, H. Yan, G. J. Riggins, D. D. Bigner, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V. E. Velculescu and K. W. Kinzler (2008). "An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme." Science **321**(5897): 1807-1812.

Pauleit, D., F. Floeth, K. Hamacher, M. J. Riemenschneider, G. Reifenberger, H. W. Muller, K. Zilles, H. H. Coenen and K. J. Langen (2005). "O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas." Brain **128**(Pt 3): 678-687.

Popperl, G., C. Gotz, W. Rachinger, F. J. Gildehaus, J. C. Tonn and K. Tatsch (2004). "Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(11): 1464-1470.

Pyka, T., J. Gempt, D. Hiob, F. Ringel, J. Schlegel, S. Bette, H. J. Wester, B. Meyer and S. Forster (2015). "Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas." Eur J Nucl Med Mol Imaging.

Pyka, T., J. Gempt, F. Ringel, S. Hutter, S. van Marwick, S. Nekolla, H. J. Wester, M. Schwaiger and S. Forster (2014). "Prediction of glioma recurrence using dynamic (1)(8)F-fluoroethyltyrosine PET." AJNR Am J Neuroradiol **35**(10): 1924-1929.

Rachinger, W., C. Goetz, G. Popperl, F. J. Gildehaus, F. W. Kreth, M. Holtmannspotter, J. Herms, W. Koch, K. Tatsch and J. C. Tonn (2005). "Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas." Neurosurgery **57**(3): 505-511; discussion 505-511.

Rees, J. H. (2011). "Diagnosis and treatment in neuro-oncology: an oncological perspective." Br J Radiol **84 Spec No 2**: S82-89.

Scott, J. N., P. M. Brasher, R. J. Sevick, N. B. Rewcastle and P. A. Forsyth (2002). "How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study." Neurology **59**(6): 947-949.

Shibahara I, S. Y., Shoji T, Kanamori M, Saito R, Inoue T, Kawaguchi T, Yamashita Y, Watanabe T, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Tominaga T. (2015). "Malignant clinical features of anaplastic gliomas without IDH mutation." Neuro Oncol **17**: 136-144.

Siegel, T. (2015). "Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas." J Clin Neurosci **22**(3): 437-444.

Simonetti, G., P. Gaviani, A. Innocenti, A. Botturi, E. Lamperti and A. Silvani (2014). "Update on treatment strategies for anaplastic glioma: a review of literature." Neurol Sci **35**(7): 977-981.

Stockhammer, F., M. Misch, P. Horn, A. Koch, N. Fonyuy and M. Plotkin (2009). "Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas." Acta neurochirurgica **151**(11): 1377-1383.

Suchorska, B., N. L. Jansen, J. Linn, H. Kretschmar, H. Janssen, S. Eigenbrod, M. Simon, G. Popperl, F. W. Kreth, C. la Fougere, M. Weller, J. C. Tonn and N. German Glioma (2015). "Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM." Neurology **84**(7): 710-719.

Theeler BJ1, Y. W., Fuller GN, De Groot JF. (2012). "Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults." Neurology **79**: 1917-1926.

Thon, N., M. Kunz, L. Lemke, N. L. Jansen, S. Eigenbrod, S. Kreth, J. Lutz, R. Egensperger, A. Giese, J. Herms, M. Weller, H. Kretschmar, J. C. Tonn, C. la Fougere and F. W. Kreth (2015). "Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses." Int J Cancer **136**(9): 2132-2145.

Tortosa, A. (2003). "Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas." Cancer **97**(4): 1063-1071.

Upadhyay, N. and A. D. Waldman (2011). "Conventional MRI evaluation of gliomas." Br J Radiol **84 Spec No 2**: S107-111.

van den Bent, M. J., A. A. Brandes, M. J. Taphoorn, J. M. Kros, M. C. Kouwenhoven, J. Y. Delattre, H. J. Bernsen, M. Frenay, C. C. Tijssen, W. Grisold, L. Sipos, R. H. Enting, P. J. French, W. N. Dinjens, C. J. Vecht, A. Allgeier, D. Lacombe, T. Gorlia and K. Hoang-Xuan (2013). "Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951." J Clin Oncol **31**(3): 344-350.

van den Bent, M. J., H. J. Dubbink, Y. Marie, A. A. Brandes, M. J. Taphoorn, P. Wesseling, M. Frenay, C. C. Tijssen, D. Lacombe, A. Idbaih, R. van Marion, J. M. Kros, W. N. Dinjens, T. Gorlia and M. Sanson (2010). "IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group." Clin Cancer Res **16**(5): 1597-1604.

Verbraucherschutz, B. d. J. u. f. (1998, 2015). Strafgesetzbuch, § 203 Verletzung von Privatgeheimnissen. B. d. J. u. f. Verbraucherschutz. Bundesrepublik Deutschland, Bundesgesetz der Bundesrepublik Deutschland.

Wang, Y. Y., K. Wang, S. W. Li, J. F. Wang, J. Ma, T. Jiang and J. P. Dai (2015). "Patterns of Tumor Contrast Enhancement Predict the Prognosis of Anaplastic Gliomas with IDH1 Mutation." AJNR Am J Neuroradiol **36**(11): 2023-2029.

Wick, W., C. Hartmann, C. Engel, M. Stoffels, J. Felsberg, F. Stockhammer, M. C. Sabel, S. Koeppen, R. Ketter, R. Meyermann, M. Rapp, C. Meisner, R. D. Kortmann, T. Pietsch, O. D. Wiestler, U. Ernemann, M. Bamberg, G. Reifenberger, A. von Deimling and M. Weller (2009). "NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide." J Clin Oncol **27**(35): 5874-5880.

Wick, W. and M. Weller (2009). "Classification and management of anaplastic gliomas." Curr Opin Neurol **22**(6): 650-656.

Wick, W., B. Wiestler and M. Platten (2015). "Treatment of anaplastic glioma." Cancer Treat Res **163**: 89-101.

Yoo, M. Y., J. C. Paeng, G. J. Cheon, D. S. Lee, J. K. Chung, E. E. Kim and K. W. Kang (2015). "Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume on (11)C-Methionine PET in Predicting Progression-Free Survival in High-Grade Glioma." Nucl Med Mol Imaging **49**(4): 291-297.

Zhang, C. B., Z. S. Bao, H. J. Wang, W. Yan, Y. W. Liu, M. Y. Li, W. Zhang, L. Chen and T. Jiang (2014). "Correlation of IDH1/2 mutation with clinicopathologic factors and prognosis in anaplastic gliomas: a report of 203 patients from China." J Cancer Res Clin Oncol **140**(1): 45-51.

## **Danksagung**

An Professor Dr. Florian Ringel für die Bereitstellung des Themas und die professionelle und geduldige Betreuung.

An Privatdozent Dr. Jens Gempt für die unkomplizierte und herausragende Betreuung im gesamten Verlauf meiner Arbeit.

An Dr. Stefanie Bette für die wertvolle Hilfe bei statistischen Fragen und ebenfalls für die herausragende und sehr hilfreiche Betreuung und Unterstützung.

An Sissy Mathews für die unendliche Geduld und Mühe bei der Bearbeitung meiner Anfragen an das Sekretariat.

An Krassimira Vassileva für die herzliche und sehr hilfreiche Unterstützung im Rahmen des Promotionsverfahrens.

An meine Familie, mein Dank lässt sich nicht in Worte fassen.

Maria Margarita Gerspach gewidmet.