

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der  
Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

## **Wertigkeit der IMT-SPECT Untersuchung in der Bestrahlungsplanung bei Patienten mit Hirngliomen**

**Susanne Charlotte Dick-Slotosch**

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

Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation:  
1. Univ. - Prof. Dr. M. Molls  
2. apl. Prof. P. E. Kneschaurek

Die Dissertation wurde am 27.03.2002 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2002 angenommen.

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1	Bedeutung der Hirntumore.....	4
1.1.1	Epidemiologische Daten.....	4
1.1.2	Diagnostik der Hirntumore.....	5
1.1.3	Therapieprinzipien und Prognose.....	11
1.2	Strahlentherapie der Hirntumore .....	14
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	17
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten.....	17
2.2	Kernspintomographie .....	18
2.3	IMT- SPECT .....	19
2.4	Bildfusion von Kernspintomographie und IMT-SPECT .....	19
2.5	Bestimmung der IMT-Ratio in der IMT-SPECT .....	20
2.6	Bestimmung des Tumolvolumens in der Kernspintomographie und IMT-SPECT .....	20
2.7	Überlappungsvolumina und zusammengesetzte Volumina in SPECT und MRT.....	21
2.8	Bestrahlungsplanung und Behandlung .....	22
2.9	Definition des Karnofski-Index.....	24
2.10	Statistische Verfahren .....	24
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
3.1	Einfluß der IMT-SPECT auf die Bestrahlungsvolumina .....	26
3.2	Prognostische Bedeutung von Alter, Grading und Operation vor Strahlentherapie .....	32
3.2.1	Alter und Überlebenszeit.....	32
3.2.2	Tumorgrading und Überlebenszeit.....	33
3.2.3	Eingriff vor Strahlentherapie und Überlebenszeit .....	34
3.2.4	Karnofski-Index und Überlebenszeit.....	35
3.3	Prognostische Bedeutung der Höhe des IMT-Uptakes nach Operation.....	36
3.4	Zusammenhang zwischen IMT-Ratio und Grading .....	37
3.5	Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie.....	38
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>41</b>
4.1	Einfluß der IMT-SPECT auf die Bestrahlungsvolumina .....	41
4.2	Prognostische Bedeutung von Alter, Grading, Karnofski-Index und Operation vor Strahlentherapie .....	44

4.3	Prognostische Bedeutung des IMT-Uptakes nach Operation .....	46
4.4	Zusammenhang zwischen IMT-Ratio und Grading .....	48
4.5	Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie.....	51
5	SCHLUßFOLGERUNG .....	53
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	54
7	LITERATUR .....	57
8	ANHANG: TABELLEN.....	64
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	72
10	DANKSAGUNG .....	73

# **1 Einleitung**

## **1.1 Bedeutung der Hirntumore**

### **1.1.1 Epidemiologische Daten**

Die Hirntumore werden je nach Ausgangsort ihres Wachstums in primäre und sekundäre Hirntumore eingeteilt.

Unter den primären hirneigenen Tumoren sind die Gliome mit etwa 4 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner und Jahr am häufigsten (ca. 45 %).

Die Glioblastome stellen mit über 50 % den Hauptanteil dar (51,59).

Bei den Gliomen unterscheidet man niedrig maligne von hochmalignen Gliomen.

Während sich die niedrig malignen Gliome durch ein langsames Wachstum auszeichnen, wachsen die hochmalignen Gliome äußerst schnell.

Niedrig maligne Gliome treten vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen auf, während von hochmalignen Gliomen fast ausschließlich Erwachsene mittleren und höheren Lebensalters betroffen sind.

## **1.1.2 Diagnostik der Hirntumore**

### **CT und MRT für Diagnostik und Strahlenplanung**

CT und mittlerweile auch MRT sind die Standardverfahren für Diagnose und 3-dimensionale Strahlenplanung von Hirntumoren.

Diese beiden Untersuchungstechniken geben neben der Verdachtsdiagnose eines Hirntumors bereits Informationen über Lokalisation, Grad der Massenverschiebung, Begleitödem und Störungen der Blut-Hirnschranke (50,75).

Die Mehrzahl der Tumore der Großhirnrinde läßt sich mit der CT gut nachweisen, in vielen Fällen ist bereits eine artdiagnostische Verdachtsdiagnose möglich.

Die malignen Hirngliome sind gewöhnlich charakterisiert durch eine Störung der Blut-Hirnschranke. Sie stellen sich in der Regel als kontrastmittelaufnehmende, raumfordernde Läsion dar, begleitet von einem perifokalen Ödem. Dieses stellt sich in der CT als hypodense Region, in den T2-gewichteten Aufnahmen in der MRT als hyperdense Region dar.

Die niedriggradigen, meist langsam wachsenden Gliome sind kaum von einem Kollateralödem umgeben und stellen sich in der CT gewöhnlich als hypodense Läsion ohne Kontrastmittelanreicherung dar. Auch in der MRT sind diese Tumore in der T1-gewichteten Aufnahme in der Regel hypointens. Sie zeigen typischerweise keine oder nur eine diskrete Kontrastmittelanreicherung.

Die höhergradigen Gliome und anaplastischen Astrozytome hingegen sind rasch wachsende Tumore. Die anaplastischen Astrozytome sind häufig hypodens mit fleckförmiger KM-Anreicherung. Das Glioblastom stellt sich fast immer als ringförmige KM-anreichernde Läsion mit hypodensem Zentrum, meist einer Nekrose, dar. Die Läsion ist umgeben von einem ausgeprägten Kollateralödem, das sich fingerförmig innerhalb des umgebenden Marklagers ausbreitet. Dieses Ödem stellt sich in der CT gewöhnlich als hypodense Region, in der T2-gewichteten Aufnahme der MRT als hyperdense Region dar (39).

Ein Vorteil der MRT gegenüber der CT ist die bessere Auflösungsfähigkeit und geringere Artefaktanfälligkeit bei schädelbasisnahen Prozessen. Frühere oder frische Blutungen, die Abgrenzung von Tumor und Ödem und die Einbeziehung

anatomischer Strukturen in den Tumorprozeß lassen sich mit der MRT besser analysieren. Mit der MRT ist heute eine hohe Voraussage der Tumorart und -dignität möglich.

Wenn man jedoch den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen radiologischer Untersuchungen und stereotaktisch gewonnener Hirnbiopsien untersucht, ist dieser hinsichtlich des Malignitätsgrades und dem Grad der Kontrastmittelaufnahme oft sehr verschieden.

Die Kontrastmittelaufnahme scheint eher auf einer Störung der Blut-Hirnschranke zu beruhen und ist weniger ein Maß für die Tumorausdehnung oder für den Malignitätsgrad. Pathologische Studien haben gezeigt, daß eine präzise Definition der Tumorausdehnung in den traditionellen bildgebenden Verfahren nicht immer möglich ist.

So finden Chamberlain et al (11) keine Kontrastmittelanreicherung bei 31 % der Patienten mit höhergradigen anaplastischen Astrozytomen und bei 4 % der Patienten mit Glioblastomen.

Andere Autoren (10) berichten über eine fehlende Kontrastmittelaufnahme bei bis zu 40 % der Patienten mit höhergradigen Gliomen.

Bei histologischen Untersuchungen von Hirngewebe fanden sich Tumorzellen auch im Bereich des Kollateralödems und sogar im angrenzenden gesund erscheinenden Hirngewebe (10, 84). Gemäß Byrne (10) haben Autoren nach stereotaktischen Biopsien Tumorzellen bis 2 cm außerhalb der Kontrastmittel aufnehmenden Region festgestellt. Kelly et al (35, 36) haben maligne Zellen im hirnisointensen Bereich unmittelbar angrenzend an die T2- hyperintense Region diagnostiziert.

Bei voroperierten oder bestrahlten Patienten kann die Störung der Blut-Hirnschranke oder das Ödem auch eine Behandlungsfolge sein und in der CT oder MRT nicht ausreichend von persistierendem Tumorgewebe abgegrenzt werden (10).

In keinem anderen Körperbereich ist es so wichtig, einen Tumor von gesundem Gewebe zu differenzieren, wie im Gehirn. Ziel einer modernen Strahlentherapie muß daher sein, das Tumolvolumen komplett zu erfassen und das gesunde Gewebe maximal zu schonen.

Je größer die Strahlendosis ist, die im Tumorbereich appliziert wird, desto höher sind die Chancen, die Tumorzellen zu zerstören und über längere Zeit eine Tumorkontrolle zu erreichen. Die Bestrahlung des gesunden Hirngewebes kann jedoch zu erheblichen Nebenwirkungen führen, z. B. zu Strahlennekrosen und Leukenzephalopathien, die schwerwiegende Konsequenzen haben können.

Die Suche nach neuen Wegen, das Tumolvolumen besser zu definieren, ist also von entscheidender Bedeutung.

Obwohl CT und MRT exzellente Verfahren für Diagnose, Lokalisation und Strahlenplanung von Hirntumoren sind (31), stellen sich jedoch gewisse Probleme im Hinblick auf die Differentialdiagnose Rezidiv versus Nekrose bei der Verlaufskontrolle nach Therapie sowie hinsichtlich der Frage nach einem Tumorrest nach erfolgter Operation.

Bei operierten oder bestrahlten Patienten kann die Störung der Blut-Hirnschranke oder das Ödem eine Folge der Behandlung sein. In der CT oder MRT ist eine Unterscheidung von einem persistierenden bzw. rezidivierenden Tumor nicht möglich.

Hieraus ergeben sich Schwierigkeiten bei einer modernen 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung, bei der das Zielvolumen exakt definiert werden sollte. Deshalb muß nach neuen Möglichkeiten gesucht werden, die eine genauere Definition des Tumolvolumens ermöglichen.

### **Histologie**

Mit der MRT ist heute eine hohe Voraussage der Tumorart und -dignität möglich. Die endgültige Artdiagnose sollte jedoch histologisch mittels einer Hirnbiopsie gesichert werden (55, 59).

So zeigen die verschiedenen Astrozytome je nach Astrozytensubtyp ein unterschiedliches histologisches Bild. Das protoplasmatische Astrozytom ist gekennzeichnet durch gemästete Astrozyten, das sind große runde Zellen mit einem homogenen, eosinroten Zytoplasma und exzentrisch gelegenen Zellkernen. Das fibrilläre Astrozytom besteht aus bipolaren faserreichen Astrozyten mit runden, nur mäßig polymorphen und wenig chromatindichten Zellkernen. Die faserigen Ausläufer

der Zellen stehen miteinander in Verbindung und bilden so ein lockeres Netzwerk. Gemistozytische Astrozytome zeigen großleibige Zellen, bei denen sich ein eosinophiles, tintenklecksartiges Zytoplasma um den Kern herum darstellen läßt. (74). Diese Astrozytome II sind isomorph diffus, zellreich, zeigen Kern- und Zellanaplasien in den zellreichen proliferierenden Teilen, eine geringe Zahl von Mitosen und Gefäßwandveränderungen nichtproliferativer Art (30).

Bei anaplastischen Astrozytomen ist die Grundstruktur aus einem feinen Netzwerk von Astrozyten noch erkennbar. Es sind jedoch Zeichen einer zellulären Polymorphie vorhanden. Typisch sind zellreiche, oft glomerulus-schlingenförmig angeordnete Gefäße (73).

Das Glioblastom ist ein wenig differenzierter Tumor und der bösartigste der Gliareihe. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch eine sehr hohe Zelldichte mit entdifferenzierten Tumorzellen. Aufgrund der Zellpolymorphie finden sich häufig groteske Riesenformen. Kennzeichnend ist außerdem eine ausgeprägte Gefäßproliferation (62).

Oligodendrogliome neigen zu Blutungen, Zysten und Verkalkungen. Histologisch zeigen sie kleine und gleichförmige Gliazellen, die dicht beieinanderliegen und mit ihren dunklen Zellkernen im hellen Zytoplasma ein sogenanntes Spiegeleimuster bieten. Der Tumor ist gefäßarm. Die anaplastischen Oligodendrogliome weisen Areale mit mehrkernigen Riesenzellen, atypischen Gefäßen und Nekrosen auf (62).

### **Nuklearmedizinische Verfahren**

Die nuklearmedizinischen Verfahren wie PET oder SPECT sind für die Artdiagnose von geringerer Bedeutung. Einen außerordentlich wichtigen Beitrag liefern sie jedoch zur Darstellung von aktivem Tumorgewebe (59).

So haben in den letzten Jahren die funktionellen nuklearmedizinischen Verfahren wie PET und SPECT durch die Möglichkeit der Untersuchung des Tumorstoffwechsels und somit der direkten Darstellung von vitalem Tumorgewebe viel an Bedeutung gewonnen (71).

Die funktionelle Bildgebung mit der PET hat sich in der Primärdiagnostik hirneigener Tumore bei der Beurteilung der Dignität, der Differentialdiagnose Rezidiv vs. Narbengewebe und der Prognose der morphologischen Bildgebung mit der CT und der MRT überlegen gezeigt (4, 52, 53).



Nachteile der PET Untersuchung sind jedoch die nur begrenzte Verfügbarkeit und die relativ hohen Kosten.

Im folgenden sollen die beiden am häufigsten verwendeten Tracer FDG und die markierte Aminosäure C-11-L-Methionin zur Untersuchung des Hirnstoffwechsels bei Gliomen in der PET kurz beschrieben werden (32, 33).

FDG zeigt bei Gliomen eine erhöhte Aufnahme in das Tumorgewebe durch eine Aktivierung der Enzyme der Glykolyse, vor allem der Hexokinase (32) und eine Downregulierung der Glucose-6-Phosphataseaktivität (48).

Nekroseareale dagegen akkumulieren keine FDG.

Eine Schwierigkeit bei der Anwendung der FDG-PET bei Hirntumoren besteht darin, daß auch die umgebende graue Substanz einen relativ hohen Glukosestoffwechsel aufweist. Dies kann eine Abgrenzung des Tumors erschweren.

FDG wird über die Blut-Hirnschranke nach dem gleichen Mechanismus wie Glukose transportiert, so daß eine Störung der Blut-Hirnschranke keine Voraussetzung für eine FDG- Anreicherung ist.

MET ist eine natürliche neutrale Aminosäure, die in der funktionellen Diagnostik der Hirntumore mit der PET häufig verwendet wird, da die Blut-Hirnschranke eine hohe Permeabilität für MET zeigt (48).

Im Gehirn konnte bereits an Biopsien gezeigt werden, daß die PET Untersuchung mit der C-11 markierten Aminosäure Methionin eine genauere Festlegung der Tumorausdehnung erlaubt als CT und MRT (56).

Für beide PET-Tracer konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Traceraufnahme in das Tumorgewebe und dem Malignitätsgrad gezeigt werden (21,22,53,56). Die Anreicherung mit markierten Aminosäuren wie MET führte jedoch generell zu einem höheren Tumor/Nontumor-Kontrast und einer engeren Korrelation zum Malignitätsgrad (16,31).

Niedriggradige Gliome, insbesondere Oligodendrogliome, zeigen im Vergleich zu FDG eine hohe MET-Aufnahme (28,33).

Insgesamt scheint die Aminosäuren-PET der FDG-PET überlegen (71).

Für Hirntumore steht außerdem mit dem Aminosäureanalog Jod-123-alpha-Methyl-Tyrosin (IMT) ein Tracer zur Verfügung, der die Untersuchung des Aminosäurestoffwechsels mit der technisch einfacheren und kostengünstigeren Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) mit konventionellen nuklearmedizinischen Kameras erlaubt.

Jod-123-alpha-Methyl-Tyrosin ist ein Aminosäureanalog mit ähnlicher Affinität zum neutralen Aminosäurekarrier in der Blut-Hirnschranke wie L-Tyrosin.

Es wird jedoch nicht weiter metabolisiert und nicht in Zellproteine eingebaut (34,45). Biersack et al (5) und Langen et al (34) zeigten, daß sich dieser Tracer intensiv im Hirntumorgewebe anreichert. Dagegen ist die Aufnahme im normalen Hirngewebe gering.

Die Aufnahme von IMT im Tumorgewebe kann durch neutrale Aminosäuren gesättigt werden, was ein Hinweis darauf ist, daß IMT mit natürlicherweise vorkommenden Aminosäuren um ein spezifisches Aminosäuretransportsystem konkurriert (47).

Untersuchungen konnten zeigen, daß die IMT-Aufnahme im Hirntumorgewebe mittels der SPECT-Untersuchung sichtbar gemacht werden kann (34, 35).

Langen et al (44, 46, 49) zeigten, daß die Tumorausdehnung mit IMT-SPECT vergleichbar der mit MET-PET ist. Diese Ergebnisse und die Beobachtung, daß MET-PET eine genauere Festlegung der Tumorausdehnung zeigt als CT oder MRT (41, 56), sind wichtige Erkenntnisse für die Einbeziehung der IMT-SPECT in die Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. Auch bei Kuwert et al (41) waren die Ergebnisse mit der IMT-SPECT mit denen der MET-PET vergleichbar. Klinische Untersuchungen konnten die Wichtigkeit der IMT-SPECT für die Differentialdiagnose Rezidiv versus Nekrose und auch zur Abschätzung des Therapieerfolgs darlegen (41, 43, 48).

Der Zusammenhang zwischen dem Tumorgrading und der Höhe der IMT-Aufnahme im Tumor wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Weber et al (78) zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang. In Studien von Woesler et al und Kuwert et al (41, 85) konnte hingegen eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorgrading und der Höhe des IMT- Uptakes gefunden werden.

Insgesamt gesehen scheint der SPECT-Tracer IMT die wichtige Fähigkeit zu besitzen, die wirkliche Ausdehnung des Tumors noch besser als die MRT aufzuzeigen. Zudem ist die IMT-SPECT Untersuchung bei operierten Patienten von größter Bedeutung, bei denen in der CT oder MRT eine Störung der Blut-

Hirnschranke nicht ausreichend von einer Tumordinfiltration unterschieden werden kann.

### **1.1.3 Therapieprinzipien und Prognose**

Die drei wesentlichen Säulen der Therapie stellen Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie dar.

Wenn Lokalisation und Operationsfähigkeit des Patienten es zulassen, wird der Tumor meist möglichst radikal reseziert. Diese offene Tumorresektion ist vor allem dann erstrebenswert, wenn eine komplette Entfernung des Tumors, z.B. bei gutartigen Hirntumoren, oder zumindest eine Entlastung, z.B. beim Glioblastom, erreicht werden kann. Falls dies nicht möglich ist, sollte durch eine stereotaktische Hirnbiopsie eine Artdiagnose erstellt werden (39).

Während die Strahlentherapie bei malignen Gliomen erwiesenermaßen die Überlebenszeit verlängert, wird der Stellenwert der Tumorresektion, die bei Glioblastomen nicht kurativ sein kann, in der Literatur kontrovers diskutiert.

Kreth et al (37) untersuchten anhand einer homogenen Patientengruppe mit Glioblastom den therapeutischen Nutzen einer kompletten Tumorresektion mit anschließender Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung nach Biopsie. Bei Patienten ohne Mittellinienverlagerung brachte die Operation keinen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Strahlentherapie, 37 versus 36 Wochen.

30 Patienten mit Mittellinienverlagerung zeigten jedoch eine signifikant schlechtere Überlebenszeit mit 23 Wochen. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren eine radikale Tumorresektion nur bei Patienten mit Mittellinienverlagerung und stark raumfordernden Tumoren. Bei Patienten ohne diese Kriterien scheint die radikale Operation gegenüber der alleinigen Strahlentherapie keinen Vorteil zu bringen.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Kreth et al (38) bereits in einer früheren Studie bei 115 Patienten mit Glioblastom. Die mediane Überlebenszeit der 57 operierten und bestrahlten Patienten war mit 39,5 Wochen nicht signifikant länger als die der 58 nur biopsierten und bestrahlten Patienten mit 32 Wochen.

Bei Patienten mit Mittellinienverlagerung zeigte jedoch auch in dieser Studie eine radikale Operation Vorteile. So fiel der Karnofski-Index bei Patienten mit

Mittellinienverlagerung in der biopsierten Gruppe während der Strahlentherapie deutlich ab, bei den operierten Patienten blieb der klinische Zustand dagegen weitgehend konstant.

Nazzaro et al (54) analysierten in ihrer Arbeit Studienergebnisse der letzten Jahre, die das Langzeitüberleben in Abhängigkeit der Resektionsart bei Patienten mit malignem Gliom untersuchten. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß eine radikale Operation meist keinen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit bot, wenn eine Strahlentherapie erfolgte.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Simpson et al (64) in ihrer Studie an über 600 Patienten mit Glioblastom. Der Tumor wurde entweder nur biopsiert, teilreseziert oder komplett entfernt. Patienten, bei denen eine komplette Resektion durchgeführt wurde, überlebten mit 11,3 Monaten signifikant länger als die nur Biopsierten mit 6,6 Monaten. Auch die Teilresezierten zeigten mit 10,4 Monaten eine signifikant bessere Überlebenszeit.

Die Autoren folgern, daß die alleinige Biopsie vor Strahlentherapie zu schlechteren Überlebenszeiten führt als die mehr oder weniger ausgedehnte Tumorsektion.

Devaux et al (15) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten bei 263 Patienten mit malignen Gliomen den Einfluß der Resektionsart auf die Überlebenszeit. Patienten, bei denen der Kontrastmittel aufnehmende Bezirk reseziert wurde, zeigten mit einer medianen Überlebenszeit von 50,6 Wochen eine signifikant höhere Überlebenszeit als nur Biopsierte mit 33 Wochen. Bei Patienten mit Astrozytom III war dieser Unterschied nicht nachweisbar.

Postoperativ wird heute die Mehrzahl der Tumore nachbestrahlt.

Die Strahlentherapie erfolgt als perkutane oder interstitielle Strahlentherapie.

Um Strahlenschäden im umgebenden gesunden Hirngewebe möglichst gering zu halten, muß hierbei auf einen optimalen Schutz benachbarter, besonders strahlenempfindlicher Risikostrukturen geachtet werden.

Daher ist die genaue Erfassung des Tumolvolumens mittels aller zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden von entscheidender Bedeutung für die exakte Definition des Zielvolumens.

Der Stellenwert der Chemotherapie ist im Vergleich zu Operation und Strahlentherapie geringer. Bei Patienten mit höhergradigen Gliomen wird jedoch

häufig eine Chemotherapie mit Nitroseharnstoffen wie BCNU, ACNU oder CCNU auch in Kombination mit anderen Zytostatika wie beispielsweise VM 26, Ara-C oder Vincristin durchgeführt (65).

Diese Chemotherapie wird normalerweise postoperativ zusammen mit der Strahlentherapie begonnen.

Während Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie etablierte Methoden bei der Behandlung von primären Hirntumoren darstellen, befindet sich die Gentherapie weiterhin im experimentellen Stadium. Sie wird nur im Rahmen von Studien durchgeführt (65).

So wird beispielsweise das Herpes-simplex-Thymidinkinase-Gen in die Tumorzellen eingeschleust. Daraufhin sollen die Tumorzellen Thymidinkinase, die normalerweise nicht in menschlichen Zellen hergestellt wird, produzieren. Durch das anschließend applizierte Virostatikum Ganciclovir sollen die Tumorzellen, die jetzt Thymidinkinase enthalten, zerstört werden. Derzeit sind jedoch mit der Gentherapie keine nachhaltig positiven Ergebnisse erzielt worden.

Die Prognose der primären Hirntumore ist je nach Malignitätsgrad sehr verschieden. (siehe Tabelle)

Gradeinteilung der Hirntumore nach WHO-Empfehlung (51)

Grad	Postop. Überlebenszeit	Tumor
Grad I Benigne	> 5 Jahre	Astrozytom I, Ependymom, Plexuspapillom, Neurinom, Meningeom, Teratom, Kranioph., Hypophysenad., Hämangioblastom
Grad II Semibenigne	3-5 Jahre	Astrozytom II, Oligodendrogliom
Grad III Semimaligne	2-3 Jahre	Astrozytom III, Germinom, Neurofibrosarkom
Grad IV Maligne	6-15 Monate	Glioblastom, Medulloblastom, prim. malign. Lymphom, Meningosarkom

## 1.2 Strahlentherapie der Hirntumore

Leider zeigen die Glioblastome eine hohe Radioresistenz, eine hohe Proliferationsaktivität und ein ungewöhnliches Infiltrationspotential.

Neben der Operation, die aufgrund des hohen Infiltrationspotentials häufig nicht radikal sein kann, stellt die Strahlentherapie die wichtigste Komponente bei der Therapie der Hirntumore dar. Erwiesenermaßen erbringt die Strahlentherapie einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber nur operierten Patienten, 4-5 versus 9-12 Monate (57).

Derzeit beruht die Planung der Strahlentherapie meist auf CT- und MRT-Aufnahmen. Die Strahlentherapie der intrakraniellen Tumore erfolgt als externe oder interstitielle Strahlentherapie. Die externe Strahlentherapie erfolgt vorwiegend als konventionelle fraktionierte Strahlentherapie mit Teil- oder Ganzschädelbestrahlung oder als stereotaktische Strahlentherapie in Einzeit oder fraktioniert, häufig kombiniert mit der konventionellen Strahlentherapie oder als Rezidivtherapie bei ausgewählten Patientenkollektiven.

Hinsichtlich der Überlebenszeit zeigen die Daten der Literatur keine signifikanten Unterschiede bezüglich der verschiedenen konventionellen Bestrahlungsschemata. So unterscheiden sich die Überlebenszeiten bei Ganzhirn-, Teilhirn-, oder Ganzhirnbestrahlung mit Boost auf die Tumorregion nicht signifikant (63).

Mit der konventionellen Strahlentherapie kann zwar im Vergleich zur alleinigen Operation eine deutliche Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und der Überlebenszeit erzielt werden, die Ergebnisse sind jedoch nach wie vor nicht zufriedenstellend. Auf der Suche nach anderen Möglichkeiten für eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und der Überlebenszeit wurden in zahlreichen Studien verschiedene Fraktionierungsschemata und Dosisescalationen untersucht, z.B. Hypofraktionierung, Hyperfraktionierung, Akzeleration und hyperfraktionierte Akzeleration.

Im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie zeigte keines dieser Protokolle eine entscheidende Verbesserung der Therapieergebnisse (63).

Einige Autoren befürworten jedoch die hypofraktionierte Strahlentherapie, da die Behandlungsdauer von normalerweise 5-6 Wochen auf bis zu 2 Wochen reduziert werden kann. In Anbetracht der meist kurzen Überlebenszeit beim Glioblastom stellt

diese Verkürzung einen großen Gewinn an Lebensqualität dar. Vor allem ältere Patienten mit schlechter Prognose und schlechtem klinischem Zustand können von einem derartigen Fraktionierungsschema profitieren (8,50). Die Autoren verwenden in ihrer Studie eine Gesamtdosis von 35 Gy in Einzeldosen von 3,5 Gy (63).

Die akzelerierte Strahlentherapie verkürzt die Gesamtbehandlungszeit durch mehrmalige tägliche Bestrahlung mit konventionellen Einzeldosen. Brada et al (9) behandelten 211 Patienten mit Glioblastom mit einer akzelerierten Strahlentherapie. Die Gesamtdosis betrug 55 Gy bei einer Einzeldosis von 1,5-1,7 Gy zweimal täglich. Bei vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Überlebenszeit zur konventionellen Strahlentherapie konnte die Behandlungsdauer reduziert werden.

Bei der hyperfraktionierten Strahlentherapie wird mehrmals täglich mit kleineren Einzeldosen als bei der konventionellen Strahlentherapie bestrahlt. Dieses Fraktionierungsschema wird meist bei Dosisescalationsstudien verwendet, da bei gleicher Gesamtbehandlungsdauer eine höhere Gesamtdosis appliziert werden kann. Durch die mehrmals tägliche Bestrahlung im Abstand von 6-8 Stunden versucht man sich die unterschiedliche Reparationskapazität von Tumorgewebe und gesundem Hirngewebe zunutze zu machen, da die Reparationsvorgänge im Normalgewebe in 2-4 Stunden ablaufen, im hypoxischen Tumorgewebe jedoch längere Zeit in Anspruch nehmen. Weder die Erhöhung der Gesamtdosis noch die Hyperfraktionierung hatten eine wirklich überzeugende und entscheidende Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge, wie Dosisescalationsstudien, z.B. RTOG 74-01 und 83-02 zeigten (57,63).

In einer prospektiven Phase III Studie von Prados et al (60) zeigten Patienten, die mit einer Gesamtdosis bis 70,4 Gy in 44 Fraktionen (2/Tag) keine längere Überlebenszeit als Patienten, die konventionell bis 59,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy bestrahlt wurden.

In der Phase I/II Studie der RTOG 83-02 wurden die Überlebenszeiten von 786 Patienten mit malignem Gliom bei unterschiedlichen Gesamtdosen mit akzelerierter hyperfraktionierter und hyperfraktionierter Strahlentherapie analysiert. Diese betragen in der akzelerierten hyperfraktionierten Gruppe 48,0 und 54,4 Gy, in der low-dose hyperfraktionierten Gruppe 65,8 und 72,0 Gy und in der high-dose hyperfraktionierten Gruppe 76,8 und 81,6 Gy. Die Überlebenszeit für diese drei Gruppen betrug 10,2, 11,0 bzw. 11,6 Monate. Dieser Unterschied war zwar

statistisch signifikant, absolut gesehen liegt die Überlebenszeit jedoch nicht bedeutend höher (82).

Nach den derzeitigen Erkenntnissen der unterschiedlichen Bestrahlungsschemata gilt die konventionelle partielle Hirnbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in Fraktionen von 1,7 - 2,0 Gy 5 mal pro Woche als Standardtherapie bei Patienten mit malignen Gliomen.

Ein wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Strahlentherapie ist die Definition des Zielvolumens, das unterschiedlich definiert wird. Das Bestrahlungsvolumen in BTCCG-Studien ist definiert als kontrastmittelaufnehmender Bereich mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm. In anderen Studien (RTOG) wird das Zielvolumen zunächst definiert als der kontrastaufnehmende Bereich mit Ödemsaum (nach CT bzw. MRT) plus 2 cm Sicherheitsabstand. Nach 46 Gy einer 60 Gy Gesamtstrahlendosis wird dieses Zielvolumen reduziert und nur das kontrastmittelaufnehmende Areal mit 2,5 cm Sicherheitsabstand fertigbestrahlt (50).

Auf der Suche nach anderen Bestrahlungstechniken, die die Überlebenszeit bei Patienten mit Gliomen verlängern, wird Hoffnung auf die stereotaktische Radiochirurgie gesetzt.

Hierbei können hohe Strahlendosen auf das Tumorbett bzw. den Tumor appliziert werden, während das angrenzende gesunde Gewebe besser geschont werden kann. Im Gegensatz zur externen Strahlentherapie werden bei der interstitiellen Strahlentherapie umhüllte Strahler (Seeds) stereotaktisch in den Tumor eingebracht. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte bisher nicht erzielt werden (8).



### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Das Primärziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Wertigkeit der IMT-SPECT Untersuchung für die Definition der Tumorausdehnung im Vergleich zu den etablierten radiologischen Methoden, hier der Kernspintomographie.

Hierbei soll auch der Einfluß der IMT-SPECT auf Boostvolumen und Targetvolumen bei der Konformationsstrahlentherapie von Hirntumoren untersucht werden.

Das Tumolvolumen und das Zielvolumen für die Strahlenplanung, definiert anhand der Bildfusion IMT-SPECT/MRT, werden mit dem Tumolvolumen und dem Zielvolumen, definiert nach der alleinigen Kernspintomographie, verglichen. Es wird quantifiziert, bei wie vielen Patienten und in welchem Ausmaß die IMT-SPECT Untersuchung zusätzliche Informationen zur MRT bringt.

Ferner soll der Verlauf des IMT-Uptakes quantifiziert werden, um dadurch neue Informationen über biochemische und metabolische Veränderungen im Tumorgewebe unter der Strahlentherapie in vivo zu gewinnen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, die Höhe des IMT-Uptakes im Tumorgewebe mit dem klinischen Verlauf der Patienten (Überlebenszeit) zu korrelieren, um so Aussagen über den prognostischen Wert der IMT-SPECT Untersuchung zu gewinnen.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die Untersuchung wurden 121 Patienten mit primären niedrig- und hochmalignen Gliomen aufgenommen, und zwar 63 männliche und 58 weibliche, die sich in der Zeit vom 3.2.1995 bis 23.12.1998 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zur Behandlung befanden.

Die Patienten waren zwischen 15 und 78 Jahre alt, das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren.

Die mediane Nachbeobachtungszeit ab Diagnose der Erkrankung betrug 14,1 Monate, das Minimum lag bei 0,7 Monaten bei einem Patienten mit Glioblastom, das Maximum bei 44,5 Monaten bei einem Patienten mit Astrozytom II und einer Patientin mit Oligodendrogliom III.

Bei 45 Patienten erfolgte eine Tumorbiopsie, bei 22 Patienten wurde der Tumor subtotal entfernt und bei 54 Patienten erfolgte eine komplette Tumorresektion.

Die endgültige Diagnose wurde anhand der histologischen Untersuchung des Tumorgewebes gestellt:

Bei 58 Patienten wurde ein Glioblastom (WHO IV), Bei 39 Patienten ein anaplastisches Astrozytom (WHO III), bei 9 Patienten ein anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III), bei 13 Patienten ein niedrig gradiges Astrozytom (WHO II) und bei 2 Patienten ein Mischgliom (WHO III) diagnostiziert.

Die Kernspintomographie und die IMT-SPECT Untersuchung wurden innerhalb einer Woche jeweils nach Operation bzw. Biopsie durchgeführt. Bei einem Großteil der Patienten erfolgte während bzw. nach der Strahlentherapie eine weitere Kernspintomographie und eine IMT-SPECT Untersuchung zur Verlaufskontrolle.

## **2.2 Kernspintomographie**

Die Kernspintomographie wurde mit einem Philips 1.5 Tesla Scanner Gyroscan II durchgeführt.

Für die Kopffixation wurde ein MRT/CT kompatibles Maskensystem verwendet. Die Untersuchung wurde mit der Standardkörperspule durchgeführt. Durch den gesamten Kopf, von foramen magnum bis zum Vertex, orthogonal zur Plattenhalterung der Maske, wurden axiale T1- gewichtete Aufnahmen sowohl nativ als auch nach Kontrastmittelapplikation ( Gd-DTPA, 0,1 mmol/kg Körpergewicht) und T2- gewichtete Aufnahmen angefertigt.

Die Schichtdicke betrug 7 mm mit einem Abstand von 0,7 mm.

### **2.3 IMT- SPECT**

Um bei allen Patienten die gleichen metabolischen Bedingungen vorzufinden, nahmen die Patienten mindestens 4 Stunden vor der IMT-SPECT Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich. IMT wurde durch direkte elektrophile Jodierung gekennzeichnet, wobei J-123 und jodiertes TM als Oxidanz verwendet wurden. Die radiochemische Ausbeute lag bei etwa 80 % und es wurde eine spezifische Aktivität von etwa 160 TBq/mmol erreicht. Mit der Datenerfassung wurde 30 min nach i.v. Gabe von 185-370 MBq IMT begonnen. Mit einer Dreifach-Kopf Kamera, die mit einem J-123 Kollimator ausgestattet war, wurden Bilder (n=120) von 45 Sekunden Dauer angefertigt. Die so erhaltenen Bilder wurden rekonstruiert und schwächungskorrigiert. Die Raumauflösung der rekonstruierten Bilder lag bei ca. 11 mm.

### **2.4 Bildfusion von Kernspintomographie und IMT-SPECT**

Die Kernspintomographie und die nicht schwächungskorrigierten SPECT Bilder wurden interaktiv koregistriert, wobei ein von Pietrzyk (58) et al entwickeltes Programm verwendet wurde. Mit diesem Programm war die Rotation und Translation der Bilddaten in allen drei Dimensionen möglich. Die Genauigkeit der Koregistrierung kann durch eine Vielzahl interaktiver Tools bildlich dargestellt werden. Für unsere Anwendung dienten die äußeren Konturen des Schädels als Marken für die Reorientierung. Diese Struktur ist sowohl in der Kernspintomographie als auch bei den nicht schwächungskorrigierten SPECT Aufnahmen gut sichtbar. Während der Korrelation der Bilder wurden die Daten der Kernspintomographie als Referenzbilderset verwendet und die SPECT Aufnahmen wurden entsprechend reorientiert. Die Parameter dieser Reorientierung wurden aufgenommen und dann für die schwächungskorrigierten SPECT-Bilder verwendet. Abschließend wurden die reorientierten schwächungskorrigierten SPECT-Bilder entsprechend den Schichten der MRT-Bilder in Übereinstimmung gebracht. Dieser Datensatz wurde für die folgenden Untersuchungen verwendet. Die Genauigkeit der Reorientierung wurde bereits an anderer Stelle anhand von Phantommessungen und bei Patienten überprüft. Bei dieser Untersuchung lag die Reproduzierbarkeit der Reorientierung bei etwa 2 Grad für Rotation und 3 mm für Translation.

## **2.5 Bestimmung der IMT-Ratio in der IMT-SPECT**

Um die prognostische Bedeutung der IMT-SPECT bei operierten Patienten zu untersuchen, wurde bei 76 operierten Patienten die IMT-Ratio bestimmt und mit der Überlebenszeit korreliert.

Hierzu wurden in jeweils 3 aufeinanderfolgenden Bildschichten 1,5 cm rois (regions of interest) an den Ort mit der maximalen IMT-Aufnahme im Tumorgewebe gelegt. Entsprechende rois wurden auf der kontralateralen Seite als Referenzregion bestimmt. Durch Division Tumor durch Referenzwert (Mittelwerte der jeweiligen 3 rois) konnte die IMT-Ratio berechnet werden.

## **2.6 Bestimmung des Tumorumfanges in der Kernspintomographie und IMT-SPECT**

Das Tumorumfang bei den IMT-SPECT-Aufnahmen (GTV-IMT) wurde bei den operierten Patienten manuell, bei den biopsierten Patienten mit einer halbautomatischen Technik mit Hilfe von Schwellenwerten bestimmt. Diese Technik wurde bereits an anderer Stelle beschrieben (80).

Für die Definition des Tumorumfanges wurden kreisförmige regions of interest (rois) an die Stelle mit der maximalen Aktivität innerhalb des Tumors in der IMT-SPECT Untersuchung gelegt. Außerdem wurde in die kontralaterale Hirnhälfte spiegelbildlich eine entsprechende roi in gleicher Größe eingezeichnet, die als Vergleichswert diente.

Für mittelliniennahe Tumore wurde die zum Vergleich dienende roi in den Frontal- bzw. Occipitallappen, je nach Tumorlokalisierung, gezeichnet.

Auf diese Weise konnte das Verhältnis zwischen maximaler Aufnahme im Tumor und mittlerer Aktivität auf der kontralateralen Vergleichsseite berechnet werden.

Je nach dem Verhältnis Tumor/Untergrund konnte anhand von zuvor durchgeführten Phantommessungen ein entsprechender Schwellenwert berechnet werden. Die Schwellenwerte lagen zwischen 60 % für eine T/B- Ratio von 2 und 50 % für eine T/B Ratio von 4. Alle Bildpunkte, die den maximalen Bildpunkten benachbart waren und eine höhere Aufnahme zeigten als der Schwellenwert, wurden in die Berechnung des Tumorumfanges miteinbezogen.

Das Tumolvolumen wurde dann berechnet, indem die Anzahl der Pixel mit der Pixelgröße multipliziert wurde.

Die Reproduzierbarkeit dieser Methode für die Bestimmung des Tumolvolumens ist hoch; der Variationskoeffizient für 2 von einem Untersucher wiederholten Messungen liegt unter 10 % (32).

Für die Berechnung des Tumolvolumens sowohl für die SPECT als auch für die Kernspintomographie wurde das Computerprogramm „Munich PET Tool“ verwendet. In den T2-gewichteten Aufnahmen und in den T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe wurden die pathologischen Strukturen in allen betroffenen Schichten manuell eingezeichnet und entsprechend bezeichnet: GTV-T2 und GTV-T1.

Die Berechnung des Volumens erfolgte automatisch.

## **2.7 Überlappungsvolumina und zusammengesetzte Volumina in SPECT und MRT**

Das Volumen des hyperdensen Areals in den T2-gewichteten Aufnahmen (GTV-T2) und das Volumen der Kontrastmittelaufnahme in den T1-gewichteten Aufnahmen (GTV-T1) der Kernspintomographie wurde jeweils mit dem Tumolvolumen nach der IMT-SPECT Untersuchung (GTV-IMT) verglichen.

Wenn eine IMT-Aufnahme mehr als 3 mm außerhalb des jeweiligen GTV in der Kernspintomographie (GTV-T2 bzw. GTV-T1) beobachtet werden konnte, wurde ein zusammengesetztes Volumen aus GTV-IMT/GTV-T2 bzw. GTV-IMT/GTV-T1 berechnet.

$$\text{GTV-IMT} \cup \text{GTV-T2} = \text{GTV-IMT/T2}$$

$$\text{GTV-IMT} \cup \text{GTV-T1gd} = \text{GTV-IMT/T1Gd}$$

Mit Hilfe des Computerprogramms „Munich PET Tool“ konnte anhand der eingezeichneten Volumina von GTV-IMT, GTV-T2 und GTV-T1 eine Reihe anderer Volumina berechnet werden:

- Überlappungsvolumen zwischen GTV-IMT und GTV-T2 bzw. GTV-IMT und GTV-T1Gd

- Zusätzliches Volumen, das sich durch die IMT-SPECT Untersuchung ergibt =

$$\text{GTV-IMT/T2} - \text{GTV-T2} \text{ bzw. } \text{GTV-IMT/T1GD} - \text{GTV-IMT-T1Gd}$$

- Volumen von GTV-T2 bzw. GTV-T1Gd, das außerhalb des GTV-IMT liegt =

$$\text{GTV-IMT/T2} - \text{GTV-IMT} \text{ bzw. } \text{GTV-IMT/T1GD} - \text{GTV-IMT}$$

Bild 1 zeigt diese verschiedenen möglichen Volumina, die sich anhand der IMT-SPECT Aufnahmen, der Kernspintomographie bzw. der Fusion von IMT-SPECT und Kernspintomographie ergeben:

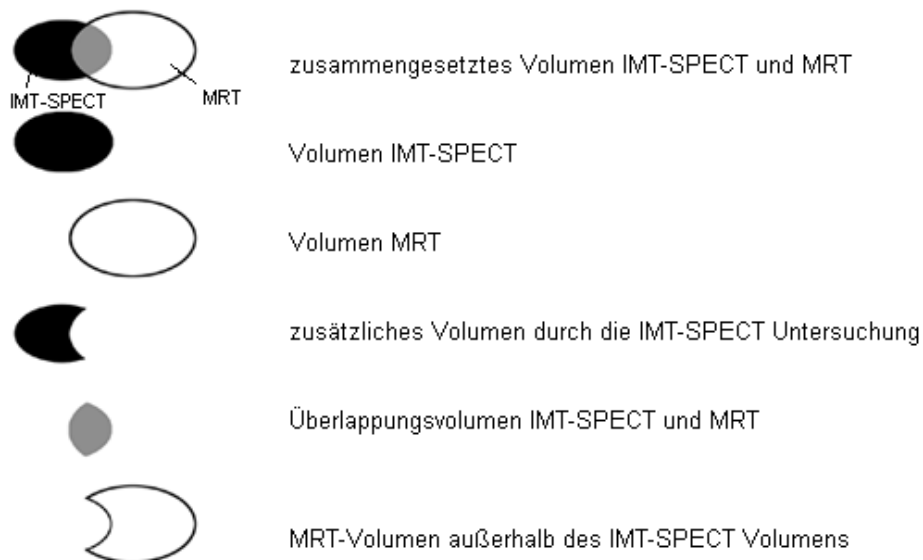


Bild 1

## 2.8 Bestrahlungsplanung und Behandlung

In einem weiteren Arbeitsschritt wurde das PTV und BV allein anhand der T2-gewichteten MRT-Aufnahmen bestimmt. Anschließend wurden PTV und BV unter Berücksichtigung der IMT-SPECT Untersuchung ermittelt und neu eingezeichnet.

$$\text{PTV-IMT} \cup \text{PTV-T2} = \text{PTV-IMT/T2}$$

$$\text{BV-IMT} \cup \text{BV-T2} = \text{BV-IMT/T2}$$

Die Zunahme des PTV und BV durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung wurde berechnet:

$$\Delta \text{PTV} = \text{PTV-IMT/T2} - \text{PTV-T2}$$

$$\Delta \text{BV} = \text{BV-IMT/T2} - \text{BV-T2}$$

Die 3-D- Strahlenplanung wurde mit einem Helax TMS Softwaresystem durchgeführt. Die Dosisberechnung und die Verteilung der Isodosen wurden anhand des CT-Datensatzes berechnet. Ziel der Strahlenplanung war, das Targetvolumen konformal und homogen mit 100 % Isodose +/- 5 % abzudecken und dabei das gesunde Hirngewebe, insbesondere die kritischen Strukturen, zu schonen.

Das PTV wurde anhand der Fusionsbilder der MRT-Aufnahmen und der IMT-SPECT Aufnahmen definiert. Bei den hochmalignen Gliomen beinhaltete das PTV das GTV, das in den T2-gewichteten MRT-Aufnahmen definiert wurde und Tumor + Ödemsaum darstellt, und zusätzlich einen 2 cm breiten Sicherheitsabstand. Zusätzlich beinhaltete das PTV die Tumorregion, die in der IMT-SPECT Untersuchung definiert wurde mit einem 5 mm Sicherheitsabstand.

Die vorgesehene Strahlendosis lag bei 40 Gy und wurde auf eine tägliche Dosis von 2 Gy 5 mal pro Woche verteilt.

Anschließend wurde das Boostvolumen (BV) definiert. Dieses BV beinhaltete das hyperdense Areal von Tumor + Ödem in den T2 gewichteten Aufnahmen und zusätzlich die Tumorregion, die anhand der IMT-SPECT Aufnahme definiert wurde mit 5 mm Sicherheitsabstand. Die Gesamtdosis betrug 60 Gy.

Bei niedriggradigen Gliomen beinhaltete das PTV das in den T2-gewichteten Aufnahmen bestimmte hyperdense Areal + 1 cm Sicherheitsabstand und zusätzlich die Tumorregion, die in der IMT-SPECT Aufnahme definiert wurde. Die Gesamtdosis lag bei 54 Gy mit einer Tagesdosis von 1,8 Gy.

Die Strahlentherapie wurde an einem 6 MeV Linearbeschleuniger, Mevatron Siemens, Germany, durchgeführt.

## **2.9 Definition des Karnofski-Index**

Für die Beurteilung des Karnofski-Index bei Diagnosestellung wurde folgende in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation herangezogen:

- 100% Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
- 90% minimale Krankheitssymptome
- 80% normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
- 70% eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, Patient kann sich alleine versorgen
- 60% gelegentliche fremde Hilfe nötig
- 50% krankenschwacher und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
- 40% bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
- 30% schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
- 20% Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
- 10% moribund, Krankheit schreitet schnell fort

## **2.10 Statistische Verfahren**

Der gesamte Datensatz wurde in einer Excel-Datei angelegt. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet.

Für sämtliche Überlebenszeitanalysen wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt. Dieses eignet sich optimal für Überlebenszeitstudien, bei denen in der Regel erst ein Teil der Patienten verstorben ist.

Mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben wurde getestet, ob die Änderung des IMT-Uptakes vor bzw. nach der Strahlentherapie signifikant ist.



Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Fragestellung herangezogen, ob ein Zusammenhang zwischen Grading und Höhe des IMT-Uptakes in unserem Patientenkollektiv besteht.

### **3 Ergebnisse**

In die Untersuchung eingeschlossen waren 121 Patienten im Alter von 15 bis 78 Jahren. Die MRT- und die IMT-SPECT-Aufnahmen wurden innerhalb einer Woche nach Biopsie bzw. Operation angefertigt. Bei 76 Patienten wurde gegen Ende bzw. nach der Strahlentherapie eine zweite MRT- und IMT-SPECT Untersuchung durchgeführt. Pro Patient standen im Optimalfall 4 Untersuchungen zur Auswertung zur Verfügung. Da nicht bei allen Patienten alle 4 Untersuchungen angefertigt wurden, variiert die Gesamtzahl der Patienten bei den verschiedenen Fragestellungen.

#### **3.1 Einfluß der IMT-SPECT auf die Bestrahlungsvolumina**

Für diese Fragestellung konnten die Daten von 109 Patienten, 43 biopsierten und 66 operierten, herangezogen werden.

##### IMT-Volumen

Bei der quantitativen Auswertung der IMT-SPECT Bilder konnte bei 39 biopsierten und 25 operierten Patienten ein IMT-Volumen definiert werden. Bei 4 biopsierten und bei 41 operierten Patienten war der Kontrast der IMT-SPECT Aufnahmen für eine Volumendefinition zu gering. Das durchschnittliche IMT-Volumen lag in der biopsierten Gruppe mit 43 Patienten bei 39,8 ccm (von 6,1 bis 93,6 ccm) und in der operierten Gruppe mit 66 Patienten bei 6,7 ccm (von 0 bis 60,9 ccm). Siehe Tabellen 1 und 2.

##### GTV-T2 und GTV-IMT/T2

In der biopsierten Gruppe betrug das mittlere GTV-T2 87,6 ccm (von 18,5 bis 224,9 ccm), das mittlere GTV-IMT/T2 92,5 ccm (von 18,5 bis 224,9 ccm); in der operierten Gruppe lag das mittlere GTV-T2 bei 70,6 ccm (von 8,4 bis 343,8 ccm), das mittlere GTV-IMT/T2 bei 72,7 ccm (von 8,4 bis 343,8 ccm). Die durchschnittliche Zunahme (GTV-IMT/T2 minus GTV-T2) war bei den Biopsierten 4,9 ccm, entsprechend 9,2 %,

bei den Operierten 2,1 ccm, entsprechend 5,2 %, bezogen auf das alleinige MRT-Volumen (GTV-T2) als 100 %.

Bei 11 biopsierten und bei 19 operierten Patienten lag der IMT-Uptake außerhalb des hyperdensen Bereichs in den T2-gewichteten Aufnahmen. Für diese Patienten wurden die Volumina gesondert betrachtet (Tab 3, 4).

Hierbei betrug das mittlere GTV-T2 bei den Biopsierten 73,5 ccm (von 28,2 bis 157,0 ccm), das mittlere GTV-IMT/T2 92,6 ccm (von 46,8 bis 174,6 ccm), bei den Operierten 69,8 ccm (von 10,3 bis 195,8 ccm) bzw. 77,1 ccm (von 15,2 bis 204,4 ccm). Die durchschnittliche Volumenzunahme durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung betrug somit in der biopsierten Gruppe 19,1 ccm, entsprechend 35,9 % und in der operierten Gruppe 7,3 ccm, entsprechend 17,9 %.

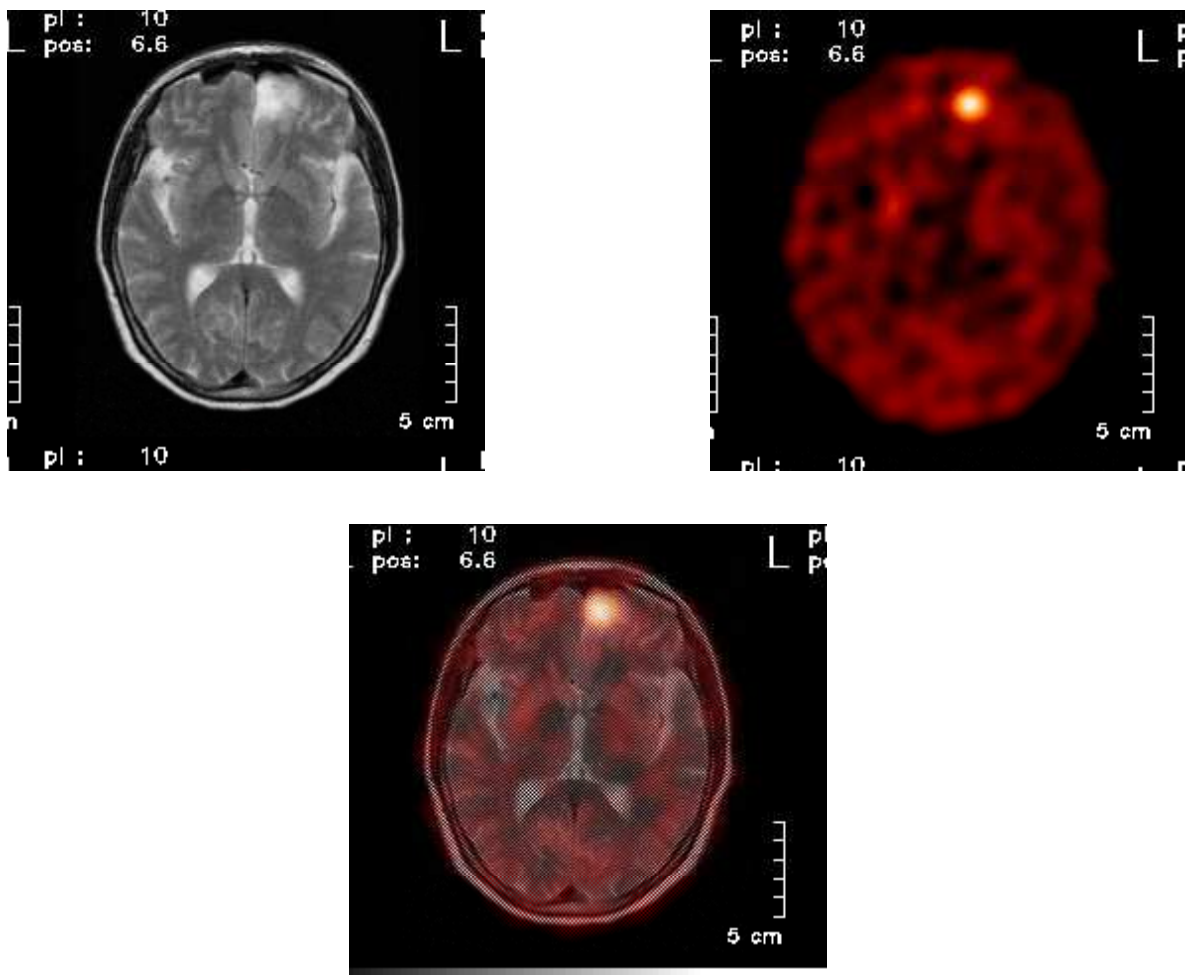


Bild 2: Patient mit Astrozytom III, Z.n. OP. MRT und IMT-SPECT-Aufnahmen (oben), Fusionsbild (unten); der IMT-Uptake liegt innerhalb des hyperintensiven T2- Bereichs.

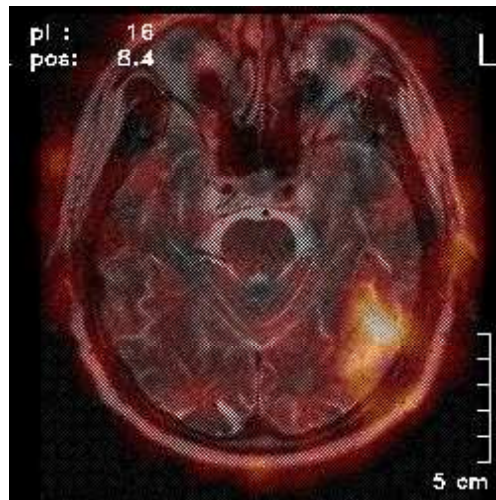
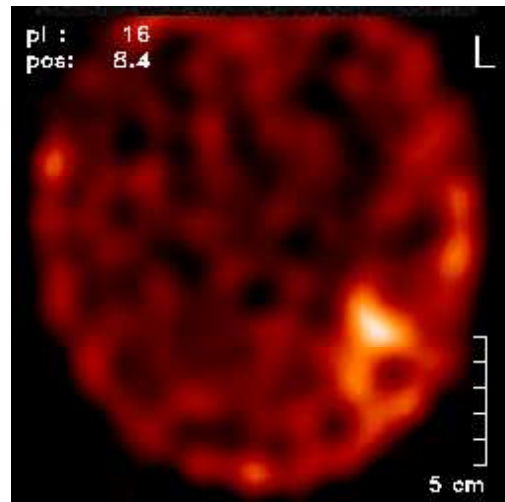


Bild 3: Patient mit Astrozytom IV, Z.n. OP. MRT und IMT-SPECT-Aufnahmen (oben), Fusionsbild (unten); der IMT-Uptake liegt teilweise außerhalb des hyperintensiven T2-Bereichs.

## GTV-T1Gd und GTV-IMT/T1Gd

Eine Kontrastmittelaufnahme in den T1-gewichteten Bildern zeigte sich bei 61 operierten und 39 biopsierten Patienten. Bei 5 Patienten mit Astrozytom II, 3 Patienten mit Astrozytom III und 1 Patienten mit Glioblastom fand sich keine Kontrastmittelaufnahme.

Das mittlere GTV-T1Gd betrug bei den biopsierten Patienten 19,2 ccm (von 0 bis 87,8 ccm), bei den operierten Patienten, 8,1 ccm (von 0 bis 53,2 ccm), das mittlere GTV-IMT/T1Gd lag bei den Biopsierten bei 43,1 ccm, bei den Operierten bei 13,9 ccm. Bei allen Patienten, bei denen in der IMT-SPECT Untersuchung ein Tumolvolumen definiert werden konnte, beinhaltete dieses vollständig bzw. teilweise den kontrastmittelaufnehmenden Bereich der MRT-Untersuchung. Die mittlere Zunahme betrug in der biopsierten Gruppe 23,9 ccm, entsprechend 50,0 %, in der operierten Gruppe 5,7 ccm, entsprechend 21,0 %, bezogen auf das zusammengesetzte Volumen GTV-IMT/T1Gd als 100 %.

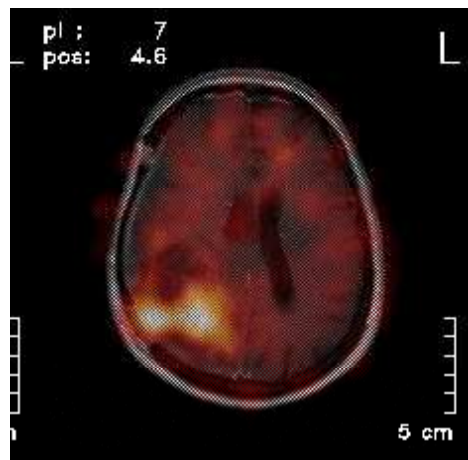
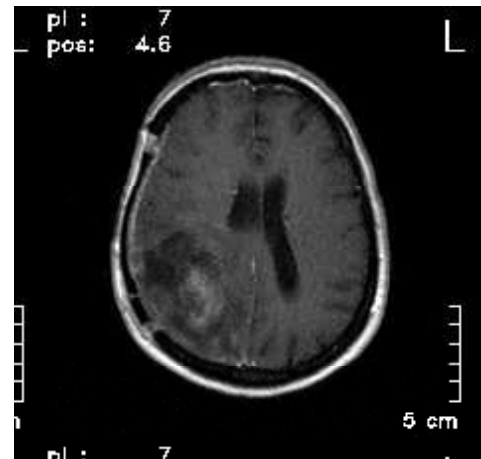
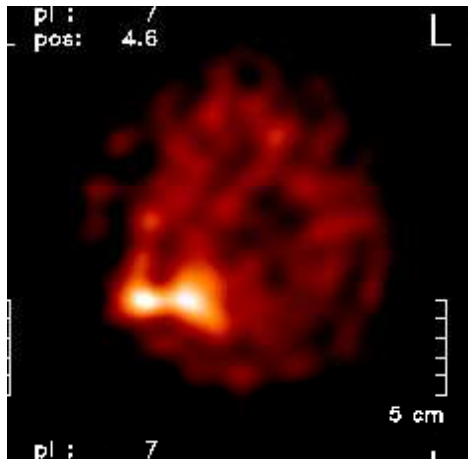


Bild 4: Patient mit Astrozytom III, Z.n. OP. MRT und IMT-SPECT-Aufnahme (oben), Fusionsbild (unten); der IMT-Uptake beinhaltet das Kontrastmittel aufnehmende Areal.

### PTV-T2 und PTV-IMT/T2

Das durchschnittliche PTV-T2, das nach der alleinigen MRT- Untersuchung definiert wurde, betrug bei den Biopsierten 272,5 ccm (von 69,5 bis 560,4 ccm), bei den Operierten 197,1 ccm (von 34,0 bis 759,0 ccm), das PTV-IMT/T2 lag in der biopsierten Gruppe bei 275,1 ccm (von 69,5 bis 560,4 ccm), in der operierten Gruppe bei 198,9 ccm (von 34,0 bis 759,0 ccm).

Durch die zusätzliche Information der SPECT Untersuchung änderte sich das PTV-T2 bei 8 biopsierten und 8 operierten Patienten geringfügig. Bei ihnen betrug das mittlere PTV-T2 256,4 ccm (von 129,6 bis 407,6 ccm), das mittlere PTV-IMT/T2 266,7 ccm (von 141 bis 413,2 ccm) für die biopsierte Gruppe, in der operierten Gruppe lag das mittlere PTV-T2 bei 204 ccm (von 41,4 bis 466,3 ccm), das mittlere PTV-IMT/T2 bei 210,1 ccm (von 41,7 bis 485,5 ccm).

Die mittlere Zunahme des zu bestrahlenden Targetvolumens betrug bei den Biopsierten somit 10,3 ccm, entsprechend 4,6 %, bei den Operierten 6,1 ccm, entsprechend 4,4 %, bezogen auf das PTV-T2 als 100 %. Tab.3, 4.

### BV-T2 und BV-IMT/T2

Das durchschnittliche BV-T2 betrug bei den biopsierten Patienten 140,1 ccm (von 37,5 bis 377,2 ccm), bei den operierten Patienten 96,0 ccm (von 15,2 bis 435,7 ccm), das BV-IMT/T2 betrug 148,0 ccm (von 37,0 bis 377,2 ccm) bei den Biopsierten bzw. 100,8 ccm (von 15,2 bis 435,7 ccm) bei den Operierten.

Durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung änderte sich das Boostvolumen bei 11 biopsierten und bei 19 operierten Patienten deutlich. Bei den biopsierten Patienten betrug das BV-T2 109,8 ccm (von 65 bis 194,2 ccm), das BV-IMT/T2 140,7 ccm (von 87,0 bis 218,6 ccm), bei den operierten Patienten lag das BV-T2 bei 92,6 ccm (von 15,4 bis 251,2 ccm), das BV-IMT/T2 bei 109,2 ccm (von 27,9 bis 264,9 ccm).

Die mittlere Zunahme des Boostvolumens betrug somit bei den biopsierten Patienten 30,9 ccm, entsprechend 31,4 %, bei den operierten Patienten 16,6 ccm, entsprechend 27,5 %, bezogen auf das BV-T2 als 100 %. Tab. 3, 4.

### 3.2 Prognostische Bedeutung von Alter, Grading und Operation vor Strahlentherapie

#### 3.2.1 Alter und Überlebenszeit

Mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens wurde der univariate Einfluß des Alters auf die Überlebenszeit bestimmt. Das mediane Alter betrug 55 Jahre. Den Verlauf der Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zeigt Abbildung 1.

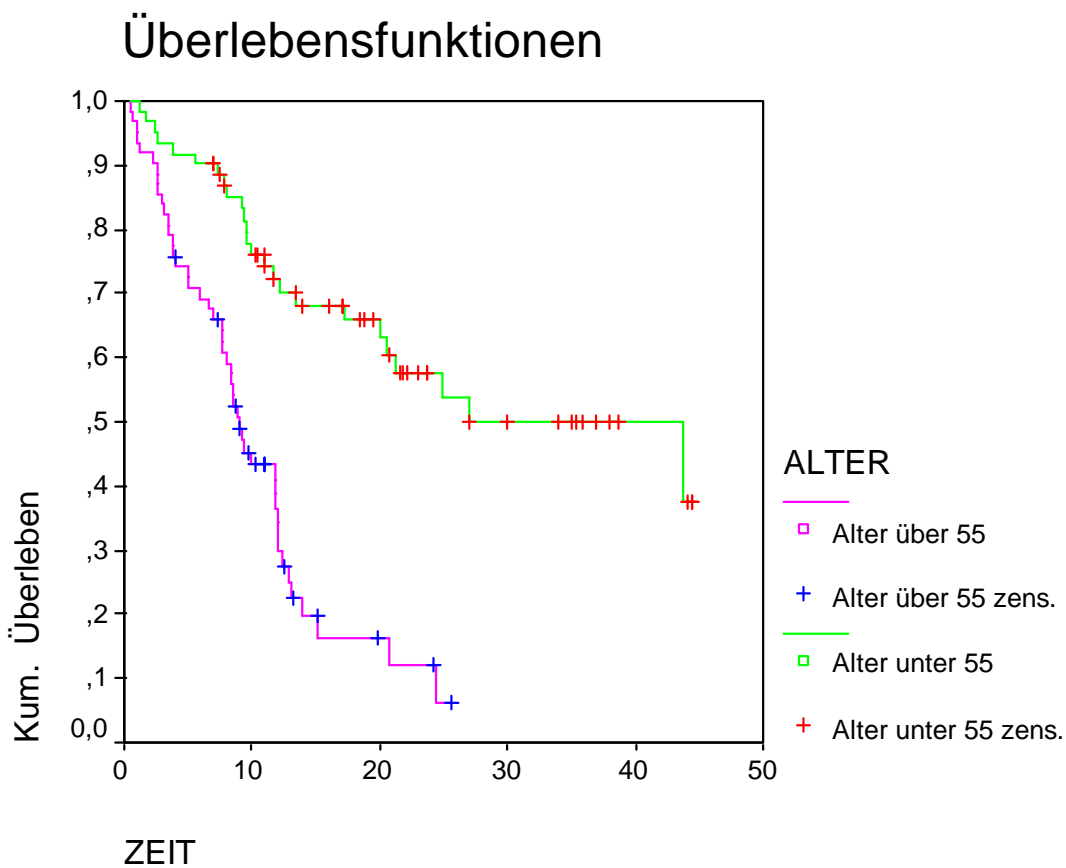


Abbildung 1



Graphisch zeigte sich eine deutlich bessere Überlebenssituation bei Patienten in der Altersgruppe unter dem Median von 55 Jahren. Die nach Kaplan-Meier berechnete Überlebenszeit lag bei dieser Patientengruppe bei durchschnittlich 28,7 Monaten mit einem medianen Überleben von 43,7 Monaten, in der Patientengruppe über 55 Jahren lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 10,4 Monaten mit einem Median von 9,1 Monaten.

Dieser in der Graphik deutliche Unterschied in der Überlebenszeit ließ sich auch durch den logrank-Test statistisch bestätigen, der p-Wert war kleiner 0,0001.

### 3.2.2 Tumorgrading und Überlebenszeit

Um zu zeigen, welchen Einfluß der Tumorgrad auf die Überlebenszeit ausübt, wurde das Kaplan-Meier Verfahren separat für die Gradinggruppen II,III und IV angewandt. Den Verlauf der Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zeigt Abbildung 2.

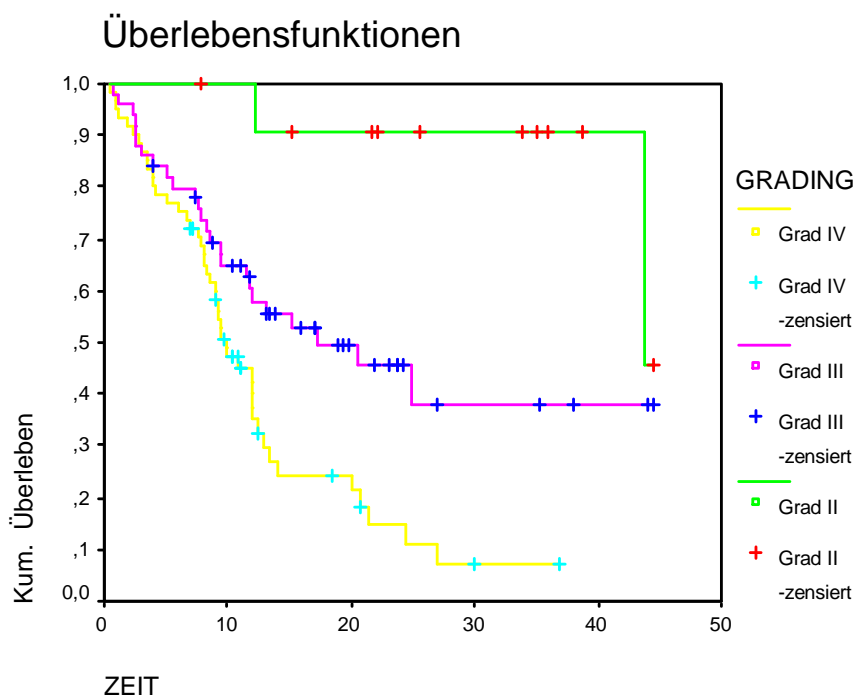


Abbildung 2

Graphisch ist die wesentlich bessere Überlebenssituation der Patienten mit Grading II zu erkennen und die immer noch deutlich bessere Überlebenssituation bei Patienten der Gradinggruppe III im Vergleich zu Gradinggruppe IV. Von Gruppe II bis

IV betrug die jeweilige mittlere Überlebenszeit 41,2, 23,5 und 12,6 Monate, die mediane Überlebenszeit lag entsprechend bei 43,7, 17,3 und 9,9 Monaten. Die in der Graphik auffallenden Unterschiede in der Überlebenszeit ließen sich auch durch den logrank-Test statistisch belegen, der p-Wert war kleiner 0,0001.

### 3.2.3 Eingriff vor Strahlentherapie und Überlebenszeit

Mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens wurde der univariate Einfluß des Eingriffes vor Strahlentherapie, d.h. Biopsie bzw. Operation, auf die Überlebensraten bestimmt. Den Verlauf der Überlebenskurven zeigt Abbildung 3.

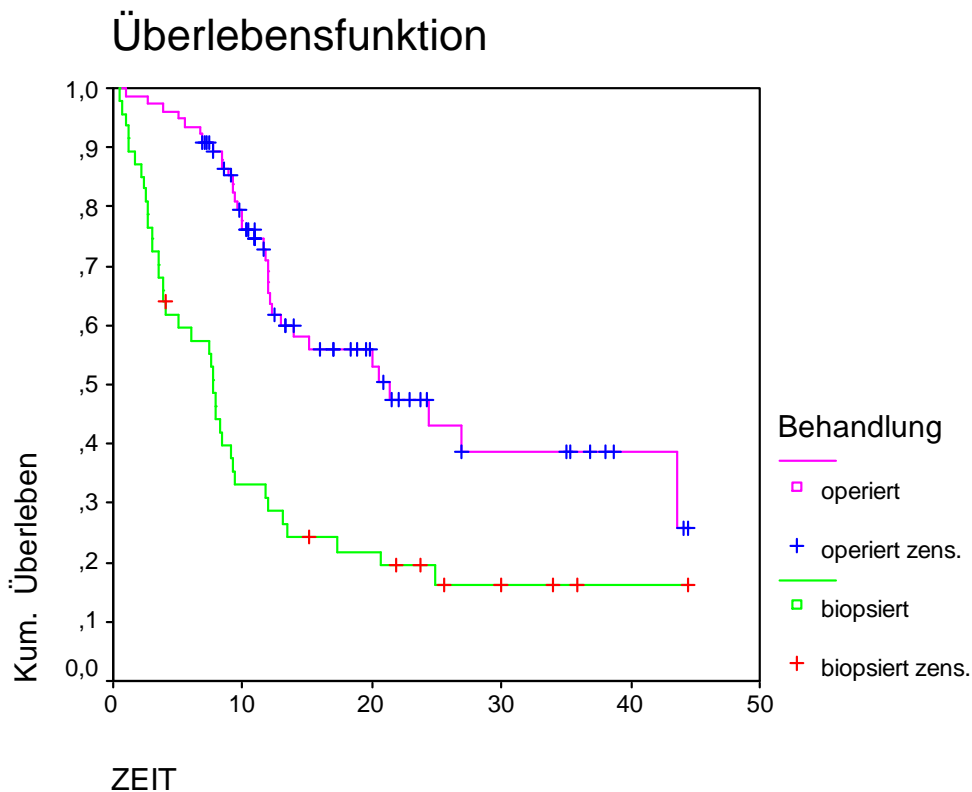


Abbildung 3

In der Graphik ist der Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen Biopsie und Operation deutlich zu erkennen. Die nach Kaplan-Meier ermittelte mittlere Überlebenszeit betrug für biopsierte Patienten 13,2 Monate, für operierte Patienten

25,4 Monate, die mediane Überlebenszeit lag entsprechend bei 7,8 bzw. 21,3 Monaten.

Dieser in der Graphik sichtbare Unterschied ließ sich auch durch den logrank-Test statistisch belegen, der p-Wert war kleiner 0,0001.

### 3.2.4 Karnofski-Index und Überlebenszeit

Mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens wurde untersucht, ob der Karnofski-Index zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen signifikanten Einfluß auf die Überlebensraten ausübt. Den Verlauf der Kaplan-Meier Analyse zeigt Abbildung 4.

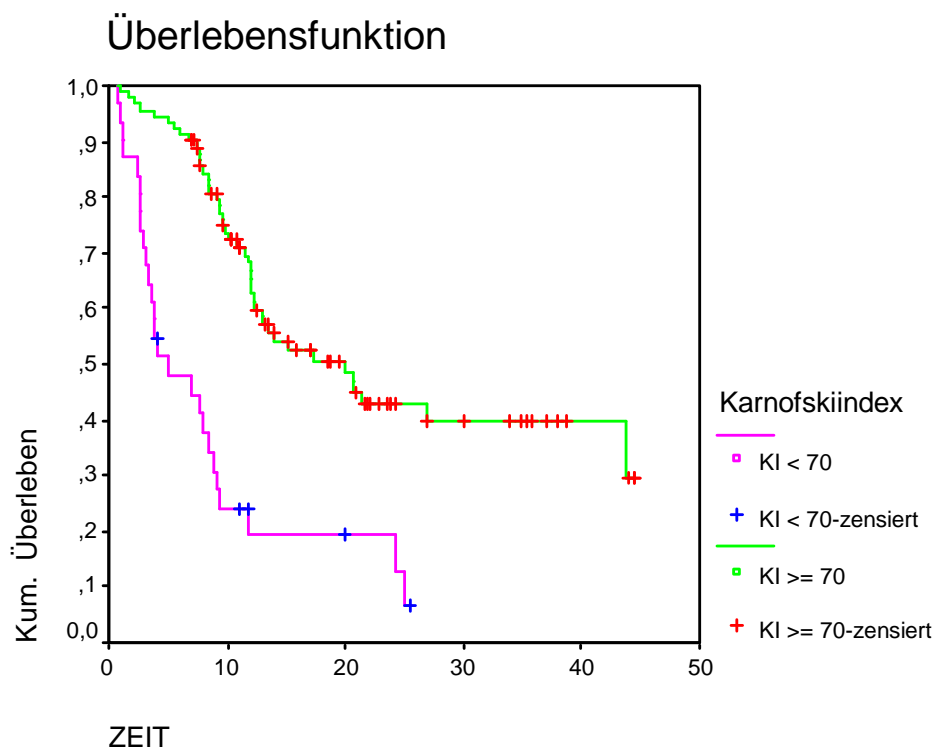


Abbildung 4

Graphisch zeigt sich eine deutlich bessere Überlebenssituation bei Patienten mit einem Karnofski-Index von größer bzw. gleich 70 bei Diagnosestellung. In dieser Gruppe lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 24,8 Monaten mit einer medianen Überlebenszeit von 20 Monaten. Patienten mit einem Karnofski-Index unter 70 hatten dagegen nur eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8,5 Monaten und eine mittlere Überlebenszeit von 5,1 Monaten.

Auch im logrank Test ließ sich der in der Graphik deutliche Unterschied statistisch bestätigen, der p-Wert war kleiner als 0,0001.

### **3.3 Prognostische Bedeutung der Höhe des IMT-Uptakes nach Operation**

Die IMT-Ratio wurde bei 76 operierten Patienten nach der oben beschriebenen Methode bestimmt. Die mittlere IMT-Ratio betrug 1,8 (Min 0,92, Max 3,34), der Median lag bei 1,7. Für Grad II betrug die mittlere Ratio 1,4 (von 0,92 bis 2,05), der Median betrug 1,4, für Grad III lag die mittlere Ratio bei 1,8 (von 1,02 bis 3,34), der Median war 1,7, für Grad IV betrug die mittlere Ratio 1,8 (von 1,1 bis 3,24), der Median lag bei 1,7.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate und reichte von 1 bis 45 Monate.

Um zu untersuchen, ob Patienten mit einer höheren postoperativen IMT-Ratio auch eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit aufweisen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit einer IMT-Ratio größer als der Median von 1,7, die andere Gruppe mit einer IMT-Ratio kleiner als der Median von 1,7. Anschließend wurde das Kaplan-Meier-Verfahren zur Überlebenszeitanalyse angewandt.

Den Verlauf der Überlebenszeitkurven zeigt Abbildung 5.

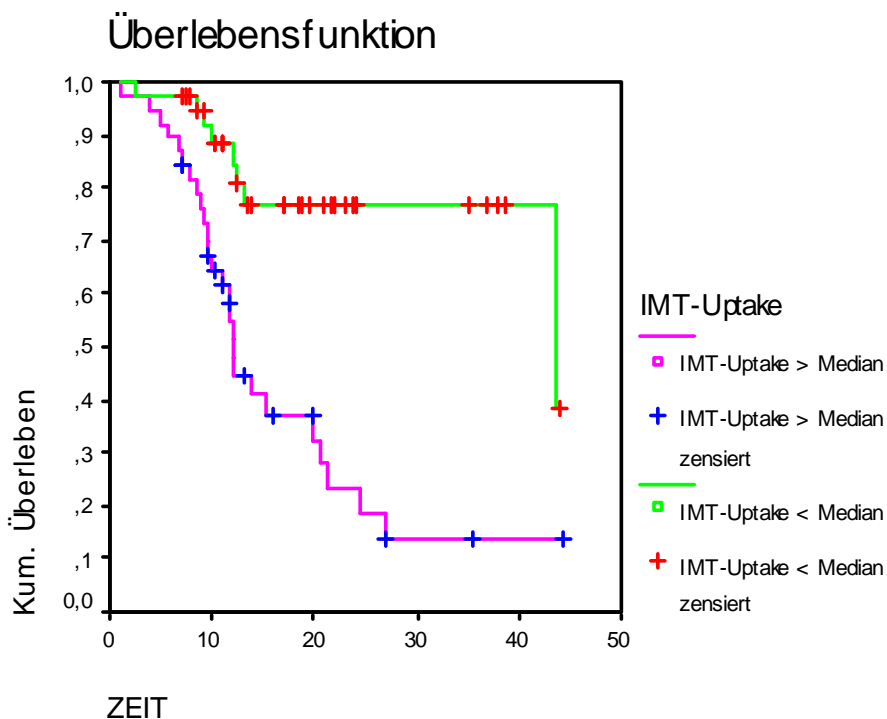


Abbildung 5

Graphisch zeigt sich deutlich die bessere Überlebenssituation bei Patienten in der Gruppe mit einer IMT-Ratio unterhalb des Medians von 1,7 nach Operation.

Dieser in der Graphik sichtbare Unterschied ließ sich auch im logrank-Test bestätigen. Die Höhe der IMT-Ratio war hochsignifikant mit der Überlebenszeit korreliert, der p-Wert lag bei 0,0001. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einer IMT-Ratio oberhalb des Medians betrug 12,0 Monate mit einem Mittelwert von 17,4. Für Patienten mit einer IMT-Ratio unterhalb des Medians betrug die mittlere Überlebenszeit 36,0 Monate mit einem Median von 43,7.

### 3.4 Zusammenhang zwischen IMT-Ratio und Grading

Um zu zeigen, ob eine Korrelation zwischen dem Tumorgrad und der Höhe der IMT-Ratio im unserem Patientenkollektiv besteht, wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Testvariable war die IMT-Ratio, die Gruppenvariable bestand aus den 3 Gradinggruppen II, III und IV. Die Gruppenstärke betrug 12 Patienten mit Grad II, 50 Patienten mit Grad III und 59 Patienten mit Grad IV.

Der p-Wert lag bei 0,320. Somit konnte in unserem Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen Grading und Höhe der IMT-Ratio beobachtet werden.

### **3.5 Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie**

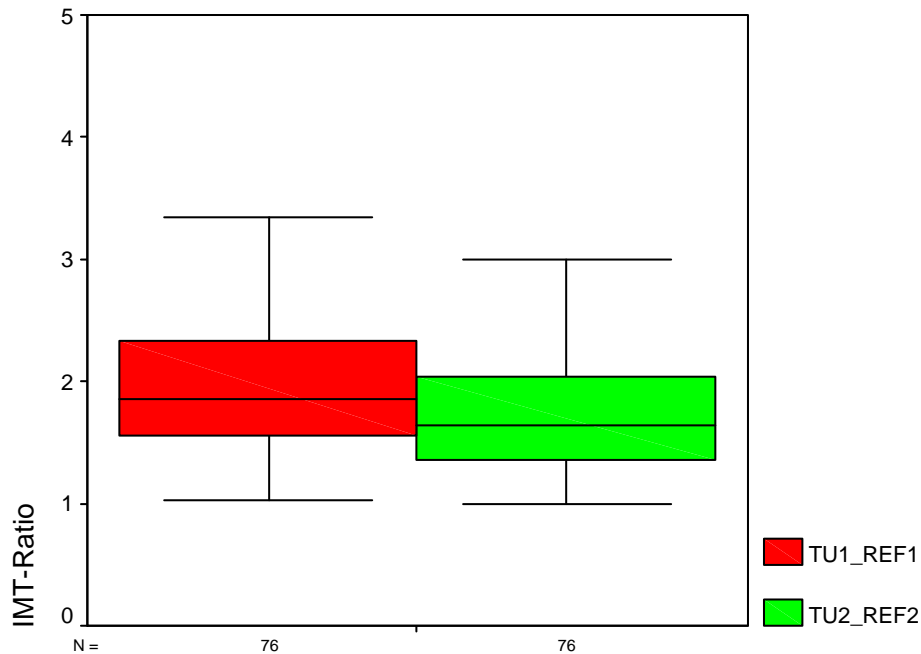
Bei insgesamt 76 Patienten (26 biopsierte und 50 operierte Patienten) stand eine zweite IMT-SPECT Untersuchung zur Verfügung, die im Anschluß an die Strahlentherapie durchgeführt wurde. Anhand dieser Untersuchung konnte der Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie untersucht werden.

#### **a) biopsierte und operierte Patienten**

Zunächst wurde bei allen 76 Patienten die Höhe des IMT-Uptakes der ersten SPECT Untersuchung mit der Höhe des IMT-Uptakes der Verlaufsuntersuchung verglichen. Die mittlere IMT-Ratio vor Strahlentherapie betrug 1,96 mit einem Median von 1,86. In der Verlaufsuntersuchung betrug die mittlere IMT-Ratio 1,76 mit einem Median von 1,64. Die Auswertung erbrachte eine Abnahme der Intensität bei 57 Patienten, eine Zunahme bei 18 Patienten und keine Änderung bei einem Patienten.

Im nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben war die Abnahme des IMT- Uptakes signifikant mit einem p-Wert von 0,001.

Den Verlauf der IMT-Ratio für biopsierte und operierte Patienten zeigt Abbildung 6.



Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie

Abbildung 6

Der Verlauf des IMT-Uptakes wurde im folgenden getrennt für biopsierte und operierte Patienten betrachtet:

b) biopsierte Patienten

Bei 26 biopsierten Patienten wurde die Höhe des IMT-Uptakes der zweiten IMT-SPECT Untersuchung mit der der ersten IMT-SPECT Untersuchung verglichen. Der mittlere IMT-Uptake betrug in der ersten Untersuchung 2,26 mit einem Median von 2,27. Im Verlauf war ein Rückgang zu verzeichnen mit einem Mittelwert von 2,08 und einem Median von 1,98.

Die qualitative Auswertung ergab eine Abnahme der Intensität bei 20 Patienten, eine Zunahme bei 5 Patienten und keine Änderung bei einem Patienten.

Im nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben war die Abnahme des IMT- Uptakes signifikant mit einem p-Wert von 0,016.

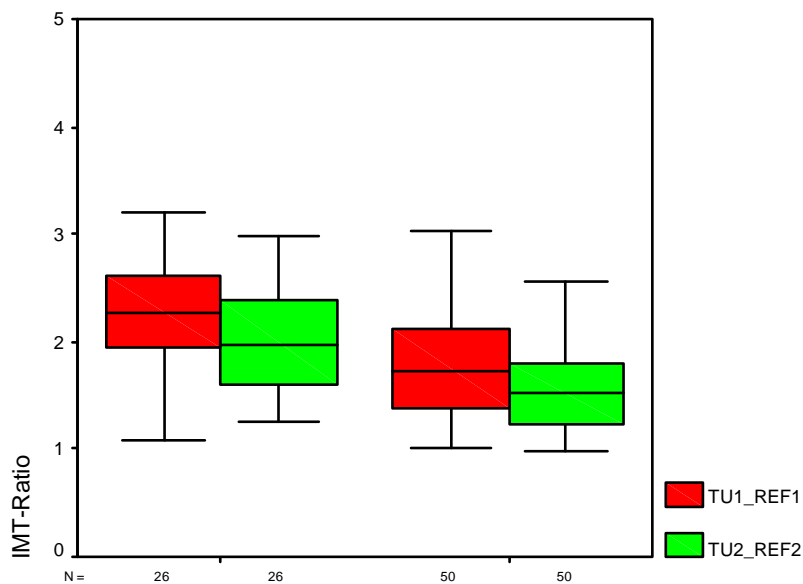
### c) operierte Patienten

Ebenso wurde bei insgesamt 50 operierten Patienten die Höhe des IMT-Uptakes der zweiten IMT-SPECT Untersuchung mit der ersten IMT-SPECT Untersuchung verglichen. Der mittlere IMT-Uptake vor Strahlentherapie betrug 1,80 mit einem Median von 1,72. In der Verlaufuntersuchung betrug der Mittelwert 1,60 bei einem Median von 1,51.

Bei der qualitativen Auswertung zeigte sich eine Abnahme des IMT-Uptakes bei 37 Patienten, eine Zunahme bei 13 Patienten.

Die Abnahme des IMT-Uptakes war im nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ebenfalls signifikant mit einem p-Wert von 0,007.

Den Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie getrennt für biopsierte und operierte Patienten zeigt Abbildung 7.



Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie

Abbildung 7



## **4 Diskussion**

### **4.1 Einfluß der IMT-SPECT auf die Bestrahlungsvolumina**

Die Definition der Bestrahlungsvolumina für die 3-dimensionale Strahlentherapie basiert derzeit im wesentlichen auf den Daten der CT- und MRT (10, 24, 35, 75).

In dieser Arbeit wurde untersucht, welchen Beitrag die funktionelle Bildgebung für die Zielvolumendefinition bei der Konformationsstrahlentherapie von Hirntumoren leisten kann. Die SPECT-Untersuchung wurde mit dem synthetischen Aminosäureanalogon IMT durchgeführt.

Wir untersuchten bei 43 biopsierten und 66 operierten Patienten mit Hirngliomen, welchen Einfluß die Miteinbeziehung der IMT-SPECT Untersuchung in die Strahlenplanung auf die verschiedenen Bestrahlungsvolumina besitzt. Zunächst wurden die Bestrahlungsvolumina nach der alleinigen MRT- Untersuchung definiert. Anschließend wurden diese Volumina unter Berücksichtigung der IMT-SPECT Untersuchung neu definiert.

Ein IMT-Volumen konnte bei 39 biopsierten und 25 operierten Patienten definiert werden. Bei den übrigen Patienten war der Kontrast für eine Volumendefinition zu gering.

Bei einem Großteil der Fälle befand sich das nach der IMT-SPECT Untersuchung definierte Tumolvolumen innerhalb der hyperdensen Region der T2-gewichteten MRT-Aufnahme. Eine wichtige Beobachtung jedoch war, daß bei 11 biopsierten und 19 operierten Patienten das IMT-Volumen über die hyperdense Region der T2-gewichteten MRT-Aufnahme hinausreichte. Wurde dieses zusätzliche Volumen mitberücksichtigt, erhöhte sich das T2-Volumen um 35,9 % bei den biopsierten und um 17,9 % bei den operierten Patienten. Siehe Tabellen 3 und 4.

Das Hauptziel dieser Arbeit war jedoch zu untersuchen, ob die IMT-SPECT Untersuchung zusätzliche Informationen für die 3-D-Bestrahlungsplanung liefert. Hierbei zeigte sich, daß die IMT-SPECT Untersuchung das PTV nicht wesentlich veränderte. Die Volumenzunahme lag lediglich bei 4,6 % bei den biopsierten und 4,4 % bei den operierten Patienten. Diese nur geringe Änderung liegt daran, daß das Tumolvolumen definiert nach der IMT-SPECT meist weniger als 2 cm von der hyperintensiven Region der T2-gewichteten Aufnahme entfernt lag und das Targetvolumen mit einem Sicherheitssaum von 2 cm bestimmt wurde.

Einen entscheidenden Einfluß hatte die IMT-SPECT Untersuchung jedoch auf das Boostvolumen. Dieses vergrößerte sich bei 11 biopsierten Patienten um 31,4 % und bei 19 operierten Patienten um 27,5 %, bezogen auf die Volumina definiert nach der alleinigen Kernspintomographie als 100 %.

Bisher gibt es in der Literatur kaum Studien zum Stellenwert funktioneller nuklearmedizinischer Verfahren für die 3-D-Bestrahlungsplanung von Hirntumoren. Gross et al (23) untersuchten die Wertigkeit der FDG-PET für die 3-D-Bestrahlungsplanung von malignen Gliomen. Hierbei erbrachte die FDG-PET nur bei einer Minderheit eine zusätzliche Information, was vor allem auf die hohe FDG-Aufnahme in normalem Hirngewebe zurückzuführen war.

Grosu et al (19, 25) untersuchten in ihrer Arbeit den Nutzen der IMT-SPECT zur 3-D Bestrahlungsplanung bei 30 biopsierten Patienten mit Hirntumoren. Hierbei beeinflusste die IMT-SPECT Untersuchung signifikant das Boostvolumen, das um 37 % anstieg. Das Targetvolumen zeigte einen nur geringen Anstieg von 5 %.

Während es nur wenige Studien gibt, die den Einfluß funktioneller nuklearmedizinischer Verfahren für die Strahlenplanung untersuchen, existieren zahlreiche Arbeiten, die die Darstellbarkeit der Hirngliome mit den konventionellen bildgebenden Verfahren und die damit verbundenen Probleme beschreiben.

So hat die MRT, wie an anderer Stelle bereits erwähnt, eine sehr hohe Sensitivität bei der Diagnose von Hirntumoren, da die pathologischen Vorgänge bei Hirngliomen zu einem vermehrten Wassergehalt führen und zudem eine Störung der Blut-Hirnschranke verursachen. Die MRT stellt den vermehrten Wassergehalt und die Kontrastmittelaufnahme durch die Blut-Hirnschrankenstörung sehr sensitiv dar.

Bei nicht-resezierten Patienten stellt die Kontrastmittelaufnahme auf den T1-gewichteten Aufnahmen Tumorgewebe dar und entspricht endothelialer Proliferation und Gefäßneubildungen (10, 11, 18, 35, 36, 84). Der hyperdense Bereich auf den T2-gewichteten Aufnahmen entspricht dem Tumorgewebe und dem Kollateralödem. Bei operierten oder bestrahlten Patienten kann die Störung der Blut-Hirnschranke oder das Ödem Folge der Behandlung sein. In der CT oder MRT ist eine Unterscheidung von einem persistierendem bzw. rezidivierendem Tumor somit nicht möglich (18).

Die Tumorgrenzen nur anhand der MRT zu bestimmen, bleibt daher schwierig. Die wenigen Studien, in denen die Tumorausdehnung anhand kontrastmittelunterstützter CT- oder MRT-Aufnahmen zu histopathologischen Befunden korreliert wurde, zeigten, daß Gliomzellen weit über den kontrastmittelanreichernden Bereich hinaus gefunden wurden und sogar im normal erscheinenden Hirngewebe aufzufinden waren (11, 27, 35, 36, 76). Johnson et al (31) verglichen die MRT- Befunde mit den histologischen Befunden bei 18 Patienten mit Gliomen. Bei ihren Untersuchungen stellten sie fest, daß in der MRT die Tumorgöße häufig unterschätzt wurde und Tumorzellen auch im Ödembereich und dem gesunden Hirngewebe aufzufinden waren.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Kelly et al (35). Sie untersuchten 40 Patienten mit noch unbehandelten Gliomen. In der Mehrzahl der Fälle zeigte sich eine Tumorzellinfiltration im hyperintensiven Bereich der T2-gewichteten Bilder. Gesundes Hirngewebe wurde aus ethischen Gründen nicht histologisch untersucht.

Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit, nach zusätzlichen Methoden zu suchen, um das Tumolvolumen exakt zu definieren. Wie in vielen Studien gezeigt werden konnte, kann die funktionelle Bildgebung sehr wertvolle Informationen über den Metabolismus und die Morphologie von Hirntumoren liefern (81).

Einzelheiten über die funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren FDG-PET, MET-PET und IMT-SPECT wurden bereits im Einleitungsteil beschrieben. Die meisten Erkenntnisse zu den Aufnahmemechanismen und der klinischen Bedeutung radioaktiv markierter Aminosäuren konnten bisher mit MET in der PET gewonnen werden (81). So wurde an Hirnbiopsien gezeigt, daß die PET Untersuchung mit der C-11 markierten Aminosäure Methionin eine genauere Festlegung der Tumorausdehnung erlaubt als CT und MRT (52, 56). Nachteile der

Untersuchung mit dieser Aminosäure sind jedoch die hohen Kosten, die kurze Halbwertszeit und die schlechte Verfügbarkeit dieses Tracers.

Der Aminosäuretracer IMT dagegen ist wesentlich kostengünstiger und einfacher in der klinischen Anwendung. Langen et al (49) untersuchten die Tumorausdehnung bei 14 Patienten mit malignen Gliomen mit MET-PET und IMT-SPECT. Hierbei zeigte sich mit beiden Verfahren eine vergleichbare Tumorausdehnung.

Weber et al (78) verglichen in ihrer Arbeit die FDG-PET mit der IMT-SPECT zur Abgrenzung von Hirntumoren. Hierbei erwies sich die IMT-SPECT trotz der geringeren Auflösung bei der Erkennung und Abgrenzung von Hirntumorgewebe klar überlegen.

Da gezeigt werden konnte, daß die MET-PET eine genauere Festlegung der Tumorausdehnung erlaubt als CT und MRT und die beiden Tracer MET und IMT in der Abgrenzung des Tumors gleichwertig sind, scheint die Einbeziehung der kostengünstigeren und leichter verfügbaren IMT-SPECT in die Strahlenplanung gerechtfertigt.

#### **4.2 Prognostische Bedeutung von Alter, Grading, Karnofski-Index und Operation vor Strahlentherapie**

Bei unserem Patientenkollektiv war die Überlebenszeit signifikant mit Alter, Tumorigradung und Operation vor Radiatio korreliert. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven wurden mit dem logrank-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Die Ergebnisse hierzu wurden bereits im vorhergehenden Kapitel dargestellt.

Unsere Daten decken sich weitgehend mit den Angaben in der Literatur.

In der Arbeit von Grosu et al (25) waren Alter, Tumorigradung, Resektionsart und Karnofski-Index ebenfalls wichtige Prognosefaktoren bei Patienten mit Hirngliomen.

Hier betrug die mediane Überlebenszeit bei Patienten unter 50 Jahren 22 Monate versus 10 Monaten bei Patienten über 50 Jahren ( $p < 0,05$ ). Ebenfalls signifikant war der Unterschied bezüglich des Tumorigradings und der Prognose, so betrug die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Glioblastom 10 Monate versus 18 Monate bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom und Oligodendrogliom ( $p < 0,001$ ).

Untersucht wurde auch die Prognose in Abhängigkeit von der Resektionsart. Die mediane Überlebenszeit bei kompletter Tumorsektion betrug 15 Monate, bei Biopsie nur 9 Monate, der Unterschied war statistisch nicht signifikant,  $p > 0,05$ .

Der Karnofski-Index war ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor. Während Patienten mit einem Karnofski-Index von 70 und darüber eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten aufwiesen, lag diese bei einem Karnofski-Index unter 70 nur bei 12 Monaten ( $p < 0,0001$ ).

Gang et al (12) fanden in ihrer Studie bei 69 Patienten mit primären Hirntumoren das Tumorigradung ebenfalls als einen wichtigen prognostischen Faktor. Für Glioblastome betrug die mittlere Überlebenszeit 1,1 Jahre, für anaplastische Astrozytome dagegen 3,1 Jahre ( $p = 0,0001$ ).

Schleicher et al (68) zeigten in ihrer Arbeit, daß das Lebensalter einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Der Unterschied bezüglich der Überlebenszeit war signifikant bei Patienten unter bzw. über 60 Jahren ( $p = 0,0298$ ).

Nicht signifikant war dagegen der Unterschied zwischen den biopsierten und operierten Patienten ( $p = 0,958$ ).

Auch Hammoud et al (26) zeigten in ihrer Studie bei 48 Patienten mit Glioblastom, daß das Lebensalter einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt. Patienten unterhalb des Medians von 50 Jahren lebten signifikant länger als Patienten oberhalb des Medians ( $p = 0,03$ ).

Cho et al (13) untersuchten in ihrer Arbeit 71 Patienten mit Hirntumoren. Auch bei ihnen zeigte sich das Tumorigradung als wichtiger prognostischer Faktor, 14,7 Monate bei Astrozytom III versus 7,1 Monaten bei Glioblastom ( $p = 0,0005$ ). Auch ein hoher Karnofski-Index war positiv mit der Überlebenszeit korreliert.

Der Unterschied zwischen biopsierten (8,5 Monate) und resezierten (12 Monate) Patienten war dagegen statistisch nicht signifikant ( $p = 0,2$ ).

In einem Übersichtsartikel über Hirntumore beschreiben Black et al (6) Alter und Karnofski-Index bei Diagnosestellung als wichtige klinische Parameter bezüglich der Prognose. Einen entscheidenden pathologischen Prognosefaktor stellt das Tumorigradung dar. Bezüglich der Therapie beeinflußt eine ausgedehnte chirurgische Resektion die Überlebenszeit.

### **4.3 Prognostische Bedeutung des IMT-Uptakes nach Operation**

Die Bedeutung der funktionellen nuklearmedizinischen Verfahren, insbesondere der IMT-SPECT Untersuchung für die Darstellung von Hirntumoren und deren Wichtigkeit zur Strahlenplanung bei Hirntumoren wurde bereits an anderer Stelle diskutiert.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war zu zeigen, ob eine erhöhte IMT-Aufnahme nach operativer Therapie von Hirngliomen einen Einfluß auf die Überlebenszeit darstellt, d.h. von prognostischer Bedeutung für den Patienten ist.

Bei 76 Patienten, die für diese Auswertung in Frage kamen, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des IMT-Uptakes nach OP und der Überlebenszeit gezeigt werden ( $p = 0,0001$ ). Die residuelle IMT-Aufnahme stellt somit einen wichtigen prognostischen Faktor dar.

Die Ergebnisse bei unserem Patientenkollektiv legen nahe, daß mit der IMT-SPECT Untersuchung vitales Tumorgewebe auch postoperativ nachweisbar ist und die IMT-Aufnahme kein unspezifisches Zeichen reparativer Vorgänge darstellt, so daß auch bei operierten Patienten die IMT-SPECT Untersuchung einen wichtigen Beitrag zur Planung der Strahlentherapie darstellt.

In der Literatur gibt es bisher nur wenige Untersuchungen über die prognostische Bedeutung des IMT-Uptakes bei operierten Patienten. Weber et al (79) konnten zeigen, daß die Höhe des IMT-Uptakes bei operierten Patienten positiv mit der Überlebenszeit korreliert war. Bei 71 operierten Patienten hatten Patienten mit einem IMT-Uptake größer als 1,7 ein 4,6-fach höheres Risiko zu sterben, als Patienten mit einem Uptake unter 1,7.

Es existieren auch einige Studien über den Zusammenhang zwischen der Prognose und der Höhe des Traceruptakes mit anderen funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchungen, v.a. mit der FDG-PET.

So war ein gesteigerter Glucoseverbrauch bei niedriggradigen Gliomen mit einer schlechteren Prognose korreliert. Bei rezidivierenden hochmalignen Gliomen war ein hoher Glucosemetabolismus Hinweis auf eine schlechtere Prognose (3,7,29, 48).

Hölzer et al (29) untersuchten in ihrer Studie an 15 Patienten mit Hirngliomen den Zusammenhang der Höhe des FDG-Uptakes nach Operation mit der Prognose. Es zeigte sich wie in unserer Untersuchung mit der IMT-SPECT ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit einem FDG-Uptake unterhalb des Medians ( $p < 0,009$ ).

Diese Studie konnte zeigen, daß die Höhe des FDG-Uptakes einen wichtigen prognostischen Faktor nach operativer Therapie darstellt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Barker et al (3) in ihrer Studie mit 55 Patienten mit malignen Gliomen. Bei ihnen korrelierte die Höhe des FDG-Uptakes signifikant mit der Überlebenszeit, die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten mit hohem Uptake bei 10 Monaten, mit niedrigem Uptake dagegen bei 20 Monaten ( $p=0,005$ ).

Auch Di Chiro et al (17) untersuchten in ihrer Studie bei 45 Patienten den Zusammenhang zwischen Höhe des FDG-Uptakes und Überlebenszeit bei Patienten mit Hirngliomen. Der Zusammenhang war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ), eine hohe FDG-Ratio entsprach einer schlechten Prognose. Patienten mit einem Wert unterhalb des Medians von 1,4 hatten eine Überlebenszeit von 19 Monaten, Patienten oberhalb des Medians dagegen nur 5 Monate.

Auch Schifter et al (67) untersuchten den Zusammenhang zwischen FDG-Uptake und Überlebenszeit bei 20 Patienten mit Hirngliomen. Patienten mit hohem initialen FDG-Uptake zeigten eine kürzere Überlebenszeit als Patienten mit initial niedrigen Uptake- Werten. Statistisch war der Unterschied in dieser Studie nicht signifikant. In dieser Studie wurde die FDG-PET Untersuchung jedoch nicht in Zusammenhang mit der Operation beurteilt, eingeschlossen waren auch Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits in strahlentherapeutischer Behandlung befanden oder Chemotherapie erhielten.

Alavi et al (1) untersuchten 29 Patienten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen FDG-Uptake und Prognose. Auch bei dieser Studie wurde die FDG-PET Untersuchung nicht wie in unserer Untersuchung zu einem festen Zeitpunkt nach Operation durchgeführt.

Bei 8 Patienten wurde die PET Untersuchung vor Strahlentherapie, bei 21 Patienten nach Bestrahlung durchgeführt. Die Autoren fanden für Patienten mit Tumoren mit hohem Metabolismus eine signifikant kürzere Überlebenszeit als für Tumore mit niedrigem Metabolismus, 7 versus 33 Monate,  $p=0,0007$ .

So kann mit der Kenntnis des metabolischen Status eines primären Hirntumors eine Aussage über die Prognose getroffen werden.

Während es bereits eine größere Anzahl von Studien zum Zusammenhang des FDG-Uptakes und der Prognose bei Hirngliomen gibt, ist dieser Zusammenhang mit Aminosäuretracern wie MET oder IMT noch sehr wenig untersucht. Derlon et al (48)

berichten über einen höheren MET Uptake bei hochmalignen Gliomen, es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen der Höhe des MET Uptakes und der Prognose.

Kaschten et al (33) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Prognose und der Höhe der Traceraufnahme mit der Aminosäure Methionin im Vergleich zu FDG bei 54 Patienten mit Hirngliomen vor jeglicher Therapie. Mit der Aminosäure Methionin stand den Autoren ein PET-Tracer zur Verfügung, mit dem sie den Zusammenhang zwischen der Höhe des MET-Uptakes und der Prognose mindestens so gut darstellen konnten, wie mit dem PET-Tracer FDG. Der Zusammenhang Prognose- Höhe des MET-Uptakes war signifikant mit  $p < 0,001$ , die mediane Überlebenszeit für einen Wert oberhalb des Medians von 2,1 betrug 5 Jahre versus 8 Monate für einen Wert oberhalb des Medians.

In fast allen bisher durchgeführten Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des Traceruptakes und der Prognose. Im Unterschied zu den bisherigen Untersuchungen mit MET und FDG zeigten wir diesen Zusammenhang mit dem Aminosäuretracer IMT in der SPECT-Untersuchung bei 76 operierten Patienten.

#### **4.4 Zusammenhang zwischen IMT-Ratio und Grading**

Eine weitere wichtige Fragestellung war, ob mit der funktionellen IMT-SPECT Untersuchung auch ein Grading der Hirntumore möglich ist.

Anhand unseres Patientenkollektivs untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des IMT-Uptakes und dem Grading besteht. Bei unseren 123 untersuchten Patienten ergab sich bei Grad II Gliomen ein mittlerer IMT-Uptake von 1,4, bei Grad III und IV jeweils ein mittlerer Uptake von 1,8. Der Unterschied zwischen den 3 Gruppen war nach der Kruskal-Wallis Analyse mit einem p-Wert von 0,320 jedoch nicht signifikant.

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen histologischem Malignitätsgrad von Hirntumoren und der Aminosäureanreicherung im Tumor kontrovers diskutiert.

Weber et al (78) untersuchten bei 19 Patienten mit Hirngliomen den Zusammenhang zwischen der Höhe des IMT- bzw. FDG-Uptakes mit dem histologischen Grading.



Hierbei fanden die Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen IMT-Uptake und histologischem Grading, der Zusammenhang zwischen FDG-Uptake und Grading war jedoch signifikant. Weit überlegen zeigte sich jedoch die IMT-SPECT Untersuchung hinsichtlich der Entdeckung und Abgrenzung der Gliome.

Ebenso zeigten Ogawa et al (56), daß die PET-Untersuchung mit der Aminosäure Methionin einen wichtigen Beitrag zur Tumorausdehnung liefert. In ihrer Untersuchung war der Unterschied zwischen high und low grade Gliomen zwar signifikant, es bestand jedoch eine weite Überschneidung in der Höhe der Tumor/Nichttumor-Werte, so daß allein aufgrund der Höhe des T/N-Verhältnisses die Unterscheidung high grade- low grade schwierig war.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten Untersuchungen mit anderen Aminosäuretracern wie F-18 Tyrosin und C-11 Tyrosin (61, 83).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis wie Weber et al (78) kamen Bader et al (2) bei ihrer Untersuchung von 30 Patienten mit rezidivierenden Gliomen mit der IMT-SPECT und FDG-PET Untersuchung. Anhand der Höhe des IMT-Uptakes in der SPECT Untersuchung konnte nicht zwischen hochmalignen und niedrigmalignen Gliomen unterschieden werden, die Tumorausdehnung konnte jedoch mit der IMT-SPECT Untersuchung wesentlich besser definiert werden, als mit der FDG-PET. Mit der FDG-PET Untersuchung bestand auch bei Bader et al (2) ein signifikanter Unterschied zwischen FDG-Uptake und Grading.

In einer Studie mit 32 Patienten mit Gliomen fanden Lange et al (45) bei 26 Patienten einen erhöhten IMT-Uptake, aber auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des IMT-Uptakes in den verschiedenen Gradinggruppen (Grad II – IV) finden.

Im Gegensatz hierzu fanden Wösler et al (85) in ihrer Untersuchung bei 23 Patienten mit primären Hirntumoren einen signifikanten Unterschied zwischen der PET-Untersuchung mit FDG und der SPECT Untersuchung mit IMT für das nicht invasive Grading von Hirntumoren.

Auch Kuwert et al (40, 41) konnten bei 53 Patienten mit Hirntumoren zeigen, daß in der SPECT Untersuchung der IMT-Uptake bei hochmalignen Hirntumoren signifikant höher lag als bei den niedrigmalignen. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität lag bei 71% bzw. 83%, um hochmaligne von niedrigmalignen Gliomen zu unterscheiden.

Außerdem konnten die Autoren zeigen, daß die IMT-Aufnahme signifikant mit der Proliferationsaktivität von Gliomen korreliert ist und nicht mit der Zelldichte (42).

Während keine einheitlichen Ergebnisse bezüglich des Gradings mit der IMT-SPECT Untersuchung vorliegen, kann die FDG-PET Untersuchung nach allen bisher dazu durchgeführten Studien für das Grading von primären Hirntumoren herangezogen werden.

So finden Kaschten et al (33) eine gute Korrelation zwischen der FDG-PET Untersuchung und dem histologischen Grading. Mit der MET-PET Untersuchung konnte dagegen nicht zwischen niedriggradigen Gliomen und anaplastischen Astrozytomen unterschieden werden, bei Glioblastomen zeigte sich jedoch ein signifikant erhöhter Uptake. Außerdem konnten mit Hilfe der MET-PET niedriggradige Gliome besser abgegrenzt werden. Zudem war die MET-Aufnahme in Oligodendrogliomen signifikant höher als bei Astrozytomen.

Moskwin et al (52) und Goldman et al (22) untersuchten die Möglichkeit des nicht invasiven Tumorgradings mit MET-PET und FDG-PET. Für das Grading war die FDG-PET Untersuchung besser geeignet, mit der Aminosäure Methionin dagegen war eine deutlich bessere Abgrenzung des Tumors möglich.

Schober et al (70, 72) führten ihre Untersuchungen mit der Aminosäure Methionin durch. Hierbei fanden sie eine positive Korrelation zwischen der Methioninaufnahme und dem Malignitätsgrad und kamen zu dem Ergebnis, daß die Methioninaufnahme ein brauchbares Maß für die Stoffwechselaktivität der Gliome darstellt. Die Methioninaufnahme zeigte eine positive Korrelation zum Malignitätsgrad hirneigener Tumore. Die höchsten Anreicherungen wiesen die Glioblastome auf.

Di Chiro et al (17) konnten den wichtigen Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und der Höhe des FDG-Uptakes aufzeigen. Diesen Zusammenhang konnten die Autoren in einer weiteren Studie belegen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Möglichkeit des Gradings mit funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigen, daß die FDG-PET Untersuchung ein Grading der Hirntumore ermöglicht, während die IMT-SPECT Untersuchung weniger für das Grading von primären Hirntumoren geeignet ist, dafür aber eine ausgezeichnete Möglichkeit bietet, die wirkliche Tumorausdehnung zu erfassen.

#### **4.5 Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie**

Da uns bei insgesamt 76 Patienten (26 biopsierten und 50 operierten Patienten) eine zweite IMT-SPECT Untersuchung nach der Strahlentherapie zur Verfügung stand, konnten wir den Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie untersuchen. Hier zeigte sich im Wilcoxon-Test sowohl bei den operierten als auch bei den biopsierten Patienten ein signifikanter Rückgang des IMT-Uptakes während der Strahlentherapie.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die den Verlauf des Traceruptakes vor und nach Strahlentherapie untersuchten. Die meisten dieser Untersuchungen wurden mit dem PET-Tracer FDG durchgeführt.

Schiffer et al (67) untersuchten in einer sehr inhomogenen Patientengruppe die Veränderung des FDG-Uptakes im zeitlichen Verlauf der Erkrankung. Die Veränderung des FDG-Uptakes war über die Zeit trotz unterschiedlicher Therapien nur sehr gering. Die Autoren fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung des FDG-Uptakes und dem klinischen Zustand.

Wang et al (77) untersuchten den Verlauf des FDG-Metabolismus während der Strahlentherapie bei 9 Patienten mit Hirntumoren. Hierbei zeigte sich bei 5 Patienten ein signifikanter Rückgang des FDG-Metabolismus von 36,4 auf 19,7  $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  ( $p < 0,05$ ), bei 4 Patienten zeigte sich keine wesentliche Veränderung des FDG-Metabolismus.

Blasberg et al (7) analysierten die Ergebnisse mehrerer Studien zum Verlauf des FDG-Uptakes unter Therapie. In zwei von den Autoren beschriebenen Studien zeigte sich eine signifikante Abnahme des FDG-Uptakes unter Therapie (71).

Schmidt et al (69) untersuchten in ihrer Arbeit den Verlauf des IMT-Uptakes bei 7 Patienten mit Hirngliomen während Strahlen- und Chemotherapie.

Hierbei fanden sie eine positive Korrelation zwischen der Abnahme des IMT-Uptakes unter Therapie und dem klinischen Verlauf. Die IMT-SPECT Untersuchung konnte somit wertvolle Hinweise auf ein Therapieansprechen liefern.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Bartenstein et al (4).

In einer Kasuistik beschreiben die Autoren den Verlauf des IMT-Uptakes eines Kindes mit einem gliomesodermalen Mischgeschwulst unter Chemotherapie. Der Verlauf des IMT-Uptakes korrelierte mit dem biologischen Verhalten des Tumors, das

Ansprechen auf die Chemotherapie ging mit einer Verminderung des IMT-Uptakes einher.

Auch bei unserem Patientengut zeigte sich sowohl bei den biopsierten als auch bei den operierten Patienten eine signifikante Abnahme des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie, was sicherlich ein Ansprechen des Tumors auf die Strahlentherapie anzeigt. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings der Effekt von Kortikoiden, die meist während einer Strahlentherapie Anwendung finden, auf den Tumor. So berichten Fulham et al (20) von einem Abfall des FDG-Uptakes bei Patienten mit Hirntumoren, die mit Kortikoiden behandelt wurden. Dieser Abfall war unabhängig von Strahlentherapie oder Chemotherapie zu beobachten.

## **5 Schlußfolgerung**

Die Miteinbeziehung der IMT-SPECT Untersuchung in die Strahlenplanung bei Patienten mit Hirngliomen zeigt sowohl bei biopsierten als auch bei operierten Patienten einen entscheidenden Einfluß auf das Boostvolumen.

Das Targetvolumen wurde dagegen durch die zusätzliche Information aus der IMT-SPECT Untersuchung nur geringfügig beeinflußt.

Desweiteren nahm die IMT-Ratio im Laufe der Bestrahlung sowohl bei den biopsierten als auch bei den operierten Patienten signifikant ab, so daß die IMT-SPECT Untersuchung wertvolle Hinweise für den Verlauf unter einer Strahlentherapie geben kann.

Zudem waren Alter, Tumorhistologie, Operation vor Strahlentherapie, Karnofski-Index und Höhe des IMT-Uptakes positiv mit der Überlebenszeit korreliert.

## 6 Zusammenfassung

Die Strahlentherapie stellt neben Operation und Chemotherapie derzeit die wichtigste Behandlungsstrategie bei der Therapie der Hirngliome dar.

Ziel einer modernen Strahlentherapie ist, das Tumolvolumen komplett zu erfassen, das gesunde Gewebe dabei aber maximal zu schonen. Mit Hilfe der 3-D-Bestrahlungsplanung, die auf den Daten der CT und MRT basiert, wird dies weitgehend erreicht.

In zahlreichen Studien wurde jedoch gezeigt, daß eine präzise Definition der Tumorausdehnung in den traditionellen bildgebenden Verfahren nicht immer möglich ist.

Daher muß nach anderen bzw. zusätzlichen Untersuchungsverfahren geforscht werden, die eine korrekte Erfassung des Zielvolumens ermöglichen.

### Zielsetzung:

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der IMT-SPECT Untersuchung im Vergleich zu den etablierten radiologischen Methoden, hier der Kernspintomographie, für die Bestrahlungsplanung bei biopsierten und operierten Patienten mit Hirngliomen untersucht.

Zudem wurde der Verlauf des IMT-Uptakes unter Strahlentherapie quantifiziert.

Desweiteren wurde die prognostische Bedeutung von Alter, Tumorhistologie, Operation vor Strahlentherapie, Karnofski-Index und Höhe des IMT-Uptakes bei operierten Patienten untersucht.

Patienten und Methoden: Für die Auswertung standen die Daten der IMT-SPECT Untersuchung und der Kernspintomographie von 121 Patienten mit primären niedrig und hochmalignen Hirngliomen zur Verfügung. Bei 45 Patienten wurde der Tumor biopsiert, bei 76 Patienten operativ komplett bzw. teilweise entfernt.

Tumolvolumen und Zielvolumen für die Strahlenplanung, definiert anhand der Bildfusion IMT-SPECT/MRT, wurden mit Tumolvolumen und Zielvolumen, definiert nach der alleinigen Kernspintomographie, verglichen. Es wurde quantifiziert, bei wie vielen Patienten und in welchem Ausmaß die IMT-SPECT Untersuchung Boostvolumen und Targetvolumen beeinflusst.

Bei 76 operierten Patienten wurde zudem die IMT-Ratio bestimmt und mit der Überlebenszeit korreliert.

Ergebnisse: Das mittlere **gross tumor volume**, definiert anhand der IMT-SPECT Aufnahmen (**GTV-IMT**), das mittlere **GTV-T2** und das mittlere **GTV-T1Gd** betragen bei den 43 **biopsierten** Patienten **40**, **88** und **19** ccm, bei den 66 **operierten** Patienten **7**, **71** und **8** ccm. Unter Miteinbeziehung der IMT-SPECT Untersuchung betrug das mittlere **GTV-IMT/T2** und das mittlere **GTV-IMT/T1Gd** bei den **Biopsierten 93** und **43** ccm, bei den **Operierten 73** und **14** ccm.

Bei **11 biopsierten** und **19 operierten** Patienten lag der IMT-Uptake auch außerhalb des hyperdensen Bereichs in den T2 gewichteten Aufnahmen. Das mittlere **GTV-IMT/T2** lag um **36%** bzw. **18%** höher als das **GTV-T2**.

Durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT änderte sich das **planning target volume (PTV)** nur geringfügig, der Anstieg betrug bei den **Biopsierten 5 %**, bei den **Operierten 4 %**.

Das **boost volume (BV)** wurde durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung entscheidend beeinflusst, der Anstieg betrug in der **biopsierten** Gruppe **31 %**, in der **operierten** Gruppe **28 %**.

Bei der Untersuchung des Verlaufs des IMT-Uptakes vor und nach Radiatio zeigte sich sowohl bei den biopsierten als auch bei den operierten Patienten ein signifikanter Rückgang des Uptakes ( $p < 0,016$  bzw.  $p < 0,007$ ).

Alter, Tumorhistologie, Eingriff vor Radiatio, Karnofski-Index und die Höhe des IMT-Uptakes bei operierten Patienten zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Prognose ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  und  $p < 0,001$ ).

Zusammenfassung: Sowohl bei den biopsierten als auch bei den operierten Patienten hatte die Miteinbeziehung der IMT-SPECT Untersuchung in die Strahlenplanung einen entscheidenden Einfluß auf das Boostvolumen. Das Targetvolumen (PTV) blieb dagegen weitgehend unbeeinflusst, da das GTV-IMT meist weniger als 2 cm von der hyperintensiven Region der T2-gewichteten Aufnahme entfernt lag und das Targetvolumen mit einem Sicherheitssaum von 2 cm bestimmt wurde.

Zudem nahm in beiden Gruppen die IMT-Ratio im Laufe der Bestrahlung signifikant ab.

Alter, Tumorhistologie, Operation vor Strahlentherapie, Karnofski-Index und Höhe des IMT-Uptakes waren positiv mit der Überlebenszeit korreliert.



## 7 Literatur

1. **Alavi J**, Alavi A, Chawluk J. Positron Emission Tomography in patients with glioma. *Cancer*. 62: 1074-1078; 1988
2. **Bader J**, Samnick S, Moringlane J. Evaluation of L-3-(123I)-iodo-alpha-methyltyrosine SPET and (18F)fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med*. 26: 144-151; 1999
3. **Barker F**, Chang S, Valk P. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer*. 79:115-125; 1997
4. **Bartenstein P**, Wolff J, Schober O. Transfer von PET auf SPECT in der Neuroonkologie. *Der Nuklearmediziner*. Nr.3, 17: 229-233; 1994
5. **Biersack H**, Coenen H, Stöcklin G. Imaging of brain tumors with L-3-123-iodo-alpha-methyl tyrosine and SPECT. *J Nucl. Med*. 30: 110-112; 1989
6. **Black P**. Brain Tumors. *New Engl J Med*. 324: 1556-1563; 1991
7. **Blasberg R**. Prediction of brain tumor therapy response by PET. *J Neuro-Oncology*. 22: 281-286; 1994
8. **Brada M**. Current approaches to radiation therapy for malignant gliomas. *Front Radiat Ther Oncol*. 33: 139-149; 1999
9. **Brada M**, Sharpe G, Rajan B. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 43: 287-292; 1999
10. **Byrne Th**. Imaging of gliomas. *Seminars in Oncology*. 21: 162-171; 1994
11. **Chamberlain M**, Murovic J, Levin V. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology*. 38: 1371-1374; 1988
12. **Chang E**, Loeffler J, Riese N. Survival results from a phase I study of etanidazole and radiotherapy in patients with malignant glioma. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 40: 65-70; 1998
13. **Cho K**, Sc M, Hall W. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 45: 1133-1141; 1999

14. **Delbeke D**, Meyerowitz C, Lapidus R. Optimal cutoff levels of F-18 Fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 195: 47-52; 1995
15. **Devaux B**, O'Fallon J, Kelly P. Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome. *J Neurosurg* 78(5): 767-775; 1993
16. **Di Chiro G**, DeLaPaz R, Brooks R. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (18F)-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*. 32: 1323-1329; 1982
17. **Di Chiro G**. Positron Emission Tomography using F-18 Fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool *Invest Radiol*. 22: 360-371; 1987
18. **Earnest F**, Kelly P, Scheithauer B. Cerebral astrocytomas: Histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology*. 166: 823-827; 1988
19. **Feldmann H**, Grosu A, Weber W. The value of iodine-123-alpha-methyl-L-tyrosine single-photon emission tomography for the treatment planning of malignant gliomas. *Front Radiat Ther Oncol* 33: 37-42; 1999
20. **Fulham MJ**, Brunetti A, Aloj L. Decreased cerebral glucose metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids. *J Neurosurg (United States)*. 83(4): 657- 664; 1995,
21. **Goldman S**, Levivier M, Pirotte B. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. *Cancer*. 78: 1098-1106; 1996
22. **Goldman S**, Levivier M, Pirotte B. Regional Methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med*. 38: 1459-1462; 1997
23. **Gross M**, Weber W, Feldmann H. The value of F-18-Fluorodeoxyglucose PET for the 3-D-radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J rad Oncol Biol Phys*. 41: 998-995; 1998
24. **Grosu A**, Feldmann H, Albrecht C. Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. *Strahlentherapie und Onkologie*. 174: 7-13; 1998
25. **Grosu A**, Weber W, Feldmann H. First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine SPECT in the 3-D Radiation treatment planning of brain gliomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 47: 517-526; 1999

26. **Hammoud M**, Sawaya R, Shi W. Prognostic significance of preoperative MRT scans in glioblastoma multiforme. *J Neuro-Oncology*. 27: 65-73; 1996
27. **Hawighorst H**, Schreiber W, Debus J. Kontrastmittelunterstützte MR „Magnetization-transfer-Technik“. *Strahlentherapie und Onkologie*. 173: 684-692;1997
28. **Herholz K**, Hölzer T, Bauer B. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 50: 1316-1322; 1998
29. **Hölzer T**, Herholz K, Jeske J. FDG-PET as a prognostic indicator in radiochemotherapy of glioblastoma. *J Comp Ass Tomogr*. 17: 681-687; 1993
30. **Hopf H Ch**, Poeck K. *Neurologie in Praxis und Klinik*, Thieme; S. 7.16; 1992
31. **Johnson P**, Hunt S, Drayer B. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology*. 170: 211-217; 1989
32. **Kahn D**, Follett K, Bushnell D. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of TI SPECT vs F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR*. 163: 1459-1465; 1994
33. **Kaschten B**, Stevenaert A, Sadzot B. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med*. 39: 778-785; 1998
34. **Kawai K**, Fujibayashi Y, Saji H. A strategy for the study of cerebral amino acid transport using Iodine-123-labeled amino acid radiopharmaceutical: 3-Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *J Nucl. Med*. 32: 819-824; 1991
35. **Kelly P**, Daumas-Duport C, Kispert D. Imaged-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasm. *J Neurosurg*. 66: 865-874; 1987
36. **Kelly P**, Daumas-Duport C, Scheitauer B. Stereotactic histologic correlations of CT-and MRI-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 62: 450-459; 1987
37. **Kreth F**, Berlis A, Spiropoulou V. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer*. 86: 2117-2123; 1999
38. **Kreth F**, Warnke P, Scheremet R. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 78(5): 762-766; 1993
39. **Kunze K**. *Praxis der Neurologie*, Thieme; S. 574-575; 1999
40. **Kuwert T**, Bartenstein P, Grünwald F. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin. *Nervenarzt*. 69: 1045-1060;1998

41. **Kuwert T**, Morgenroth C, Woesler B. Uptake of iodine-123- $\alpha$ -methyltyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med.* 23:1345-1353; 1996
42. **Kuwert T**, Probst-Cousin S, Woesler B. Iodine-123-alpha-Methyl Tyrosine in gliomas: Correlation with cellular density and proliferative activity. *J Nucl Med.* 38: 1551-1555; 1997
43. **Kuwert T**, Woesler B, Morgenroth C. Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyltyrosine. *J Nucl Med.* 39: 23-27;1998
44. **Langen K**, Clauss R, Holschbach M. Comparison of Iodotyrosine and Methionine uptake in a rat glioma model. *J Nucl Med.* 39: 1596-1599; 1998
45. **Langen K**, Coenen H, Kling N. SPECT studies of brain tumors with L-3-iodo-alpha-methyl tyrosine: comparison with PET, 124-I-IMT and first clinical results. *J Nucl Med.* 31: 281-286; 1990
46. **Langen K**, Hamacher B, Ziemons K. Comparison of 123I-alpha-Methyltyrosin SPECT and 11C-L-Methionin PET in patients with brain tumors: initial results. *J Nucl Med.* S.819; 1993
47. **Langen K**, Roosen N, Coenen H. Brain and brain tumor uptake of L-3-123I-Iodo- $\alpha$ -methyl tyrosine: competition with natural L-amino acids. *J Nucl Med.* 32: 1225-1230; 1991
48. **Langen K**, Weckesser M. Recent advances of PET in the diagnosis of brain tumors. *Front Radiat Ther Oncol.* 33: 9-22; 1999
49. **Langen K**, Ziemons K, Kiwit J. 3-(123I)-Iodo-alpha-methyltyrosine and (methyl-11C)-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET: *J Nucl. Med.* 38: 517-522; 1997
50. **Leibel S**, Scott Ch, Loeffler J. Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Seminars in Oncology.* 21: 198-219; 1994
51. **Masuhr K**, Neumann M. *Neurologie*, Hippokrates, Stuttgart; S. 285-289;1992
52. **Mosskin M**, Ericson K, Hindmarsh T. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta radiologica.* 30: 225-232; 1989
53. **Mosskin M**, Holst H, Bergström M. Positron Emission Tomography with 11C-Methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with

- histopathologic examination of multiple biopsies. *Acta Radiologica*. 28: 673-681;1987
54. **Nazzaro J**, Neuwelt E. The role of surgery in the management of wupratentorial intermediate and high grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg*. 73(3): 331-344; 1990
  55. **Ogawa T**, Kanno I, Shishido F. Clinical value fo PET with 18F-Fluorodeoxyglucose and L-Methyl-11C-Methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiologica*. 32:197-202; 1991
  56. **Ogawa T**, Shishido F, Kanno I. Cerebral glioma: evaluation with Methionine PET. *Radiology*. 186: 45-53;1993
  57. **Papsdorf K**, Wolf U, Hildebrandt G. Outcome and side effects in radiotherapy of glioblastoma- conventional fractionation versus accelerated hyperfractionation. *Front Radiat Ther Oncol*. 33: 158-165; 1999
  58. **Pietrzyk U**, Herholz K, Fink G. An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI and CT brain studies. *J Nucl Med*. 35: 2011-2018; 1994
  59. **Poeck K**, Hacke W. *Neurologie*, Springer; S. 297-298; S.304-306 1998
  60. **Prados M**, Wara W, Sneed P. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without DFMO versus standard fractionated radiotherapy with or without DMFO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 49: 71-77; 2001
  61. **Pruim J**, Willemsen A, Molenaar W. Brain tumors: L-1-C-11-tyrosine PET for visualisation and quantification of protein synthesis rate. *Radiology* . 197: 221-226; 1995
  62. **Riede U N**, Schaefer H.E. *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Thieme, S. 993-1000; 1989
  63. **Sautter-Bihl M**, Barcsay E, Liebermeister E. Strahlentherapie des Glioblastoms: Ist eine Verkürzung der Behandlungszeit vertretbar? *Strahlenther. Onkol*. 167: 7-13; 1991
  64. **Simpson J**, Horton J, Scott C. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 26(2): 239-244; 1993

65. **Schabert M**, Bitzer M, Bornemann A. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen, Gulde-Druck GmbH, Tübingen, S.7, 1998
66. **Schiffer D**. Brain Tumors, Springer; S.267-268; 1993
67. **Schifter T**, Hoffman J, Hanson M. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. J Comp Ass Tomogr. 17: 509-516; 1993
68. **Schleicher U**, Andreopoulos D, Ammon J. Conventionally fractionated radiotherapy of glioblastoma multiforme. Front Radiat Ther Oncol. 33: 166-173;1999
69. **Schmidt D**, Wunderlich G, Langen K. I-123-alpha-Methyltyrosine SPECT for the evaluation of chemotherapy in cerebral gliomas. J Nucl Med. 3354P; No 1834
70. **Schober O**, Creutzig H, Meyer G. 11-C-Methionin-PET, IMP-SPECT, CT und MRI bei Hirntumoren. Fortschr Röntgenstr. 143: 133-136; 1985
71. **Schober O**, Meyer G. Beurteilung von Hirntumoren mit der Positronenemissionstomographie. Radiologe. 32: 282-289; 1992
72. **Schober O**, Meyer G, Duden C. Die Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren mit der Positronen-Emissionstomographie als Indikator für die Beurteilung von Stoffwechselaktivität und Malignität. Fortschr Röntgenstr. 147: 503-509; 1987
73. **Thomas C**. Histopathologie, Schattauer, S.331-333, 1992
74. **Thomas C**. Nervensystem, Schattauer, S. 84-87; 1990
75. **Thornton A**, Sandler H. Haken R. The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 24: 767-775; 1992
76. **Wallner K**, Galich J, Krol G. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Rad Oncol Biol Phys. 16: 1405-1409; 1989
77. **Wang G**, Volkow N, Lau Y. Glucose metabolic changes in nontumoral brain tissue of patients with brain tumor following radiotherapy: a preliminary study. J Comp Ass Tomograph. 20:709-714; 1996
78. **Weber W**, Bartenstein P, Gross M. Fluorine-18-FDG PET and Iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. J Nucl Med. 38: 802-808; 1997
79. **Weber W**, Dick S, Reidl G. Correlation between postoperative 3-(123)Iodo-L-alpha-Methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas. J Nucl Med. 42: 1144-1150; 2001

80. **Weber W**, Wuttke B, Grosu A. Magnetic resonance imaging and SPECT using I-123-alpha-methyl-L-tyrosine for delineation of gliomas. *J Nucl Med.* 40: 98; 1999
81. **Weckesser M**, Schmidt D, Matheja P. The role of L-3-I-123-iodine- $\alpha$ -methyl tyrosine-SPECT in cerebral gliomas. *Nuklearmedizin.* 8: 233-240; 2000
82. **Werner-Wasik M**, Scott Ch, Melson D. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. *Cancer* 77: 1535-1543; 1996
83. **Wienhard K**, Herholz K, Coenen H. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-2-F-18-fluorotyrosine. *J Nucl Med.* 32: 1338-1346; 1991
84. **Wilkins D**, Raaphorst G, Saunders J. Correlation between Gd-enhancement MR imaging and histopathology in treated and untreated 9 L rat brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging.* 13: 89-96; 1995
85. **Woesler B**, Kuwert T, Morgenroth C. Non-invasive grading of primary brain tumors: results of a comparative study between SPECT with 123-I-alpha-methyl tyrosine and PET with 18F-deoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 24: 428-434; 1997

## 8 Anhang: Tabellen

Volumen	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stddev.
GTV-IMT	39,8	38,0	6,1	93,6	21,0
GTV-T2	87,6	78,4	18,5	224,9	49,8
GTV-IMT/T2	92,5	83,1	18,5	224,9	48,4
Zunahme GTV-IMT/T2	4,9	0	0	31,0	9,6
rel. Zunahme IMT/T2 in % v. Hd	9,2	0	0	62,2	19,6
GTV-T1Gd	19,2	16,9	0	87,8	17,3
GTV-IMT/T1Gd	43,1	42,4	0	107,9	26,5
Zunahme GTV- IMT/T1Gd	23,9	21,2	0	75,9	19,2
rel. Zunahme IMT/T1Gd in % in Hd	50,0	59,3	14,3	100	24,8
PTV-T2	272,5	267,5	69,5	560,4	102,0
PTV-IMT/T2	275,1	267,5	69,5	560,4	102,0
Zunahme PTV-IMT/T2	2,6	0	0	37,3	7,5
rel. Zunahme PTV- IMT/T2 in % v. Hd	1,2	0	0	18,1	3,3
BV-T2	140,1	121,6	37,5	377,2	69,5
BV-IMT/T2	148,0	144,0	37,0	377,2	67,5
Zunahme BV-IMT/T2	7,9	0	0	46,0	14,2
rel. Zunahme BV-IMT/T2 in % v. Hd	8,0	0	0	55,4	15,2

Tabelle 1: biopsierte Patienten

GTV, PTV und BV bei 43 biopsierten Patienten mit Hirntumor



Volumen	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stddev.
GTV-IMT	6,7	0	0	60,9	11,4
GTV-T2	70,6	49,4	8,4	343,8	65,5
GTV-IMT/T2	72,7	53,0	8,4	343,8	65,4
Zunahme GTV-IMT/T2	2,1	0	0	25,2	4,3
rel. Zunahme IMT/T2 in % v. Hd	5,2	0	0	51,8	11,6
GTV-T1Gd	8,1	4,0	0	53,2	10,1
GTV-IMT/T1Gd	13,9	8,1	0	63,2	16,1
Zunahme GTV-IMT/T1Gd	5,7	0	0	60,4	10,4
rel. Zunahme IMT/T1Gd in % in Hd	21,0	0	0	96,3	10,0
PTV-T2	197,1	161,0	34,0	759,0	138,8
PTV-IMT/T2	198,9	164,0	34,0	759,0	138,9
Zunahme PTV-IMT/T2	1,8	0	0	29,6	5,5
rel. Zunahme PTV-IMT/T2 in % v. Hd	1,3	0	0	18,4	3,9
BV-T2	96,0	70,2	15,2	435,7	82,1
BV-IMT/T2	100,8	78,6	15,2	435,7	82,2
Zunahme BV-IMT/T2	4,8	0	0	34,0	8,0
rel. Zunahme BV-IMT/T2 in % v. Hd	7,9	0	0	81,5	16,5

Tabelle 2: operierte Patienten

GTV, PTV und BV bei 66 operierten Patienten mit Hirntumor

Volumen	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stddev.
GTV-IMT	40,7	37,0	17,1	71,3	18,4
GTV-T2	73,5	59,4	28,2	157,0	40,9
GTV-IMT/T2	92,6	86,7	46,8	174,6	37,4
Zunahme GTV-IMT/T2	19,1	17,6	5,9	31,0	9,6
rel. Zunahme IMT/T2 in % v.Hd	35,9	50,7	5,2	62,2	23,7
GTV-T1Gd	20,3	17,6	1,3	53,5	15,5
GTV-IMT/T1Gd	52,5	50,8	26,5	89,4	19,9
Zunahme GTV- IMT/T1Gd	32,2	35,9	11,4	57,1	15,5
rel. Zunahme IMT/T1Gd in % in Hd	62,7	70,9	22,0	96,3	24,8
PTV-T2	256,4	222,4	129,6	407,6	89,8
PTV-IMT/T2	266,7	243,7	141,0	413,2	89,8
Zunahme PTV-IMT/T2	10,3	4,9	0	37,3	12,2
rel. Zunahme PTV- IMT/T2 in % v.Hd	4,6	2,2	0	18,1	5,5
BV-T2	109,8	105,0	65,0	194,2	39,7
BV-IMT/T2	140,7	144,0	87,0	218,6	39,4
Zunahme BV-IMT/T2	30,9	29,0	22,0	46,0	7,9
rel.Zunahme BV-IMT/T2 in % v.Hd	31,4	26,9	12,6	55,4	12,7

Tabelle 3: biopsierte Patienten mit IMT-Uptake außerhalb T2

GTV, PTV und BV bei 11 biopsierten Patienten mit Hirntumor, bei denen das IMT Volumen außerhalb des T2-Volumens der MRT-Aufnahme lag.

Volumen	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stddev.
GTV-IMT	19,3	16,3	5,6	60,9	12,7
GTV-T2	69,8	60,4	10,3	195,8	52,3
GTV-IMT/T2	77,1	66,8	15,2	204,4	51,9
Zunahme GTV-IMT/T2	7,3	6,5	1,5	25,2	5,1
rel. Zunahme IMT/T2 in % v.Hd	17,9	12,5	1,0	51,8	15,6
GTV-T1Gd	10,4	8,1	1,7	29,9	7,3
GTV-IMT/T1Gd	27,5	22,0	7,9	63,2	15,2
Zunahme GTV-IMT/T1Gd	17,1	14,8	4,8	60,4	12,9
rel. Zunahme IMT/T1Gd in % in Hd	60,9	57,3	31,6	95,6	18,3
PTV-T2	204,0	202,6	41,4	466,3	115,6
PTV-IMT/T2	210,1	202,6	41,7	485,5	115,4
Zunahme PTV-IMT/T2	6,1	0	0	29,6	9,0
rel. Zunahme PTV- IMT/T2 in % v.Hd	4,4	0	0	18,4	6,4
BV-T2	92,6	85,4	15,4	251,2	63,3
BV-IMT/T2	109,2	102,3	27,9	264,9	63,6
Zunahme BV-IMT/T2	16,6	14,4	9,2	34,0	6,2
rel.Zunahme BV-IMT/T2 in % v.Hd	27,5	20,9	5,5	81,5	20,6

Tabelle 4: operierte Patienten mit IMT-Uptake außerhalb T2

GTV, PTV und BV bei 19 operierten Patienten mit Hirntumor, bei denen das IMT Volumen außerhalb des T2-Volumens der MRT-Aufnahme lag.

Nr	Alter	Histologie	GTV- IMT	GTV- T2	Zun. GTV- IMT/T2	Rel.zu GTV- IMT/T2 in % v.Hd	GTV IMT/T2	GTV T1Gd	Zun. IMT/T1 Gd	Rel.zu IMT/T1 Gd in % in Hd	GTV IMT/T1Gd
1	56	Glioblastom	68	56	31	56	87	21	51	71	73
2	65	Glioblastom	37	30	16	54	47	1	36	96	38
3	52	Astrozytom III	71	59	30	51	90	18	57	76	75
4	47	Glioblastom	28	29	18	62	47	1	27	96	28
5	61	Glioblastom	36	64	17	27	81	19	30	61	49
6	76	Astrozytom III	48	47	29	61	76	11	40	78	51
7	63	Astrozytom III	25	69	8	11	77	40	11	22	52
8	53	Glioblastom	18	113	6	5	119	27	12	30	39
9	66	Astrozytom III	17	126	7	6	134	14	13	48	27
10	67	Glioblastom	53	157	18	11	175	54	36	40	89
11	48	Glioblastom	45	57	29	51	87	17	41	71	58

Nr	Alter	Histologie	BV-T2	Zun. BV- IMT/T 2	Rel.Zu. BV- IMT/T2 in % v.Hd	BV IMT/T2	PTV- T2	Zun. PTV- IMT/T2	Rel.Zu. PTV- IMT/T2 in % v. Hd	PTV IMT/T2
1	56	Glioblastom	83	31	37	114	206	37	18	244
2	65	Glioblastom	65	30	46	95	162	0	0	162
3	52	Astrozytom III	105	43	41	148	314	2	1	317
4	47	Glioblastom	65	22	34	87	130	11	9	141
5	61	Glioblastom	115	29	25	144	243	11	4	254
6	76	Astrozytom III	83	46	55	129	222	5	2	227
7	63	Astrozytom III	87	23	26	110	214	15	7	229
8	53	Glioblastom	135	36	27	171	326	0	0	326
9	66	Astrozytom III	152	29	19	181	408	0	0	408
10	67	Glioblastom	194	24	13	219	386	27	7	413
11	48	Glioblastom	123	27	22	150	209	4	2	213

Tabelle 5: Volumina von 11 biopsierten Patienten mit IMT-Uptake außerhalb T2

Nr	Alter	Histologie	GTV-IMT	GTV-T2	Zun. GTV-IMT/T2	Rel.zu GTV-IMT/T2 in % v.Hd	GTV IMT/T2	GTV T1Gd	Zun. IMT/T1Gd	Rel.zu IMT/T1 Gd in % in Hd	GTV IMT/T1Gd
1	76	Glioblastom	38	49	25	52	74	16	35	69	52
2	60	Glioblastom	15	90	7	8	97	21	14	40	36
3	53	Astrozytom III	15	46	9	20	56	4	14	80	18
4	39	Glioblastom	7	13	5	38	18	2	6	78	8
5	74	Glioblastom	26	85	11	12	96	12	23	66	35
6	38	Astrozytom III	17	65	2	2	67	8	11	57	19
7	65	Glioblastom	10	10	5	48	15	10	5	32	15
8	53	Glioblastom	14	34	6	17	40	16	8	33	24
9	64	Glioblastom	8	60	5	8	65	8	8	50	15
10	54	Glioblastom	16	75	3	4	78	7	15	69	22
11	71	Glioblastom	16	152	2	1	153	13	13	51	27
12	45	Oligodendrogliom III	17	82	9	10	90	11	15	57	26
13	52	Astrozytom III	16	28	10	35	38	5	15	73	20
14	55	Glioblastom	17	34	10	28	44	4	15	80	19
15	56	Astrozytom III	16	32	7	21	39	3	15	84	18
16	46	Oligodendrogliom III	26	196	9	4	204	30	25	46	55
17	69	Glioblastom	6	26	5	18	31	8	6	41	14
18	40	Oligodendrogliom III	61	171	5	3	176	3	60	96	63
19	47	Glioblastom	27	77	7	8	84	17	22	57	39

Nr	Alter	Histologie	BV-T2	Zun. BV-IMT/T2	Rel.Zu. BV-IMT/T2 in % v.Hd	BV IMT/T2	PTV-T2	Zun. PTV-IMT/T2	Rel.zu PTV-IMT/T2 in % v.Hd	PTV IMT/T2
1	76	Glioblastom	68	34	50	102	144	11	8	155
2	60	Glioblastom	119	16	13	134	251	6	3	257
3	53	Astrozytom III	66	14	21	80	148	16	11	163
4	39	Glioblastom	20	10	52	30	41	4	10	46
5	74	Glioblastom	111	23	21	134	205	0	0	205
6	38	Astrozytom III	86	20	23	106	203	0	0	203
7	65	Glioblastom	15	13	82	28	42	0	0	42
8	53	Glioblastom	49	24	49	73	99	11	11	110
9	64	Glioblastom	85	13	15	98	209	0	0	209
10	54	Glioblastom	97	16	16	113	221	0	0	221
11	71	Glioblastom	187	14	8	201	351	0	0	351
12	45	Oligodendrogliom III	115	12	11	127	275	0	0	275
13	52	Astrozytom III	39	20	51	59	103	19	18	122
14	55	Glioblastom	55	23	41	77	161	30	18	191
15	56	Astrozytom III	44	9	21	53	131	0	0	131
16	46	Oligodendrogliom III	251	14	5	265	466	19	4	486
17	69	Glioblastom	43	10	24	53	143	0	0	143
18	40	Oligodendrogliom III	206	20	10	225	423	0	0	423
19	47	Glioblastom	103	12	11	115	261	0	0	261

Tabelle 6: Volumina von 19 operierten Patienten mit IMT-Uptake außerhalb T2

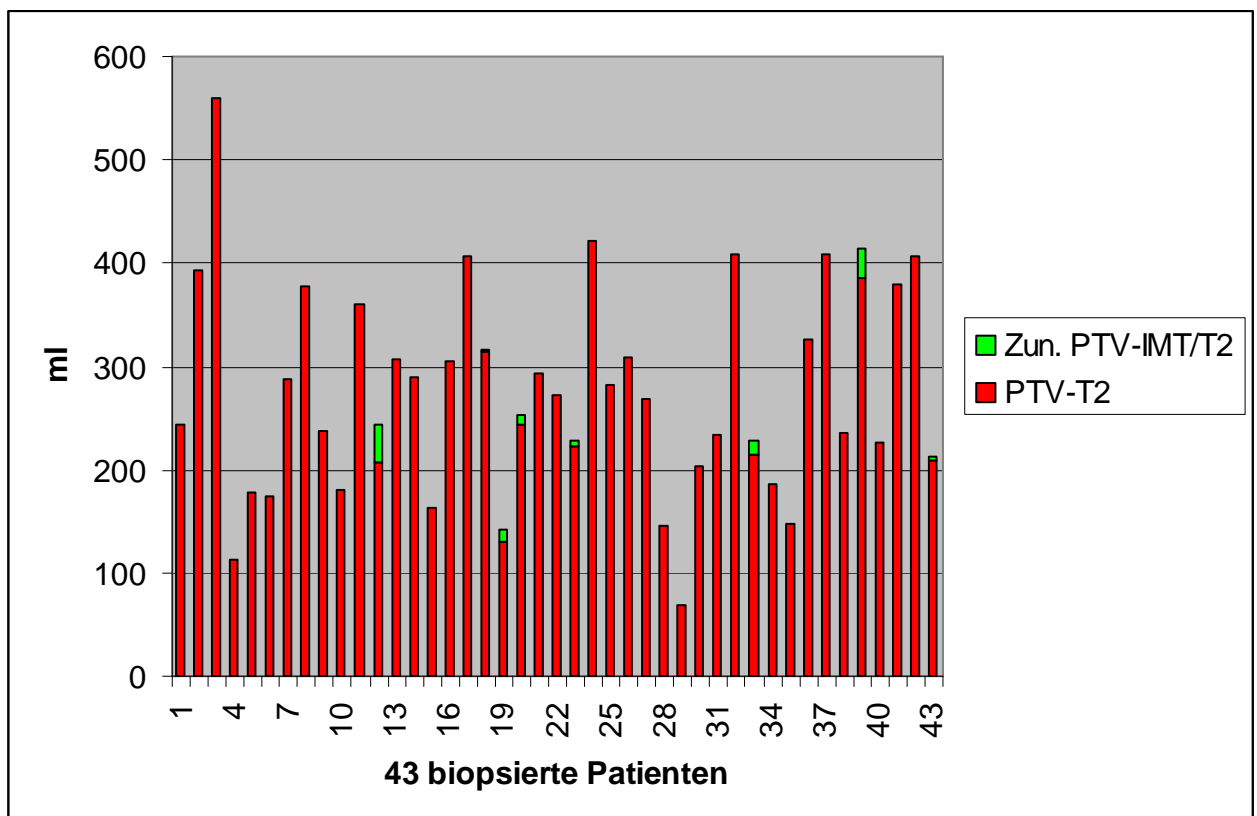
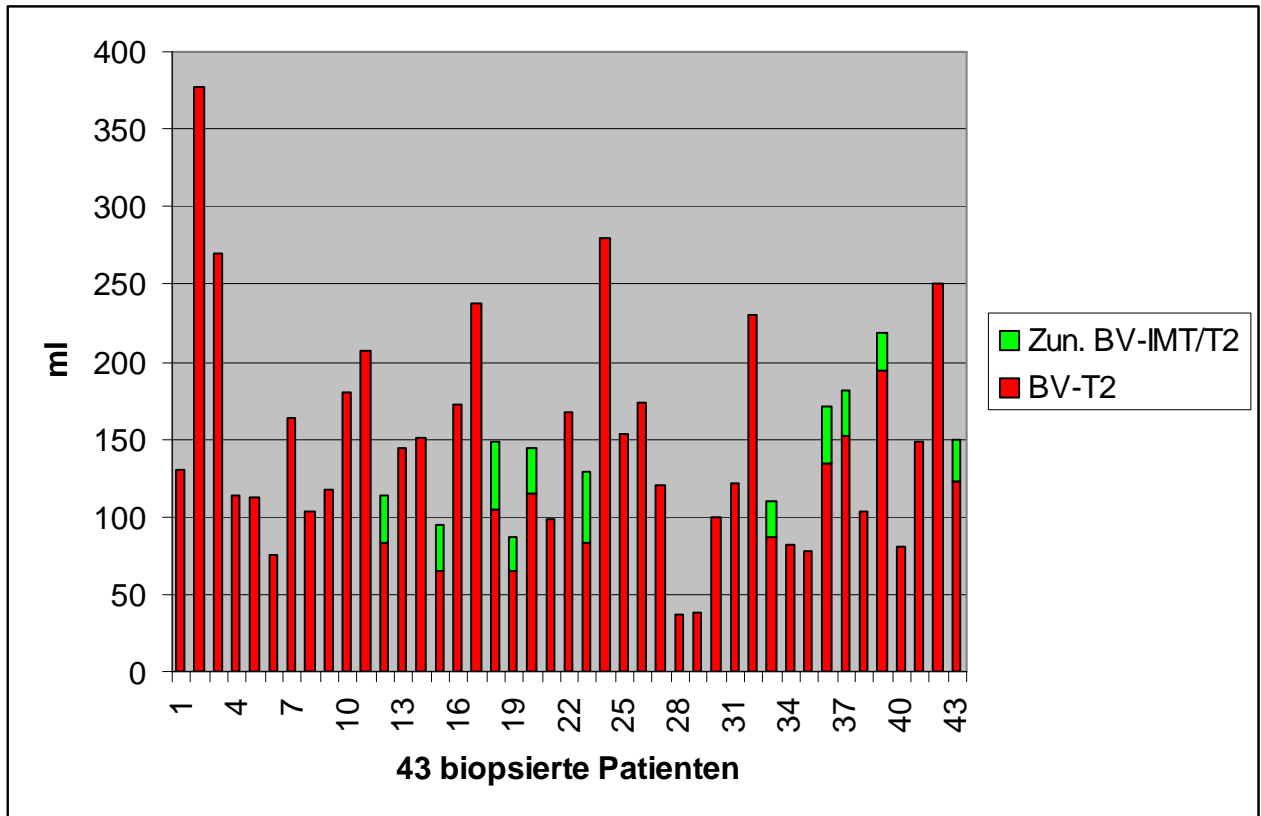


Diagramm 1 und 2: Boostvolumen und Targetvolumen definiert nach der alleinigen Kernspintomographie und Zunahme durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung bei 43 biopsierten Patienten

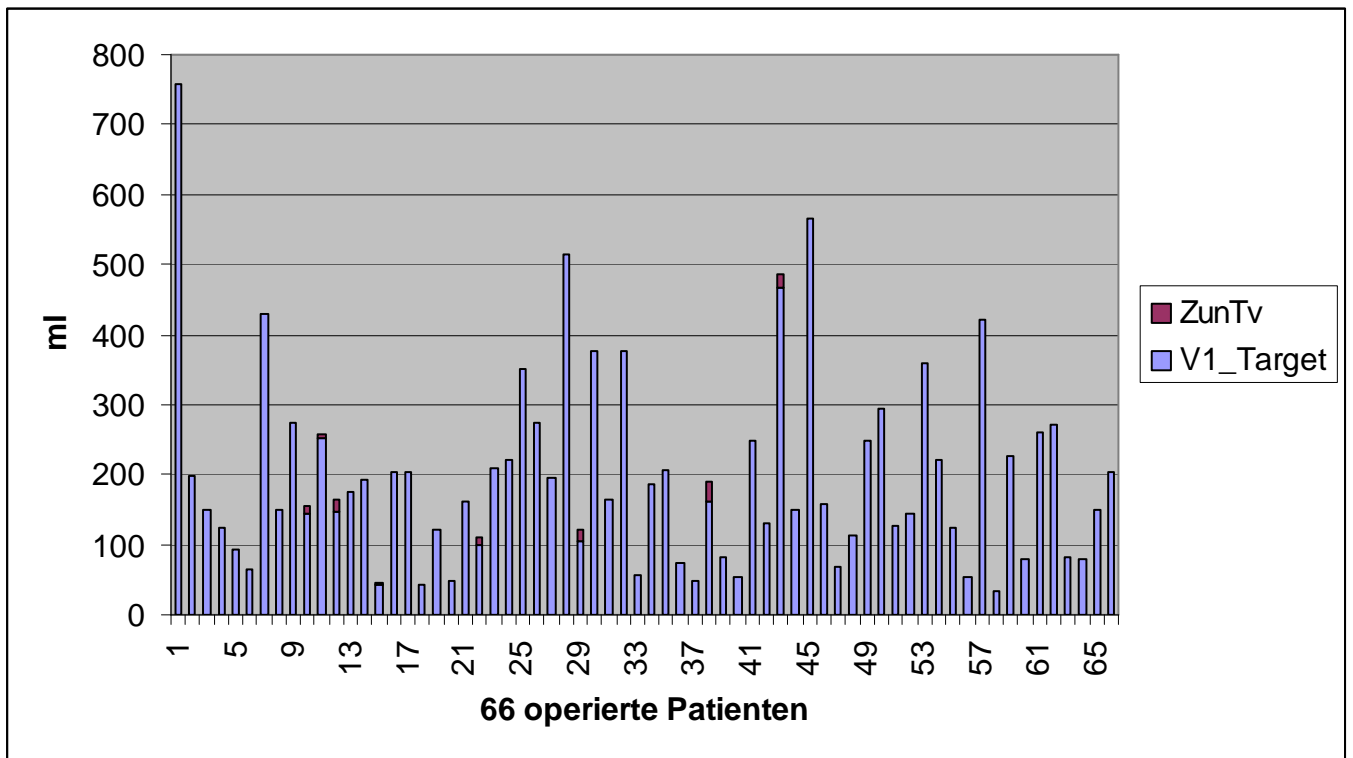
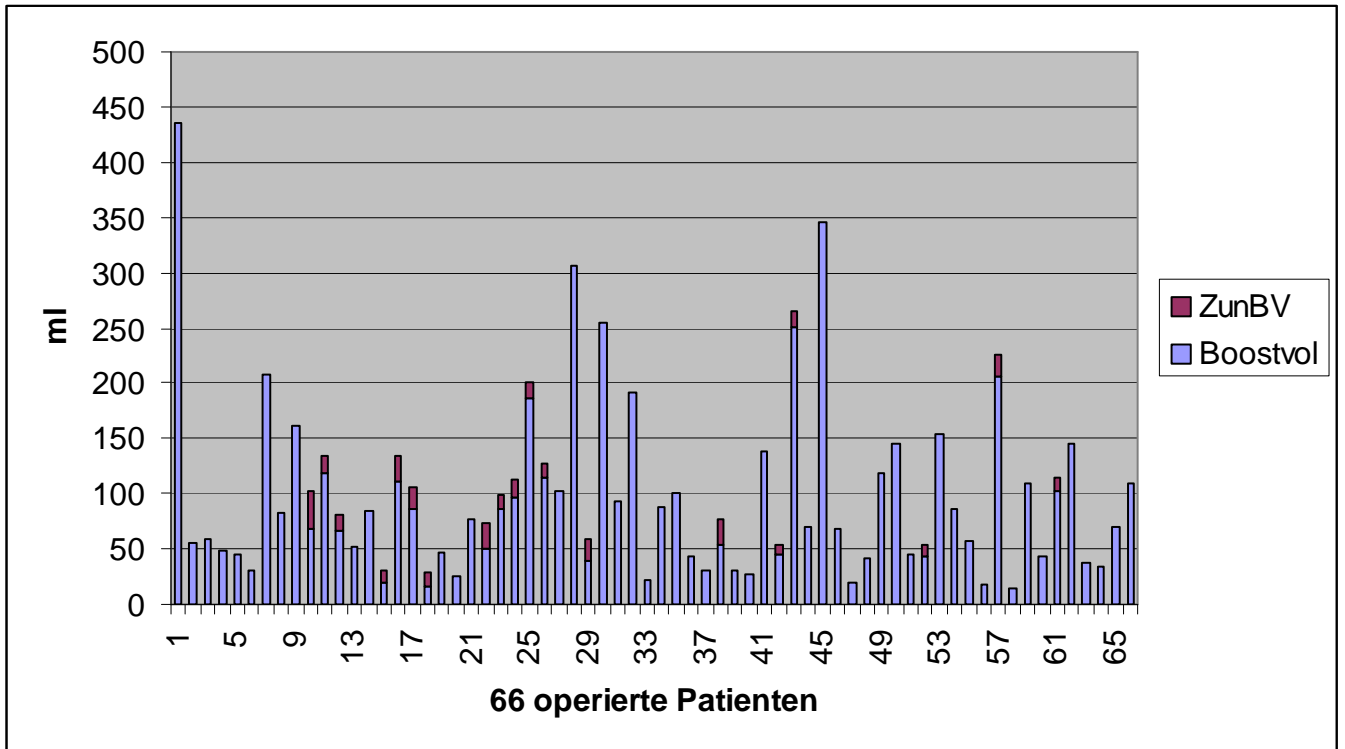


Diagramm 3 und 4: Boostvolumen und Targetvolumen definiert nach der alleinigen Kernspintomographie und Zunahme durch die zusätzliche Information der IMT-SPECT Untersuchung bei 66 operierten Patienten.

## **9 Abkürzungsverzeichnis**

BTCCG	= Brain Tumor Cooperative Group
BV	= Boostvolumen
CT	= Computertomographie
FDG	= 18F-fluorodeoxyglucose
Gd	= Gadolinium
GTV	= gross tumor volume
Gy	= Gray
IMT	= 123I-alpha-methyl-L-tyrosine
KM	= Kontrastmittel
MET	= 11C-methionine
MRT	= Magnetresonanztomographie
PET	= Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	= Planning target volume
roi	= region of interest
RTOG	= Radiation Therapy Oncology Group
SPECT	= Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
WHO	= World Health Organization



## **10 Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich allen ganz herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. M. Molls und Herrn PD Dr. H. J. Feldmann danke ich für die Promotionsmöglichkeit in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar.

Frau Dr. A. L. Grosu danke ich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. W. Weber, der die Arbeit hinsichtlich der nuklearmedizinischen Fragestellungen betreute.

Mein Dank richtet sich auch an Frau R. Busch, die für statistische Fragen zur Seite stand.

Ganz herzlicher Dank gebührt auch all denen, die hier nicht namentlich erwähnt sind, jedoch ebenfalls einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Schließlich möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mir in schwierigen Phasen dieser Arbeit aufmunternd zur Seite stand. Besonders danke ich an dieser Stelle auch meinem Mann, Herrn Dr. Oscar Slotosch, der mich bei Computer technischen Problemen hilfreich unterstützte.