

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

**Die Wertigkeit der  
L-[Methyl-<sup>11</sup>C]Methionin - Positronenemissionstomographie  
in der Definition des Zielvolumens zur Planung der  
Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie  
bei Hirngliomen**

**Martina Zaindl**

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. Priv.-Doz. Dr. A.-L. Grosu (schriftliche Beurteilung)
1. Priv.-Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz (mündliche Prüfung)
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 31.05.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 24.01.2007 angenommen.

*In Liebe und Dankbarkeit  
meinen Eltern  
Matthias und Johanna Franz*

## **GLIEDERUNG**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	S. 7–32
1.1	Klinische Bedeutung und Epidemiologie der Hirntumoren	S. 7
1.2	Diagnostik der Hirntumoren und spezielle Bildgebung in der Strahlentherapieplanung	S. 8–23
1.2.1	Pathohistologie der Hirntumoren	S. 8
1.2.2	Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT)	S. 9
1.2.3	Magnetresonanz-Spektroskopie	S. 13
1.2.4	Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronenemissionstomographie (PET)	S. 14
1.3	Therapiemöglichkeiten	S. 24–31
1.3.1	Neurochirurgie	S. 24
1.3.2	Strahlentherapie	S. 26
1.3.3	Chemotherapie	S. 28
1.3.4	Seltene Therapieformen und symptomatische Therapie	S. 30
1.4	Prognose	S. 31–32
1.5	Zielsetzung der Arbeit	S. 32
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	S. 33–48
2.1	Positronenemissionstomographie mit L-[Methyl- <sup>11</sup> C]-Methionin	S. 33–35
2.1.1	Allgemeine Eigenschaften, physikalische Grundlagen und Radionuklide der PET	S. 33
2.1.2	Synthese von L-[Methyl- <sup>11</sup> C]-Methionin	S. 34
2.1.3	Anreicherungsverhalten von L-[Methyl- <sup>11</sup> C]-Methionin	S. 35
2.2	Studienprotokoll	S. 35
2.3	Patienten	S. 35–43
2.3.1.	Patienten mit Primärtumoren	S. 35
2.3.2	Patienten mit Rezidivtumoren	S. 38

2.4	Strahlentherapieplanung	S. 43–45
2.4.1	Computertomographie	S. 43
2.4.2	Kernspintomographie	S. 43
2.4.3	IMT-SPECT	S. 43
2.4.4	MET-PET	S. 44
2.4.5	PET/MRT/CT-Bildfusion	S. 44
2.4.6	Ermittlung des Volumens residualen Tumorgewebes in MET-PET/MRT-Bildfusionen und des Volumens von Gewebsveränderungen in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen	S. 45
2.5	Durchführung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie	S. 46
2.6	Chemotherapie mit Temodal	S. 46
2.7	Karnofsky-Index	S. 47
2.8	Nachkontrollen	S. 47
2.8.1	Patienten mit Primärtumoren	S. 47
2.8.2	Patienten mit Rezidivtumoren	S. 47
2.9	Statistik	S. 48
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	S. 49–72
3.1	Patienten mit primären hochmalignen Hirntumoren	S. 49–59
3.1.1	Volumetrie	S. 49
3.1.2	Nebenwirkungen der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie	S. 52
3.1.3	Lebensqualität nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie	S. 53
3.1.4	Überlebenszeit	S. 55
3.1.5	Prognosefaktoren	S. 56
3.1.5.1	Geschlecht und Überlebenszeit	S. 56
3.1.5.2	Alter und Überlebenszeit	S. 56
3.1.5.3	Histologie und Überlebenszeit	S. 57
3.1.5.4	Karnofsky-Index vor SFS und Überlebenszeit	S. 57
3.1.5.5	Volumen in der MRT und Überlebenszeit	S. 58
3.1.5.6	Volumen in der PET und Überlebenszeit	S. 58
3.1.5.7	Chemotherapie und Überlebenszeit	S. 59

3.2	Patienten mit rezidivierenden hochmalignen Hirngliomen	S. 60–72
3.2.1	Volumetrie	S. 60
3.2.2	Nebenwirkungen der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie	S. 63
3.2.3	Lebensqualität nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie	S. 64
3.2.4	Überlebenszeit	S. 66
3.2.5	Prognosefaktoren	S. 67
3.2.5.1	Geschlecht und Überlebenszeit	S. 67
3.2.5.2	Alter und Überlebenszeit	S. 67
3.2.5.3	Histologie und Überlebenszeit	S. 67
3.2.5.4	Karnofsky-Index vor SFS und Überlebenszeit	S. 68
3.2.5.5	Volumen in der MRT und Überlebenszeit	S. 68
3.2.5.6	Volumen in der PET und Überlebenszeit	S. 69
3.2.5.7	Planung mit PET oder SPECT und Überlebenszeit	S. 69
3.2.5.8	Chemotherapie mit Temodal und Überlebenszeit	S. 70
3.2.5.9	Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und SFS und Überlebenszeit	S. 70
3.2.5.10	Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren	S. 71
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	S. 73–87
4.1	Dosiseskalation und Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie	S. 73–76
4.1.1	Dosiseskalation und Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie in der Behandlung des Primärtumors	S. 73
4.1.2	Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung	S. 75
4.2	Temozolomid	S. 76–77
4.3	CT, MRT und MR-Spektroskopie in der Strahlentherapieplanung von hochmalignen Hirngliomen	S. 77–79
4.4	MET-PET und IMT-SPECT in der Strahlentherapieplanung von hoch- malignen Hirngliomen	S. 80–86
4.5	Prognose und Überlebenszeit	S. 86–87

<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	S. 88–90
<b>6</b>	<b>BILDBEILAGE</b>	S. 91–92
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	S. 93–94
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	S. 95
<b>9</b>	<b>REFERENZENVERZEICHNIS</b>	S. 96–115

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Klinische Bedeutung und Epidemiologie der Hirntumoren

Tumoren des Gehirns, einschließlich Hirnmetastasen machen etwa 7–9 % aller Tumorkrankheiten aus, primäre Hirntumoren ca. 5 %. Die Inzidenz liegt bei ca. 15 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz wird auf ca. 50 pro 100.000 Einwohner im Jahr geschätzt. Die Inzidenz von Metastasen beläuft sich auf ca. 6–8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei Kindern stehen Hirntumoren nach Leukämien, Nierentumoren und Knochentumoren an vierter Stelle. Die hirneigenen Tumoren teilen sich in etwa folgendermaßen auf: ca. 40 % sind Gliome, 20 % Meningeome, 8 % Neurinome und 6 % Hypophysenadenome. Die Gliome kann man wiederum gliedern in Glioblastome (50 %), Astrozytome (20 %), Oligodendrogliome (3–8 %) und Ependymome (2–6 %) (169).

Je nach Wachstumsart werden die Gliome in niedrig- (langsam wachsende) bzw. hochmaligne (äußerst aggressiv wachsende) Gliome eingeteilt.

Die histologischen Grading-Kriterien gemäß der WHO variieren mit dem Tumortyp: WHO-Grad I-Tumoren können chirurgisch kurativ reseziert werden. Die übrigen Tumoren rezidivieren in der Regel. Astrozytome werden unterteilt in pilozytische Astrozytome (WHO-Grad I), niedriggradige Astrozytome (WHO-Grad II), anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III) und Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV). Niedrig maligne Gliome (vor allem pilozytisches Astrozytom) treten vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auf, während die diffus infiltrierenden hochmalignen Gliome beinahe ausschließlich im mittleren und höheren Erwachsenenalter zu finden sind. Eine Ausnahme stellen maligne Hirnstammgliome dar, die vor allem bei Kindern auftreten.

Oligodendrogliome treten in allen Altersstufen mit einem Häufigkeitsgipfel um das 40. –50. Lebensjahr auf. Sie zeigen gelegentlich eine Progression zum anaplastischen Oligodendrogliom (WHO-Grad III, sonst WHO-Grad II), das eine sehr schlechte Prognose aufweist.

Auch Ependymome werden in niedrig- und höhergradige (WHO-Grad I–III) Tumoren eingeteilt. Durch die intra- bzw. periventriculäre Lokalisation und eine dadurch bedingte

meist unvollständige Resektion ist die Prognose insgesamt ungünstig. Sie zeigen eine breite Altersstreuung (17).

## **1.2 Diagnostik der Hirntumoren und spezielle Bildgebung in der Strahlentherapieplanung**

Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) stellen die Standardverfahren in der Diagnostik und Strahlentherapieplanung von Hirntumoren dar. CT und MRT liefern neben diagnostischen Hinweisen v. a. anatomische und pathophysiologische Informationen wie Lokalisation, Grad der Massenverschiebung, Begleitödem und Störungen der Blut-Hirnschranke (126, 197). Nuklearmedizinische Techniken wie Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) haben den entscheidenden Vorteil, zwischen Neoplasie und Radionekrose, postoperativen Gewebeschädigungen oder anderen therapiebedingten Veränderungen unterscheiden zu können.

### **1.2.1 Pathohistologie der Hirntumoren**

Obwohl mit Hilfe der Computer- oder Kernspintomographie die Voraussage von Tumorart und -dignität sehr zuverlässig ist, bleibt die endgültige Artdiagnose der Histologie vorbehalten.

Das pilozytische Astrozytom ist ein zellarmer Tumor mit abwechselnd faserreichen und faserarmen, mikrozystisch aufgelockerten Arealen. In den faserreichen Abschnitten sieht man längliche, bipolare Tumorzellen mit feinen haarförmigen, namengebenden Fortsätzen. Charakteristisch sind eosinophile, kolbenartige Auftreibungen der Zellfortsätze (sog. Rosenthal-Fasern) und intrazytoplasmatische Proteinablagerungen (sog. eosinophile Körperchen). Mitosen sind sehr selten (Wachstumsfraktion: 1–3 %).

Das niedriggradige Astrozytom Grad II kann man histologisch in zwei Typen untergliedern: das fibrilläre Astrozytom zeigt eine geringe Zelldichte und besteht aus isomorphen neoplastischen Astrozyten mit kleinen, runden Zellen in einer kleinzystisch aufgelockerten Matrix. Das gemistozytische Astrozytom ist gekennzeichnet durch eine faserreiche Matrix und durch Tumorzellen mit großem, homogenem Zytoplasma und exzentrischem Kern. Alle Zellen zeigen eine starke Akkumulation des immunhistochemisch nachweisbaren sauren Gliafaserproteins GFAP. Mitosen sind selten.



Das Anaplastische Astrozytom entwickelt sich häufig aus einem niedriggradigen Astrozytom. Es unterscheidet sich von diesem morphologisch im Wesentlichen durch eine größere Zellteilungsaktivität, die sich klinisch durch ein rascheres Auftreten von Rezidiven manifestiert.

Beim Glioblastoma multiforme handelt es sich um zellreiche, meist polymorphe Tumoren mit sehr hoher Mitoserate (Wachstumsfraktion: 8–25 %). Typisch, aber nicht obligat sind mehrkernige Riesenzellen. Für die Diagnose entscheidend ist das Vorkommen flächenhafter oder strichförmiger Nekrosen, um die sich die Tumorzellkerne radiär anordnen (Palisadenstellung der Kerne). Weiteres typisches Merkmal sind ausgeprägte Gefäßproliferationen, insbesondere in der Infiltrationszone des Tumors. Sie werden durch ein von den Gliomzellen sezerniertes, angiogenetisches Protein (vascular endothelial growth factor, VEGF) induziert. Immunhistochemisch lässt sich trotz fortgeschrittener Entdifferenzierung zumindest in einem Teil der Tumorzellen GFAP nachweisen.

Oligodendrogliome sind zellreiche Tumoren aus isomorphen Zellen mit gut erkennbarer Zellmembran, wasserhellem Zytoplasma und zentralständigem Kern (sog. Honigwaben-Architektur). Die mitotische Aktivität ist gering (Wachstumsfraktion: < 4 %). Typisch sind klein- und grobschollige Verkalkungen, insbesondere in der Infiltrationszone zum benachbarten Hirngewebe (17).

### **1.2.2 Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT)**

Das pilozytische Astrozytom WHO-Grad I ist vor allem am Chiasma opticum und im Kleinhirn nachzuweisen. Der Tumor ist meist scharf begrenzt, gelegentlich aber auch diffus infiltrierend, besitzt meist kein perifokales Ödem und relativ häufig Zysten. Nach Kontrastmittelgabe ist in der Regel ein deutliches Enhancement nachzuweisen.

Das Astrozytom WHO-Grad II ist bei Erwachsenen bis zum 45. Lebensjahr bevorzugt frontal und temporal, bei Kindern gelegentlich pontin nachzuweisen. Der Tumor ist meist scharf begrenzt, selten diffus infiltrierend, zeigt kein oder wenig Ödem, keine Nekrosen und kein oder nur minimales Enhancement nach Kontrastmittelgabe. Im CT ist der Tumor homogen hypodens, im MRT auf T1-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen signalarm, auf T2-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen signalreich.

Das anaplastische Astrozytom WHO-Grad III ist bevorzugt im frontotemporalen und parietalen Marklager lokalisiert. Im Vergleich zum Astrozytom Grad II ist es in der Regel schlechter abgrenzbar, zeigt aber ausgeprägtere Raumforderungszeichen bei deutlichem perifokalem Ödem und weist ein meist inhomogenes Kontrastmittelenhancement der höhergradigen Tumoranteile auf. Nekrosen sind nicht oder nur minimal vorhanden.

Das Glioblastoma multiforme befällt nicht nur das supratentorielle Marklager, sondern auch die Stammganglien und den Balken. Der Tumor ist meist unscharf begrenzt, zeigt eine ausgedehnte Raumforderung bei erheblichem perifokalem Ödem, große zentrale Nekrosen, vereinzelt Blutungen und häufig ein charakteristisches girlandenförmiges Kontrastmittelenhancement im Tumorgewebe, angrenzend an die in der CT hypodensen Nekrosen.

Oligodendrogliome sind meist frontal und temporal sowohl im Marklager als auch im Kortex lokalisiert und in der Regel unscharf begrenzt. Perifokal ist kein oder nur wenig Ödem nachzuweisen. Nekrosen sind nicht vorhanden, Zysten nur selten. Verkalkungen sind dagegen sehr häufig. Diese werden im Gegensatz zur CT häufig magnetresonanztomographisch mit Spin-Echo-Aufnahmetechniken nicht erkannt. Nach KM-Gabe zeigt sich kein oder nur ein inhomogenes Enhancement (198).

Die CT galt dank ihrer Genauigkeit lange Zeit als Standardverfahren in der Hirntumor-Diagnostik (3). In einer Nativ-Computertomographie stellen sich unbehandelte Gliome hypodens, isodens zum umgebenden Hirngewebe oder hyperdens im Falle einer hohen Zelldichte, einer Blutung oder einer Kalzifizierung dar. Bei Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln ist die Kontrastmittelanreicherung im Extravasalraum bedingt durch eine gestörte Bluthirnschranke und ist damit kein wirklicher Maßstab für die Tumorausdehnung oder -malignität. Das Volumen der Kontrastmittelanreicherung kann, wie z. B. in einer Studie von Kelly et al. durch stereotaktische Biopsien herausgefunden wurde, über die wahre Tumorausdehnung hinausgehen (25, 100) oder kann fälschlich durch Substanzen wie z. B. Kortikosteroide, die die Bluthirnschranke wiederherstellen, vermindert werden. (43). Diese Ungenauigkeiten stellen große Probleme in der adäquaten Therapieplanung dar und erfordern große Bemühungen, nach genaueren und wahlweise funktionellen Methoden der Bildgebung zu suchen, um sowohl Therapieplanung als auch Verlaufsbeobachtung zu verbessern.

Hirnodeme in der Umgebung vieler Gliome stellen sich in der CT hypodens und in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen hyperintens dar. Ödeme reichern kein Kontrastmittel an, sie können allerdings von Tumorzellen infiltriert sein (82, 111, 198).

Aufgrund einer meist intakten Bluthirnschranke zeigen niedriggradige Gliome im Allgemeinen keine oder nur eine geringe Kontrastmittelanreicherung.

Die zunächst in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen der Malignität bzw. Histologie der Gliome und dem Grad der Kontrastmittelanreicherung bei nicht vorbehandelten Patienten (28, 124), konnte in weiteren Studien nicht bestätigt werden, wobei sich herausstellte, dass zwischen anreichernden und nicht anreichernden Gliomen keine Unterschiede in der Vaskularisierung oder in anderen pathologischen Charakteristika bestanden (35, 82). Piepmeier et al. konnten allerdings feststellen, dass bei Patienten mit niedriggradigen Astrozytomen ein Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung und Prognose besteht: Patienten, bei denen kein KM angereichert wird, leben signifikant länger (166).

Die MRT ist mittlerweile dank der weitverbreiteten Verfügbarkeit die Methode der Wahl in der Bildgebung maligner Gliome und hat die CT als optimales Verfahren ersetzt. Dies ist vor allem in der Tatsache verankert, dass Veränderungen in einer MRT, v. a. in T2-gewichteten Aufnahmen, oft weit über die hypodensen Areale in einer CT hinausgehen. An Hand stereotaktischer Biopsien konnten Kelly et al. nachweisen, dass in dem Bereich, in dem die T2-gewichtete Aufnahme über die hypodense Region in der CT hinausgeht und selbst noch im umgebenden normalen Hirngewebe Tumorzellen zu finden sein können (100, 101). In mehreren Studien von Byrne sind, ebenfalls mit Hilfe stereotaktischer Biopsien, Tumorzellen bis 2 cm außerhalb der kontrastmittelaufnehmenden Region gefunden worden (30).

Auf Grund der höheren Auflösung und der dadurch besseren Darstellung der Weichteilstrukturen ist die MRT der CT überlegen. Desweiteren ermöglicht die MRT eine exaktere Tumorabgrenzung sowie einen früheren Nachweis von Hirnmetastasen (198).

Analog zur CT führt die Verwendung des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium (Gd)-DTPA in T1-gewichteten Aufnahmen bei Vorliegen einer gestörten Bluthirnschranke zu einer Kontrastmittelanreicherung im Extravasalraum. Areale, in denen sich Gadolinium anreichert, können mit entsprechenden kontrastmittelanreichernden Regionen in der CT verglichen werden. Veränderungen in einer T2-gewichteten Aufnahme sind dagegen das Gegenstück zu einem in der CT als Ödem definierten hypodensen Region. (197). Die

Verwendung von Gd-DTPA in der MRT führt zu ähnlichen, aber nicht identischen Ergebnissen wie die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln in der CT: Der Durchmesser der Anreicherung ist gleich oder größer als in der CT, Gadolinium-Anreicherung entspricht endothelialer Proliferation und Neovaskularisation, verminderte Anreicherung im Zentrum der Veränderung bedeutet das Vorliegen einer Nekrose. Die Verbreitung der Tumorzellen kann über die Kontrastmittelanreicherung und auch über die Veränderung in einer T2-gewichteten MRT hinausgehen, so dass es nicht möglich ist, mit Hilfe einer CT oder T1-gewichteten MRT unter Verwendung von Kontrastmittel die Tumorgrenzen festzulegen. So bleibt eine sorgfältige histologische Beurteilung die einzige Möglichkeit, Anomalien in der Bildgebung zu charakterisieren und Tumorgrenzen einzuschätzen (57). Entgegen der verbesserten Sensitivität ist die mangelnde Spezifität ein Nachteil der MRT, da kernspintomographische Veränderungen bei Gliomen, Schlaganfall und demyelinisierenden Erkrankungen übereinstimmen können (47).

Schwerwiegende und problematische Nachteile der CT und MRT ergeben sich in Follow-up-Untersuchungen sowie in der Rezidivdiagnostik bei vorbehandelten Patienten. Dabei ist eine frühzeitige Diagnosesicherung eines Rezidivs von großem klinischen Interesse, da sie ermöglicht, die Prognose des Patienten abzuschätzen und gegebenenfalls frühzeitig eine weiterführende operative oder adjuvante Therapie einzuleiten (58, 71, 150).

In der Nachsorge primär hirneigener Tumoren stehen Verfahren wie CT und MRT an erster Stelle der diagnostischen Maßnahmen (36). Eine bildmorphologische Differenzierung zwischen Rezidiv und therapiebedingten benignen Läsionen, insbesondere der Radionekrose, bereitet jedoch in vielen Fällen differentialdiagnostische Probleme (24, 193). So ist es schwierig, postoperative Veränderungen von einem Residualtumor zu unterscheiden, da hyperintense Signale in T2-gewichteten Signalen neben Tumorgewebe auch Ödem und postoperative Veränderungen einschließlich der Resektionshöhle zeigen, so dass die Tumorlokalisierung nicht genau festgelegt werden kann. Areale mit Gadolinium-Anreicherung in T1-Aufnahmen entsprechen dagegen den Schädigungen der Bluthirnschranke und sind damit ebenfalls nicht tumorspezifisch. Nach Cairncross et al. tritt operativ bedingte Kontrastmittelanreicherung etwa ab dem fünften postoperativen Tag auf, nach Albert et al. nach dem dritten Tag, so dass lediglich die ersten fünf bzw. drei Tage nach der Resektion geeignet sind, um residuales Tumorgewebe zu identifizieren. Desweiteren haben Kortikosteroide einen tiefgreifenden Einfluss auf Größe und Intensität der

Kontrastmittelanreicherung (2, 32). Nach Albert et al. haben Patienten, die während der frühen Periode in postoperativen MRT-Aufnahmen ein Kontrastmittelenhancement zeigen, eine beträchtlich schlechtere Prognose als Patienten ohne Zeichen residuellen Tumorgewebes (2). Andererseits eignen sich frühe postoperative MRT-Bilder nicht für die postoperative Strahlentherapieplanung, da sich bis zum Zeitpunkt der Strahlentherapie die Konfiguration der Resektionshöhle verändert haben kann (209). Auch eine Nachblutung nach der Resektion kann nur schwer von Veränderungen, die durch den Tumor oder durch die Operation verursacht wurden, unterschieden werden, da sich Blut wie Kontrastmittelanreicherung hyperintens in T1-gewichteten Aufnahmen darstellt.

Schwierig ist auch die Differentialdiagnose einer Strahlennekrose, die sowohl klinisch wie auch in der CT oder MRT ein Tumorrezidiv imitieren kann (59, 199) und auch unter Verwendung von Kontrastmitteln nicht von Tumorgewebe zu unterscheiden ist (57). In diesem Fall ist die Positronenemissionstomographie die zuverlässigste nichtinvasive Methode, um eine strahleninduzierte Nekrose von einem Rezidivtumor zu unterscheiden (56, 71).

Wie von Thornton et al. beschrieben wurde, hat die MRT eine bedeutende Rolle in der dreidimensionalen Strahlentherapieplanung von Hirntumoren aller Grade gewonnen. Die MRT kann den in der CT definierten Feldern wichtige Informationen bezüglich des Tumorumfanges hinzufügen. Eine dreidimensionale Volumenanalyse hat ergeben, dass sich beide bildgebenden Verfahren ergänzen und dass die jeweils dargestellten Volumina in der Regel nicht vollständig ineinander eingeschlossen sind, wobei die MRT definitiv größere Volumina beschreibt und gleichzeitig einen höheren Anteil am zusammengesetzten Volumen hat. Um mikroskopische Tumorkonturen festzulegen, bedient man sich der T2-gewichteten Aufnahme bzw. der in der CT definierten Ödemregion. Um die makroskopischen Tumorgrenzen zu bestimmen, vergleicht man in der CT definierte kontrastmittelanreichernde Volumina mit entsprechenden T1-Gadolinium-Volumina in der MRT (197).

### **1.2.3 Magnetresonanz-Spektroskopie**

Die MR-Spektroskopie ist eine hochentwickelte Methode, welche Tumorzeichen, die über das in der MRT definierte Volumen hinausgehen, aufzeigen kann. Mit der Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie können spezifische Moleküle des Energiestoffwechsels, des Membran-Lipid-Stoffwechsels und anderer Zellkomponenten gemessen werden. So wurde z. B. von Fulham et al. beschrieben, dass ein Konzentrationsanstieg des Moleküls Cholin, das

für die Messung von Membrandichte und Membransynthese verwendet werden kann, zusammen mit einer minimalen oder fehlenden Reduktion von N-Acetyl-Aspartat, ein früheres Rezidivzeichen als die MRT oder FDG-PET sein kann (64). Mehrere Studien legen dar, dass die Magnetresonanz-Spektroskopie zwar dazu dienen kann, die maligne Entartung eines niedriggradigen Glioms zu erkennen und das Ansprechen einer Therapie zu beurteilen, dass sie aber für die Differentialdiagnose und die Tumorgraduierung nicht geeignet ist (110, 158). Pirzkall et al. beschrieben, dass in der MR-Spektroskopie sichtbarer, metabolisch aktiver Tumor bei 88 % der untersuchten Patienten noch um mehr als 28 mm über die T2-Veränderung hinausgeht, obwohl die T2-MRT die Region mit der Wahrscheinlichkeit mikroskopischen Tumors um 50 % größer einschätzt als die MR-Spektroskopie. T1-gewichtete Aufnahme zeigen, verglichen mit der MR-Spektroskopie, ein kleineres Volumen und eine andere Lokalisation des aktiven Prozesses (167).

#### **1.2.4 Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronenemissionstomographie (PET)**

Sowohl Neurochirurgie als auch Strahlentherapie sind eingeschränkt durch das Risiko der Schädigung des umgebenden normalen Hirngewebes. Die erste Voraussetzung für eine bessere Tumorkontrolle und die Reduktion von Therapieebenenwirkungen ist somit eine präzise Definition der Tumorausdehnung (60, 76, 135, 174). Dies ist vor allem deswegen wichtig, weil aus Analysen von Therapieergebnissen hervorging, dass Rezidive vorwiegend innerhalb von 2 cm der Grenzen vorbehandelter Regionen auftreten (60, 174). So können inadäquate Strahlentherapiefelder und eine ungenügende Strahlendosis als Ursachen für das Versagen der Therapie betrachtet werden (60, 135, 174).

Nuklearmedizinische Verfahren gewinnen in der Primär- und Rezidivdiagnostik von Hirntumoren zunehmend an Bedeutung. Einerseits ist dies auf die Entwicklung neuer und spezifischer Radiopharmaka, andererseits auf Innovationen im Bereich der Gerätetechnik, insbesondere der PET-Technologie zurückzuführen (52, 53, 165). Funktionelle Bildgebung kann zusätzliche Information über Stoffwechsel und Morphologie von Hirngliomen geben und dient somit der direkten Darstellung vitalen Tumorgewebes (180).

In der Primärdiagnostik hirneigener Tumoren hat sich die funktionelle Bildgebung, insbesondere die PET-Untersuchung, bei der Beurteilung der Dignität, der

Differentialdiagnose zwischen Rezidiv und Narbengewebe und der Prognose der morphologischen Bildgebung (CT/MRT) überlegen gezeigt (7, 139, 140)

Nach Bader et al. hat sich die IMT-SPECT dank ihrer hohen Sensitivität niedriggradige Rezidive zu bestätigen, vor allem für die Rezidivdiagnostik und die Differentialdiagnose zwischen Rezidiv und Nekrose als nützlich erwiesen. Die FDG-PET kann bei Verdacht auf einen Grading-Wandel entscheidende diagnostische Zusatzinformationen liefern (6).

Grosu et al. beschrieben in einer Studie, dass die Untersuchung mit einer  $^{123}\text{I}$ -alpha-Methyltyrosin (IMT)-SPECT die Tumordiagnostik und -beschreibung in der Strahlentherapieplanung entscheidend verbessert. Traditionell basieren die Definition von Gesamttumorvolumen (GTV), Planungszielvolumen (PTV) und Boostvolumen (BV) auf MRT-Aufnahmen (30, 126, 197). Bei der Co-Registrierung von IMT-SPECT- und MRT-Messdaten ergab sich, dass das GTV, definiert anhand der Bildfusion, sich deutlich durch die zusätzliche Information aus der IMT-SPECT vergrößert. Bei nicht voroperierten Patienten konnte in allen Fällen IMT-Aufnahme außerhalb der Gadolinium-Anreicherung festgestellt werden und die relative Volumenzunahme von GTV-IMT/T1-Gd gegen GTV-T1-Gd allein war im Durchschnitt 78 %. Dass das IMT-Volumen in den meisten Fällen in das T2-Volumen eingeschlossen war, liegt darin begründet, dass das GTV-T2-Volumen Regionen mit geringer Zelldichte oder Kompressionsödem darstellt. Eine Nekrose ist in der T2-MRT hyperintens, zeigt aber keine IMT-Anreicherung. Auffallenderweise konnte eine IMT-Anreicherung bei 23 % der Patienten bis zu 2 cm außerhalb des GTV-T2-Volumens festgestellt werden und die relative Volumenzunahme gegenüber GTV-T2 allein betrug im Durchschnitt 33 %. Das PTV wurde durch die zusätzlichen Informationen aus der IMT-SPECT nur minimal verändert (6 % der Fälle), das Boostvolumen dagegen signifikant (37 % der Fälle) und es konnte gezeigt werden, dass die IMT-SPECT Tumorfiltration zeigen kann, die in Standard-T2-gewichteten MRT-Aufnahmen nicht sichtbar wird (80). Das BV für die Dosisescalation wurde bislang aus dem Areal der Kontrastmittelanreicherung in CT oder MRT definiert, wobei man davon ausging, dass dies der Region mit höherer Tumorzelldichte entspricht (132, 175).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Patienten mit operativ resezierten Hirngliomen. Grosu et al. untersuchten die Wertigkeit der IMT-SPECT in der Diagnostik von residualem Tumorgewebe nach der Resektion und beschrieben, dass sich sowohl Umfang wie auch Lokalisation von postoperativer IMT-Aufnahme deutlich von Veränderungen in der

postoperativen MRT unterscheiden. So können Zielvolumina in der postoperativen Strahlentherapieplanung, v. a. das BV gemäß den Befunden in der IMT-SPECT modifiziert werden. In dieser Studie konnte bei 38 % der Patienten eine IMT-Aufnahme beobachtet werden, bei 29 % der untersuchten Patienten eine IMT-Aufnahme außerhalb der MRT-Veränderungen. In der letztgenannten Untergruppe war die relative Volumenzunahme bei der Bildfusion T2/IMT 14 %, bei T1/IMT sogar 61 %. Dank der MRT/IMT-SPECT-Bildfusion kann so die Hochdosis-Strahlentherapie auf residuelles Tumorgewebe fokussiert und normales Hirngewebe dadurch besser geschont werden (77).

Die SPECT hat den Vorteil, billiger und breiter verfügbar zu sein als die PET. Der entscheidende Nachteil der Methode ist allerdings die niedrigere räumliche Auflösung. In mehreren Studien zeigte sich, dass PET-Aufnahmen mit Aminosäuretracern Hirntumoren mit einer beachtlich höheren Auflösung darstellen können und damit geeigneter sind für die Verwendung in der hochpräzisen Strahlentherapieplanung (76). Die räumliche Auflösung der PET unterliegt allerdings der Auflösung von CT und MRT, so dass sich die 25 % der Fälle, in denen es auf Grund einer zu geringen Aufnahme nicht gelingt, mit Hilfe der PET das Tumorgewebe in voller Ausdehnung zu beschreiben, darauf zurückführen lassen, dass hier der Tumor diffuses Wachstum aufweist und sich die Tumorzellen spärlich in ödematösem Gewebe verteilen (139).

Aufgrund der exakten Beschreibung von Tumor- und Hirnanatomie wird die MRT die Basis für die Diagnostik und Strahlentherapieplanung von Hirntumoren bleiben. Dank funktioneller Bildgebung wie PET, SPECT oder auch MR-Spektroskopie kann die anatomische Information aus der MRT mit biologischen Informationen kombiniert werden. Die funktionellen Methoden ermöglichen eine biologische Definition des Zielvolumens für hochpräzise Strahlentherapietechniken wie Intensitätsmodulierte Strahlentherapie, Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie oder Radiochirurgie (77).

#### *<sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET*

FDG wird über denselben Carrier wie Glukose über die Bluthirnschranke transportiert und wird ebenfalls durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert, dann aber nicht weiter verstoffwechselt. Die Phosphataseaktivität, die zu einer Rückreaktion führen könnte, ist im Gehirn vernachlässigbar klein. FDG-6-P wird im Gewebe angereichert („metabolic sink“) (42,103). Der Uptake der Substanz steht in direkter Beziehung zur lokalen Glykolyseaktivität.



Wie durch Glantz et al. beschrieben wurde, eignet sich die FDG-PET sowohl um residuales Tumorgewebe von einer postoperativen Kontrastmittelanreicherung in CT und MRT zu unterscheiden, wobei die Tracerakkumulation in der PET nicht durch Kortikosteroidgabe beeinflusst werden kann (71), als auch um Rezidivtumor (Hypermetabolismus) von einer Strahlennekrose (Hypometabolismus) zu differenzieren (54). Die Verwendung der FDG in der PET erlaubt sowohl eine Einschätzung des Malignitätsgrades von Gliomen (1, 6, 53) wie auch der Überlebenszeit betroffener Patienten. Nach Alavi et al. und Patronas et al. haben Patienten mit hypermetabolischen Tumoren nach der Durchführung der PET-Untersuchung eine mittlere Überlebenszeit von 7 Monaten, Patienten mit hypometabolischen Läsionen dagegen 33 Monate (1, 163). Desweiteren hat sich ergeben, dass hypermetabolische Läsionen in der FDG-PET meist mit einer Kontrastmittelanreicherung in der CT korrelieren. Wenn dies nicht der Fall ist, ist aber die PET eine genauere Methode, um den Malignitätsgrad des Tumors vorherzusagen (56).

Gross et al. evaluierten die Wertigkeit der FDG-PET für die dreidimensionale Strahlentherapieplanung. Dabei ergab sich an Hand einer PET/MRT-Bildfusion, dass die hohe FDG-Aufnahme (hohe Glukoseverstoffwechslung) v. a. der grauen Substanz und der dadurch geringe Kontrast zwischen Tumorgewebe und normalem Hirngewebe eine sichere Abgrenzung von Tumorgewebe erschwert. Die FDG-Aufnahme korreliert mit Gd-anreichernden Arealen und nur in einem kleinen Prozentsatz der Patienten konnte durch die FDG-PET zusätzliche Information gewonnen werden (74). Niedriggradige Hirntumoren zeigen im Allgemeinen eine geringere FDG-Aufnahme als die graue Substanz. Trotzdem kann die FDG in der Strahlentherapieplanung dazu verwendet werden, den biologisch aggressivsten Teil der Tumoren aufzudecken, was für Dosisescalationsstudien und Intensitätsmodulierte Strahlentherapie von Bedeutung ist (77).

Der Vorteil von radioaktiven Aminosäuren wie MET oder IMT gegenüber FDG ist der hohe Kontrast zwischen Tumor und normalem Hirngewebe.

#### *Iod-123-alpha-Methyl-L-Tyrosin (IMT)-SPECT*

IMT ist eine synthetische Aminosäure, die zu einem Carrier für neutrale Aminosäuren in der Bluthirnschranke eine ähnliche Affinität besitzt wie L-Tyrosin. Die IMT-Aufnahme reflektiert die Aktivität des betreffenden L-Typ-Aminosäuren-Transportsystems (119). IMT wird nicht weiter verstoffwechselt und nicht in Proteine eingebaut. Nach Biersack et al. und Langen et

al. wird dieser Tracer in Hirntumoren intensiv angereichert, die Aufnahme im normalen Hirngewebe ist dagegen niedrig (14, 98, 113, 117). IMT zeigt im Vergleich zu nichtmethyliertem 3-Iod-Tyrosin einen vierfach höheren Uptake (40).

Das L-Typ-Transportsystem existiert in verschiedenen Subtypen und es gibt Spekulationen, dass gliale Neoplasien einen Transporter-Subtyp mit hoher Affinität für IMT exprimieren, der in nichtneoplastischen Zellen eine nur geringe Expression zeigt. Das würde auch die Tatsache erklären, dass bei Menschen kein erkennbarer IMT-Uptake in Knochenmark, Pankreas und Dünndarm erscheint, obwohl diese Organe intensiv natürliche Aminosäuren wie Tyrosin und Methionin aufnehmen (200).

Der Uptake erreicht in der 15. min p. i. ein Maximum, gefolgt von einem variablen Abfall bis zur 60. min p.i., wobei der Washout im Tumorgewebe höher ist als im normalen Hirngewebe. Eine Darstellung mit der SPECT ist etwa bis zur 90. min p.i. möglich. Die Tumorausdehnung und Traceraufnahme in der IMT-SPECT korreliert in der frühen Phase, die vom Transport dominiert wird, mit der MET-PET. Der MET-Uptake bleibt aber von der 15. bis zur 60. min p.i. konstant, so dass die Vergleichbarkeit der Tumor-Hirn-Ratios abnimmt und in der 60. min keine Korrelation mehr besteht. Dieses Phänomen kann durch die niedrige intrazelluläre Bindung von IMT erklärt werden (120).

IMT konkurriert mit natürlichen L-Aminosäuren um ein spezifisches Aminosäuretransportsystem, so dass die IMT-Aufnahme ins Tumorgewebe durch natürliche Aminosäuren gesättigt werden kann. Bei Durchführung der SPECT-Untersuchung nimmt der IMT-Uptake während Injektion einer Mischung natürlicher vorkommender Aminosäuren im Vergleich zu einer basalen Untersuchung sowohl im normalen Hirngewebe, wie auch im Tumorgewebe glialen Ursprungs, ab, was dafür spricht, dass die IMT-Aufnahme keine Schädigung der Bluthirnschranke voraussetzt (117, 119). Bei Hirnmetastasen und Meningeomen kann dieser Uptake-Abfall nicht beobachtet werden, was dadurch zu erklären ist, dass sich der Transport von neutralen Aminosäuren ins Hirngewebe signifikant von anderen Körpergeweben unterscheidet. Es sind dort auf physiologischer Ebene keine kompetitiven Effekte zu erwarten (117, 160, 161).

Die IMT-Aufnahme korreliert nicht wie die FDG-Aufnahme mit der Gadoliniumanreicherung in der T1-MRT und übertrifft somit die FDG-PET an zusätzlichen Informationen. Außerdem

ist die IMT-Aufnahme unabhängig vom Zustand der Bluthirnschranke und kann so auch in niedriggradigen Gliomen detektiert werden, die eine intakte Bluthirnschranke aufweisen. Eine residuale IMT-Aufnahme nach einer Tumoresektion ist ein wichtiger prognostischer Faktor, was selbst in multivariaten Analysen bei gleichzeitiger Betrachtung von Alter und Tumorgrad bestätigt werden konnte. Die klare Assoziation zwischen fokalem IMT-Uptake und geringer Überlebenszeit bei voroperierten Patienten spricht dafür, dass IMT ein spezifischer Marker für residuelles Tumorgewebe ist. Bei Patienten mit nicht resezierbaren Gliomen scheint der IMT-Uptake dagegen nicht mit der biologischen Aggressivität der Tumorzellen zu korrelieren (80, 209).

Nach Weber et al. kann, entgegen der FDG-PET, keine Aussage über den histologischen Grad der Gliome getroffen werden, da zwischen den Parametern keine signifikante Korrelation besteht. Die Autoren definieren die IMT-Aufnahme eher als Marker für die Anwesenheit von residuellem Tumorgewebe und die Reflexion des L-Typ-Transportsystems für Aminosäuren als Hinweis auf die biologische Aggressivität des Tumors (208, 209).

Kontrovers dazu konnten Woesler et al. und Kuwert et al. keinen bedeutenden Unterschied zwischen IMT-SPECT und FDG-PET hinsichtlich der Bestimmung des Tumorgrades nachvollziehen (113, 115, 214). Nach Kuwert et al. bezieht sich die Aufnahme von IMT eher auf die proliferative Aktivität als auf die Zelldichte von Gliomen (114).

### *Methyl-<sup>11</sup>C-L-Methionin (MET)-PET*

In der Literatur ist die Wertigkeit der Methionin-PET in Diagnostik und Therapieevaluation – neben Hirngliomen – für Kopf-Hals-Tumoren und Karzinome der Mamma, der Lunge und des Endometriums beschrieben (48, 91, 109, 121, 130, 137, 139).

Methyl-<sup>11</sup>C-L-Methionin (MET) ist eine natürlich vorkommende neutrale Aminosäure. Die Aufnahme in Tumorzellen geschieht über einen aktivierten A-Transporter in der Bluthirnschranke (13, 48, 140), anschließend wird MET in Proteine eingebaut. Trotzdem ist der Uptake kein Maßstab für die Proteinsyntheserate (168). Vergleichende Studien mit Methyl-<sup>11</sup>C-L-Methionin und <sup>18</sup>F-Fluortyrosin, welches ebenfalls in Proteine eingebaut wird, zeigten in PET-Untersuchungen einen Anstieg einer transportbezogenen Konstante, nicht aber einer stoffwechselbezogenen Konstante (211). Der Mechanismus des Methionin-Uptakes ist nicht durch passive Diffusion, sondern durch aktiven Transport bedingt und setzt daher keine Schädigung der Bluthirnschranke voraus, weswegen sich auch in niedriggradigen

Gliomen eine hohe Aufnahme zeigen kann (13, 48, 140). In einer Studie von Herholz et al. reicherten selbst zwei Glioblastome, die keine Kontrastmittelanreicherung zeigten, in hohem Maße Methionin an (85). Der Uptake hat im Tumorgewebe dieselbe Stereospezifität wie im normalen Hirngewebe und kann kompetitiv durch andere, nichtmarkierte Aminosäuren inhibiert werden (13).

Ogawa et al. und Mosskin et al. benutzten MET um den Malignitätsgrad und die Ausweitung von Gliomen zu beurteilen und konnten an Hand stereotaktischer Biopsien feststellen, dass die MET-PET im Vergleich zu CT und MRT zwar nicht mit der histologischen Graduierung korreliert, dafür die wahre Tumorausdehnung von Hirngliomen aber bedeutend besser aufzeigt. In dieser Studie zeigte die MET-PET eine gesteigerte Traceranreicherung in Regionen, die in der CT als normale graue Substanz oder als ödematös erschienen. Hinsichtlich der Korrelation zwischen Tumorgrad und Methionin-Uptake liegen in der Literatur teils kontroverse bzw. keine eindeutigen Ergebnisse vor: Nach Ogawa und Mosskin war der Methionin-Uptake in hochgradigen Gliomen signifikant höher als in niedriggradigen Gliomen, wobei es trotz dieser Tendenz schwierig war, die Gliome bezüglich der Graduierung zu unterscheiden. Nur wenn der Grad der Methioninanreicherung im Tumorgewebe der im normalen Hirngewebe ähnelt, kann mit Sicherheit von einem niedriggradigen Gliom ausgegangen werden. Hinsichtlich der Graduierung wäre die MET-PET demnach der FDG-PET unterlegen (139, 154). Herholz et al. fanden jedoch hinsichtlich des Uptakes in der aktivsten Region der untersuchten Läsion signifikante Unterschiede zwischen hochgradigen Gliomen, niedriggradigen Gliomen und chronischen oder subakuten nicht tumorösen Läsionen, wobei dieser Unterschied unabhängig von einer Kontrastmittelanreicherung in einer zum Vergleich herangezogenen CT oder MRT war. Die Genauigkeit zur Differenzierung zwischen hoch- bzw. niedriggradigen Tumoren und nicht tumorösen Läsionen – vor allem chronische oder subakute ischämische oder entzündlich-demyelinisierende Befunde – betrug 79 % (85). Akute zerebrale Infarkte und aktive entzündliche Prozesse mit hoher CSF-Zellrate zeigen dagegen einen hohen Methionin-Uptake, was bedeutet, dass MET kein tumorspezifischer Tracer ist (93).

Außerdem hatten in dieser Studie Kortikosteroide keinen signifikanten Einfluss auf den Methionin-Uptake in niedriggradigen Gliomen, wohingegen der Uptake in Glioblastomen mäßig reduziert wurde. Unter anderen Läsionen, abgesehen von WHO-graduierten Gliomen, konnte der höchste Uptake bei Gliosarkomen beobachtet werden. Desweiteren wurde ein

hoher Uptake in Hypophysenadenomen, Meningeomen und Ependymomen gefunden, auch bei niedrigen histologischen Graden, wahrscheinlich auf Grund der Abwesenheit einer Bluthirnschranke oder hoher Vaskularisierung (85).

Desweiteren erlaubt die PET mit  $^{11}\text{C}$ -Methionin die Beschreibung der Ausdehnung eines Rezidivtumors, die auf Grund vorhergehender Behandlung mit morphologisch orientierter Bildgebung oft schwierig zu beurteilen ist (153). Dies trifft vor allem auch für niedriggradige Gliome zu, die in CT oder MRT auf Grund der oft fehlenden Kontrastmittelaufnahme meist schwer zu detektieren sind. Die Unterscheidung ist aber von hoher Bedeutung, da eine Strahlentherapie das Therapieergebnis bei unvollständig resezierten Gliomen verbessern kann. Nach Herholz et al. zeigen rezidivierende oder residuale Tumorgewebe eine höhere Methionin-Aufnahme als primäres Tumorgewebe, auch unabhängig davon ob bei dem Rezidiv eine maligne Transformation oder ein unveränderter histologischer Grad vorliegt (85). Auch das Therapieansprechen des Tumors nach einem ersten Zyklus Chemotherapie kann durch die MET-PET vorhergesagt werden (49).

Kaschten et al. konnten außerdem einen Zusammenhang zwischen MET-Uptake und Überleben der Patienten herausfinden (97). Die Korrelation zwischen Tumorgrad und Aminosäureaufnahme ist dennoch nicht gesichert, da andere Studien zu dem Ergebnis kamen, dass bei Verwendung von IMT und  $^{11}\text{C}$ -Tyrosin keine signifikanten Unterschiede in der Aminosäureaufnahme zwischen hochgradigen und niedriggradigen Gliomen bestehen (5, 90, 177, 179). Dennoch haben Aminosäuretracer eine hohe Sensitivität sowohl für hoch- als auch für niedriggradige Hirngliome.

Desweiteren akkumuliert MET in Oligodendrogliomen stärker als in Astrozytomen, was die Diskrepanz zwischen hoher metabolischer Aktivität (Oligodendrogliome zeigen spezifische metabolische Charakteristika, wie z. B. Myelinsynthese) und Prognose erklären könnte (97).

Die kurze Halbwertszeit von 20 min. schränkt die allgemeine Verfügbarkeit der MET-PET allerdings ein und beschränkt sie auf Institutionen mit einem eigenen Zyklotron. Unter verschiedenen untersuchten Tracern erwies sich  $^{11}\text{C}$ -Methionin aber als der effektivste und wirksamste, indem es, verglichen mit der CT, in der Mehrzahl der Patienten eine zuverlässigere Diagnose und eine präzisere Beschreibung vitalen Tumorgewebes bietet. Insofern kann die Methionin-Aufnahme als zuverlässigstes Zeichen von Tumorwachstum im Gehirn betrachtet werden. (41, 129, 140).

### *O-(2-[<sup>18</sup>F])Fluor-Ethyl-L-Tyrosin (FET) und <sup>18</sup>F-alpha-Methyl-Tyrosin (FMT)-PET*

Der Vorteil von FET und FMT ist, dass sie mit <sup>18</sup>F radioaktiv markiert werden können, das eine fünffach längere Halbwertszeit als <sup>11</sup>C-Methionin hat. Sie können so auch in PET-Zentren ohne eigenen Zyklotron Verwendung finden. Diese Tracer zeigen eine ähnliche Aufnahme wie MET (210). Die <sup>18</sup>F-markierten Tracer werden ebenfalls über das L-Typ-Aminosäuren-Transportsystem aufgenommen und zeigen ähnliche Uptake-Charakteristika wie IMT. Sie haben durch die Detektion in der PET den Vorteil der höheren räumlichen Auflösung (209).

### *L-[1-C-<sup>11</sup>]Tyrosin (TYR)-PET*

TYR wird wie MET nach der Aufnahme in die Zelle in Proteine eingebaut. Der Vorteil der TYR-PET gegenüber der MET-PET liegt in der Möglichkeit, Tumorgewebe nicht nur sichtbar zu machen, sondern auch die Proteinsyntheserate zu bestimmen, wodurch man das Ansprechen auf eine Strahlen- oder Chemotherapie einschätzen und evaluieren könnte (92, 170, 213). TYR hat im Gegensatz zu anderen Aminosäuren nur einen kleinen Pool freien Tyrosins im Plasma und im Gewebe und gleichzeitig einen hohen Umsatz, was es zu einem attraktiven Tracer für die Einschätzung der Proteinsyntheserate macht (215).

In einer Studie von Pruim et al. ergab sich bei Durchführung einer TYR-PET bei Patienten mit primären malignen Hirngliomen, einem Meningeom, einer Hirnmetastase mit unbekanntem Primärtumor, einer primär kraniellen Manifestation eines Non-Hodgkin-Lymphoms, einer Vaskulitis und einem atypischen Hirninfarkt eine Sensitivität der Untersuchung von 92 % – was in etwa der Sensitivität der MET-PET entspricht (139) –, eine Spezifität von 67 % und eine Genauigkeit von 89 %. Die hohe Sensitivität lässt <sup>11</sup>C-Tyrosin als wertvolles Radiopharmakon für die Diagnose von Hirntumoren erscheinen. Bei dem Patienten mit atypischem Infarkt ergab sich ein falsch positives Ergebnis, das Meningeom und die Vaskulitis wurden durch die Untersuchung nicht erfasst (170). Allerdings wurde bei Untersuchungen mit MET-PET auch ein gesteigerter Uptake in der Umgebung von Hirnhämatomen beobachtet (50).

Nach de Wolde et al. bestehen zwischen niedriggradigen und hochgradigen Gliomen keine signifikanten Unterschiede in der <sup>11</sup>C-Tyrosin-Aufnahme. Desweiteren kann durch die Beurteilung der Proteinsyntheserate – wie sich in begleitenden histologischen Untersuchungen zeigte – nicht auf die proliferativen Eigenschaften und damit auf die

Malignität von Gliomen geschlossen werden (215). Auch Pruij et al. konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Proteinsyntheserate zwischen Astrozytomen und Glioblastomen feststellen, obwohl Astrozytome scheinbar eine niedrigere PSR haben. Es ergab sich außerdem keine klare Relation zwischen der PSR und der Zelldichte, der mitotischen Aktivität, der Ausdehnung einer Nekrose, dem Ausmaß mikrovaskulärer Proliferation und dem Grad des Pleomorphismus – trotz einer Tendenz zu einer höheren PSR bei hochgradig pleomorphen Tumoren (170).

#### *Thallium-201-SPECT*

Thallium-201 wird durch eine ATP-Pumpe bevorzugt von malignen Tumorzellen aufgenommen, was durch die SPECT gemessen werden kann und dadurch eine Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und umgebendem normalem Hirngewebe erlaubt. Die Thallium-Aufnahme korreliert mit der Zellwachstumsrate und ist unabhängig von Kortikosteroiden. Desweiteren kann aufgrund der Thalliumaufnahme eine Vorhersage bezüglich des Malignitätsgrades von Gliomen getroffen werden (15). Trotz der hohen Sensitivität für die Identifizierung rezidivierender Tumoren, ist Thallium-201 nur ungenügend spezifisch bezüglich der Differenzierung eines Rezidivs von einer Strahlennekrose. Für diese Fragestellung ist die Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO vorzuziehen (34). Zudem kann Thallium die Bluthirnschranke nicht passieren, die Aufnahme ist somit abhängig von deren Schädigung (88).

#### *$^{99m}\text{Tc}$ sestamibi-SPECT*

$^{99m}\text{Tc}$  m sestamibi ist ein lipophiles Kation, dessen zelluläre Aufnahme von der Gewebe-Perfusion und vom mitochondrialen Membranpotential abhängt. Wie Thallium-201 kann es die Bluthirnschranke nicht passieren und ist dadurch in der Beschreibung der Tumordinfiltration limitiert (88).

### **1.3 Therapiemöglichkeiten**

In der Therapie von malignen Hirngliomen spielen Neurochirurgie, Radiotherapie und/oder Chemotherapie die größte Rolle.

#### **1.3.1 Neurochirurgie**

Trotz beständiger Fortschritte in neurologischer Bildgebung, Neuroanästhesie und neurochirurgischen Techniken, bleibt die Prognose von Patienten mit malignen Gliomen, die nur mit chirurgischer Resektion behandelt wurden, mit einer mittleren Überlebenszeit von 4–6 Monaten infaust (63). Diese Tatsache reflektiert die einmaligen infiltrativen Wachstumseigenschaften von malignen Gliomen, die eine wirkliche Totalresektion, ohne nicht zu tolerierende neurologische Schäden für den Patienten zu verursachen, unmöglich machen (87).

Grundsätzlich gilt, dass jeder Hirntumor, wenn Lokalisation des Tumors und Operationsfähigkeit des Patienten dies erlauben, möglichst radikal reseziert werden sollte. Bei Eingriffen in der dominanten Hemisphäre oder in anderen, funktionell wichtigen Hirnabschnitten kann aber das zu erwartende postoperative neurologische Defizit diese Aussage relativieren. Selbst wenn vorhersehbar ist, dass keine vollständige Tumorresektion zu erwarten ist, sollte dennoch versucht werden, die Tumormasse zu verringern und gleichzeitig zu einer histologischen Diagnose zu kommen (erweiterte, offene Biopsie mit Tumorverkleinerung). Ist auch dies nicht möglich, so wird vor einer Strahlen- oder Chemotherapie in den meisten Fällen versucht, über eine stereotaktische Biopsie eine Artdiagnose zu erzielen. Hierauf kann verzichtet werden, wenn die Morphologie des Tumors, wie sie in CT und MRT dargestellt wird, eindeutig in eine bestimmte artdiagnostische Richtung weist, in der Liquorzytologie Tumorzellen nachzuweisen sind oder wenn bei Metastasen ein Primärtumor gefunden wird. Postoperativ werden heute praktisch alle Hirntumoren ab einem WHO-Grad II nachbestrahlt. Dies gilt auch bei vermeintlich kompletter Resektion. Shunt-Operationen (Außenableitung, definitiver Shunt) können lebensrettend sein, wenn ein Tumor durch lokale Druckerhöhung zu einem Hydrocephalus occlusus geführt hat (169).



Der Stellenwert der Tumorresektion wird in der Literatur kontrovers diskutiert:

Nazzarro et al. analysierten mehrere Studien über das Langzeitüberleben in Abhängigkeit der Resektionsart bei Patienten mit malignem Gliom. Es zeigte sich, dass eine radikale Operation meist keinen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit bot, wenn eine Strahlentherapie erfolgte (141).

Kreth et al. untersuchten an Hand einer homogenen Patientengruppe mit Glioblastom den therapeutischen Nutzen einer kompletten Tumorresektion mit anschließender Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung nach einer Biopsie. Bei Patienten ohne Mittellinienverlagerung brachte die Operation keinen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Strahlentherapie (37 versus 36 Wochen). Bei Patienten mit Mittellinienverlagerung ergab sich jedoch eine signifikant schlechtere Überlebenszeit mit 23 Wochen. Auf Grund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren dieser Studie eine radikale Tumorresektion nur bei Patienten mit Mittellinienverlagerung und stark raumfordernden Tumoren (107). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich in einer früheren Studie mit 115 Glioblastom-Patienten. Die mediane Überlebenszeit der operierten und bestrahlten Patienten war mit 39,5 Wochen nicht signifikant länger als die der 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 Karnofsky-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 (108). Gegenteilige Ergebnisse ergaben sich in drei klinischen Studien der RTOG 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 Patienten mit Teilresektion zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit (10,4 Monate) (188).

Nach Devaux et al, die den Einfluss der Resektionsart auf die Überlebenszeit bei Patienten mit Grad IV-Gliomen untersuchten, ist bei Patienten, bei denen das Kontrastmittel aufnehmende Areal reseziert wurde, die Überlebenszeit signifikant höher als bei ausschließlich biopsierten Patienten (50,6 versus 33 Wochen). Bei Patienten mit Grad III-Gliomen war dagegen ein solcher Unterschied nicht nachweisbar (51).

### 1.3.2 Strahlentherapie

Eine postoperativ durchgeführte Strahlentherapie beeinflusst das Ergebnis von Patienten mit malignen Gliomen günstig (125, 204, 205). Deshalb beinhalten praktisch alle adjuvanten Therapieversuche für maligne Gliome eine Form der Strahlentherapie (60).

#### *Dreidimensionale, perkutane Strahlentherapie*

Die postoperative, dreidimensionale, perkutane Strahlentherapie besteht aus einer täglichen Behandlung mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy mit einem Linearbeschleuniger bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy über 6–6,5 Wochen (173, 174, 182, 204, 206). Ein stereotaktischer Boost, der in Verbindung mit der externen Strahlentherapie appliziert wird, kann das Therapieergebnis bei einer Untergruppe von Patienten verbessern.

Das Therapieansprechen maligner Gliome auf standardisierte strahlentherapeutische Techniken wird allerdings durch die ausgeprägte Strahlenresistenz eingeschränkt (195). Die Sensitivität des umgebenden funktionellen Hirngewebes, das mit konventionellen Techniken dieselbe Strahlenmenge erfährt wie der Tumor, limitiert die Dosis, die risikofrei bzw. risikoarm verabreicht werden kann, auf 60 Gy, was weit unter dem Level verbleibt, welches die Eradikation des Primärtumors in der Mehrzahl der Patienten erreichen würde (128). Deshalb streben die Bemühungen dahin, die Dosis auf den Tumor zu eskalieren und gleichzeitig die Dosis auf das normale Hirngewebe biologisch und physiologisch zu schonen.

#### *Akzelerierte und hyperfraktionierte Strahlentherapie*

Nachteile der konventionellen Strahlentherapie sind die lange Behandlungsdauer von 6–6,5 Wochen und die Tumorprogression während der Behandlung in 7–21 % der behandelten malignen Gliome und sogar in 33 % der behandelten Glioblastome (83, 133). Diese Nachteile versucht man in der akzelerierten Strahlentherapie unter Verkürzung der Therapiezeit zu umgehen, wobei man sich der radiobiologischen Theorie bedient, dass zwischen Hirntumor und normalem Hirngewebe Unterschiede in der zellulären Kinetik bestehen. Durch die Applikation von mehr als einer Fraktion pro Tag soll die Repopulation und Regeneration der Tumorzellen reduziert werden. Dadurch erhofft man sich eine verbesserte Tumorkontrolle, wohingegen keine Spätschäden im normalen Hirngewebe entstehen sollen (196). Die DNA-Reparatur der Zellen nach der Strahleneinwirkung ist erst nach frühestens sechs Stunden abgeschlossen, so dass die akzelerierte Strahlentherapie mit kurzen Behandlungspausen das Risiko von Spätschäden in sich birgt. Frühe Studien ergaben zwar keinen Überlebensvorteil

(55, 99, 164), aber die Behandlung kann auf 2–4 Wochen anstatt 6 Wochen (was für Patienten mit einer limitierten Prognose oft nicht tragbar ist) verkürzt werden.

Hyperfraktionierte Bestrahlungspläne, d. h. die Applikation kleinerer Einzeldosen pro Fraktion (häufigere Einzelfractionen im selben Behandlungszeitraum), ermöglichen eine Dosisescalation, wobei man sich die relativen Unterschiede in der Kapazität und Kinetik der Reparatur von Strahlenschäden zwischen Tumorzellen und normalen Gewebszellen zu Nutze macht. Buatti et al. evaluierten die akzelerierte hyperfraktionierte Strahlentherapie bei 70 Patienten mit malignen Gliomen, wobei 1,5 Gy 2x täglich bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy appliziert wurden. Verglichen mit der konventionellen Strahlentherapie ergaben sich ähnliche Überlebens- und Komplikationsraten. Von Vorteil war die um 2–3 Wochen reduzierte Behandlungsdauer. Der einzige Nachteil bestand in den um 10–15 % höheren anfallenden Kosten (23).

#### *Interstitielle Brachytherapie, stereotaktische Radiochirurgie, Protonen-Strahl-Behandlung*

Interstitielle Brachytherapie, Stereotaktische Radiochirurgie und Protonen-Strahl-Behandlung wurden erforscht als Attribut zur konventionellen Strahlentherapie, um die Dosis selektiv auf das radiologisch definierte Tumolvolumen zu erhöhen und das normale Gewebe akribisch vom Hochdosisbereich zu entfernen (126). Diese Methoden setzen voraus, dass sich innerhalb der Grenzen des Tumors kein wichtiges funktionelles Nervengewebe befindet. Durch die hohen Dosen ist vor allem in der Peripherie des Tumors eine gewisse Schädigung des normalen Hirngewebes zu erwarten, deshalb bleiben diese Techniken kleinen Tumorumfängen und Tumoren in funktionell wenig wichtigen Regionen vorbehalten (19).

#### *Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie und Dosisescalation*

Da Rezidive maligner Gliome in aller Regel lokal auftreten, tendieren die Bemühungen zur Verbesserung der Therapieergebnisse hin zu einer intensivierten lokalen Strahlentherapie. Dazu gehören Interstitielle Brachytherapie, Radiochirurgie (RC) und Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und Stereotaktische Strahlentherapie (SFS). Eine Einzeit-Bestrahlung durch Radiochirurgie beinhaltet das Risiko einer Strahlennekrose (187). Studien zufolge ist bei der SFS das Risiko einer Strahlennekrose geringer als bei der Radiochirurgie (116, 175, 185). Die SFS kombiniert strahlenbiologische Vorteile im Sinne der Aussparung gesunden Hirngewebes mit präziser fokaler Dosisapplikation (70, 72, 174). Da eine RTOG/ECOG-Studie ergeben hat, dass ein zusätzlicher Boost von 10 Gy zur Standarddosis

von 60 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy nicht in einer weiteren Verbesserung des Überlebens resultierte (36), wird die SFS in weiteren Studien für eine Dosisescalation mit mehr als 70 Gy vorgesehen. Baumert et al. beschrieben in einer Studie, in der Patienten mit höhergradigen Gliomen nach einer perkutanen fraktionierten Strahlentherapie mit insgesamt 60 Gy einen stereotaktischen Boost von 20 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 80 Gy erhielten, dass ein stereotaktischer Boost mit geringer Toxizität toleriert wird und die Überlebenszeit sich signifikant verbessert (9). Erst ab einer stereotaktischen Dosis über 40 Gy ist signifikant mit einer Strahlentoxizität zu rechnen (116).

#### *Modifizierung der Strahlensensibilität*

Weitere Untersuchungen bemühen sich dahingehend, die Sensitivität der klonalen Tumorzellen für die Effekte der Bestrahlung durch Verwendung von chemisch modifizierenden Substanzen wie „Hypoxic-cell radiosensitizer“ und halogenierten Pyrimidin-Analoga selektiv zu erhöhen. Ebenso diskutiert man über die Verwendung von Wachstumsfaktor-Antagonisten als Radiosensitizer (126).

### **1.3.3 Chemotherapie**

Nach Operation und Strahlentherapie, beinhaltet die Therapie maligner Gliome häufig eine adjuvante Chemotherapie (126, 182, 204–206). Obwohl Responderaten von 10–40 % und ein mäßiger Überlebensvorteil bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, berichtet wurden, bleibt der wahre Benefit auf Grund der Kriterien zur Selektion von Patienten und Behandlung, wie auch auf Grund der chemotherapieassoziierten Toxizität, unklar (126, 172, 182) und der Stellenwert der Chemotherapie im Gegensatz zu Strahlentherapie und Operation bedeutend geringer. Eine höhere Chemotherapiesensitivität weisen Oligodendrogliome mit einer Ansprechraten von 60–70 % bei Verwendung von Substanzen wie Procarbazin, Lomustin und Vincristin auf (10, 31, 159, 190). Die Wirksamkeit einer Chemotherapie wurde nur für maligne Gliome mit WHO-Grad III oder IV ausreichend untersucht (112).

Die systemische Chemotherapie von Hirntumoren wird in Analogie zur systemischen Chemotherapie anderer Malignome eingesetzt. Benutzt werden die gleichen Substanzen, besonders Nitrosharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU), Procarbazin, Mitosehemmstoffe wie VMZG und Vincaalkaloide. Hierbei sind die systemischen Nebenwirkungen der Zytostatika zu berücksichtigen. Daneben haben viele Zytostatika eine eigene neurotoxische Aktivität, die ebenfalls bei der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Chemotherapie bedacht

werden muss (169). Von Nitroseharnstoffen wurden Responderaten von 35–55 % berichtet, wobei das Therapieansprechen in der Regel von kurzer Dauer ist (68, 171, 191).

Die Entwicklung einer systemischen Chemotherapie für Gliome gestaltete sich schwierig, da die Bluthirnschranke für viele potente aktive Chemotherapeutika undurchlässig ist (104). Neben der Sensitivität der Tumorzellen für die verwendete Substanz hängt die Wirksamkeit der Chemotherapie auch ab von der Liquorgängigkeit der Zytostatika, dem Ausmaß der Bluthirnschrankenstörung, die bei malignen Gliomen praktisch immer vorhanden ist und der Möglichkeit der Substanz in das Tumorgewebe in ausreichender Konzentration penetrieren zu können. Hier sind Methoden in der Entwicklung, die die zytostatische Aktivität durch eine an Antikörper gebundene Vermittlung (monoklonale Antikörper, Liposomen) erhöhen sollen (169).

Relativ neu in der Therapie maligner Gliome ist die alkylierende und methylierende Substanz Temozolomid (Temodal), welcher in einer Phase-I-Studie eine ausgezeichnete orale Bioverfügbarkeit zugeschrieben wurde. Es wurde eine klinische Aktivität bei malignen Melanomen (auch im Zustand der Metastasierung), bei Mycosis fungoides und bei malignen Gliomen festgestellt, sofern die Substanz in einem 5-Tage-Zyklus verabreicht wird (16, 145, 156).

Osoba et al. berichteten, dass die Behandlung mit Temodal bei Patienten mit rezidivierenden Glioblastomen, im Vergleich mit Procarbazin, mit einer Verbesserung der Lebensqualität – gemessen an standardisierten HRQOL-Scores (health-related quality of life) – assoziiert war. Die Verschlechterung der Lebensqualität unter Procarbazin war wahrscheinlich toxizitätsbedingt (157).

Newlands et al. berichteten in einer Studie, in der sowohl Patienten mit primären (zwei Zyklen Temodal vor Strahlentherapie) als auch mit rezidivierenden malignen Gliomen (Temodal nach Resektion und Strahlentherapie) mit Temodal behandelt wurden, von einer Responderate von 27 % bei allen Patienten. Die Substanz wurde dabei gut toleriert, mit geringer subjektiver Toxizität und vorhersehbarer Knochenmarksuppression. Auch in dieser Studie war das Therapieansprechen von geringer Dauer, es konnte aber eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden, so dass Studien, die eine Evaluation von Chemotherapeutika bei primären Hirntumoren enthalten, eine Evaluation der Lebensqualität

in Verbindung mit der Beurteilung von CT- oder MRT-Untersuchungen, einschließen sollten (146).

In der Behandlung rezidivierender Oligodendrogliome wurde in einer Phase II-Studie von van den Bent et al. eine Responderate von 54 % beobachtet (11).

Problematisch in der Evaluation von Chemotherapeutika in der Therapie maligner Gliome ist auch die Definition eines Therapieansprechens. Newlands et al. betonten in einer Studie über die Verwendung von Temodal bei Patienten mit malignen Gliomen mehrheitlich eine enge Korrelation zwischen CT- oder MRT-Aufnahmen im Follow-up und dem neurologisch-klinischen Zustand, so dass sich beide Parameter als Messwerte zur Beurteilung des Therapieansprechens eignen. Um die klinische Response zu beschreiben eignen sich standardisierte Messskalen wie die „Medical Research Council’s scale of neurological status“ oder standardisierte Fragebögen zur Lebensqualität des Patienten (146).

Die PET bietet auch in der Verlaufskontrolle der Chemotherapie eine zuverlässigere Möglichkeit als die morphologisch orientierten Verfahren CT und MRT. So ergab sich in einer Studie von O’Reilly et al., dass frühe Veränderungen des Glukosemetabolismus in der FDG-PET das Ansprechen von Gliomen auf Chemotherapie vorhersagen und quantifizieren können (155).

#### **1.3.4 Seltene Therapieformen und symptomatische Therapie**

Von geringer Bedeutung, aber dennoch erwähnenswert sind weitere Therapiemöglichkeiten.

Die Gentherapie befindet sich nach wie vor im experimentellen Stadium und wird nur im Rahmen von Studien durchgeführt. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung des Herpes-Simplex-Thymidinkinase-Gens, das in die Tumorzellen eingeschleust wird. In den Tumorzellen wird die virusspezifische Thymidinkinase exprimiert, was anschließend durch das Medikament Ganciclovir zur Zerstörung der Tumorzelle führt (178).

Eine weitere Möglichkeit ist die Osmotherapie, z. B. mit den Substanzen Glycerin 10 %, Mannit 20 % oder Sorbit 40 %. Eine Indikation hierfür besteht nur bei intakter Bluthirnschranke. Bei gestörter Bluthirnschranke kommt es zum Austritt hyperosmolarer Substanzen mit Flüssigkeitsansammlung im gesunden Gewebe (112).

Unverzichtbar ist in der Regel eine symptomatische Therapie. Dazu gehört vor allem die Hirndrucktherapie mit Glucocorticoiden, aber z. B. auch eine antikonvulsive Therapie (169).

#### **1.4 Prognose**

Maligne Gliome sind eine prognostisch heterogene Tumorgruppe (45). Verschiedene Patienten- und Tumor-Eigenschaften beeinflussen die Prognose der Patienten (29). Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind Alter bei Erstdiagnose, Tumorhistologie und Karnofsky Index (29, 36, 136, 144).

Andere Variablen, die sich auf Behandlung oder Vor-Behandlung beziehen, wurden in unabhängigen Studien unter Verwendung multivariater Analysen als prognostisch relevant identifiziert: Präoperative Tumorgröße, Ausmaß der chirurgischen Resektion, Postoperatives und post-strahlentherapeutisches Tumolvolumen, Strahlendosis, Tumorlokalisierung, Dauer der Symptome vor der Diagnose, Vorhandensein von neurologischen Defiziten (Sprachstörungen, visuellen Störungen, Krampfanfällen), psychopathologische Veränderungen (Mentaler Status und Persönlichkeitsveränderungen), ABO-Blutgruppe, Hämatologischer Status vor der Behandlung, Intervall zwischen zwei Fraktionen bei hyperfraktionierter Strahlentherapie (29, 36, 45, 46, 136, 142, 144, 188, 216).

Trotz beachtlicher Fortschritte in Diagnose und Behandlung der Hirntumoren bleiben sowohl Prognose als auch Therapieergebnisse unbefriedigend. Bei alleiniger chirurgischer Resektion beträgt die mittlere Überlebensdauer nur 4–6 Monate (63). Nach Cooperative Group-Studien schwankt die mittlere Überlebenszeit bei konventioneller Radiotherapie – allein oder mit Chemotherapie – beständig zwischen 9 und 12 Monaten (36, 60, 181), wobei sich Glioblastome und anaplastische Astrozytome stark voneinander unterscheiden (10 Monate versus 36 Monate) (36, 143, 188, 204, 205).

Chirurgische Resektion und postoperative Strahlentherapie stellen heute als Methode der Wahl den klinischen Standard für primäre Hirngliome dar. In diesem Fall steigt das mediane Überleben von 14 Wochen mit Operation alleine auf 35–48 Wochen, wenn beide Behandlungsmethoden angewandt werden. Der Einfluss der Chemotherapie auf das Therapieergebnis ist signifikant geringer (90).

Das Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. die Progression eines nicht in kompletter Remission befindlichen Glioms sind mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Behandlungsstrategien im Grunde unvermeidlich und bei Glioblastomen innerhalb von 8–12 Monaten (bei anaplastischen Astrozytomen innerhalb von 18–36 Monaten) zu erwarten (60, 135, 174). In etwa 80 % der Fälle treten neue kontrastmittelaufnehmende Tumoreareale innerhalb von 2–3 cm Entfernung des ursprünglichen Primärtumors auf. Selten dagegen manifestieren sich ZNS-Rezidive, die nicht direkt mit dem Primärtumor in Verbindung stehen (60, 174). Insofern tendieren die Bestrebungen – wie auch in der vorliegenden Doktorarbeit dargestellt – hin zu einer intensivierten lokalen Therapie, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

### **1.5 Zielsetzung der Arbeit**

Es gibt in der Literatur keine Daten, welche die Tumorausbreitung in der MET-PET und in der MRT quantifizieren und diese zwei Möglichkeiten basierend auf der Bildfusion miteinander vergleichen. Seit integrierte PET/CT-Scanner zunehmend und verbreitet zugänglich sind, kommt einer derartigen Analyse eine immense Bedeutung zu.

Aus diesem Grunde möchte ich in der vorliegenden Arbeit evaluieren, ob durch die Aminosäuren-PET mit <sup>11</sup>C-Methionin und durch die Fusion aus morphologisch orientierter Bildgebung einerseits (MRT/CT) und biologisch-funktionell orientierter Bildgebung (PET/SPECT) andererseits eine bessere Zielvolumendefinition – im Sinne einer multidimensionalen Strahlentherapieplanung – in der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie möglich ist und ob sich daraus bessere Therapieergebnisse für Patienten mit primären und rezidivierenden Hirngliomen ergeben. In diesem Sinne wurde die Ausdehnung des Gadolinium-Enhancements in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit der Ausdehnung von MET-Uptake in PET-Aufnahmen unter Verwendung von MET-PET/MRT-Fusion verglichen. Die gewonnenen Daten wurden – zusammen mit verschiedenen Prognosefaktoren – in Relation zu Überlebenskurven gesetzt. Diese Messungen wurden sowohl bei Patienten mit primären als auch bei Patienten mit rezidivierenden Grad III/IV-Gliomen durchgeführt.



## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Positronenemissionstomographie mit L-[Methyl-<sup>11</sup>C]-Methionin

#### 2.1.1 Allgemeine Eigenschaften, physikalische Grundlagen und Radionuklide der PET

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein hochentwickeltes Schnittbildverfahren, welches die Aktivitätsverteilung positronenemittierender Radionuklide, die gezielt in den Organismus eingeschleust werden, quantitativ darstellt. Radioaktiv markierte organische Verbindungen bewahren in ihrer Verwendung als Radionuklide ihre ursprüngliche physiologische Funktion und erlauben dadurch eine nichtinvasive Messung von Stoffwechselprozessen, Rezeptorverhalten oder Blutfluss (86). Besonders in onkologischen Fragestellungen gewinnt die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik mittels der PET zunehmend an Bedeutung.

Die PET macht sich den Positronen-Zerfall ( $\beta^+$ -Zerfall) zunutze. Besitzt ein instabiler Kern zuviel Protonen, dann kann durch Emission eines Positrons und eines Neutrinos ein Proton in ein Neutron umgewandelt werden. Beim Positronen-Zerfall wird die Kernladungszahl um 1 vermindert, die Massenzahl bleibt konstant. Für einen  $\beta^+$ -Zerfall muss die Energiedifferenz zwischen Ausgangs- und Folgenuklid größer als die doppelte Ruheenergie des Elektrons bzw. Positrons sein. Die emittierten Positronen weisen ein kontinuierliches Spektrum auf. Trifft ein Positron auf ein Elektron, dann zerstrahlen beide Teilchen, wobei zwei Photonen mit einer der Ruhemasse des Positrons bzw. des Elektrons entsprechenden Energie von 511 keV unter einem Winkel von  $180^\circ$  emittiert werden. Die Vernichtungsstrahlung wird in der Nuklearmedizin zum Nachweis der Positronen in der PET benutzt. Die physikalischen Eigenschaften der PET verlangen spezielle Messvorrichtungen mit zwei gegenüberliegenden Detektoren. Durch Koinzidenzauswertung oder durch Flugzeitmessung von zwei Gammaquanten kann der Zerfall eines Positronen-Elektronen-Paares registriert und lokalisiert werden. Bei modernen PET-Scannern sind die Detektoren auf einem oder mehreren Ringen angeordnet. Ein Zerfall wird als Signal akzeptiert und weiterverarbeitet, wenn in einem definierten Zeitintervall zwei Gammaquanten in der entsprechenden Winkelposition von den beiden Detektoren registriert werden. Aus diesen Informationen werden, ähnlich wie bei den übrigen Schnittbildverfahren, unter Verwendung der gefilterten Rückprojektion oder durch iterative Verfahren transversale Schichten rekonstruiert und als Schnittbilder auf dem Monitor dargestellt. Die Physik der Vernichtungsstrahlung lässt es zu, auf mechanische Kollimatoren zu verzichten, was der Messempfindlichkeit zugute kommt. Die PET hat gegenüber allen

anderen Schnittbildverfahren die Vorteile der großen räumlichen und zeitlichen Auflösung, der absoluten Quantifizierung mit Angabe von Fluss- und Stoffwechselraten durch Berücksichtigung der Absorption und unter Verwendung spezieller Auswertalgorithmen der nichtinvasiven Darstellung biochemischer Prozesse im lebenden Organismus ohne dessen physikalische oder chemische Beschaffenheit zu verändern. Bei den gängigen PET-Geräten beträgt die räumliche Auflösung zwischen 5 und 8 mm. Bei Strukturen, die kleiner als die doppelte Auflösung sind, kann die Aktivitätskonzentration durch Verzerrungen der Dichteverhältnisse unterschätzt werden (Partialvolumeneffekte). Die Nachteile der Methode sind der hohe apparative Aufwand und die hohen Kosten (138).

PET-Radionuklide werden im Allgemeinen durch Markierung organischer Verbindungen mit den Radioisotopen [ $^{11}\text{C}$ ]Kohlenstoff, [ $^{13}\text{N}$ ]Stickstoff, [ $^{15}\text{O}$ ]Sauerstoff oder [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor hergestellt. Die Radioisotope entstehen durch Beschuss mit hochenergetischen Teilchen in einem Zyklotron. Dadurch kommt es zu Neutronenverlust und Erhöhung der Kernladungszahl des Radionuklids, was sich durch radioaktiven Zerfall unter Positronenemission wieder zu stabilisieren versucht. Das Endprodukt erhält man erst nach mehrstufiger chemischer Synthese und Reinigung durch chromatographische Verfahren (20).

### 2.1.2 Synthese von L-[Methyl- $^{11}\text{C}$ ]-Methionin

[ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub>, die Ausgangssubstanz für die Synthese von L-[Methyl- $^{11}\text{C}$ ]-Methionin, erhält man durch die  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ -Kernreaktion des RDS 112 Zyklotrons der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, bei der hochreiner Stickstoff ( $^{14}\text{N}$ ) mit 11 MeV Protonen bestrahlt wird. Da die Reaktivität des Kohlendioxids zu gering ist, wird es durch Reduktion und Halogenierung mit Lithiumaluminium-Hydrid (LiAlH<sub>4</sub>) zu Methyljodid ([ $^{11}\text{C}$ ]CH<sub>3</sub>I) umgesetzt, welches als reaktivere Vorstufe und Methylierungagens vielseitig für O-, N- und S-methylierte Verbindungen eingesetzt wird (20). Die folgende Prozedur, in der L-[Methyl- $^{11}\text{C}$ ]Methionin mittels S-Methylierung von L-Homocystein durch Methyljodid gewonnen wird, richtet sich nach der Beschreibung von Del Fiore et al.: 0,1 mg L-Homocystein wird mit 200  $\mu\text{l}$  Ethanol und 10 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KF (Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid) in ein Reaktionsgefäß gegeben, das mit einem Sterilfilter (0,5  $\mu\text{m}$  Millex-LCR) und einem Drei-Wege-Hahn verbunden ist. Dadurch kann [ $^{11}\text{C}$ ]Methyljodid abtropfen und durch den Drei-Wege-Hahn von der Lösung abgetrennt werden. Die Reaktionslösung wird nach Passage durch den Sterilfilter mit 15 ml einer NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Pufferlösung (0,05M) vermischt und danach durch eine  $^{18}\text{C}$ - und Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Kartusche gereinigt. Durch eine

abschließende Sterilfiltration (0,22 µm Millex-GS-Filter) erhält man L-[Methyl-<sup>11</sup>C]Methionin nach einer Produktionsdauer von insgesamt etwa 30 Minuten (207).

### **2.1.3 Anreicherungsverhalten von L-[Methyl-<sup>11</sup>C]-Methionin**

Methyl-<sup>11</sup>C-L-Methionin (MET) ist eine natürliche neutrale Aminosäure. MET wird über einen aktivierten A-Transporter in der Bluthirnschranke in Tumorzellen aufgenommen und in Proteine eingebaut. Der Mechanismus ist unabhängig von einer Schädigung der Bluthirnschranke (13, 48, 140). Für die vermehrte Anreicherung im Tumorgewebe ist eher eine höhere Transportrate über die Bluthirnschranke als ein erhöhter intrazellulärer Proteinumsatz verantwortlich (93). Die Transportrate ist direkt abhängig von der Proliferationsaktivität der Tumorzellen. Der Transport für L-[Methyl-<sup>11</sup>C]-Methionin zeigt keine Stereoselektivität (29).

## **2.2. Studienprotokoll**

Für die vorliegende Studie wurde ein Protokoll erstellt, das durch die örtliche Ethikkommission geprüft wurde. Jeder Patient wurde ausführlich aufgeklärt und gab eine schriftliche Einverständniserklärung.

## **2.3 Patienten**

In die Studie wurden 20 Patienten mit primären Hirngliomen und 44 Patienten mit Rezidivgliomen einbezogen, die sich im Zeitraum von September 1996 bis April 2003 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zur Behandlung mit einer Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie befanden. Die zwei Gruppen werden im Folgenden durchgehend getrennt voneinander betrachtet.

### **2.3.1 Patienten mit Primärtumoren**

Diese untersuchte Gruppe bestand aus 20 Patienten – davon 16 Männer und 4 Frauen – mit primären Hirngliomen. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren sowie die Diagnose oder der Verdacht von residuellem Tumorgewebe in einer 24 Stunden nach der Operation durchgeführten MRT-Untersuchung und/oder die intraoperative Diagnose von möglichem Residualtumor.

Das mediane bzw. mittlere Alter der Patienten betrug 59 bzw. 58 Jahre (33 bis 86 Jahre).

Die histologische Untersuchung ergab bei 3 Patienten ein Astrozytom WHO-Grad III, bei 17 Patienten ein Glioblastom WHO-Grad IV. Die Histologie bei Erstdiagnose wurde bei 14 Patienten durch eine Operation erzielt, bei 2 Patienten erfolgte bei inoperablem Zustand lediglich eine Biopsie, vier Patienten wurden zunächst biopsiert und anschließend operiert.

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter	Histologie	Vorbehandlung	Karnofsky-Index
1	m	58	Glioblastom WHO IV	OP	90
2	m	64	Glioblastom WHO IV	OP	100
3	m	49	Astrozytom WHO III	OP	90
4	w	59	Glioblastom WHO IV	OP	100
5	w	51	Glioblastom WHO IV	OP	90
6	m	33	Glioblastom WHO IV	PE/OP	100
7	m	67	Glioblastom WHO IV	PE/OP	80
8	m	63	Glioblastom WHO IV	OP	90
9	m	68	Glioblastom WHO IV	OP	80
10	m	54	Glioblastom WHO IV	PE	100
11	m	52	Glioblastom WHO IV	PE/OP	100
12	w	62	Glioblastom WHO IV	OP	90
13	m	34	Astrozytom WHO III	PE/OP	100
14	m	66	Glioblastom WHO IV	OP	60
15	m	43	Glioblastom WHO IV	OP	100
16	w	59	Glioblastom WHO IV	OP	60
17	m	55	Astrozytom WHO III	OP	100
18	m	71	Glioblastom WHO IV	OP	95
19	m	86	Glioblastom WHO IV	PE	100
20	m	65	Glioblastom WHO IV	OP	90

Tabelle 1: Histologie und neurochirurgische Vorbehandlung bei Primärtumor-Patienten

Der mediane Karnofsky-Index lag bei 95 % (Mittelwert 91 %, Minimum 60 %, Maximum 100 %).

Die Erhebung des neurologischen Status vor Beginn der Strahlentherapie ergab bei 2 Patienten das Vorliegen von Paresen, 3 Patienten litten unter Krampfanfällen, 2 Patienten hatten Sprachstörungen, 2 Patienten eine Hemianopsie. 7 Patienten litten unter anderweitigen neurologischen Störungen wie Gangataxien, Orientierungs- und Konzentrationsstörungen, Hyp- bzw. Parästhesien, Schwindelattacken oder Hirnorganischem Psychosyndrom.

Bei 19 Patienten wurde eine PET mit <sup>11</sup>C-Methionin für die Strahlentherapieplanung angefertigt. Bei 19 Patienten wurde vor Durchführung der Stereotaktisch Fraktionierten

Strahlentherapie eine konventionell geplante Strahlentherapie durchgeführt. Die Gesamtdosis (GD) der konventionellen Strahlentherapie betrug bei 2 Patienten 42 Gray (Gy), bei 1 Patienten 54 Gy, bei 1 Patienten 56 Gy, bei 1 Patienten 59 Gy, 14 Patienten erhielten die Standarddosis von 60 Gy, wobei jeweils Einzeldosen von 2 (17 Patienten) bis 3 Gy (2 Patienten) in 5 wöchentlichen Fraktionen verabreicht wurden. Bei einem Patienten wurde auf die vorangehende konventionelle Strahlentherapie verzichtet. Auf Grund des hohen Alters des Patienten und des geringen Tumervolumens bestand die Indikation zu einer SFS mit einer ED von 7 Gy und einer GD von 42 Gy (Patient 19).

Bei allen 20 Patienten wurde eine Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie (SFS) im Sinne eines stereotaktischen Boostes durchgeführt. Die Gesamtdosis nach konventioneller RT und SFS betrug bei jeweils 1 Patienten 42 Gy, 52 Gy, und 62 Gy, 2 Patienten erhielten eine GD von 69 Gy, 2 Patienten 70 Gy, 1 Patient 76 Gy und 12 Patienten die ideale Gesamtdosis von 80 Gy. Im Rahmen der SFS wurde jeweils 5x wöchentlich bestrahlt, die Einzeldosis betrug bis auf einen Patienten (7 Gy, Patient 19) jeweils 5 Gy. Indikationen für die Reduktion der Gesamtdosis (ideal: 80 Gy) waren zu hohe Hirnstammbelastung, die nach EORTC-Protokoll maximal 65 Gy betragen soll (Patienten 1, 5 und 7), ein negativer Befund in der PET-Untersuchung (Patient 6) und der Wunsch eines Patienten nach kürzerer Behandlungszeit (Patient 10). Bei einem Patienten (Patient 9) wurde zusätzlich zur SFS kontralateral eine Radiochirurgie mit 20 Gy durchgeführt, da während der Planung des stereotaktischen Boostes ein Tumor auf der kontralateralen Seite festgestellt wurde. Die Indikation für die Radiochirurgie ergab sich durch das geringe Tumervolumen.

Für die Verteilung der Strahlendosen und Applikation einer Chemotherapie siehe Tabelle 2:

Pat.Nr.	Planung mit PET	Konventionelle Radiotherapie		SFS		Chemotherapie
		ED	GD	ED	GD	
1	MET-PET	2 Gy	54 Gy	5 Gy	69 Gy	Temodal
2	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
3	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	Temodal
4	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
5		2 Gy	56 Gy	5 Gy	76 Gy	
6	MET-PET	1,8 Gy	59,4 Gy	5 Gy	69,4 Gy	
7	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	70 Gy	
8	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	70 Gy	Temodal
9	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	Temodal
10	MET-PET	2 Gy	42 Gy	5 Gy	62 Gy	Temodal
11	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	Temodal
12	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	Temodal
13	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	ACNU/VM26

14	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
15	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
16	MET-PET	3 Gy	42 Gy	5 Gy	52 Gy	Temodal
17	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
18	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	
19	MET-PET	-----	-----	7 Gy	42 Gy	
20	MET-PET	2 Gy	60 Gy	5 Gy	80 Gy	

Tabelle 2: Verteilung der Strahlendosen und Applikation einer Chemotherapie bei Primärtumor-Patienten

9 Patienten erhielten begleitend zur Strahlentherapie eine Chemotherapie, davon wurde ein Patient mit ACNU/VM26 behandelt und 8 Patienten mit Temodal.

Eine Cortisontherapie (Dexamethason) zur Verhinderung eines strahlentherapeutisch bedingten Hirnödems wurde im Laufe der Strahlentherapie bei 18 Patienten (90 %) notwendig, ein adäquater Magenschutz (Ranitidin) wurde dabei stets berücksichtigt.

### 2.3.2 Patienten mit Rezidivtumoren

Diese untersuchte Gruppe bestand aus 44 Patienten – davon 25 Männer und 19 Frauen – mit rezidivierenden hochgradigen Gliomen nach vorhergehender Operation und postoperativer konventioneller Strahlentherapie +/- Chemotherapie. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren, erstes Rezidiv, Rezidiv auf der ursprünglichen Primärtumorseite, ein Intervall zur vorangehenden Strahlentherapie von mindestens 3 Monaten, ein Intervall zur vorangehenden Chemotherapie von mindestens 6 Wochen, sowie eine ausreichende Knochenmark-, Leber und Nierenfunktion. Die maximale Tumorgröße wurde auf einen Durchmesser von 4,5 cm beschränkt.

Das mediane bzw. mittlere Alter betrug 50 bzw. 52 Jahre (36 bis 73 Jahre). Der mediane Karnofsky-Index war 90 % (Minimum 40 %, Maximum 100 %).

Die Primärtumorbehandlung beinhaltete bei 3 Patienten eine Biopsie mit anschließender Strahlentherapie und bei 41 Patienten eine chirurgische Resektion mit postoperativer Strahlentherapie, 3 Patienten wurden vor der Operation biopsiert.

Die mediane Dosis der postoperativen Strahlentherapie des Primärtumors war 60 Gy (42–70 Gy, Einzeldosis 1,8–3 Gy). 20 Patienten (46 %) erhielten desweiteren eine auf Nitroseharstoffen basierende Chemotherapie.

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie (SFS) betrug 20 Monate (Mittelwert 26 Monate, Minimum 5 Monate, Maximum 169 Monate). Die mediane Zeit zwischen erster Strahlentherapie und SFS betrug 16 Monate (Mittelwert 21 Monate, Minimum 4 Monate, Maximum 85 Monate).

Die Histologie des Rezidivtumors ergab bei 8 Patienten ein Astrozytom WHO-Grad III, bei 1 Patienten ein Oligodendrogliom WHO-Grad III, bei 2 Patienten ein Gliosarkom Grad IV und bei 33 Patienten ein Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV. Bei Patienten mit der primären Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms WHO-Grad III wurde zum Zeitpunkt des Rezidivs eine erneute histologische Diagnose gefordert. Die anderen Patienten konnten ohne eine erneute Gewebe-Diagnostik behandelt werden, da davon auszugehen war, dass die funktionelle Bildgebung Fälle einer Strahlennekrose als der einzigen Differentialdiagnose zuverlässig identifizieren würde. Zur Übersicht der Histologie des Rezidivs im Vergleich zum Primärtumor siehe Tabelle 3:

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter	Histologie Primärtumor	Histologie Rezidiv
21	w	52	Gliosarkom WHO IV	Gliosarkom WHOIV
22	m	54	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
22	m	47	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
23	m	39	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
24	m	47	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
25	m	58	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
26	w	50	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
27	w	68	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
28	m	48	Astrozytom WHO II	Astrozytom WHO III
29	m	72	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
30	m	51	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
31	w	57	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
32	w	46	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
33	m	38	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
34	w	65	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
35	m	40	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
36	m	61	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
37	w	49	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
38	m	52	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
39	m	55	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
40	w	50	Gangliogliom II	Glioblastom WHO IV
41	m	73	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
42	m	48	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
43	w	45	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
44	m	63	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
45	w	50	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
46	m	59	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV

47	w	58	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
48	w	57	Astrozytom WHO II	Gliosarkom WHO IV
49	w	41	Oligoastrozytom WHO III	Oligoastrozytom WHO III
50	m	36	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
51	w	45	Astrozytom WHO III	Astrozytom WHO III
52	m	40	Oligoastrozytom WHO II	Glioblastom WHO IV
53	w	37	Oligodendrogliom WHO II	Oligodendrogliom WHOIII
54	m	57	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
55	m	61	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
56	m	49	Astrozytom WHO II	Glioblastom WHO IV
57	m	72	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
58	w	40	Astrozytom WHO III	Glioblastom WHO IV
59	w	37	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
60	m	42	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
61	w	47	Astrozytom WHO III	Glioblastom WHO IV
62	w	49	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
63	w	47	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
64	m	53	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV
65	m	66	Glioblastom WHO IV	Glioblastom WHO IV

Tabelle 3: Histologie des Primär- und des Rezidivtumors bei Rezidiv-Patienten

Die Erhebung des neurologischen Status vor Durchführung der Stereotaktischen Strahlentherapie des Rezidivtumors ergab bei 7 Patienten das Vorliegen von Paresen, 5 Patienten litten unter Krampfanfällen, 6 Patienten hatten Sprachstörungen und 3 eine Hemianopsie. 15 Patienten litten unter anderweitigen neurologischen Störungen.

Bei 22 Patienten (50 %) wurde eine PET-Untersuchung mit <sup>11</sup>C-Methionin in die Strahlentherapieplanung miteinbezogen, bei 14 Patienten (32 %) eine SPECT-Untersuchung mit Iod-123-alpha-Methyl-L-Tyrosin. Bei allen 44 Patienten wurde zur Behandlung des Rezidivglioms eine Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt. Die Gesamtdosis betrug bei 3 Patienten 20 Gy (ED 5 Gy), bei 10 Patienten 25 Gy (ED 5 Gy), bei 29 Patienten 30 Gy (ED bei 2 Patienten 3 Gy, bei 27 Patienten 5 Gy), bei 1 Patienten 40 Gy (ED 2 Gy) und bei 1 Patienten 51 Gy (ED 3 Gy).

Begleitend zur Strahlentherapie erhielten 32 Patienten (73 %) eine Chemotherapie. 1 Patient erhielt eine Chemotherapie mit ACNU, 2 Patienten eine Chemotherapie nach dem PCV-Schema und 29 Patienten die Substanz Temozolomid (Temodal), zwei davon zusätzlich eine Chemotherapie nach dem PCV-Schema. Zur Übersicht der Strahlendosen und Applikation einer Chemotherapie bei Primär- und Rezidivtumor siehe Tabellen 4 und 5:



Pat.Nr.	Neurochirurgie	konv. RTx		SFS		Zeit zw. 1./2. RTx	Chemo- therapie
		ED	GD	ED	GD		
21	PE/OP	2 Gy	60 Gy			6 Monate	
22	PE/OP	2 Gy	60 Gy			25 Monate	ACNU/VM26
22	OP	1,8 Gy	66,6 Gy			13 Monate	ACNU/VM26
23	OP	2 Gy	56 Gy	5 Gy	15 Gy	5 Monate	ACNU
24	PE/OP	2 Gy	60 Gy			9 Monate	
25	OP	1,8 Gy	57,6 Gy			16 Monate	
26	OP	1,8 Gy	59,4 Gy			14 Monate	
27	OP	2 Gy	56 Gy			19 Monate	
28	OP	2 Gy	60 Gy			57 Monate	PCV
29	OP	2 Gy	60 Gy			7 Monate	
30	OP	2 Gy	60 Gy			20 Monate	
31	OP	2 Gy	60 Gy			34 Monate	
32	PE	2 Gy	60 Gy			18 Monate	ACNU
33	OP	2 Gy	60 Gy			36 Monate	ACNU/VM26
34	OP	2 Gy	60 Gy			7 Monate	
35	OP	1,8 Gy	63 Gy			26 Monate	
36	OP	2 Gy	60 Gy			16 Monate	
37	OP	2 Gy	60 Gy			12 Monate	ACNU/VM26
38	OP	1,8 Gy	57,6 Gy			8 Monate	
39	OP	2 Gy	60 Gy			56 Monate	
40	OP	2 Gy	60 Gy			41 Monate	ACNU/VM26
41	OP	2 Gy	60 Gy			4 Monate	
42	PE/OP	2 Gy	60 Gy			55 Monate	
43	OP	2 Gy	60 Gy			4 Monate	
44	OP	1,8 Gy	57,6 Gy			20 Monate	ACNU, Alexan
45	OP	2 Gy	60 Gy			21 Monate	ACNU/VM26
46	OP	2 Gy	60 Gy			10 Monate	
47	OP	2 Gy	60 Gy			28 Monate	ACNU/VM26
48	OP	1,8 Gy	50,4 Gy			6 Monate	
49	PE	2 Gy	70 Gy			50 Monate	ACNU/VM26
50	OP	2 Gy	60 Gy			36 Monate	ACNU/VM26
51	OP	2 Gy	54 Gy			14 Monate	
52	OP	2 Gy	60 Gy			29 Monate	ACNU, PCV
53	OP	2 Gy	60 Gy			85 Monate	PCV
54	OP	2 Gy	60 Gy			16 Monate	ACNU/VM 26
55	OP	2 Gy	60 Gy			17 Monate	
56	OP	2 Gy	60 Gy			20 Monate	
57	OP	3 Gy	42 Gy			6 Monate	
58	PE	2 Gy	60 Gy			22 Monate	ACNU/VM 26
59	OP	2 Gy	60 Gy			20 Monate	Temodal
60	OP	2 Gy	60 Gy			10 Monate	
61	OP	2 Gy	60 Gy			30 Monate	ACNU/VM 26
62	PE/OP	2 Gy	60 Gy			10 Monate	Temodal
63	OP	2 Gy	60 Gy			10 Monate	ACNU/VM 26
64	OP	2 Gy	60 Gy			15 Monate	ACNU
65	OP	2 Gy	60 Gy			6 Monate	

Tabelle 4: Behandlung des Primärtumors bei Rezidiv-Patienten

Pat.Nr.	Planung	SFS		Chemotherapie	Karnofsky
		ED	GD		
21	IMT-SPECT	5 Gy	20 Gy		100
22		5 Gy	20 Gy		70
22		5 Gy	20 Gy		100
23	IMT-SPECT	5 Gy	30 Gy		80
24	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		90
25		5 Gy	25 Gy	ACNU	80
26	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		100
27	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		100
28	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		80
29	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		90
30	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		80
31	IMT-SPECT	5 Gy	30 Gy	PCV	100
32	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy		100
33	IMT-SPECT	5 Gy	25 Gy	Temodal	100
34		5 Gy	25 Gy	Temodal	90
35	IMT-SPECT	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
36		5 Gy	25 Gy	Temodal	90
37		5 Gy	30 Gy	Temodal	100
38	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
39	IMT-SPECT	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
40	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	70
41	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	100
42	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
43	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
44	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
45	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
46	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
47	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
48		5 Gy	30 Gy	Temodal	80
49	IMT-SPECT	2 Gy	40 Gy	Temodal, PCV	100
50	IMT-SPECT	3 Gy	51 Gy	Temodal	80
51		5 Gy	30 Gy	Temodal	85
52	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
53	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal, PCV	100
54	MET-PET	4,25 Gy	29,75 Gy	Temodal	100
55	MET-PET	5 Gy	30 Gy		100
56	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80
57	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	40
58	MET-PET	3Gy	30 Gy	Temodal	90
59	MET-PET	5 Gy	30 Gy		80
60	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
61	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
62	MET-PET	5 Gy	30 Gy	PCV	90
63	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	90
64	MET-PET	3 Gy	30 Gy	Temodal	90
65	MET-PET	5 Gy	30 Gy	Temodal	80

Tabelle 5: Behandlung des Rezidivtumors bei Rezidivpatienten

Eine Cortisontherapie (Dexamethason) war bei allen Patienten notwendig, stets unter Berücksichtigung eines adäquaten Magenschutzes (Ranitidin).

## **2.4 Strahlentherapieplanung**

CT, MRT und PET wurden in derselben Woche durchgeführt, bei Patienten mit vorhergehender Resektion eine bis vier Wochen nach der Operation.

### **2.4.1 Computertomographie**

Die CT-Untersuchung wurde an einem Siemens Somatom AR HP-Gerät durchgeführt. Der Kopf wurde durch eine bei der Firma BrainLAB erwerbliche stereotaktische Maske immobilisiert. Für die Lokalisation wurde ein BrainLAB-Localizer verwendet. Vor der Untersuchung wurde intravenös ein Kontrastmittel (Ioversol, Optiray 300) verabreicht. Die CT-Daten wurden anschließend über Netzwerk in das Planungssystem für die Stereotaktische Strahlentherapie übertragen.

### **2.4.2 Kernspintomographie**

Die Kernspintomographie wurde mit einem Philips 1.5 Tesla Scanner Gyroscan ACS-NT durchgeführt. Während der Untersuchung wurde der Kopf nicht fixiert. Die Untersuchung erfolgte mit einer Standardkopfspule. Entlang des gesamten Schädels, vom Foramen occipitale bis zum Vertex, wurden – orthogonal zur Plattenhalterung der Maske – axiale T1-gewichtete Aufnahmen, nativ und mit Kontrastmittelapplikation, sowie T2-gewichtete Aufnahmen angefertigt. Als Kontrastmittel verwendete man Gadolinium-DTPA in der Konzentration von 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Die Schichtdicke betrug jeweils 1,5 mm ohne Gap. Die MRT-Daten wurden via Netzwerk in das BrainLAB-Planungssystem für die Stereotaktische Strahlentherapie übertragen.

### **2.4.3 IMT-SPECT**

Um bei allen Patienten gleiche metabolische Bedingungen zu schaffen, nahmen die Patienten ab mindestens 4 Stunden vor Durchführung der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich. IMT wurde durch direkte elektrophile Jodierung gekennzeichnet, wobei I-123 und Jodogen als Oxidans 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 I-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.

#### **2.4.4 MET-PET**

Die PET-Untersuchungen wurden am ECAT EXACT PET-Scanner (CTI/Siemens, Knoxville, USA) der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München im 2D-Modus durchgeführt. 24 Ringe aus Wismutgermanat (BGO) mit je 384 Detektoren ermöglichen eine Aufnahme von 47 transversalen Schichten mit einer Einzelschichtdicke von je 3,4 mm. Das axiale Sichtfeld beträgt 16,2 cm, das transversale Sichtfeld 56,7 cm. Nach Schwächungskorrektur und Rekonstruktion der Daten mittels gefilterter Rückprojektion (Hanning-Filter, Cut-off-Frequenz 0,5 Zyklen / Projektionselement) erzielt man – gemäß NEMA-Standards – eine räumliche Auflösung in axialer und transaxialer Richtung von 5 bzw. 6 mm.

Die PET-Untersuchungen wurden jeweils nach einer mindestens vierstündigen Nahrungskarenz durchgeführt. Dies ist eine Voraussetzung, um alimentär bedingte Schwankungen des Aminosäurespiegels im Blut auszugleichen. Für die PET-Untersuchung wurde trägerfreies L-[Methyl-<sup>11</sup>C]Methionin (spezifische Aktivität > 18,5 GBq/μmol) in eine Unterarmvene als Bolus injiziert. Vor der Injektion wurde ein Transmissions-Scan von 10 Minuten Dauer mit circa 1,5 Millionen Auszählungen pro Schicht erzielt. Daraufhin wurden dynamische Emissionsaufnahmen über einen Zeitraum von insgesamt 30 Minuten durchgeführt. Nach Durchführung der Untersuchung wurden die Daten über Netzwerk in das BrainLAB-Planungssystem für Stereotaktische Strahlentherapie übertragen.

#### **2.4.5 PET/MRT/CT-Bildfusion**

Die Bilder wurden unter Verwendung der MET-PET/CT/MRT-BrainLAB-Fusionssoftware analysiert. Die automatische Bildfusions-Software (BrainLAB), die von Grosu et al. (78) validiert wurde, basiert auf der Messung wechselseitiger Informationen, erfordert keine Benutzer-Interaktion und eliminiert folglich im Prozess der Bildfusion jegliche Abweichung zwischen den einzelnen Untersuchern. Die veranschlagte Zeit für die automatische Bildfusion erfordert bei einer Standard-Workstation (Pentium II, 450 MHz) weniger als 2 Minuten. Die Nachdrücklichkeit des Algorithmus und die Diskrepanz der Fusionsergebnisse, die durch unterschiedliche anfängliche Bildausrichtungen bedingt ist, wurden evaluiert und unter 1 mm innerhalb der Test-VOI festgesetzt.

#### 2.4.6 Ermittlung des Volumens residualen Tumorgewebes in MET-PET/MRT-Bildfusionen und des Volumens von Gewebsveränderungen in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen

Das residuale Tumorgewebe, das in der PET als fokale Methionin-Aufnahme definiert wurde (VolMET), wurde manuell festgelegt. Für alle untersuchten Fälle wurde dasselbe Fenster verwendet. In den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen wurde das Areal mit einer Gadoliniumanreicherung, welches ein Korrelat zu Tumorgewebe oder Störungen der Bluthirnschranke nach der Operation darstellt, ebenfalls manuell festgelegt (VolMRT-T1). Die Blutungsareale wurden unter Hinzuziehung vergleichender nativer T1-Aufnahmen subtrahiert. Das Volumen pathologischer Veränderungen des Hirngewebes wurde durch Multiplikation der Schichtdicke mit dem Umfang der Oberfläche der Raumforderung berechnet.

Die Datenanalyse erfolgte mit einer eigens geschriebenen Software (ObjectAnalysis) der Firma BrainLAB (Dr. Rainer Lachner) und beinhaltete die automatische Quantifizierung folgender pathologischer Veränderungen in der PET und in der MRT:

- **VolMET**: das Volumen pathologischer Methionin-Aufnahme welches in MET-PET-Aufnahmen und in der MET-PET/MRT-Bildfusion festgelegt wurde.
- **VolGd**: das Volumen der Gd-DTPA-Anreicherung, welches in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen festgelegt wurde.
- **VolMET  $\cup$  VolGd** = Vereinigungsvolumen: in Fällen, in denen die Methionin-Aufnahme auch außerhalb der Veränderungen in der T1-gewichteten MRT lokalisiert war, wurde das zusammengesetzte Volumen MET/Gd unter Verwendung der Ergebnisse aus der Bildfusion berechnet.
- **VolMET  $\cap$  VolGd** = Schnittvolumen: sich überlappende Volumina in MRT und PET wurden zusammen als Schnittvolumen berechnet.
- **VolMET-VolGd**: In Fällen, in denen die Methionin-Aufnahme in der PET über die Kontrastmittelanreicherung in der MRT hinausging, wurde die Größe des Volumens der Methioninanreicherung außerhalb der Gadoliniumanreicherung berechnet.
- **VolGd-VolMET**: in Fällen, in denen die Kontrastmittelanreicherung in der MRT über die Methionin-Aufnahme in der PET hinausging, wurde die Größe des Volumens der Gadoliniumanreicherung außerhalb der Methioninaufnahme berechnet.

## **2.5 Durchführung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie**

Die SFS wurde mit dem BrainLAB-System (BrainLAB, Heimstetten, Deutschland) und einem adaptierten 6 MV-Siemens-Linearbeschleuniger durchgeführt. Eine präzise und zugleich reproduzierbare Patientenimmobilisation, d. h. eine Kopffixation wurde durch ein Maskensystem erreicht. Zur Festlegung des Gesamttumorvolumens (GTV) wurden bei allen Patienten CT und MRT als Routineverfahren eingesetzt. Das GTV wurde als kontrastmittelanreicherndes Areal inklusive des umgebenden Ödems definiert und wurde zur Definition des klinischen Zielvolumens nicht ausgeweitet. Sobald die Methode in der Klinik für Strahlentherapie verfügbar war wurden 19 (95 %) der Patienten mit primären Gliomen und 22 (50 %) der Patienten mit Rezidivtumoren mit einer MET-PET/CT/MRT Bildfusion geplant. 14 (32 %) der Patienten mit Rezidivtumoren wurden mit der IMT-SPECT als funktioneller Bildgebung geplant. In all diesen Fällen wurde die Bildfusion nach Grosu et al. (78) durchgeführt.

Das GTV der konventionellen Bildgebung wurde modifiziert, d. h. ausgeweitet, um die komplette Region der gesteigerten Aminosäureaufnahme einzuschließen. Die Behandlung wurde bei Patienten mit Primärtumoren im Anschluss an die konventionell geplante Strahlentherapie (mit einer Gesamtdosis von 60 Gy) innerhalb einer Woche in 4 Fraktionen mit einer jeweiligen Einzeldosis von 5 Gy so durchgeführt, dass die 100 %-Isodosislinie den Tumor inklusive eines 1-2 mm großen Sicherheitsabstandes umschloss – bis zu einer endgültigen Gesamtdosis von 80 Gy. Bei Patienten mit Rezidivtumoren wurde über zwei Wochen hinweg in 6 Fraktionen mit einer jeweiligen Einzeldosis von 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt.

## **2.6 Chemotherapie mit Temodal**

8 (40 %) der Patienten mit Primärtumoren und 29 (66 %) der Patienten mit Rezidivtumoren erhielten eine Kombinationstherapie mit Temozolomid. Voraussetzung bei diesen Patienten war eine ausreichende Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion. Die anderen Patienten wurden behandelt, bevor diese Substanz verfügbar war oder verweigerten eine Chemotherapie. Die Substanz wurde in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup>Körperoberfläche/Tag für 5 Tage verabreicht. Die Zyklen wurden alle 28 Tage wiederholt, wobei 1–2 Zyklen vor der Strahlentherapie und 4–5 Zyklen danach gegeben wurden. Die Behandlung wurde unterbrochen, wenn eine eindeutige Progression oder eine schwere Toxizität eintraten. Die

Patienten wurden nach jedem weiteren Zyklus zur Kontrolle klinisch und neurologisch untersucht.

## **2.7 Karnofsky-Index**

Der Karnofsky-Index ist eine in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation, die den Allgemeinzustand des Patienten beschreibt und folgendermaßen beurteilt wird:

- 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 % gelegentlich fremde Hilfe nötig
- 50 % krankenpflegerische 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

Für die Beurteilung der Lebensqualität nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie war entscheidend, ob der Patient einen Karnofsky-Index von  $\geq 70$  % oder von  $< 70$  % aufwies, das heißt ob der Patient sich selbst versorgen konnte oder dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen war. Die dazu notwendigen Informationen wurden telefonisch von den Angehörigen bzw. Hausärzten eingeholt.

## **2.8 Nachkontrollen**

### **2.8.1 Patienten mit Primärtumoren**

Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den untersuchten Patienten mit primären Hirngliomen betrug 10 Monate (Mittelwert 10,9 Monate, Minimum 4 Monate, Maximum 28 Monate).

### **2.8.2 Patienten mit Rezidivtumoren**

Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den untersuchten Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen war 6 Monate (Mittelwert 9,4 Monate, Minimum 2 Monate, Maximum 44 Monate).

## **2.9 Statistik**

Sämtliche Datensätze wurden in EXCEL-Dateien angelegt. Die volumetrische Analyse wurde mit Hilfe einer eigens geschriebenen Software (ObjectAnalysis, Dr. Rainer Lachner, Firma BrainLAB) durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der SPSS-Software durchgeführt.

Das Überleben wurde von Beginn der SFS an gemessen und mit der Kaplan-Meier-Methode evaluiert. Univariate Analysen von Prognosefaktoren wurden unter Vergleich von Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test erstellt. Das Signifikanzniveau war  $p \leq 0,05$ . Signifikante Prognosefaktoren wurden weiterhin in einer multivariaten Cox-Regression-Analyse untersucht.



### **3 ERGEBNISSE**

In die Untersuchungen eingeschlossen waren 20 Patienten mit primären hochgradigen Hirngliomen und 44 Patienten mit rezidivierenden hochgradigen Hirngliomen.

#### **3.1 Patienten mit primären hochmalignen Hirntumoren**

Unter den Patienten mit primären Gliomen waren 16 Männer und 4 Frauen mit einem medianen Alter von 59 Jahren. Die histologische Untersuchung ergab bei 3 Patienten ein Astrozytom Grad III und bei 17 Patienten ein Glioblastome multiforme Grad IV. Bei 19 dieser Patienten wurde eine postoperative Strahlentherapieplanung mit MET-PET durchgeführt. Das optimale Strahlentherapieschema umfasste eine konventionelle Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 2 Gray und einer Gesamtdosis von 60 Gray und einem anschließenden stereotaktischen Boost mit einer Einzeldosis von 5 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 80 Gray. Bei 12 Patienten konnte die Strahlentherapie in der optimalen Form durchgeführt werden. Bei den übrigen Patienten wurde das Strahlentherapieschema auf Grund vorbestehender limitierender Faktoren von Seiten des Patienten individuell im Sinne einer Dosisreduktion in geringer Weise modifiziert.

##### **3.1.1 Volumetrie**

Die Ergebnisse der Volumetrie bei Patienten mit Primärtumoren sind in Tabelle 6 aufgeführt. Bei Patient Nr. 5 wurde keine MET-PET zur Strahlentherapieplanung durchgeführt.

Das mediane bzw. mittlere Volumen der Gadolinium anreichernden Areale in den T1-gewichteten Kernspinaufnahmen (VolGd) betrug 8,4 bzw. 14,6 ccm (0,8 – 69,1 ccm).

Das mediane bzw. mittlere Volumen der Methionin anreichernden Areale in der MET-PET (VolMET) betrug 9,2 bzw. 13,4 ccm (0,0 – 38,8 ccm). Bei zwei Patienten ergab die Durchführung der MET-PET einen negativen Befund (Patienten 6 und 11).

Für die Berechnung des Vereinigungsvolumens ( $\text{VolGd} \cup \text{MET}$ ) und des Schnittvolumens ( $\text{VolGd} \cap \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET wurden die Patienten mit einem negativen PET-Befund (Pat. 6 und 11) nicht berücksichtigt.

Das mediane bzw. mittlere Vereinigungsvolumen ( $\text{VolGd} \cup \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET betrug 19,1 ccm bzw. 23,5 ccm (4,7 – 73,0 ccm).

Das mediane bzw. mittlere Schnittvolumen ( $\text{VolGd} \cap \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET betrug 4,9 bzw. 8,0 ccm (0,1 – 30,0 ccm).

Desweiteren wurde quantifiziert, inwieweit die Volumina der Areale mit Gadolinium-Anreicherung und Methionin-Uptake voneinander abweichen. Dazu wurde die Größe des Volumens der Gadolinium-Anreicherung außerhalb des Methionin-Uptakes (VolGd – VolMET) und die Größe des Volumens des Methionin-Uptakes außerhalb der Gadolinium-Anreicherung (VolMET – VolGd) berechnet.

Das mediane bzw. mittlere VolGd – VolMET betrug 2,7 bzw. 7,9 ccm (0,0 – 59,7 ccm).

Das mediane bzw. mittlere VolMET – VolGd betrug 3,8 bzw. 6,2 ccm (0,0 – 34,9 ccm).

Pat.Nr.	Vol Gd ccm	Vol MET ccm	Vol Gd∪MET ccm	Vol Gd∩MET ccm	VolGd–VolMET ccm	VolMET–VolGd ccm
1	7,6	4,9	7,6	4,9	2,7	0,0
2	2,6	19,1	19,1	2,6	0,0	16,5
3	27,3	27,3	27,3	27,3	0,0	0,0
4	2,1	2,6	4,7	0,1	2,1	2,5
5	7,1	keine PET				
6	0,8	0,0			0,8	0,0
7	3,9	38,8	38,8	3,9	0,0	34,9
8	8,8	9,2	15,9	2,2	6,7	7,0
9	27,5	22,1	37,4	12,3	15,3	9,8
10	30,0	30,0	30,0	30,0	0,0	0,0
11	4,7	0,0			4,7	0,0
12	5,0	1,9	6,3	0,6	4,4	1,3
13	13,7	4,6	15,4	2,7	10,9	1,8
14	13,5	19,6	21,8	11,2	2,2	8,4
15	7,0	7,2	11,4	2,8	4,2	4,4
16	69,1	13,3	73,0	9,5	59,7	3,8
17	10,2	17,7	19,4	8,3	1,8	9,3
18	34,0	19,0	46,9	6,1	27,9	12,9
19	8,0	8,0	8,0	8,0	0,0	0,0
20	9,9	9,1	15,8	3,2	6,7	5,9

Tabelle 6: Volumetrie bei Primärtumor-Patienten

Basierend auf einer PET/MRT-Bildfusion wurden die Areale mit Methionin-Uptake in der PET Schicht für Schicht mit Arealen mit Gadolinium-Anreicherung in der T1-gewichteten MRT verglichen.

Die Analyse der Volumina (VolGd und VolMET) ergab, dass nur bei 3 von 19 Patienten (Pat. 3, 10, 19) in der Bildfusion MET-Uptake und Gadolinium-Anreicherung übereinstimmten. Dies entsprach lediglich 16 % der untersuchten Patienten.

Bei 13 Patienten (68 %) war in der Bildfusion MET-Uptake außerhalb der Gadolinium-Anreicherung zu beobachten (Pat. 2, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20).

Bei 14 Patienten (74 %) war in der Bildfusion Gadolinium-Anreicherung außerhalb des MET-Uptake zu beobachten (Pat. 1, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20).

Das quantitative Verhältnis der Volumina wird in den folgenden Tabellen und Abbildungen veranschaulicht:

PatNr	MET=Gd	MET außerhalb Gd	Gd außerhalb MET
1			+
2		+	
3	+		
4		+	+
6			+
7		+	
8		+	+
9		+	+
10	+		
11			+
12		+	+
13		+	+
14		+	+
15		+	+
16		+	+
17		+	+
18		+	+
19	+		
20		+	+

Tabelle 7: Volumenanalyse bei Primärtumor-Patienten

<b>MET-Uptake übereinstimmend mit Gd-Anreicherung</b>	<b>3/19 Patienten (16 %)</b>
<b>MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung</b>	<b>13/19 Patienten (68 %)</b>
<b>Gd-Anreicherung außerhalb der MET-Anreicherung</b>	<b>14 /19 Patienten (74 %)</b>

Tabelle 8: Übersicht Übereinstimmung Gd/MET Primärtumor-Patienten

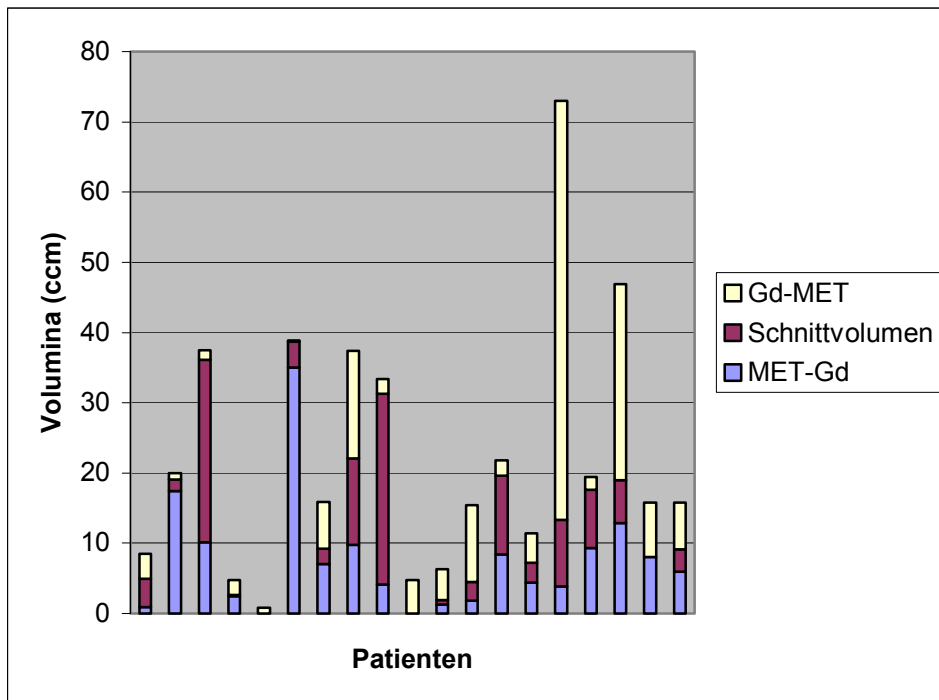


Abbildung 1:  
 Volumina  
 pathologischer  
 Veränderungen  
 in der  
 PET/MRT-  
 Bildfusion bei 19  
 Patienten mit  
 voroperierten  
 primären  
 malignen  
 Hirngliomen

Zur Veranschaulichung der Volumetrie finden sich Beispiele in der Bildbeilage.

### 3.1.2 Nebenwirkungen der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie

Die Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie wurde von allen Patienten sehr gut toleriert, es entstand keine akute neurologische Toxizität Grad 3 oder mehr und keine hämatologische Toxizität Grad 4.

Bei 12 Patienten entwickelten sich geringfügige, nicht behandlungsbedürftige oder leicht behandelbare Nebenwirkungen. Lediglich ein Patient (Pat. Nr. 14) zeigte ein akutes Hirnödem, das sich in Übelkeit und Erbrechen äußerte und mit Fortecortin erfolgreich behandelt wurde. 7 Patienten entwickelten zu Beginn der Strahlentherapie Kopfschmerzen (Pat. Nr. 5, 6, 8, 9, 14, 16, 18). Bei zwei Patienten verschlechterten sich während der Strahlentherapie die vorbestehenden sekundären Krampfanfälle (Pat. Nr. 14 und 15). Diese konnten mit antiepileptischer Medikation (Carbamazepin) beherrscht werden. Bei Patienten mit vorbestehenden Paresen (Pat. Nr. 13 und 14) konnte keine diesbezügliche Verschlechterung festgestellt werden. 11 Patienten entwickelten sonstige geringfügige Nebenwirkungen wie Sehstörungen (Pat.Nr. 1, 6, 8, 9, 18), Schwindel (Pat.Nr. 1, 5, 6),

Ataxien (Pat.Nr. 8, 18), zentrale Fazialisparese (Pat.Nr. 11, 20) oder Sensibilitätsstörungen (Pat.Nr. 14, 16, 17, 18).

<b>Akutkomplikationen der SFS</b>	
Ödem	1 Patient
Kopfschmerzen	7 Patienten
Verschlechterung vorbest. Krampfanfälle	2 Patienten
Verschlechterung vorbestehender Paresen	0 Patienten
Andere Nebenwirkungen	11 Patienten

Tabelle 9: Akute Nebenwirkungen der SFS bei Primärtumor-Patienten

Bei 12 Patienten (Pat.Nr. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 20) nahm im Verlauf der Erkrankung das Ödem zu und musste mit Fortecortin behandelt werden. Die Zunahme des Ödems wurde im Rahmen der Tumornachsorge mit Hilfe der MRT diagnostiziert.

Zwei Patienten (Pat. Nr. 3, 5) entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine Strahlennekrose, die in der MRT diagnostiziert wurde. Die Strahlennekrose wurde allerdings nicht durch eine MET-PET verifiziert, welche eine zuverlässigere Differentialdiagnose zwischen Strahlennekrose und Rezidivtumor gewährleistet hätte.

Bei drei Patienten (Pat. Nr. 5, 8, 12) ergab ein Rezidivtumor nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie die Notwendigkeit einer erneuten neurochirurgischen Intervention.

### **3.1.3 Lebensqualität nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie**

Zur Beurteilung der Lebensqualität nach Beendigung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie wurde der Karnofsky-Index im Verlauf bestimmt. Ein Karnofsky-Index  $\geq 70$  % indiziert, dass der Patient in der Lage war, sich selbst zu versorgen, ein Karnofsky-Index  $< 70$  % bedeutet, dass der Patient dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen war. Die zur Beurteilung notwendigen Informationen wurden telefonisch bei Angehörigen, bei den Patienten selbst oder bei den Hausärzten erfragt.

Alle Patienten (8/20), die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verstorben waren, hatten einen Karnofsky-Index  $\geq 70$  %.

Bei den zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorbenen Patienten (12/20) wurde eruiert, wie viele Monate nach Beendigung der SFS die Patienten sich selbst versorgen konnten bzw. dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen waren. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 10:

	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Karnofsky <math>\geq 70</math> %</b>	<b>5 Monate</b>	<b>5,6 Monate</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>
<b>Karnofsky <math>&lt; 70</math> %</b>	<b>1,5 Monate</b>	<b>4,8 Monate</b>	<b>0 Monate</b>	<b>28 Monate</b>

Tabelle 10: Lebensqualität nach SFS bei Primärtumor-Patienten

Drei Patienten erreichten nach Beendigung der SFS keinen Lebensstatus mehr, der eine Selbstversorgung gewährleistete (Pat. Nr. 1, 14, 16). Ein Patient war länger pflegebedürftig als selbstversorgend (Pat. Nr. 9). 8 Patienten waren länger selbstversorgend als pflegebedürftig (Pat. Nr. 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 19). Eine Übersicht gibt Tabelle 11:

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Karnofsky <math>\geq 70</math> %</b>	<b>Karnofsky <math>&lt; 70</math> %</b>
1	0 Monate	28 Monate
2	11 Monate	4 Monate
3	12 Monate	1 Monat
4	7 Monate	0 Monate
5	10 Monate	1 Monat
7	3 Monate	2 Monate
8	11 Monate	0 Monate
9	3 Monate	9 Monate
10	5 Monate	1 Monat
14	0 Monate	7 Monate
16	0 Monate	4 Monate
19	5 Monate	0 Monate

Tabelle 11: Dauer der Pflegebedürftigkeit bzw. Selbstversorgbarkeit bei Primärtumor-Patienten

Bei der Beurteilung der Lebensqualität konnte keine Korrelation zur Entwicklung von Akut- oder Spät komplikationen auf Grund der Strahlentherapie und auch keine Korrelation zum Neurologischen Status vor Durchführung der Strahlentherapie hergestellt werden.

### 3.1.4 Überlebenszeit

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten ein Jahr nach Durchführung der SFS 8 von 20 Patienten, nach 1,5 Jahren lebten 5 von 20 Patienten und nach 2 Jahren lebten ebenfalls noch 5 von 20 Patienten. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 12 von 20 Patienten verstorben.

Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Primärtumoren nach Beendigung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie betrug 12 bzw. 15 Monate (4-28 Monate).

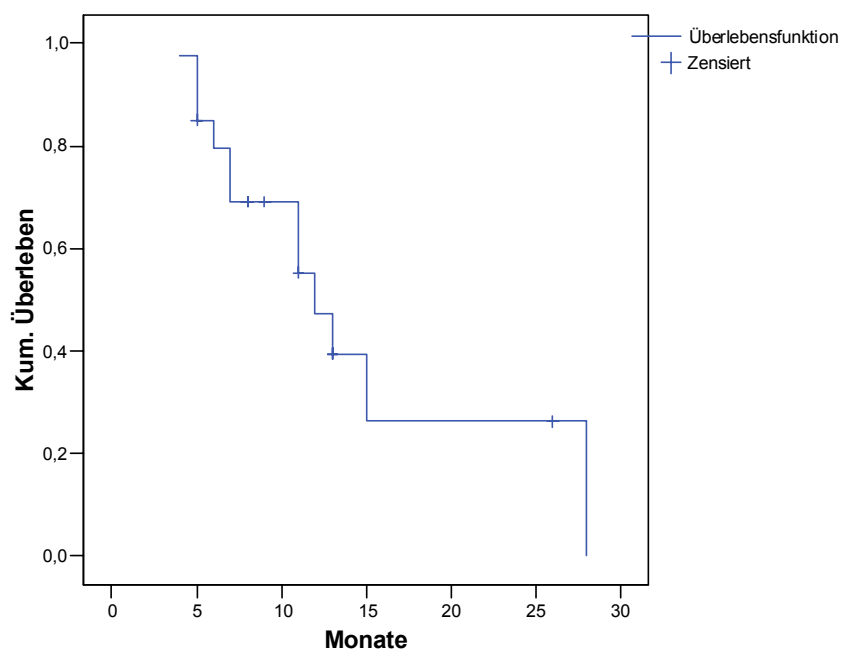


Abbildung 2:  
Kaplan-Meier-  
Überlebenskurve  
bei Patienten mit  
primären malignen  
Hirngliomen

### 3.1.5 Prognosefaktoren

#### 3.1.5.1 Geschlecht und Überlebenszeit

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde der univariate Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit bestimmt. Die mediane Überlebenszeit bei Männern nach Durchführung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie war 13 Monate, bei Frauen war die mediane Überlebenszeit 7 Monate. Graphisch zeigte sich eine bessere Überlebenssituation bei Männern, die aber durch den Log rank-Test statistisch nicht bestätigt werden konnte, der p-Wert war 0,3168.

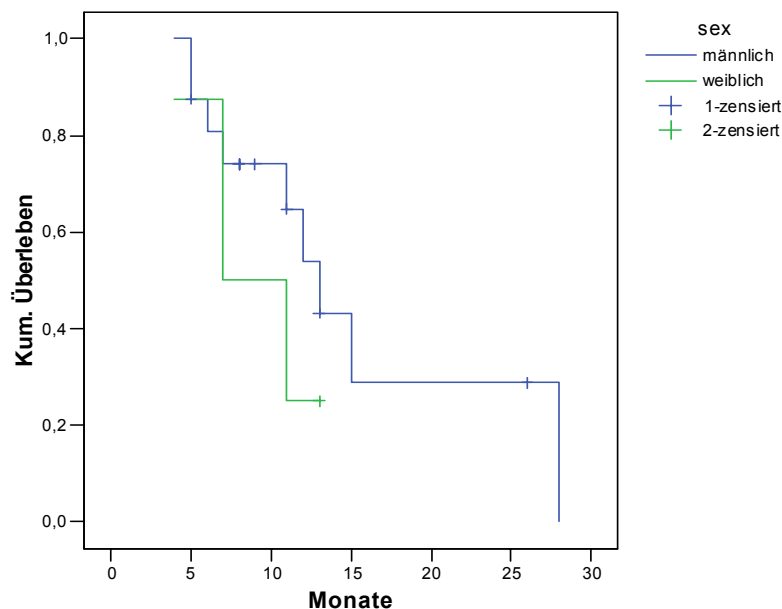


Abbildung 3:  
Kaplan-Meier-  
Überlebenskurve bei  
Patienten mit primären  
malignen Hirngliomen  
Parameter: männlich vs.  
weiblich

#### 3.1.5.2 Alter und Überlebenszeit

Auch der Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens festgestellt. Das mediane Alter betrug 59 Jahre. Es wurde geprüft ob sich die Überlebenssituation in der Gruppe von Patienten mit einem Alter  $\geq 59$  Jahre von der Gruppe von Patienten mit einem Alter  $< 59$  Jahre unterscheidet. Patienten mit einem Alter  $\geq 59$  Jahre hatten eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten, wohingegen Patienten mit einem Alter  $< 59$  Jahre eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten aufwiesen. Diese deutliche bessere Überlebenszeit bei jüngeren Patienten bestätigte sich auch im Log rank-Test mit einem p-Wert von 0,0496.



Den Verlauf der Überlebenskurven zeigt folgende Abbildung:

#### Überlebensfunktionen

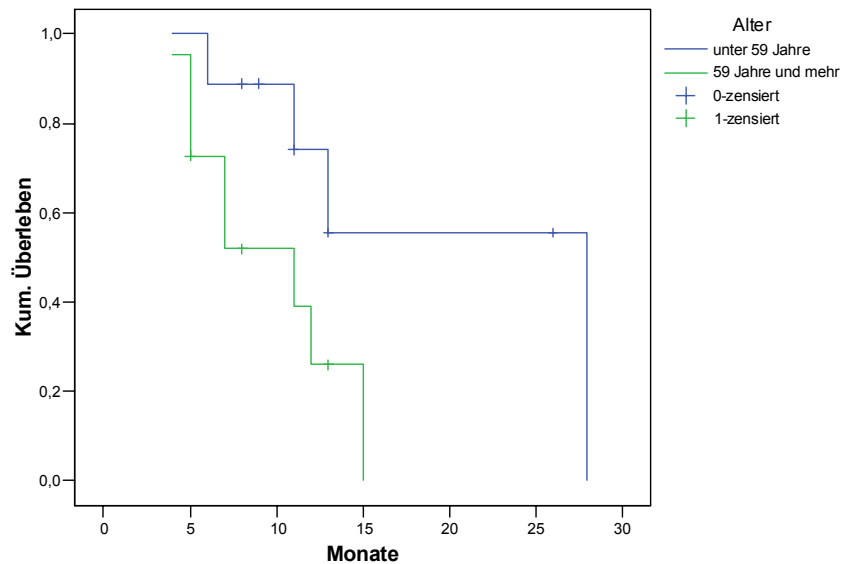


Abbildung 4:  
Kaplan-Meier-  
Überlebenskurve bei  
Patienten mit primären  
malignen Hirngliomen  
Parameter: Alter  $\geq$  59  
Jahre vs. Alter < 59  
Jahre

#### 3.1.5.3 Histologie und Überlebenszeit

Um zu zeigen, welchen Einfluss der Tumorgrad auf die Überlebenszeit hat, wurde das Kaplan-Meier-Verfahren getrennt für die Gradinggruppen III und IV angewandt. Patienten mit einem Grad III-Tumor hatten eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten, wohingegen Patienten mit einem Grad IV-Tumor im Median 11 Monate überlebten. Der Log rank-Test bestätigte keine Signifikanz, der p-Wert war 0,5152.

#### 3.1.5.4 Karnofsky-Index vor SFS und Überlebenszeit

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse wurde ermittelt, ob der Karnofsky-Index vor Durchführung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ausübt. Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100 % hatten eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten, Patienten mit einem Karnofsky-Index < 100 % hatten eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten. Die bessere Überlebenszeit in der ersten Gruppe konnte aber im Log rank-Test nicht bestätigt werden. Der p-Wert war 0,3255.

### 3.1.5.5 Volumen in der MRT und Überlebenszeit

Bei allen 20 Patienten wurde eine T1-gewichtete MRT zur Strahlentherapieplanung durchgeführt. Bezüglich der Analyse, ob das Volumen des Gadolinium-Enhancements in der T1-gewichteten MRT einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübt, wurden eine 25 %-, eine 50 %- und eine 75 %-Perzentile gebildet. Die 25 %-Perzentile betrug 4,8 ccm, die 50 %-Perzentile 8,3 ccm und die 75 %-Perzentile 23,9 ccm. Dementsprechend wurden vier Patientengruppen gebildet und jeweils die Überlebenszeit ermittelt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12:

<b>Volumen</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>
< 4,8 ccm	15 Monate
4,81 – 8,3 ccm	28 Monate
8,31 – 23,9 ccm	11 Monate
≥ 23,91 ccm	12 Monate

Tabelle 12: VolMRT und Überlebenszeit bei Patienten mit Primärtumor

Weder in den Überlebenskurven noch im Log rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten bezüglich der verschiedenen Patienten-Gruppen. Der p-Wert war 0,5151.

### 3.1.5.6 Volumen in der PET und Überlebenszeit

Bei 19 von 20 Patienten wurde eine MET-PET zur Strahlentherapieplanung durchgeführt. Zur Beantwortung der Frage, ob das Volumen der Methionin-Anreicherung einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübt, wurden wiederum Perzentilen gebildet. Dabei betrug die 25 %-Perzentile 4,6 ccm, die 50 %-Perzentile 9,2 ccm und die 75 %-Perzentile 19,6 ccm. Es wurden ebenfalls vier Patientengruppen gebildet und die Überlebenszeiten analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 ersichtlich:

<b>Volumen</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>
< 4,6 ccm	13 Monate
4,61 – 9,2 ccm	11 Monate
9,21 – 19,6 ccm	15 Monate
≥ 19,61 ccm	6 Monate

Tabelle 13: VolPET und Überlebenszeit bei Patienten mit Primärtumor

Weder in den Überlebenskurven noch im Log rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten bezüglich der verschiedenen Patienten-Gruppen. Der p-Wert war 0,1746.

### *3.1.5.7 Chemotherapie und Überlebenszeit*

9 Patienten erhielten begleitend zur Strahlentherapie eine Chemotherapie, davon wurden ein Patient mit ACNU/VM 26 und 8 Patienten mit Temodal behandelt. Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wurde analysiert, ob die Applikation einer zusätzlichen Chemotherapie die Überlebenszeit nach der SFS günstig beeinflusste. Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten. Patienten, die ohne Chemotherapie behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten. Die etwas bessere Überlebenszeit der Patienten mit Chemotherapie konnte im Log rank-Test nicht bestätigt werden. Der p-Wert war 0,591. Betrachtete man nur die Patienten, die Temodal erhielten, konnte man ebenfalls keine statistisch signifikant höhere Überlebenszeit beobachten, die mediane Überlebenszeit war 12 Monate im Vergleich zu 11 Monaten ohne Temodal, der p-Wert war hier 0,8536.

### **3.2 Patienten mit rezidivierenden hochmalignen Hirngliomen**

Unter den Patienten mit rezidivierenden Gliomen waren 25 Männer und 19 Frauen mit einem medianen Alter von 50 Jahren. Die histologische Untersuchung erbrachte 8 Astrozytome Grad III, 1 Oligodendrogliom Grad III, 2 Gliosarkome Grad IV und 33 Glioblastome Grad IV. Die Vorbehandlung des Primärtumors umfasste bei allen Patienten eine Operation und eine postoperative konventionelle Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis zwischen 54 und 60 Gy. Bei 22 Patienten erfolgte vor der Strahlentherapie des Rezidivs eine Strahlentherapieplanung mit MET-PET und bei 14 Patienten eine Strahlentherapieplanung mit IMT-SPECT. 29 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit Temodal. Das optimale Strahlentherapieschema war eine Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 5 Gy und einer Gesamtdosis von 30 Gy.

#### **3.2.1 Volumetrie**

Die Ergebnisse der Volumetrie bei Patienten mit Rezidivtumoren sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Bei Pat. Nr. 21 waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine MRT-Aufnahmen zugänglich.

Bei 22 von 44 Patienten wurde eine MET-PET für eine multidimensionale Strahlentherapieplanung durchgeführt.

Das mediane bzw. mittlere Volumen der Gadolinium anreichernden Areale in den T1-gewichteten Kernspinaufnahmen (VolGd) betrug bei allen Patienten 14,9 bzw. 18,2 ccm (0,6 – 61,3 ccm). Das mediane bzw. mittlere Volumen der Gadolinium anreichernden Areale in den T1-gewichteten Kernspinaufnahmen (VolGd) betrug bei den Patienten, bei denen auch eine MET-PET-Untersuchung durchgeführt wurde 15,95 bzw. 21,5 ccm (0,6 – 61,3 ccm).

Das mediane bzw. mittlere Volumen der Methionin anreichernden Areale in der MET-PET (VolMET) betrug 19,3 bzw. 20,7 ccm (0,0 – 69,8 ccm). Bei zwei Patienten ergab sich in der MET-PET ein negativer Befund (Pat. Nr. 55 und 56).

Für die verbleibenden Berechnungen wurden lediglich die Patienten berücksichtigt, bei welchen sowohl eine Gd-T1-MRT als auch eine MET-PET durchgeführt wurde. Desweiteren wurden für die Berechnung des Vereinigungsvolumens ( $\text{VolGd} \cup \text{MET}$ ) und des Schnittvolumens ( $\text{VolGd} \cap \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET die Patienten mit einem negativen PET-Befund (Pat. 55 und 56) nicht berücksichtigt.

Das mediane bzw. mittlere Vereinigungsvolumen ( $\text{VolGd} \cup \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET betrug 30,65 ccm bzw. 32,6 ccm (3,3 – 77,3 ccm).

Das mediane bzw. mittlere Schnittvolumen ( $\text{VolGd} \cap \text{MET}$ ) aus Gd-T1-MRT und MET-PET betrug 11,45 bzw. 12,7 ccm (0,1 – 33,7 ccm).

Das mediane bzw. mittlere  $\text{VolGd} - \text{VolMET}$  betrug 6,9 bzw. 9,9 ccm (0,4 – 46,5 ccm).

Das mediane bzw. mittlere  $\text{VolMET} - \text{VolGd}$  betrug 6,45 bzw. 9,1 ccm (0,0 – 36,1 ccm).

Pat.Nr.	Vol Gd ccm	Vol MET ccm	Vol $\text{Gd} \cup \text{MET}$ ccm	Vol $\text{Gd} \cap \text{MET}$ ccm	VolGd- VolMET ccm	VolMET- VolGd Ccm
21						
22	58,4					
23	18,2					
24	10,1					
25	10,7					
26	9,2					
27	1,4					
28	4,3					
29	21,7					
30	14,9					
31	3,0					
32	1,9					
33	0,9					
34	20,2					
35	34,1					
36	15,4					
37	2,2					
38	7,5	12,9	13,5	6,9	0,6	6,0
39	1,9					
40	36,1	28,5	43,5	21,1	15,0	7,4
41	6,6	5,5	7,7	4,4	2,2	1,1
42	0,6	10,9	11,3	0,2	0,4	10,8
43	14,9	38,7	40,3	13,3	1,6	25,4
44	26,1	24,7	32,5	18,2	7,9	6,4
45	45,9	35,2	49,0	32,0	13,8	3,2
46	15,5	5,1	16,4	4,2	11,3	0,9
47	11,6					
48	15,5					
49	49,7					
50	5,2					
51	26,4	2,5	28,8	0,1	26,2	2,4
52	16,4	32,4	36,9	11,9	4,5	20,4
53	17,5	18,5	22,6	13,4	4,1	5,1
54	8,8	2,7	9,1	2,5	6,3	0,3
55	11,7	0,0			11,7	0,0

56	10,7	0,0			10,7	0,0
57	41,2	69,8	77,3	33,7	7,5	36,1
58	11,5	17,5	17,9	11,0	0,5	6,5
59	61,3	28,2	74,7	14,7	46,5	13,5
60	2,0	2,5	3,3	1,1	0,9	1,4
61	28,7	30,7	35,6	23,8	4,9	7,0
62	35,6	35,7	60,8	10,5	25,2	25,2
63	38,8	32,9	48,3	23,4	15,4	9,5
64	9,0	20,1	21,6	7,5	1,5	12,6

Tabelle 14 : Volumetrie bei Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen

Die Analyse der Volumina (VolGd und VolMET) ergab, dass nur bei 2 von 22 Patienten (Pat. Nr. 21, 40) in der Bildfusion MET-Uptake und Gd-Anreicherung übereinstimmten. Dies entsprach lediglich 9 % der untersuchten Patienten. Bei 15 Patienten (68 %) war in der Bildfusion MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung zu beobachten (Pat. Nr. 38, 40, 42, 43, 44, 45, 52, 53, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64). Bei 15 Patienten (68 %) war in der Bildfusion Gd-Anreicherung außerhalb des MET-Uptake zu beobachten (Pat. Nr. 40, 44, 45, 46, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 63).

Das quantitative Verhältnis der Volumina wird in den folgenden Abb. veranschaulicht:

PatNr	MET=Gd	MET außerhalb Gd	Gd außerhalb MET
38		+	
40		+	+
41	+		
42		+	
43		+	
44		+	+
45		+	+
46			+
51			+
52		+	+
53		+	+
54			+
55			+
56			+
57		+	+
58		+	
59		+	+
60	+		
61		+	+
62		+	+
63		+	+
64		+	

Tabelle 15: Volumenanalyse Rezidiv-Patienten

<b>MET-Uptake übereinstimmend mit Gd-Anreicherung</b>	<b>2/22 Patienten (9 %)</b>
<b>MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung</b>	<b>15 /22 Patienten (68 %)</b>
<b>Gd-Anreicherung außerhalb der MET-Anreicherung</b>	<b>15 /22 Patienten (68 %)</b>

Tabelle 16: Übersicht Übereinstimmung Gd/MET bei Patienten mit Rezidivtumoren

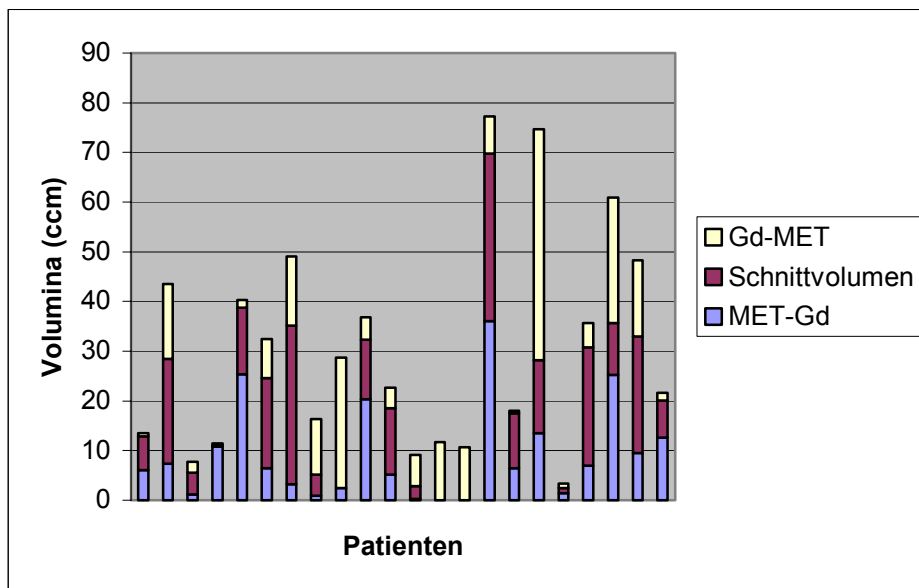


Abbildung 5:  
Volumetrie bei 22  
Patienten mit  
rezidivierenden  
malignen  
Hirngliomen nach  
Operation und  
Strahlentherapie  
des Primärtumors

Zur Veranschaulichung der Volumetrie bei Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen finden sich Beispiele in der Bildbeilage.

### 3.2.2 Nebenwirkungen der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie

Die Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie wurde von allen Patienten mit Rezidivtumor sehr gut toleriert, es entstand keine akute neurologische Toxizität Grad 3 oder mehr und keine hämatologische Toxizität Grad 4.

Bei 15 Patienten entwickelten sich geringfügige akute, nicht behandlungsbedürftige oder leicht behandelbare Nebenwirkungen. Lediglich ein Patient (Pat. Nr. 24) zeigte ein akutes Hirnödem, das sich in Übelkeit und Erbrechen äußerte und mit Fortecortin erfolgreich behandelt wurde. 4 Patienten entwickelten zu Beginn der Strahlentherapie Kopfschmerzen (Pat. Nr. 21, 24, 31, 58). Bei 4 Patienten verschlechterten sich während der Strahlentherapie die vorbestehenden sekundären Krampfanfälle (Pat. Nr. 38, 40, 43, 44). Diese konnten mit antiepileptischer Medikation (Carbamazepin) beherrscht werden. Bei 4 Patienten (Pat. Nr. 24,

25, 30, 46) verschlechterten sich die vorbestehenden Paresen. 6 Patienten entwickelten sonstige geringfügige Nebenwirkungen wie Paresen (Pat.Nr. 38), Schwindel (Pat.Nr. 48) oder Sehstörungen (Pat. Nr. 53, 56, 58, 63).

<b>Akutkomplikationen der SFS</b>	
Ödem	1 Patient
Kopfschmerzen	4 Patienten
Verschlechterung vorbest. Krampfanfälle	4 Patienten
Verschlechterung vorbestehender Paresen	4 Patienten
Andere Nebenwirkungen	6 Patienten

Tabelle 17: Akute Nebenwirkungen der SFS bei Patienten mit Rezidivtumoren

Bei 32 Patienten (Pat.Nr. 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 58, 59, 61, 64) nahm im Verlauf der Erkrankung das Ödem zu und musste mit Fortecortin behandelt werden. Die Zunahme des Ödems wurde im Rahmen der Tumornachsorge mit Hilfe der MRT diagnostiziert.

Drei Patienten (Pat. Nr. 41, 50, 60) entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine Strahlennekrose, die in der MRT diagnostiziert wurde. Die Strahlennekrose wurde durch eine MET-PET-Untersuchung im Sinne eines Follow-up verifiziert. Bei 5 weiteren Patienten (Pat. Nr. 35, 38, 48, 51, 52) wurde im Rahmen des klinischen Follow-up in einer MET-PET eine Tumorprogression diagnostiziert. Bei 3 Patienten (Pat. Nr. 29, 46, 49) ergab ein Rezidivtumor nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie die Notwendigkeit einer erneuten neurochirurgischen Intervention.

### **3.2.3 Lebensqualität nach der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie**

Von den Patienten (11/44), die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verstorben waren, hatten 8 Patienten (73 %) einen Karnofsky-Index  $\geq 70$  % und 3 Patienten (27 %) einen Karnofsky-Index von  $< 70$  %. Von diesen 3 Patienten konnte sich ein Patient vor der Pflegebedürftigkeit 13 Monate, ein Patient 7 Monate und ein Patient 2 Monate selbst versorgen.



Bei den zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorbenen Patienten (33/44) wurde eruiert, wie viele Monate nach Beendigung der SFS die Patienten sich selbst versorgen konnten bzw. dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen waren. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 18:

	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Karnofsky <math>\geq</math> 70 %</b>	<b>5 Monate</b>	<b>7,5 Monate</b>	<b>0 Monate</b>	<b>41 Monate</b>
<b>Karnofsky <math>&lt;</math> 70 %</b>	<b>2 Monate</b>	<b>1,9 Monate</b>	<b>0 Monate</b>	<b>6 Monate</b>

Tabelle 18: Lebensqualität nach SFS bei Rezidiv-Patienten

2 Patienten (6 %) erreichten nach Beendigung der SFS keinen Lebensstatus mehr, der eine Selbstversorgung gewährleistete (Pat. Nr. 37, 56). 4 Patienten (12 %) waren länger pflegebedürftig als selbstversorgend (Pat. Nr. 26, 28, 43, 44). Zwei Patienten (6 %) waren jeweils 2 bzw. 6 Monate pflegebedürftig und 2 bzw. 6 Monate selbstversorgend (Pat. Nr. 29, 45). 25 (76 %) Patienten waren länger selbstversorgend als pflegebedürftig (Pat. Nr. 21, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 46, 47, 49, 50, 53, 54, 57, 58, ). Eine Übersicht bietet Tabelle 19:

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Karnofsky <math>\geq</math> 70 %</b>	<b>Karnofsky <math>&lt;</math> 70 %</b>
21	4 Monate	2 Monate
22	4 Monate	2 Monate
23	4 Monate	1 Monat
24	3 Monate	2 Monate
25	6 Monate	1 Monat
26	1 Monat	4 Monate
27	40 Monate	4 Monate
28	2 Monate	3 Monate
29	2 Monate	2 Monate
30	10 Monate	5 Monate
31	4 Monate	2 Monate
32	7 Monate	0 Monate
33	16 Monate	1 Monat
34	10 Monate	2 Monate
36	8 Monate	0 Monate
37	0 Monate	2 Monate
38	9 Monate	1 Monat
39	6 Monate	3 Monate
40	5 Monate	3 Monate
41	11 Monate	0 Monate
42	13 Monate	5 Monate

43	1 Monat	5 Monate
44	1 Monat	3 Monate
45	6 Monate	6 Monate
46	10 Monate	1 Monat
47	5 Monate	3 Monate
49	6 Monate	5 Monate
50	4 Monate	0 Monate
53	4 Monate	0 Monate
54	3 Monate	2 Monate
56	0 Monate	2 Monate
57	5 Monate	1 Monat
58	3 Monate	1 Monat

Tabelle 19: Dauer der Pflegebedürftigkeit bzw. Selbstversorgbarkeit bei Rezidiv-Patienten

### 3.2.4 Überlebenszeit

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten ein Jahr nach Durchführung der SFS noch 10 von 44 Patienten, nach 1,5 Jahren lebten noch 3 von 44 Patienten, nach 2 Jahren lebten noch 2 von 44 Patienten, 3 Jahre nach SFS lebten ebenfalls noch 2 von 44 Patienten, davon lebt ein Patient nach wie vor.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 33 von 44 Patienten verstorben. Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidivtumoren nach Beendigung der SFS betrug 8 bzw. 13 Monate (2–44 Monate).

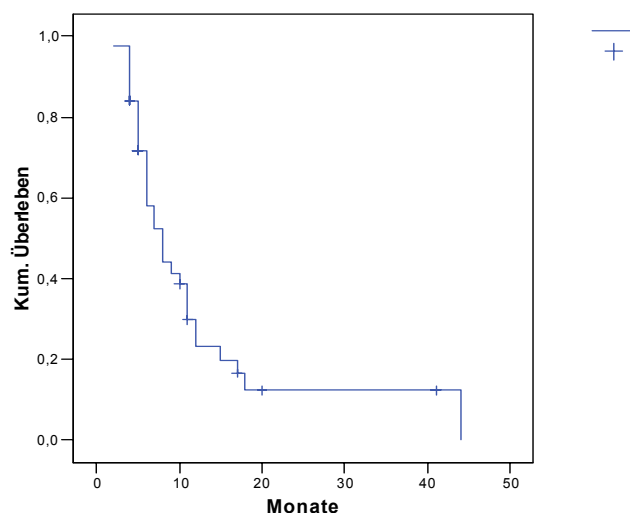


Abbildung 6:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve  
bei Patienten mit rezidivierenden  
malignen Hirngliomen

### 3.2.5 Prognosefaktoren

#### 3.2.5.1 Geschlecht und Überlebenszeit

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde der univariate Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit bestimmt. Die mediane Überlebenszeit bei Männern nach Durchführung der SFS war 9 Monate, bei Frauen war die mediane Überlebenszeit 7 Monate. Die etwas bessere Überlebenssituation bei Männern konnte durch den Log rank-Test statistisch nicht bestätigt werden, der p-Wert war 0,845.

#### 3.2.5.2 Alter und Überlebenszeit

Auch der Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem Rezidivtumor wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens festgestellt. Es wurde geprüft ob sich die Überlebenssituation in der Gruppe von Patienten mit einem Alter  $\geq 60$  Jahre von der Gruppe von Patienten mit einem Alter  $< 60$  Jahren unterscheidet. Den Verlauf der Überlebenskurven zeigt folgende Abbildung:

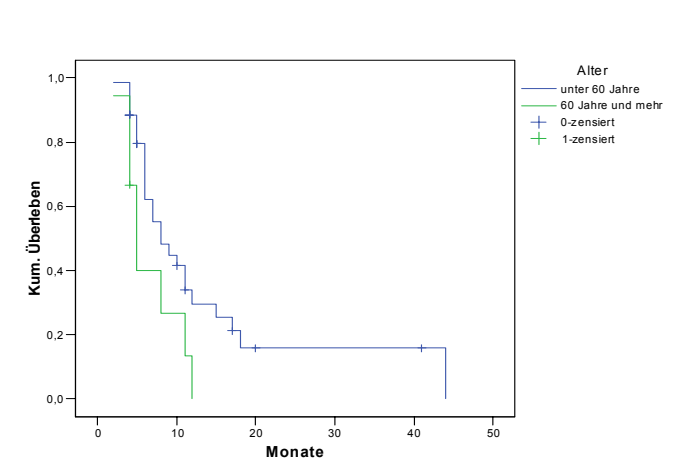


Abbildung 7:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen

Parameter: Alter  $\geq 60$  Jahre vs.

Alter  $< 60$  Jahren

Patienten mit einem Alter  $\geq 60$  Jahren hatten nach Beendigung der SFS eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten, Patienten mit einem Alter  $< 60$  Jahren hatten dagegen eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten. Dieses Ergebnis wurde auch im Log rank-Test als signifikant bestätigt. Der p-Wert war 0,0461.

#### 3.2.5.3 Histologie und Überlebenszeit

Um zu zeigen, welchen Einfluss der Tumorgrad auf die Überlebenszeit hat, wurde das Kaplan-Meier-Verfahren getrennt für die Gradinggruppen III und IV angewandt. Patienten mit einem WHO-Grad III-Tumor hatten nach Beendigung der SFS eine mediane

Überlebenszeit von 9 Monaten. Patienten mit einem WHO-Grad IV-Tumor hatten dagegen eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten. Dieser Unterschied konnte sich im Log rank-Test allerdings nicht als signifikant erweisen. Der p-Wert war 0,2713. Dem p-Wert zufolge tendieren Patienten mit einem Glioblastoma multiforme zu einer schlechteren Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom.

#### 3.2.5.4 Karnofsky-Index vor SFS und Überlebenszeit

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse wurde ermittelt, ob der Karnofsky-Index vor Durchführung der SFS bei Patienten mit Rezidivtumoren einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ausübt. Patienten mit einem Karnofsky-Index von  $\geq 90$  % hatten eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten, Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$  % hatten eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten. Der Karnofsky-Index konnte demnach nicht als signifikanter Prognoseparameter bei Patienten mit Rezidivtumoren identifiziert werden.

#### 3.2.5.5 Volumen in der MRT und Überlebenszeit

Bei 43 von 44 Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine T1-gewichtete MRT zur Strahlentherapieplanung verfügbar. Bezüglich der Analyse, ob das Volumen des Gadolinium-Enhancements in der T1-gewichteten MRT einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübt, wurden eine 25 %-, eine 50 %- und eine 75 %-Perzentile gebildet. Die 25 %-Perzentile betrug 6,6 ccm, die 50 %-Perzentile 14,9 ccm und die 75 %-Perzentile 26,4 ccm. Dementsprechend wurden vier Patientengruppen gebildet und jeweils die Überlebenszeit ermittelt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 20:

<b>Volumen</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>
$\leq 6,6$ ccm	9 Monate
6,61 – 14,9 ccm	7 Monate
14,91 – 26,4 ccm	8 Monate
$\geq 26,41$ ccm	8 Monate

Tabelle 20: VolMRT und Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidivtumor

Weder in den Überlebenskurven noch im Log rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten bezüglich der verschiedenen Patienten-Gruppen. Der p-Wert war 0,7152.

### 3.2.5.6 Volumen in der PET und Überlebenszeit

Bei 22 von 44 Patienten wurde eine MET-PET zur Strahlentherapieplanung durchgeführt. Zur Beantwortung der Frage, ob das Volumen der Methionin-Anreicherung einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübt, wurden ebenfalls Perzentilen gebildet. Dabei betrug die 25 %-Perzentile 5 ccm, die 50 %-Perzentile 20 ccm und die 75 %-Perzentile 32,5 ccm. Es wurden wiederum vier Patientengruppen gebildet und die Überlebenszeiten analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 ersichtlich:

Volumen	Mediane Überlebenszeit
< 5 ccm	Median nicht berechenbar, mittlere ÜZ: 13 Monate
5,1 – 20 ccm	10 Monate
20,1 – 32,5 ccm	8 Monate
≥ 32,51 ccm	6 Monate

Tabelle 21: VolPET und Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidivtumor

Weder in den Überlebenskurven noch im Log rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten bezüglich der verschiedenen Patienten-Gruppen. Der p-Wert war 0,8068.

### 3.2.5.7 Planung mit PET oder SPECT und Überlebenszeit

Den Verlauf der Überlebenskurven zeigt folgende Abbildung:

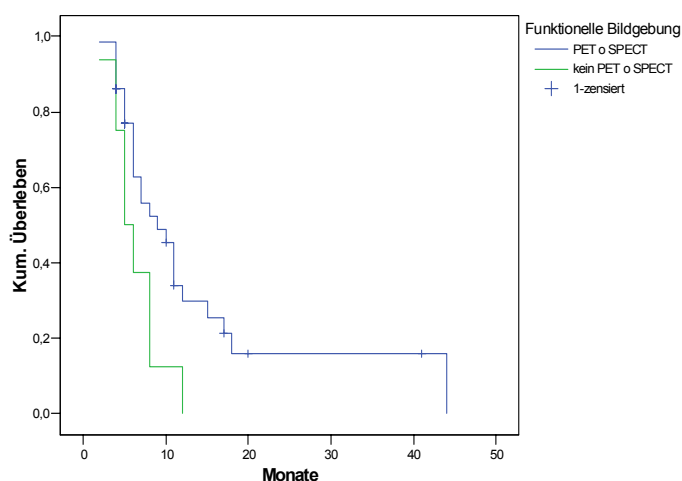


Abbildung 8:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve  
Patienten mit rezidivierenden  
Hirngliomen  
Parameter: Integration einer  
funktionellen Bildgebung  
PET/SPECT in die  
Strahlentherapieplanung vs.  
MRT/CT allein

Bei 22 der 44 Patienten wurde eine MET-PET für eine multidimensionale Strahlentherapieplanung durchgeführt, bei weiteren 14 Patienten wurde eine IMT-SPECT in die Strahlentherapieplanung integriert. Die Analyse, ob die Integration einer funktionellen

Bildgebung in die Strahlentherapieplanung im Sinne der Bildfusion die Überlebenszeit verbessert, ergab eine signifikant längere Überlebenszeit bei Patienten bei denen eine MET-PET oder eine IMT-SPECT zur Planung durchgeführt wurde. Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit in dieser Gruppe war 9 bzw. 14 Monate. Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit lediglich MRT/CT zur Planung war dagegen nur 5 bzw. 6 Monate. Der p-Wert im Log rank-Test betrug 0,0321.

### 3.2.5.8 Chemotherapie mit Temodal und Überlebenszeit

29 von 44 Patienten erhielten sequentiell zur Strahlentherapie eine Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal). Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wurde analysiert, ob die Applikation von Temodal die Überlebenszeit nach der SFS günstig beeinflusst. Den Verlauf der Überlebenskurven zeigt folgende Abbildung:

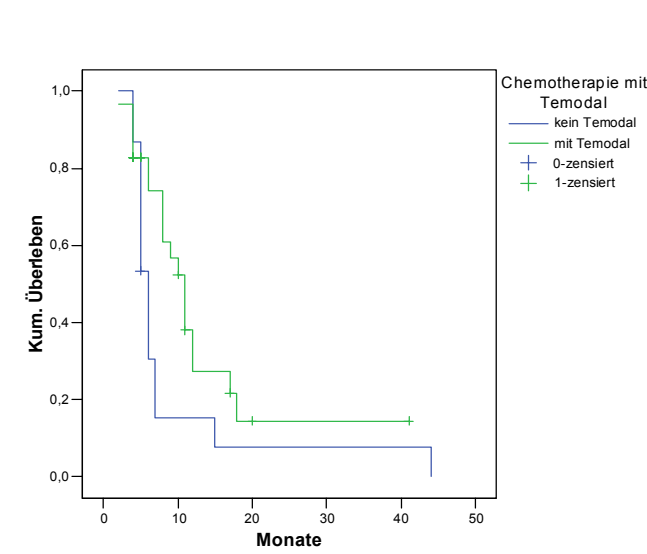


Abbildung 9:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen  
Parameter: Applikation von Temodal zur SFS vs. kein Temodal

Patienten, die Temodal erhielten, hatten nach Beendigung der SFS eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten, Patienten die ohne Temodal behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten. Die bessere Überlebenszeit der Patienten mit Chemotherapie konnte auch im Log rank-Test als signifikant bestätigt werden. Der p-Wert war 0,0401.

### 3.2.5.9 Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und SFS und Überlebenszeit

Im Rahmen der Datenanalyse stellte sich heraus, dass ein längeres Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Durchführung der SFS des Rezidivtumors zu einer besseren Überlebenszeit führt. Dies wurde im Log rank-Test mit einem p-Wert von 0,0002 als

signifikant bestätigt. Dieses Zeitintervall erwies sich somit als wichtigster Prognosefaktor. Für die Analyse wurden eine 25 %-, eine 50 %- und eine 75 %-Perzentile gebildet. Die 25 %-Perzentile war ein Zeitintervall von 10 Monaten zwischen Erstdiagnose und SFS, die 50 %-Perzentile ein Zeitintervall von 19 Monaten und die 75 %-Perzentile ein Zeitintervall von 29 Monaten. Dementsprechend wurden vier Patientengruppen gebildet und jeweils die Überlebenszeit ermittelt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 22 und die Überlebenskurve:

$\Delta$ ED - SFS	Mediane Überlebenszeit	Mittlere Überlebenszeit
$\leq 10$ Monate	7 Monate	7 Monate
11 – 19 Monate	8 Monate	7 Monate
20 – 29 Monate	6 Monate	7 Monate
$\geq 30$ Monate	18 Monate	25 Monate

Tabelle 22:  $\Delta$  ED – SFS und Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidivtumor

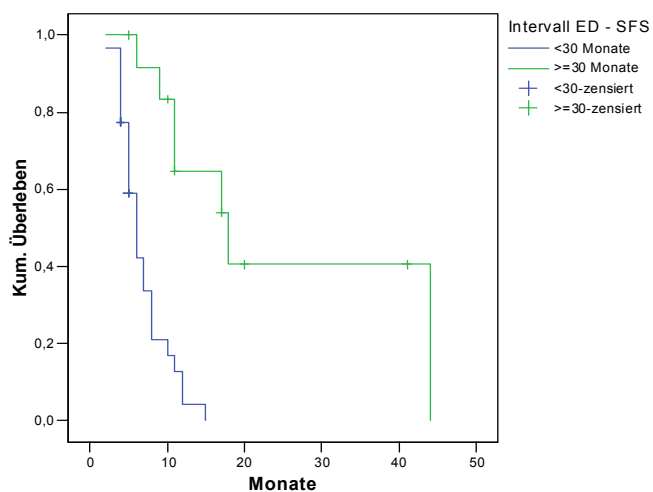


Abbildung 10:

Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen  
Parameter: Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der SFS des Rezidivtumors < 30 Monate vs.  $\geq 30$  Monate

### 3.2.5.10 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

In der Analyse der Prognosefaktoren bei Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen erwiesen sich folgende Parameter als signifikant:

- Alter des Patienten zu Beginn der SFS < 60 Jahre /  $\geq 60$  Jahre
- Applikation von Temodal zusätzlich zur SFS
- Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der SFS
- Integration einer funktionellen Bildgebung IMT-SPECT oder MET-PET im Rahmen einer multidimensionalen Strahlentherapieplanung.

Diese in univariaten Analysen signifikanten Parameter wurden im Rahmen einer Cox Regression multivariat analysiert. Die hierbei berechneten p-Werte zeigt Tabelle 23:

<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>
Applikation von Temodal	0,040
Alter bei SFS	0,773
$\Delta$ ED - SFS	0,014
Funktionelle Bildgebung	0,404

Tabelle 23: multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren bei Patienten mit Rezidivtumor

In der multivariaten Analyse erwiesen sich somit das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Zeitpunkt der SFS sowie die sequentielle Applikation von Temodal weiterhin als signifikante Prognosefaktoren.



## **4 DISKUSSION**

Die der Arbeit zugrundeliegende prospektive, nicht randomisierte Studie wurde entwickelt, um die Wertigkeit der MET-PET in der Definition des Zielvolumens zur Planung der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie bei Hirngliomen zu evaluieren. Es galt zu klären, ob durch eine multidimensionale Strahlentherapieplanung mit MET-PET – im Sinne der Fusion anatomischer und funktioneller Bildgebung – eine bessere Zielvolumen-Definition in der SFS möglich ist und ob sich daraus bessere Therapieergebnisse für Patienten mit primären und rezidivierenden Hirngliomen ergeben.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Tumorumfänge, die anhand der CT/MRT/PET-Bildfusion definiert wurden, sich signifikant von Veränderungen bzw. Kontrastmittelanreicherungen in der CT oder MRT unterscheiden, was darauf hindeutet, dass die MET-PET wichtige zusätzliche Informationen für die Strahlentherapieplanung erbringen kann. Außerdem zeigte sich in der Gruppe mit Patienten, die an einem rezidivierenden malignen Hirngliom erkrankt waren, dass die Integration einer funktionellen Bildgebung (MET-PET oder IMT-SPECT) in die Strahlentherapieplanung zu einer statistisch signifikant höheren Überlebenszeit führt ( $p$ -Wert = 0,0321). Bei 22 Patienten mit rezidivierenden Gliomen wurde eine MET-PET zur Strahlentherapieplanung durchgeführt, bei 14 Patienten eine IMT-SPECT. Bei Patienten, bei denen eine funktionelle Bildgebung in die Strahlentherapieplanung integriert wurde, war die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit 9 bzw. 14 Monate. Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten ohne MET-PET oder IMT-SPECT in der Strahlentherapieplanung war dagegen lediglich 5 bzw. 6 Monate.

### **4.1 Dosisescalation und Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie**

#### **4.1.1 Dosisescalation und Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie in der Behandlung des Primärtumors**

Früheren Daten aus der Literatur zufolge hat sich die Kombination aus SFS und konventioneller Strahlentherapie in der Primärtherapie von Patienten mit malignen Hirngliomen noch nicht abschließend durch eine bessere Überlebenszeit bewährt. Die bessere Überlebenszeit, die sich in Studien zeigte, bei denen ein interstitieller strahlentherapeutischer Boost durchgeführt wurde, ist angeblich vor allem das Ergebnis einer entsprechenden Patientenselektion (62).

Videtic et al. beschrieben, dass ein zusätzlicher IRT-Boost – sofern man die Daten auf prognostische Klassen nach einem RTOG-Protokoll bezieht – nur für Patienten mit einer schlechten Prognose einen Überlebenszeitvorteil bringt (201). In retrospektiven Studien wurde beobachtet, dass Patienten, bei denen ein radiochirurgischer Boost mit Dosen von 10–25 Gy als Teil der Primärtherapie appliziert wurde, bei der Histologie eines Glioblastoms eine mediane Überlebenszeit von 9–25 Monaten und bei einem anaplastischen Astrozytom eine mediane Überlebenszeit von 14–65 Monaten zeigten (Tabelle 24).

Studie	Pat.Zahl/ Histologie	KI	Tumordurchmesser/ -volumen (cm/ccm)	Boost (Gy)	Median survival (Monate)	Nekrose/Nebenwirkungen No/%
Masciopinto (134)	31/GBM	80	≤ 4/16,4	15–35	9,5	4/13%
Gannett (66)	17 GBM 11 AA	≥ 70	-/24	10	13,9	nicht signifikant
Buatti (22)	6 GBM 5 AA	90	3/14	12,5	16,8	nicht signifikant
Sarkaria (175)	96 GBM 19 AA	80	-/10	12–14	24	19/16%
Van Kampen (102)	35 GBM	≥ 70	5/22	15	10	nicht signifikant
Shenouda (184)	14 GBM	80	≤ 4/-	20	10	2/14%
Kondziolka (105)	45 GBM 20 AA	≥ 50	< 3,5/6,5	15,5	20 56	3 von 107/3%
Cardinale (33)	9 GBM 3 AA	90	≤ 6/15,9	3x12	16 33	4/33%
Shrieve (186)	78 GBM	90	4/9,4	12	19,9	20
Nwokedi (152)	30 GBM	80	<4/18,5	17	25	2/7%
Baumert (9)	15 GBM 2 AA	90	≤ 4/-	4x5	20	1/6%

Tabelle 24: Studien bzgl. SFS als Teil der Primärtherapie hochmaligner Gliome

In einer anderen Studie, in der ein Protonen-Boost mit 25–30 Gy für die Dosisescalation verwendet wurde, war die mediane Überlebenszeit 20 Monate (61).

Patienten, die am meisten von einem zusätzlichen stereotaktischen Boost profitieren, unterliegen oft einer vorausgehenden Selektion, d. h. sie gehören zu einer besseren prognostischen Gruppe. Dabei bieten sich vor allem kleine Tumervolumina aus Gründen der Toxizität und der technischen Durchführbarkeit für die Applikation eines stereotaktischen Boostes an (Tabelle 24). Die variablen Überlebenszeiten stehen vorwiegend in Beziehung mit Selektionskriterien wie Alter, Tumervolumen, Histologie, Karnofsky-Index, Ausmaß der

Operation und primärer Tumorlokalisation, welche als prognostische Parameter identifiziert wurden (45, 136, 183, 188).

Die SFS ist assoziiert mit einer niedrigeren Inzidenz von Nekrosen. Dies wurde in einer Dosiseskalationsstudie beschrieben, in der die Gesamtdosis bei Patienten in der Rezidivsituation von 50 Gy um 20 Gy in 5 Gy/Fraktion eskaliert wurde (116, 185). Das Risiko der Entwicklung von Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie wurde in der Größenordnung von etwa 34 % beschrieben. Eine stereotaktische Gesamtdosis von > 40 Gy war ein signifikanter Vorhersagewert für Strahlentoxizität (116). Eine andere Studie, in der die SFS bei Patienten mit rezidivierenden Gliomen bis zu einer Gesamtdosis von 35 Gy mit 3,5 Gy/Fraktion durchgeführt wurde, zeigte keinerlei Toxizität (89), während alle Patienten mit einer Gesamtdosis von 90 Gy eine Strahlennekrose entwickelten (61). Für Gesamtdosen zwischen 75 und 90 Gy wurden Nekroseraten von 3–33 % beobachtet (Tabelle 24, 105, 175, 184).

Baumert et al. beschrieben eine signifikant bessere Überlebenszeit für Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoma multiforme, die mit einem stereotaktischen Boost im Anschluss an die konventionelle Strahlentherapie (Kontrollgruppe: ausschließlich konventionelle Strahlentherapie) behandelt wurden. In der zugrundeliegenden Matched-pairs-Analyse zeigte sich außerdem, dass die signifikant bessere Überlebenszeit nicht von der prognostischen Gruppe abhängig war (9).

#### **4.1.2 Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung**

Verschiedene Studien demonstrieren den Nutzen der SFS für die Behandlung rezidivierender hochgradiger Gliome. Shepherd et al. applizierten 4–10 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 5 Gy (185). Alle Patienten, die mit 45 oder 50 Gy bestrahlt wurden, entwickelten Spätfolgen. In 18 % der Fälle wurde von Strahlennekrosen berichtet. Die Autoren verglichen die Überlebenszeit von 21 Patienten, die ohne vorhergehende Chemotherapie behandelt wurden, mit einer Kontrollgruppe, die im Rezidivfall Nitrosharnstoffe statt einer SFS erhielt. Diese Matched-pairs-Analyse ergab eine signifikant bessere Überlebenszeit unter SFS (48 vs. 31 Wochen). Das fraktionierte Behandlungsschema, das dieser Doktorarbeit zugrunde liegt, basiert auf diesen Ergebnissen und wurde auch von Voynov et al. mit einer anderen Technik der Intensitätsmodulation verwendet (203).

Eine Übersicht gibt Tabelle 25:

Referenz	n und Behandlung	Non-GBM	Medianes Überleben	Mediane Zeit bis Progression	Komplette / Partielle Remission
Shepherd et al. 1997 (185)	33 SFRT 5 Gy ED	--	48 Wo	--	--
Hudes et al. 1999 (89)	20 SFRT 3 oder 3,5 Gy ED	5 %	46 Wo	--	0 %
Voynov et al. 2002 (203)	10 S-IMRT 5 Gy ED	--	44 Wo	--	--
Bower et al. 1997 (18)	103 Temodal	20 %	25 Wo	17 Wo	--
Newlands et al. 1996 (146)	48 Temodal	--	28 Wo	--	--
Jaekle et al. 2003 (94)	88 Temodal + 13-cis-Retinoinsäure	55 %	47 Wo	19 Wo	15 %
Chang et al. 2004 (37)	213 Temodal	33 %	49 vs. 32 Wo (Grad 3 / 4)	--	16 %

Tabelle 25: Übersicht über Studien bzgl. SFRT oder Temodal bei rezidivierenden hochgradigen Gliomen

Die Ergebnisse einer Einzelfraktion-Radiochirurgie scheinen denen der SFS vergleichbar zu sein, abgesehen von einer höheren Toxizitätsrate in einigen vorausgegangenen Studien (122, 148).

## 4.2 Temozolomid

Temozolomid (Temodal) zeigte eine Wirkung bei rezidivierenden hochgradigen Gliomen mit nur geringfügiger Toxizität. Eine Übersicht jüngster Ergebnisse zeigt Tabelle 25. Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten konnte in der Studie von Chang et al. (37) bei 41 % der Patienten mit Grad III-Tumoren und bei 18 % der Patienten mit Grad IV-Tumoren verzeichnet werden. Noch bessere Ergebnisse wurden bei Patienten mit rezidivierenden Oligodendrogliomen beobachtet, hier zeigten 52,6 % der behandelten Patienten eine komplette oder partielle Remission (11).

Stupp et al. überprüften im Rahmen einer Studie, ob die Behandlung mit konventioneller Strahlentherapie und adjuvanter Applikation von Temodal bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme die Überlebenszeit verbessern könnte. Die Therapie war sicher und wurde gut toleriert. Das Eintreten einer nicht hämatologischen Toxizität war selten und gut zu beherrschen. Während der konventionellen Behandlungsphase wurden bei 6 % der Patienten eine Neutropenie dritten oder vierten Grades, eine Thrombozytopenie oder beides beobachtet, darunter waren zwei schwerwiegende Infektionen

mit *Pneumocystis jiroveci*. Während der adjuvanten Behandlung mit Temodal waren 2 bzw. 6 % der Zyklen mit einer Neutropenie dritten oder vierten Grades bzw. mit einer Thrombozytopenie assoziiert. Die mediane Überlebenszeit war 16 Monate und die 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren 58 und 31 %. Patienten, die jünger als 50 Jahre waren und solche, welche einer radikalen Operation zugeführt wurden, hatten das beste klinische Therapieergebnis (194).

In der vorliegenden Doktorarbeit konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei einer zusätzlichen Applikation von Temodal während Durchführung der SFS festgestellt werden. Die multivariate Analyse deutete darauf hin, dass diese Modifizierung der Therapie eine größere Rolle als die Strahlentherapieplanung mit integrierter PET/SPECT-Untersuchung spielte, wobei allerdings der nicht randomisierte Charakter der Studie, die begrenzte Anzahl an Patienten und eine gewisse Heterogenität innerhalb der Patientengruppen bedacht werden müssen. Dennoch demonstrieren die vorliegenden Daten die Sicherheit und Zuverlässigkeit des kombinierten Therapieverfahrens. Die Toxizität war sehr begrenzt und im eingetretenen Fall stets gut beherrschbar.

Wegen der Schwierigkeiten in der Standard-Bildgebung bei Patienten mit intensiver lokaler Behandlung und hoher Strahlenakkumulation, wurde das progressionsfreie Überleben nicht als Ergebnisparameter betrachtet. Analog zu anderen Autoren (89, 185, 203) wurde berücksichtigt, dass behandlungsinduzierte Veränderungen, die ebenfalls zu einem Kortikoidbedarf führen könnten, eine zuverlässige Einschätzung des progressionsfreien Überlebens als Ergebnisparameters ausschließen würden. Die Überlebenszeit schien weniger anfällig für Fehlerquellen zu sein, was dadurch gewährleistet wurde, dass nur sehr wenige Patienten einer weiteren Therapie nach der SFS plus Temodal zugeführt wurden. Verglichen mit anderen Daten (Tabelle 25) befinden sich unsere Daten bezüglich der Überlebenszeiten noch in einem allgemein erwarteten Bereich. Diese Folgerung betont den Bedarf weiterer Verbesserungen in der Behandlung.

#### **4.3 CT, MRT und MR-Spektroskopie in der Strahlentherapieplanung von hochmalignen Hirngliomen**

Die GTV-, PTV- und BV-Definition für die dreidimensionale Strahlentherapieplanung bei Hirntumoren basiert traditionell auf der MRT (30, 126, 197). Pathologische Prozesse

innerhalb eines Hirntumors zeigen im Allgemeinen ein Ödem und eine Störung der Bluthirnschranke. Die MRT ist als bestes Verfahren für die Darstellung der Hirn- und Tumoranatomie etabliert, welches besondere Bedeutung in der Beschreibung der Lokalisation des Tumors und kritischer Strukturen und eine hohe Sensitivität in der Aufdeckung eines Ödems und einer Schrankenstörung besitzt (30, 65, 176). Aus diesem Grund wird die MRT die Basis für die Diagnose und die Strahlentherapieplanung bei Patienten mit Gliomen bleiben.

Bei unbehandelten Patienten repräsentiert die Gd-Anreicherung in T1-gewichteten Aufnahmen Tumorgewebe und entspricht endothelialer Proliferation und Neovaskularisation (30, 35, 100, 101, 212). Das hyperintense Areal in T2-gewichteten Aufnahmen entspricht Tumorgewebe mit umgebendem Ödem. Die exakte Abgrenzung der Tumorgrenzen ist aber schwierig. An Hand stereotaktischer Biopsien wurde festgestellt, dass sich auch außerhalb der Gadolinium anreichernden Region, im Areal des Ödems und selbst im normal erscheinenden Hirngewebe außerhalb der Veränderungen in T2-Aufnahmen Tumorzellen ausbreiten können (35, 100, 101).

Besonders hochentwickelte Techniken wie die MR-Spektroskopie zeigen Tumorzeichen, die sich über die in der MRT definierten Zielvolumina hin ausdehnen. Pirzkall et al. verglichen die MR-Spektroskopie und die MRT bei Patienten mit hochgradigen, nicht voroperierten Hirngliomen. Dabei zeigte sich, dass in der MR-Spektroskopie sichtbarer, metabolisch aktiver Tumor bei 88 % der untersuchten Patienten noch um mehr als 28 mm über die T2-Veränderung hinausgeht, obwohl die T2-MRT die Region mit der Wahrscheinlichkeit mikroskopischen Tumors um 50 % größer einschätzt als die MR-Spektroskopie. Die T1-MRT zeigte ein geringeres Volumen und eine von der MR-Spektroskopie abweichende Lokalisation aktiver Tumorkrankheit (167).

Desweiteren zeigte eine retrospektive Analyse von Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen, die mit einer Gamma-knife-Radiochirurgie auf der Basis der T1-MRT behandelt wurden, dass das Therapieergebnis der Patienten mit einer Tumordinfiltration in der MR-Spektroskopie, die sich außerhalb der Veränderungen in der konventionellen MRT befand, signifikant schlechter war als bei Patienten ohne zusätzliche Informationen aus der MR-Spektroskopie bezüglich der Tumorausdehnung (73).

Verwendet man bei operierten Patienten nur die MRT, kann der Tumor nicht von unspezifischen postoperativen Veränderungen differenziert werden, von welchen man weiß, dass sie innerhalb der ersten zwei Tage nach der Operation auftreten. Diese können zusätzlich postoperativ über Monate bestehen. Eine Blutung nach der Operation kann die Differenzierung zwischen Veränderungen durch den Resttumor und Veränderungen durch die Operation erschweren, denn sowohl die Blutung als auch die Kontrastmittelanreicherung stellen sich in der T1-gewichteten MRT hyperintens da.

Wird die MRT in den ersten beiden postoperativen Tagen durchgeführt, erhöht das die Wahrscheinlichkeit, „wirkliches“ residuelles Tumorgewebe aufzuzeigen. In die der Doktorarbeit zugrundeliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei welchen aufgrund des OP-Berichtes oder nach einer, in den ersten 24 Stunden nach der Operation durchgeführten MRT Resttumor zu erwarten war. Folglich zeigte die MET-PET in allen Fällen residuelles Tumorgewebe. Dennoch wurden in dieser Studie nicht die MRT-Aufnahmen, welche einen Tag nach der Operation angefertigt wurden, analysiert, da

1. die Patienten aus verschiedenen Kliniken akquiriert wurden;
2. die Technik der MR-Durchführung sehr variabel war (Gadolinium-Applikation, Sequenzen, etc.);
3. die MRT-Datensätze anderer Kliniken nicht mit der MET-PET co-registriert werden konnten;
4. MRT und MET-PET für die Strahlentherapieplanung vor Beginn der Strahlentherapie in derselben Woche durchgeführt werden müssen;
5. ein aktuelles Planungs-MRT gewöhnlich 3–4 Tage vor Beginn der Strahlentherapie durchgeführt wird, also 1–4 Wochen nach der Operation. In dieser Zeitspanne kann ein erneutes Wachstum des Resttumors nicht ausgeschlossen werden, so dass eine aktuelle Bewertung der Tumorausbreitung unter Verwendung der MET-PET stets notwendig ist.

Demzufolge wurde diese Studie auf den Vergleich zwischen einer 2–3 Wochen postoperativ für die dreidimensionale Strahlentherapieplanung durchgeführten MET-PET und einer ebenfalls 2–3 Wochen nach der Operation für die dreidimensionale Strahlentherapieplanung durchgeführten MRT fokussiert.

#### **4.4 MET-PET und IMT-SPECT in der Strahlentherapieplanung von hochmalignen Hirngliomen**

Tumorbildung in der MET-PET basiert auf dem Transport radioaktiv markierter Aminosäuren in die Tumorzellen. Dieses biologische Verfahren wird für die Darstellung von Tumorgewebe benutzt. Folglich wird, basierend auf diesem biologischen Paradigma, ein biologisches Zielvolumen (BTV) definiert (38, 79, 131). In diesem Fall hilft das BTV (MET-PET), die Tumormorphologie (GTV) mit einer höheren Genauigkeit zu beschreiben als die herkömmlichen radiologisch-morphologischen Untersuchungen (CT/MRT) alleine. Das BTV gibt desweiteren limitierte Informationen über die Malignität des Tumorgewebes.

Die funktionelle Bildgebung kann zusätzliche Informationen über den Stoffwechsel und die Morphologie von Hirngliomen geben. Die Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) ist eine allgemein durchgeführte, funktionelle Untersuchung in der Diagnose von Hirntumoren. Der Hintergrund für die Applikation dieser Technik ist der gesteigerte Glukosemetabolismus in malignem Tumorgewebe. Die FDG wird über denselben Transporter wie Glukose über die Bluthirnschranke transportiert, so dass die FDG-Akkumulation keine Schrankenstörung voraussetzt. Di Chiro (52) und Alavi et al. (1) zeigten, dass der FDG-Uptake im Tumorgewebe mit dem histologischen Grad korreliert und dass darüber hinaus Aussagen über die Prognose getroffen werden können. Gross et al. (74) analysierten die Wertigkeit der FDG-PET in der dreidimensionalen Strahlentherapieplanung von Hirngliomen. Dabei stellte sich heraus, dass durch den geringen Kontrast der FDG-Aufnahme zwischen Tumorgewebe und normalem Hirngewebe, vor allem der grauen Substanz, die Definition der Tumorausdehnung erschwert ist. Der FDG-Uptake korreliert mit der Gd-Anreicherung, so dass nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten zusätzliche Informationen über die Tumorausbreitung gewonnen werden konnten.

IMT ist ein Analog der natürlichen Aminosäure Tyrosin, die über ein L-Typ-Carriersystem über die Bluthirnschranke gelangt, aber nicht in Proteine eingebaut wird. IMT wird in Gliomen intensiv angereichert, wohingegen der Uptake im normalen Hirngewebe gering ist. Langen et al. zeigten, dass der IMT-Uptake in das Tumorgewebe durch natürliche Aminosäuren gesättigt werden kann. Das deutet darauf hin, dass IMT mit natürlich vorkommenden L-Aminosäuren um ein spezifisches Aminosäuren-Transportsystem konkurriert (5, 14, 115, 119, 120, 208).



Grosu und Weber et al. untersuchten die Wertigkeit der IMT-SPECT in der Definition des Zielvolumens, des Planungsvolumens und des Boostvolumens für die Strahlentherapieplanung bei Gliomen (77, 80, 209). Basierend auf der MRT/SPECT-Bildfusion wurde das GTV, definiert durch IMT-SPECT, mit dem Volumen hyperintensere Areale in T2-gewichteten Aufnahmen und mit dem Volumen der Gd-Anreicherung in T1-gewichteten Aufnahmen verglichen. Anfangs wurden 30 nichtoperierte Patienten mit niedrig- und hochgradigen Gliomen untersucht (80). In den meisten Fällen war der IMT-Uptake in der SPECT in die hyperintensere Areale in der T2-MRT eingeschlossen, was bestätigte, dass Veränderungen in T2-Aufnahmen sowohl Tumorgewebe als auch umgebendes Ödem darstellen. Auffallend war, dass bei 23 % (7/30, jeweils hochgradige Gliome) der Patienten der IMT-Uptake im Tumor bis zu 2 cm über die Veränderungen in den T2-Aufnahmen hinausging. Im Vergleich der IMT-Aufnahme mit der Gd-Anreicherung in T1-MRT/SPECT-Bildfusionen konnte beobachtet werden, dass das Volumen mit IMT-Uptake die kontrastmittelanreichernden Regionen in allen Fällen einschloss. Es wurde aber desweiteren häufig eine IMT-Ausdehnung außerhalb der Gd-anreichernden Regionen gefunden. Der IMT-Uptake ist somit primär unabhängig von der Anwesenheit einer Schrankenstörung, was die Darstellung vitalen Tumorgewebes auch in Abwesenheit einer Störung der Bluthirnschranke erlaubt.

Im Anschluss untersuchten Grosu et al. den Einfluss der IMT-SPECT auf die Definition des Zielvolumens (GTV), des Planungsvolumens (PTV) und des Boostvolumens (BV) bei 66 Patienten mit niedriggradigen und hochgradigen Gliomen nach neurochirurgischer Tumoresektion (77). Die Hypothese dieser Studie war, dass die IMT-SPECT eine wichtige Rolle in der Differenzierung residuellen Tumorgewebes von postoperativen MRT-Veränderungen und folglich in der postoperativen Strahlentherapieplanung spielen könne. Es stellte sich heraus, dass sich Größe und Lokalisation der IMT-Aufnahme deutlich von Veränderungen in postoperativen Gd-T1- und T2-MRT-Aufnahmen unterschieden. Kontrastmittelanreicherung und Ödem waren signifikant größer als das Volumen der IMT-Aufnahme. Dementsprechend kann die IMT-SPECT die Zielvolumina signifikant modifizieren, indem man die hohe Strahlendosis auf vitales Tumorgewebe unter Schonung des normalen Hirngewebes fokussiert. Die Identifizierung residuellen Tumorgewebes bei operierten Patienten mit Gliomen korrelierte signifikant mit der Überlebenszeit (209). Basierend auf diesen Daten wurde die IMT-SPECT in die Strahlentherapieplanung von Hirngliomen integriert.

<sup>11</sup>C-Methionin (MET) ist eine natürlich vorkommende Aminosäure, die von Gliomzellen stark angereichert wird, während der Uptake im normalen Hirngewebe niedrig ist. Obwohl MET in Proteine eingebaut wird, ist die MET-Aufnahme wahrscheinlich kein Maßstab für die Proteinsyntheserate. Die Aufnahme in Tumorzellen geschieht über einen aktivierten A-Transporter in der Bluthirnschranke (13, 48, 140). Desweiteren korreliert die MET-Aufnahme mit der Blutgefäßdichte (106). Ex vivo konnte an Hand der Dual-Tracer-Autoradiographie in Gliomen von Ratten die Korrelation zwischen der MET-Verteilung und histologischen Schichten demonstriert werden (118). Im Vergleich von MRT, CT und MET-PET mit stereotaktischen Biopsien folgerten Mosskin et al. und Ogawa et al., dass die MET-PET in der Beschreibung der wahren Ausdehnung der Gliome eine größere Genauigkeit als die MRT/CT aufweist (21, 139, 154).

Nach Herholz et al. beträgt die Sensitivität bzw. Spezifität der MET-PET für niedriggradige Gliome 76 bzw. 87 % (85). Niedriggradige Gliome, vor allem Oligodendrogliome, zeigen im Vergleich zur FDG-PET eine hohe MET-Anreicherung. Trotzdem scheint der MET-Uptake in Glioblastomen, verglichen mit niedriggradigen Gliomen, signifikant höher zu sein (97).

Die Korrelation zwischen Tumorgraduierung und Aminosäuren-Uptake wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Einigen Studien zufolge ist der MET-Uptake in niedrig- bzw. hochgradigen Gliomen signifikant zu unterscheiden (85, 97). Nach Kaschten et al. findet sich eine signifikante Korrelation zwischen dem MET-Uptake des Tumors und der Überlebenszeit (97). Dagegen wurde in anderen Studien bei Verwendung von IMT und <sup>11</sup>C-Tyrosin kein signifikanter Unterschied zwischen der Aminosäuren-Aufnahme von niedrig- und hochgradigen Gliomen gefunden (5, 177, 179, 208, 209, 215).

Es gibt Daten, die zeigen, dass die Intensität der MET-Aufnahme mit dem Grad der Malignität korreliert (97), aber es ist auch bekannt, dass niedriggradige Gliome wie Oligodendrogliome einen hohen Aminosäuretransport zeigen können (85). Dementsprechend sind Aminosäuren nützlich in der Beschreibung der Tumormorphologie, aber nicht in der Darstellung spezieller biologischer Merkmale des Tumors, die den Grad der Malignität beschreiben. Für diesen Aspekt müssen andere Tracer wie z. B. Marker der Tumorphosphorylierung, der Tumorphosphorylierung oder der Tumorphosphorylierung untersucht werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind in der Literatur nur wenige Daten bezüglich der Wertigkeit der funktionellen Bildgebung mit radioaktiv markierten Aminosäuren in der Strahlentherapieplanung von Gliomen zugänglich. Voges et al. berichteten über MET-PET und FDG-PET als Verfahren in der Diagnostik von Gliomen und über das Monitoring nach Brachytherapie mit <sup>125</sup>I-Seeds (202). Nuutinen et al. beschrieben die Wertigkeit der MET-PET für die Strahlentherapieplanung und das Monitoring bei niedriggradigen Gliomen (151).

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der MET-PET in der Zielvolumen-Definition bei Patienten mit operierten Hirngliomen analysiert. In der zugrundeliegenden klinischen Studie wurde die MET-PET in folgenden beiden Situationen in die Strahlentherapieplanung bei Patienten mit Hirngliomen integriert:

1. Die MET-PET wurde bei Patienten mit postoperativem residuellem Tumorgewebe bei primären hochgradigen malignen Hirngliomen in ein Dosisescalationsprotokoll integriert. In die Studie wurden Patienten mit einem Karnofsky-Index über 60 % und einem Alter unter 75 Jahren eingeschlossen. Das GTV umfasste die Region des MET-Uptakes in der PET/MRT/CT-Bildfusion. Das CTV schloss das GTV und die Resektionshöhle mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm ein und wurde für das PTV1 um 0,5 cm erweitert. Diese Volumina wurden mit einer Gesamtdosis von 60 Gray (2 Gy/Tag, 5 x pro Woche) in einer konventionellen dreidimensionalen Technik bestrahlt. Die Dosis wurde bezogen auf das GTV unter Verwendung einer stereotaktischen Technik eskaliert, der Kopf wurde mit einer stereotaktischen Maske fixiert. Unter Berücksichtigung der möglichen Variabilität der Patientenpositionierung bei Verwendung des Maskensystems von ungefähr 1,5 mm (4) und der eventuellen Ungenauigkeit in der GTV-Definition in der PET-Untersuchung, wurde das PTV2 definiert als MET-Uptake in der PET/MRT/CT-Bildfusion (GTV) plus 3 mm. Das GTV wurde mit einer Gesamtdosis von 20 Gy in 5 Gy/ Fraktion, 4 x pro Woche, bestrahlt.
2. MET-PET/MRT/CT-Bildfusionen wurden in der Strahlentherapieplanung für die erneute Strahlentherapie von rezidivierenden, hochgradig malignen Hirngliomen verwendet. In diesem Fall wurde eine Gesamtdosis von 30 Gy in 5 Gy/Fraktion, 5 x pro Woche, in stereotaktischer Technik verabreicht. Das GTV umfasste die MET-Aufnahme in der PET/MRT/CT-Bildfusion. Das GTV wurde für das CTV nicht vergrößert. Als PTV wurde GTV plus 3 mm definiert. Die erste Evaluation demonstrierte die Wertigkeit dieses Verfahrens bei Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen. Das herausragendste Ergebnis dieser Studie war die signifikant längere Überlebenszeit in der univariaten Analyse bei

Patienten, die in der Rezidivsituation unter Integration der PEToderSPECT/MRT/CT-Bildfusion in der Strahlentherapieplanung erneut bestrahlt wurden, im Vergleich zu Patienten, die allein auf der MRT/CT basierend behandelt wurden: die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit war 9 bzw. 14 Monate vs. 5 bzw. 6 Monate ( $p = 0,03$ ).

Ähnlich zu den vorangegangenen Studien zeigte sich, dass die MET-PET einen signifikanten Einfluss auf die Identifizierung von Tumorgewebe und auf die Differenzierung von postoperativen unspezifischen Veränderungen hat. Dementsprechend wurde die MET-PET in die Strahlentherapieplanung von Gliomen integriert.

Der Einsatz von  $^{11}\text{C}$ -Methionin ist limitiert durch die kurze Halbwertszeit, was die Verwendung des Tracers auf klinische Zentren mit eigenem Zyklotron beschränkt. Der Vorteil des Aminosäureanaloges  $^{18}\text{F}$ -0-(2)-Fluorethyl-L-Tyrosin (FET) gegenüber MET ist die Möglichkeit der Markierung mit Fluor-18, einem Isotop mit einer längeren physikalischen Halbwertszeit von annähernd 110 min., so dass es an PET-Zentren ohne eigenen Zyklotron verteilt werden kann. Weber et al. (210) und Langen et al. (118) zeigten die Äquivalenz von MET-PET und FET-PET in der Fähigkeit, vitales Tumorgewebe zu diagnostizieren.

Die Bildgebung durch SPECT ist billiger als die Bildgebung durch PET, die räumliche Auflösung ist dagegen signifikant geringer. Abhängig von der verfügbaren bildgebenden Ausstattung erreicht die räumliche Auflösung ca. 7 mm in der SPECT und ca. 3 mm in der PET. Dennoch zeigen frühere Daten, dass die IMT-SPECT und die MET-PET sich in der Tumoridentifizierung bei Hirngliomen sehr ähnlich sind (120).

Ein Problem in der Diagnose residuellen Tumorgewebes mit der MET-PET könnte die Differenzierung zwischen Tumor und Granulationsgewebe nach chirurgischer Intervention sein. Ein gesteigerter Aminosäuretransport in die Zellen ist auch für Makrophagen, die nach der Operation aktiviert werden, beschrieben. Dennoch zeigten mehrere Studien, dass der Transport im Tumorgewebe signifikant höher ist als im entzündlichen Gewebe (85). Diese Differenzierung ist schwierig, vor allem für Areale mit geringer Tumorzelldichte. Folglich muss betont werden, dass die MET-PET hilft, Regionen mit hoher Tumorzelldichte zu definieren, was eher makroskopischem Tumorgewebe als mikroskopischer Tumordinfiltration entspricht. Andererseits ist die histologische Validierung der MET-PET-Untersuchung in der Diagnose residuellen Tumorgewebes nach der Operation von Gliomen schwierig, da die Durchführung einer stereotaktischen Biopsie bei dieser Gruppe von Patienten, die mit einer

schwerwiegenden Erkrankung, einer schlechten Prognose und einem komplexen Behandlungsschema konfrontiert sind, ein weiteres invasives Verfahren bedeuten würde. Dementsprechend sind klinische Studien, welche die Tumorkontrolle, die Lokalisation des Rezidivs und die Überlebenszeit untersuchen, das beste nicht invasive Verfahren um die klinische Wertigkeit der MET-PET zu validieren.

Die laufende Analyse einer Untergruppe mit kombinierter Aminosäuren-SPECT- oder PET-Planung deutet darauf hin, dass derartige Untersuchungen zu einem verbesserten Therapieergebnis beitragen könnten. Diese Arbeit und vorangegangene Studien zeigen, dass diese Methoden sicherlich die Zielvolumendefinition und die Schonung des umgebenden normalen Hirngewebes erleichtern, was zu einem besseren therapeutischen Konzept, vor allem bei voroperierten Patienten, bei denen postoperative Veränderungen (Kontrastmittelanreicherung, Ödem) in CT oder MRT schwierig von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden sind, führen könnte. Das Volumen des MET-Uptake stimmt nur bei 16 % der untersuchten Patienten mit primären malignen Hirngliomen und nur bei 9 % der untersuchten Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen mit dem Volumen der Gd-Anreicherung in der T1-MRT überein. In der Mehrheit der Patienten konnten Abweichungen in beide Richtungen beobachtet werden: pathologische Signale in der PET ohne Korrelat in der MRT und pathologische Veränderungen in der MRT ohne entsprechende Anzeichen in der PET-Untersuchung. So konnte bei 68 % der Patienten mit primären malignen Hirngliomen und auch bei 68 % der Patienten mit Rezidivgliomen MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung in der MRT beobachtet werden. Entgegengesetzt war bei 74 % der Primärtumor-Patienten und bei 68 % der Rezidivtumor-Patienten Gd-Anreicherung außerhalb des Areals mit MET-Uptake zu finden. Diese Ergebnisse könnten sich auf das gesamte Behandlungskonzept bei Patienten mit hochgradig malignen Hirngliomen auswirken, wobei sich diese neuen Erkenntnisse nicht nur auf die Strahlentherapieplanung, sondern auch auf die Neurochirurgie und auf die lokale Applikation einer Gen-, Immun- oder Chemotherapie beziehen könnten. Die exakte Evaluation des neurochirurgischen Ergebnisses wirkt sich auch signifikant auf die Evaluation der Prognose – sowohl auf Überlebenszeit als auch auf Lebensqualität (12, 39, 45) – aus und hat Konsequenzen für andere Therapieindikationen wie Strahlentherapie, Chemotherapie, etc.

Eine entscheidende Konsequenz der Integration der MET-PET in die Zielvolumen-Definition ist die bessere Schonung des umgebenden normalen Hirngewebes. Eine Gd-Anreicherung

außerhalb des MET-Uptakes konnte bei 74 % bzw. 68 % (Primärtumor- bzw. Rezidivtumor-Patienten) festgestellt werden. Das mediane Volumen der Gd-Anreicherung außerhalb des MET-Uptakes betrug 2,7 bzw. 6,9 ccm. Geht man nun davon aus, dass die Gd-Anreicherung außerhalb des MET-Uptakes durch die Operation bedingt ist, sollten diese Regionen vom Gesamttumorvolumen (GTV) ausgeschlossen und dementsprechend nicht in das Areal der hohen Strahlendosis einbezogen werden. So dient die MET-PET dazu, normales Hirngewebe vom Bereich hoher Strahlendosis auszusparen. Dennoch kann mikroskopische Tumorf infiltration nicht ausgeschlossen werden, so dass das klinische Zielvolumen (CTV) mit einem Sicherheitsabstand von 20 mm zum Gesamttumorvolumen (GTV) und zur Resektionshöhle definiert werden sollte.

Analysen von Therapieergebnissen zeigten, dass Rezidive hauptsächlich innerhalb von 2 cm der Grenzen vorbehandelter Areale auftreten (60, 135, 174). Inadäquate Strahlentherapiefelder ebenso wie eine unzureichende Strahlendosis sind mögliche Ursachen für ein Therapieversagen (60, 174). Vorausgegangene Studien zeigten, dass man durch eine dreidimensionalen Strahlentherapieplanung ein beachtliches Volumen normalen Hirngewebes schonen kann, was wiederum eine gute Voraussetzung für die Dosisescalation darstellt (76, 139). Vorangegangene Dosisescalations-Studien definieren das Volumen der Kontrastmittelanreicherung in CT oder MRT als BTV, unter der Annahme, dass das Areal der Kontrastmittelanreicherung mit Region mit einer hohen Tumorzell-dichte repräsentiert (132, 133, 175).

Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge muss die Definition des BTV neu evaluiert werden. Diese Ergebnisse würden durch die histologische Validierung an Hand stereotaktischer Biopsien eindrucksvoll bekräftigt werden.

#### **4.5 Prognose und Überlebenszeit**

Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit nach Durchführung der SFS bei Patienten mit primären malignen Hirngliomen war 12 bzw. 15 Monate, die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit nach Durchführung der SFS bei Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen war 8 bzw. 13 Monate.

Bei alleiniger chirurgischer Resektion beträgt die mittlere Überlebensdauer nur 4–6 Monate (63). Nach Cooperative Group-Studien schwankt die mittlere Überlebenszeit bei

konventioneller Strahlentherapie, allein oder mit zusätzlicher Applikation einer Chemotherapie, beständig zwischen 9 und 12 Monaten (36, 60, 181), so dass sich bei Patienten mit Primärtumoren ein leichter Überlebensvorteil aus der Dosisescalation mit SFS ergibt.

In der Analyse der Prognosefaktoren ergab sich bei Patienten mit Primärtumoren das Alter bei Durchführung der SFS als signifikanter Prognoseparameter ( $\geq 59$  Jahre vs.  $< 59$  Jahre).

Bei Patienten mit Rezidivtumoren stellten sich das Alter bei Durchführung der SFS ( $\geq 60$  Jahre vs.  $< 60$  Jahre), die Applikation von Temodal zusätzlich zur SFS, das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der SFS des Rezidivtumors und die Integration einer funktionellen Bildgebung (IMT-SPECT / MET-PET) in die Strahlentherapieplanung als signifikante Prognoseparameter heraus.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Basierend auf einem biologischen Paradigma, stellt die MET-PET die Ausdehnung von residuellem Tumorgewebe bei operierten Patienten mit primären und rezidivierenden malignen Hirngliomen mit einer höheren Präzision dar als die anatomisch-morphologische Bildgebung (CT/MRT). Die MRT zeigt Kontrastmittelanreicherung und Ödem, d. h. Gewebecharakteristika, die nicht alleine auf die Tumordinfiltration zu beziehen sind, sondern auch mit posttherapeutischen Veränderungen korreliert sein können. Die Verwendung der MET-PET/MRT/CT-Bildfusion kombiniert die biologische Charakterisierung des Gewebes mit einer präzisen Darlegung der Anatomie. Dies ist ein optimales Verfahren für eine genaue Definition des Tumolvolumens und der Risikoorgane, zwei essentielle Schritte in der Strahlentherapieplanung.

In der Volumenanalyse ergab sich, dass nur bei 3 von 19 Patienten (16 %) mit primären malignen Hirngliomen und nur bei 2 von 22 Patienten (9 %) mit rezidivierenden malignen Hirngliomen der MET-Uptake und die Gd-Anreicherung in der MET-PET/CT/MRT-Bildfusion übereinstimmten. Bei 68 % bzw. 74 % der Patienten mit primären malignen Hirngliomen war MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung bzw. Gd-Anreicherung außerhalb des MET-Uptakes zu finden. Bei jeweils 68 % der Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen war MET-Uptake außerhalb der Gd-Anreicherung bzw. Gd-Anreicherung außerhalb des MET-Uptakes in der Bildfusion nachzuweisen.

Dementsprechend ergeben sich durch die Integration funktioneller Bildgebung in die Strahlentherapieplanung bei malignen Hirngliomen entscheidende zusätzliche Informationen hinsichtlich der Tumorausdehnung bzw. der Anwesenheit residuellen Tumorgewebes nach neurochirurgischer Intervention und der Schonung von normalem Hirngewebe und Risikostrukturen. Die Ergebnisse beeinflussen vor allem die Definition des stereotaktischen Boostvolumens in der dreidimensionalen Strahlentherapieplanung und könnten somit wichtige Konsequenzen für spätere Dosisescalationsstudien haben.

Die SFS zeigte sich als risiko- und nebenwirkungsarmes Behandlungsmodul bei Patienten mit malignen Hirngliomen. Eine Strahlennekrose zeigte sich im Follow-up lediglich bei 2 Patienten mit Primärtumoren und bei 3 Patienten mit Rezidivtumoren.



Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Primärtumoren nach Beendigung der SFS betrug 12 bzw. 15 Monate (4–28 Monate). Die mediane bzw. mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidivtumoren nach Beendigung der SFS betrug 8 bzw. 13 Monate (2–44 Monate).

Als signifikanter Prognosefaktor in der univariaten Analyse ergab sich bei Patienten mit primären malignen Hirngliomen lediglich das Alter des Patienten zu Beginn der SFS.

Bei Patienten mit rezidivierenden malignen Hirntumoren stellten sich in der univariaten Analyse das Alter des Patienten zu Beginn der SFS, die Applikation von Temodal zusätzlich zur SFS, das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der SFS des Rezidivtumors und die Integration einer funktionellen Bildgebung (IMT-SPECT oder MET-PET) in der Strahlentherapieplanung als signifikante Prognoseparameter heraus. In der multivariaten Analyse erwiesen sich das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der SFS des Rezidivtumors und die Applikation von Temodal weiterhin als signifikante Prognosefaktoren. Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Zeitpunkt der Bestrahlung des Rezidiv-Tumors könnte hilfreich sein, die Patienten mit der höheren Wahrscheinlichkeit einer verlängerten Überlebenszeit zu identifizieren.

Die SFS und die zusätzliche Applikation von Temodal stellen somit ein sicheres und effektives Konzept für die Behandlung von Patienten mit rezidivierenden malignen Hirngliomen dar.

Die MRT ist die beste und bewährte Methode um Hirn- und Tumoranatomie zu beschreiben, was von entscheidender Bedeutung für die Definition der Tumorlokalisation und der Risikostrukturen ist. Deshalb wird die MRT die Basis für die Strahlentherapieplanung bei Patienten mit Hirngliomen bleiben. In der MRT kann aber bei voroperierten Patienten nicht zwischen residuellem Tumorgewebe und unspezifischen postoperativen Veränderungen differenziert werden. In der Bildfusion kann die anatomische Information der MRT mit der biologischen Information der SPECT, PET oder MR-Spektroskopie kombiniert werden.

In der dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Studie wird zum ersten Mal der Einfluss der Integration von PET/SPECT-Untersuchungen in die Strahlentherapieplanung im klinischen Follow-up analysiert. Die Studie zeigte in der univariaten Analyse, dass sich bei Planung der

SFS mit MET-PET oder IMT-SPECT/CT/MRT-Bildfusion für die behandelten Patienten mit rezidivierenden Hirngliomen eine signifikant längere Überlebenszeit ergibt – im Vergleich zu Patienten, bei welchen keine funktionelle Bildgebung in die Strahlentherapieplanung integriert wurde. Aus diesen Gründen kann die Empfehlung für biologische Strahlentherapieplanung in der Strahlentherapie maligner Hirngliome ausgesprochen werden, zum einen um die Schonung des normalen Hirngewebes zu erleichtern und die Toxizität zu reduzieren und zum anderen um die Wahrscheinlichkeit geographischer Fehler in der Zielvolumendefinition zu vermindern. Geeignete Methoden schließen IMT-SPECT, MET-PET und FET-PET ein.

**6 BILDBEILAGE**

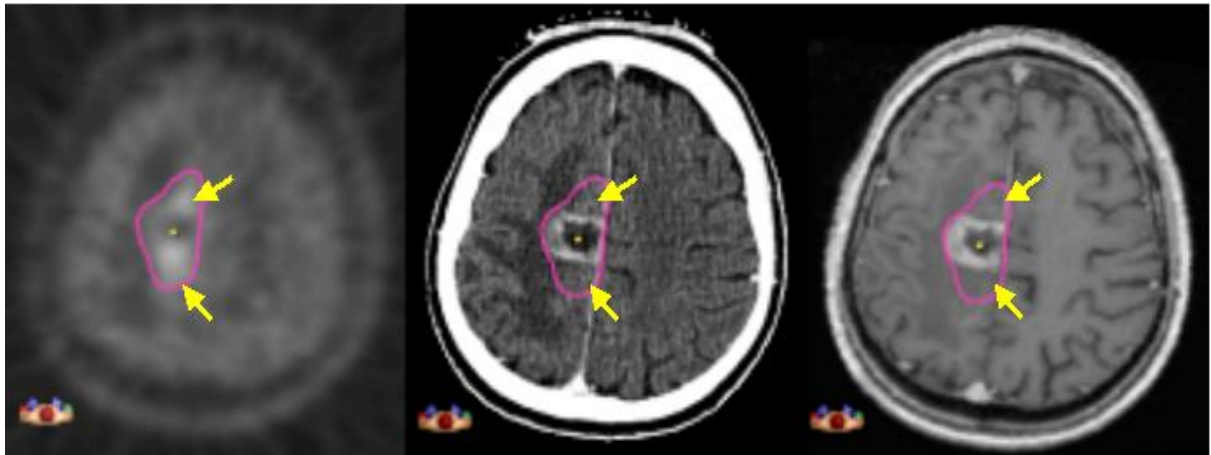


Abb. 1: Rezidivierendes Glioblastoma multiforme, SFS (30 Gy/5 Gy) + Temodal  
CT/MRT/PET-Bildfusion



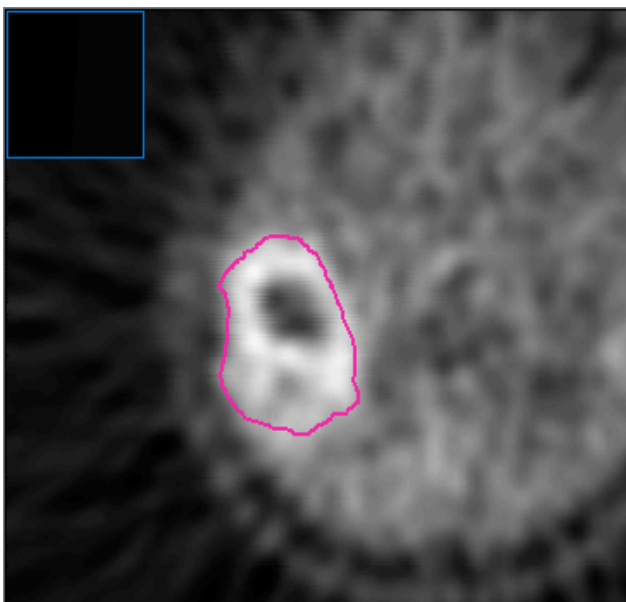
Abb. 2:

Rezidivierendes Glioblastoma

multiforme, SFS (30 Gy/5 Gy) +

Temodal

CT/MRT/PET-Bildfusion



## 7 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACNU	Aminochloräthylnitrosurea
ATP	Adenosintriphosphat
BCNU	Bischloräthylnitrosurea
BV	Boost volume
Bq	Becquerel
C	Carbon = Kohlenstoff
CCNU	Chloräthylcyclohexylnitrosurea
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
F	Fluor
FET	O-(2-[18F])Fluor-Ethyl-L-Tyrosin
FDG	Fluordeoxyglucose
FMT	18F-alpha-Methyl-Tyrosin
GD	Gesamtdosis
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaazetat
GFAP	Saures Gliafaserprotein
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxin
HRQOL	Health-related quality of life
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IMT	Iod-123-alpha-Methyl-L-Tyrosin
KM	Kontrastmittel
MET	Methyl- <sup>11</sup> C-L-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PCV	Procarbazin/CCNU/Vincristin
PE	Probeexcision/Biopsie
PET	Positronenemissionstomographie
PSR	Proteinsyntheserate

PTV	Planning target volume
RC	Radiochirurgie
RT	Radiotherapie
SFS	Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
Tc	Technetium
TYR	L-[1-C-11]-Tyrosin
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VOI	Volume of interest
VM-26	Teniposid
WHO	World Health Organization

## 8 DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt zum einen Herrn Prof. Dr. M. Molls für die Promotionsmöglichkeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München und zum anderen Frau PD Dr. med. Anca-Ligia Grosu, Oberärztin der Klinik, für die Überlassung des Themas und vor allem für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit.

Ein großer Dank gilt auch allen Patienten, Angehörigen und Hausärzten, deren Informationen und Hilfestellungen – telefonisch oder auch persönlich – unverzichtbar gewesen wären.

Ich möchte mich außerdem herzlich bei Herrn Dr. Rainer Lachner von der Firma BrainLAB bedanken, der mit der Entwicklung einer Software (Object Analysis) zur Berechnung der Tumervolumina einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen der Arbeit geleistet hat.

Ein großer Dank gilt auch Frau Raymonde Busch aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München, die mir bei der statistischen Auswertung der Daten beratend zur Seite stand.

Desweiteren möchte ich mich bei allen Ärzten/-innen, Physikern/-innen und Sekretärinnen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München bedanken, die mir mit technischen und klinischen Ratschlägen zur Seite standen, bedanken. Dies sind vor allem Frau Sybille Stärk, Frau Alexandra Gradziel, Frau Aebersold und Frau Wildemann.

Ganz herzlich möchte ich auch meinem Mann Wolfgang Zaindl danken, der mir im Umgang mit statistischer Software und in technischen Fragen am Computer eine große Hilfe war.

Große Dankbarkeit möchte ich vor allem auch meiner ganzen Familie ausdrücken, meinen Eltern Johanna und Matthias Franz und meinen Geschwistern Matthias, Doris und Norbert, auf deren Unterstützung ich mich während des gesamten Studiums und vor allem auch während der Entstehung der Doktorarbeit verlassen konnte.

Ein herzliches Dankeschön all denen, die hier nicht namentlich erwähnt sind und die dennoch einen Teil zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

## 9 REFERENZENVERZEICHNIS

1. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W, Reivich M: Positron Emission Tomography in Patients With Glioma. A Predictor of Prognosis. *Cancer* 62(6):1074–1078, 1988
2. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34(1):45–60, 1994
3. Amundsen P, Dugstad G, Syvertsen AH: The reliability of CT for the diagnosis and differential diagnosis of meningiomas, gliomas and brain metastasis. *Acta Neurochir* 41(1–3):177–190, 1978
4. Auer F, Grosu AL, Wiedenmann N: Stereotactic Radiotherapy in Patients with Brain Tumors: Accuracy of a Modified Mask System. In: Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer E (Eds): *Progress in Radio-Oncology VII*. Monduzzi Editore International Proceedings Division, Bologna 163–168, 2002
5. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, Kirsch CM: Evaluation of L-3- $^{123}\text{I}$ iodo- $\alpha$ -methyltyrosine SPET and  $^{18}\text{F}$ 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(2):144–151, 1999
6. Bader JB, Samnick S, Schaefer A, Hagen T, Moringlane JR, Feiden W, Piepgras U, Kirsch CM: Beitrag der Nuklearmedizin zur Diagnostik des Hirntumorrezidivs und der zerebralen Radionekrose. *Radiologe* 38(11):924–929, 1998
7. Bartenstein P, Wolff J, Schober O: Transfer von PET auf SPECT in der Neuroonkologie. *Der Nuklearmediziner*. Nr. 3, 17:229–233, 1994
8. Bauman GS, Fisher BJ, Cairncross JG, Macdonald D: Bihemispheric malignant glioma: One size does not fit all. *J Neurooncol* 38(1):83–89, 1998
9. Baumert BG, Lutterbach J, Bernays R, Davis JB, Heppner FL: Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Radiotherapy and Oncology* 67(2):183–190, 2003
10. Van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HG, Taphoorn MJ, Zonnenberg BA, Tijssen CC, Twijnstra A, Punt CJ, Boogerd W: Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with PCV chemotherapy. *Neurology* 51(4):1140–1145, 1998
11. Van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, Chinot



- O, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht CJ, Allgeier A, Gorlia T: Phase II Study of First-Line-Chemotherapy With Temozolomide in Recurrent Oligodendroglial Tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 21(13):2525–2528, 2003
12. Berger MS: Malignant astrocytomas: Surgical aspects. *Semin Oncol* 21(2):172–185, 1994
  13. Bergström M, Ericson K, Hagenfeldt L, Mosskin M, von Holst H, Noren G, Eriksson L, Ehrin E, Johnstrom P: PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competition with branched chain amino acids. *J Comput Assist Tomogr* 11(2):208–213, 1987
  14. Biersack HJ, Coenen HH, Stöcklin G, Reichmann K, Bockisch A, Oehr P, Kashab M, Rollmann O: Imaging of Brain Tumors with L-3-<sup>123</sup>I-Iodo- $\alpha$ -Methyl Tyrosine and SPECT. *J Nucl Med* 30(1):110–112, 1989
  15. Black KJ, Hawkins RA, Kim KT: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 71(3):342–346, 1989
  16. Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, Thatcher N, Selby P, Clavert AH, Rustin GJ, Brampton M, Stevens MF: Cancer Research Campaign Phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 13(4):910–913, 1995
  17. Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie, Urban & Fischer; S. 314–318; 2001
  18. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM, Brada M, Begent RJ, Clavert H, Colquhoun I, Lewis P, Brampton MH: Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 40(6):484–488, 1997
  19. Brada M: Back to the future – radiotherapy in high grade gliomas. *Br J Cancer* 60(1):1–4, 1989
  20. Brandau W, Becker W, Meyer GJ: Radiochemie, in: Nuklearmedizin. Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Auflage, S. 79–110, 1999
  21. Braun V, Dempf S, Weller R, Reske SN, Schachenmayr W, Richter HP: Cranial neuronavigation with direct integration of (11C)- methionine positron emission tomography (PET) data results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)* 144(8):777–782, 2002
  22. Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM: Linac radiosurgery for high-grade gliomas: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:205–210, 1995

23. Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM, Friedman WA, Bova FJ: Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34(4):785–792, 1996
24. Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A, Kenyon LC: PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. *J Nucl Med* 36(1):159–164, 1995
25. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 68(5):698–704, 1988
26. Burger PC, Kleihues ST: Topographic anatomy and cytologic composition of the untreated glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:326, 1986
27. Burger PC, Vollmer RT: Histologic factors of prognostic significance in the glioblastoma multiforme. *Cancer* 46(5):1179–1186, 1980
28. Butler AR, Horii SC, Kricheff II, Shannon MB, Budzilovich GN: Computed tomography in astrocytomas. A statistical analysis of the parameters of malignancy and the positive contrast-enhanced CT scan. *Radiology* 129(2):433–439, 1978
29. Byar DP, Green SB, Strike TA: Prognostic factors for malignant glioma, in Walker MD (ed): *Oncology of the nervous system*. Boston, MA, Marinus Nijhoff, S. 379–395, 1983
30. Byrne TN: Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 21(2):162–171, 1994
31. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold CJ: Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12:2013–2021, 1994
32. Cairncross JG, MacDonald DR, Pexman JH, Ives FJ: Steroid-induced CT changes in patients with brain tumor. *Neurology* 38:724–726, 1988
33. Cardinale RM, Schmidt-Ullrich RK, Benedict SH, Zwicker RD, Han DC, Broaddus WC: Accelerated radiotherapy regimen for malignant gliomas using stereotactic concomitant boosts for dose escalation. *Radiat Oncol Invest* 6(4):175–181, 1998
34. Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander E III, Garade BM, Zimmermann RE, Loeffler JS, Holman BL: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99 HMPAO single-photon emission computerized tomography. *J Neurosurg* 77(4):565–570, 1992
35. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 38(9):1371–1374, 1988
36. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein

- A, Nelson JS, Tsukada Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52(6):997–1007, 1983
37. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, Prados MD: Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer* 100(3):605–611, 2004
  38. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, Michalski JM, Okunieff PG, Strauss HW, Ung YC, Welch MJ: Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: A RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2):294–301, 2003
  39. Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: Surgical considerations and immediate postoperative results – Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery* 21(1):21–26, 1987
  40. Coenen HH, Stöcklin G: Evaluation of radiohalogenated amino acid analogues as potential tracers for PET and SPECT studies of protein synthesis. *Radioaktive Isotope in der Klinik und Forschung* 18:402–407, 1988
  41. Collins VP, Bergström M, Ehrin R, Ericson K, Eriksson L, Greitz T, Halldin C, von Holst H, Langstrom B, Lilja A: Discrepancies in brain tumor extent as shown by CT and positron emission tomography using 68-Ga-EDTA, 11-C-glucose and 11-C-methionine. *J Comput Assist Tomogr* 7(6):1062–1066, 1983
  42. Conti P, Bading J, Wagner H: Positron emitting radiotracers: potential aids in the diagnosis and management of neoplasms. *Tumor Diagn Ther* 9:175, 1988
  43. Crocker EF, Zimmermann RA, Phelps ME, Kuhl DE: The effect of steroids on the extravascular distribution of radiographic contrast material and technetium pertechnetate in brain tumors as determined by computed tomography. *Radiology* 119(2):471–474, 1976
  44. Curran RC: *Farbatlas der Histopathologie*. Springer-Verlag, 4. Auflage, 1985, S. 151–153
  45. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE: Recursive partitioning analysis in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:704–710, 1993
  46. Curran WJ Jr, Scott CB, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO: Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report of three Radiation Therapy Oncology

- Group (RTOG) trials. *J Neurooncol* 12:219–227, 1992
47. Darwin RH, Drayer BP, Riederer SJ, Wang HZ, MacFall JR: T2 estimates in healthy and diseased brain tissue: a comparison using various MR pulse sequences. *Radiology* 160(2):375–381, 1986
  48. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A: [<sup>11</sup>C]-L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery* 25(5):720–728, 1989
  49. Derlon JM, Bourdet C, Chatel M: Study of <sup>11</sup>C-L-methionine uptake in glial tumors by positron emission tomography: metabolic grading and effect of radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *J Cereb Blood Flow Metab* 7(suppl.):476, 1987
  50. Dethy S, Goldman S, Blecic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J: Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med* 35(7):1162–1166, 1994
  51. Devaux BC, O’Fallon JR, Kelly PJ: Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome. *J Neurosurg* 78(5):767–775, 1993
  52. Di Chiro G: Positron Emission Tomography Using [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose in Brain Tumors: A Powerful Diagnostic and Prognostic Tool. *Invest Radiol* 22(5):360–371, 1987
  53. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32:1323–1329, 1982
  54. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, Doppman JL, Larson SM, Ito M, Kufta CV: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathological studies. *Am J Am J Roentgenol* 150(1):189–197, 1988
  55. Douglas BG, Worth AJ: Superfractionation in glioblastoma multiforme: results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(10):1787–1794, 1982
  56. Doyle, WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [<sup>18</sup>F]FDG and <sup>82</sup>Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 11(4):563–570, 1987
  57. Earnest F IV, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, Forbes GS, Axley PL: Cerebral Astrocytomas: Histopathologic Correlation of MR and CT Contrast Enhancement with Stereotactic Biopsy. *Radiology* 166(3):823–827, 1988

58. Ell P: Brain tumor uptake of iodo-alpha-methyl-tyrosine. *J Nucl Med* 32:2193–2194, 1991 &  
Feiden W, Steude U, Bise K, Gundisch O: Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. *Neurosurg Rev* 14(1):51–56, 1991
59. Eyster EF, Nielsen SL, Sheline GE, Wilson CB: Cerebral radiation necrosis simulating a brain tumor. Case Report. *J Neurosurg* 40(2):267–271, 1974
60. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP: Meta-Analysis of Radiation Therapy with and without Adjuvant Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. *Cancer* 71(8):2585–2597, 1993
61. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 91(2):251–260, 1999
62. Florell RC, MacDonald DR, Irish WD, Bernstein M, Leibel SA, Gutin PH, Cairncross JG: Selection bias, survival and brachytherapy for glioma. *J Neurosurg* 76(2):179–183, 1992
63. Frankel SA, German WJ: Glioblastoma multiforme: review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment. *J Neurosurg* 15(5):489–503, 1958
64. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, Frank JA, Dwyer AJ, Alger JR, Di Chiro G: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopy imaging: clinical relevance. *Radiology*, 185(3):675–686, 1992
65. Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, Schomberg P, O’Fallon JR: Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptoms status in follow-up assessment of patients with high grade gliomas. *J Neurosurg* 93(2):201–207, 2000
66. Gannett D, Stea B, Lulu B, Adair T, Verdi C, Hamilton A: Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33(2):461–468, 1995
67. Gaspar LE, Fisher BJ, MacDonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC Jr, Cairncross JG: Supratentorial malignant glioma: Patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):55–

- 57, 1992
68. Georges P, Przedborski S, Brotchi J, Chatel M, Gedouin D, Hildebrand J: Effect of HECNU in malignant supratentorial gliomas: a phase II study. *J Neurooncol* 6(3):211–219, 1988
  69. Giangaspero F, Burger PC: Correlations between cytologic composition and biologic behaviour in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. *Cancer* 52(12):2320–2333, 1983
  70. Gill SS, Thomas DG, Warrington AP, Brada M: Relocatable frame for stereotactic external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:559–603, 1991
  71. Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, Friedman AH, Hanson MW, Burger PC, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Meisler WJ, Schold SC Jr: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 29(4):347–355, 1991
  72. Graham JD, Warrington AP, Gill SS, Brada M: A non-invasive, relocatable stereotactic frame for fractionated radiotherapy and multiple imaging. *Radiother Oncol* 21:60–62, 1991
  73. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Chin C, Verhey L, McDermott M, Larson D, Sneed PK, Chang S, Prados MD, Lamborn K, Dillon WP: A preliminary study of the prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in gamma knife radiosurgery of recurrent malignant gliomas. *Neurosurgery* 46:319–328, 2000
  74. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M: The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(5):989–995, 1998
  75. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, Molls M: Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52(5):1288–1292, 2002
  76. Grosu AL, Feldmann HJ, Albrecht C, Kneschaurek P, Wehrmann R, Gross MW; Zimmermann FB, Molls M: Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. Vorteile der Methode und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 174(1):7–13, 1998
  77. Grosu AL, Feldmann HJ, Dick S, Dzewas B, Nieder C, Gumprecht H, Frank A, Schwaiger M, Molls M, Weber WA: Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(3):842–854, 2002
  78. Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, Stark S, Thamm R, Kneschaurek P, Schwaiger M, Molls M, Weber WA: Validation of a method for automatic image fusion

- (BrainLAB system) of CT data and  $^{11}\text{C}$ -Methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: First clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(5):1450–1463, 2003
79. Grosu AL, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M, Schratzenstaller U, Zimmermann FB, Schwaiger M, Molls M: Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning: Facts and Fiction. *Strahlenther Onkol* 181(8):483–499, 2005
  80. Grosu AL, Weber W, Feldmann HJ, Wuttke B, Bartenstein P, Gross MW, Lumenta C, Schwaiger M, Molls M: First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine SPECT in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(2): 517–526, 2000
  81. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, Gumprecht H, Jaeger R, Schwaiger M, Molls M: L-(methyl- $^{11}\text{C}$ )methionine positron emission tomography for target delineation in resected high grade gliomas before radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(1):64–74, 2005
  82. Gruber M, Hochberg F: Systematic evaluation of primary brain tumors. *J Nucl Med* 31(6): 969–971, 1990
  83. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Wara WM, Larson DA, Leibel SA, Sneed PK, Levin VA, Weaver KA, Silver P: External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant “boost” in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(3):601–606, 1991
  84. Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R: Investigation of Transport Mechanism and Uptake Kinetics of O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroethyl)-L-Tyrosine in Vitro and in Vivo. *J Nucl Med* 40(8):1367–1373, 1999
  85. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, Mendoza G, Weber-Luxenburger G, Lottgen J, Thiel A, Wienhard K, Heiss WD:  $^{11}\text{C}$ -methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 50(5):1316–1322, 1998
  86. Hermann HJ (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 4. Auflage, 1998, S. 7–8
  87. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30(9):907–911, 1980
  88. Hoffman JM: New advances in brain tumor imaging. *Curr Opin Oncol* 13(3):148–153, 2001
  89. Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, Andrews D, Rosenstock J, Thoron L, Downes

- B, Curran WJ Jr. : A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(2):293–298, 1999
90. Huncharek M, Muscat J: Treatment of Recurrent High Grade Astrocytoma; Results of a Systematic Review of 1.145 Patients. *Anticancer Research* 18:1303–1312, 1998)
  91. Huovinen R, Leskinen-Kallio S, Nagren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Teras M: Carbon-11-methionine and PET in evaluation of treatment response of breast cancer. *Br J Cancer* 67(4):787–791, 1993
  92. Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, Paans AM, Woldring MG: Metabolic studies with L[1-<sup>14</sup>C]tyrosine for the investigation of a kinetic model to measure protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 29(4):524–529, 1988
  93. Jacobs A: Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue. *Stroke* 26(10):1859–1866, 1995
  94. Jaeckle KA, Hess KR, Yung WK, Greenberg H, Fine H, Schiff D, Pollack IF, Kuhn J, Fink K, Mehta M, Cloughesy T, Nicholas MK, Chang S, Prados M: Phase II Evaluation of Temozolomide and 13-cis-Retinoic Acid for the Treatment of Recurrent and Progressive Malignant Glioma: A North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 21(12):2305–2311, 2003
  95. Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP: Human Cerebral Gliomas: Correlation of Postmortem MR Imaging and Neuropathologic Findings. *Radiology* 170:211–217, 1989
  96. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, Kirchner PT: Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl-SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *Am J Roentgenol* 163(6):1459–1465, 1994
  97. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Dequeldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M: Preoperative Evaluation of 54 Gliomas by PET with Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose and/or Carbon-11-Methionine. *J Nucl Med* 39(5):778–785, 1998
  98. Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, Yonekura Y, Konishi J, Kubodera A, Yokoyama A: 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
  99. Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, Schiebusch M, Neiss A, Trott KR: Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiother Oncol* 9:21, 1987
  100. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, *et al*: Imaged-based stereotaxic serial



- biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 66(6):865–874, 1987
101. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW: Stereotactic histologic correlations of CT- and MRI-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 62(6):450–459, 1987
  102. Van Kempen M, Engenhart-Cabillic R, Debus J: Stellenwert der Radiochirurgie in der Primärtherapie des Glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol* 174:187–192, 1998
  103. Kim CK, Alavi JB, Alavi A, Reivich M: New grading system of cerebral gliomas using positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 10(1):85–91, 1991
  104. Kleihues P, Cavenee W, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press, 2000
  105. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD: Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 41(4):776–783, 1997
  106. Kracht LW, Friese M, Herholz K, Schroeder R, Bauer B, Jacobs A, Heiss WD: Methyl-[11C]-1-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(6):868–873, 2003
  107. Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB: The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86(10):2117–2123, 1999
  108. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78(5):762–766, 1993
  109. Kubota K, Yamada S, Ishiwata K, Ito M, Fujiwara T, Fukuda H, Tada M, Ido T: Evaluation of the treatment response of lung cancer with positron emission tomography and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine: a preliminary study. *Eur J Nucl Med* 20(6):495–501, 1993
  110. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedmann G: Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 183(3):701–709, 1992
  111. Kunze K: *Praxis der Neurologie*, Thieme; S. 574–575, 1999
  112. Kunz-Thal H: *Neurologie*, S. 117–149, 2003

113. Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Palkovic S, Vollet B, Samnick S, Maasjosthusmann U, Lerch H, Gildehaus FJ, Wassmann H, Schober O: Uptake of iodine-123- $\alpha$ -methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med* 23(10):1345–1353, 1996
114. Kuwert T, Probst-Cousin S, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Matheja P, Palkovic S, Schafers M, Wassmann H, Gullotta F, Schober O: Iodine-123-alpha-methyl-tyrosine in gliomas: Correlation with cellular density and proliferative activity. *J Nucl Med* 38(10):1551-1555, 1997
115. Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Schafers M, Palkovic S, Matheja P, Brandau W, Wassmann H, Schober O: Diagnosis of Recurrent Glioma with SPECT and Iodine-123- $\alpha$ -Methyl Tyrosine. *J Nucl Med* 39(1):23–27, 1998
116. Laing RW, Warrington AP, Graham J, Britton J, Hines F, Brada M: Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study). *Radiother Oncol* 27(1):22–29, 1993
117. Langen KJ, Coenen HH, Roosen N, Kling P, Muzik O, Herzog H, Kuwert T, Stocklin G, Feinendegen LE: SPECT Studies of Brain Tumors with L-3- $^{123}\text{I}$ ]Iodo- $\alpha$ -Methyl-Tyrosine: Comparison with PET,  $^{124}\text{I}$ MT and First Clinical Results. *J Nucl Med* 31(3):281–286, 1990
118. Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H, Hamacher K, Broer S, Jansen P, Zilles K, Coenen HH: Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol* 30(5):501–508, 2003
119. Langen KJ, Roosen N, Coenen HH, Kuikka JT, Kuwert T, Herzog H, Stocklin G, Feinendegen LE: Brain and Brain Tumor Uptake of L-3- $^{123}\text{I}$ ]Iodo- $\alpha$ -Methyl-Tyrosine: Competition with Natural L-Amino Acids. *J Nucl Med* 32(6):1225–1229, 1991
120. Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JC, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ, Stocklin G, Feinendegen LE, Muller-Gartner HW: 3- $^{123}\text{I}$ ]Iodo- $\alpha$ -Methyltyrosine and [Methyl- $^{11}\text{C}$ ]-L-Methionine Uptake in Cerebral Gliomas: A Comparative Study Using SPECT and PET. *J Nucl Med* 38(4):517–522, 1997
121. Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M, Grenman S, Alanen K, Nagren K, Lehtikainen P, Ruotsalainen U, Teras M, Joensuu H: Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET. *J Nucl Med* 35(10):1618–1623, 1994
122. Larson DA, Prados M, Lamborn KR, Smith V, Sneed PK, Chang S, Nicholas KM, Wara WM, Devriendt D, Kunwar S, Berger M, McDermott MW: Phase II study of high central dose gamma knife radiosurgery and marimastat in patients with recurrent

- malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(5):1397–1404, 2002
123. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, Radany EH, Lichter AS, Sandler HM : Patterns of failure following high dose 3-D conformal radiotherapy for high grade astrocytomas – a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(1):79–88, 1999
  124. Leeds NE, Elkin CM, Zimmerman RD: Gliomas of the brain. *Semin Roentgenol* 19(1):27–43, 1984
  125. Leibel SA: Teleradiotherapy: methods and expectations in Apuzzo MLJ (ed): *Malignant Cerebral Gliomas*. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990, S. 159–171
  126. Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS: Contemporary Approaches to the Treatment of Malignant Gliomas with Radiation Therapy. *Semin Oncol* 21(2):198–219, 1994
  127. Leibel SA, Scott CB, Pajak TF: The management of malignant gliomas with radiation therapy: Therapeutic results and research strategies. *Semin Radiat Oncol* 1:32–49, 1991
  128. Leibel SA, Sheline GE: Tolerance of the brain and spinal cord to conventional therapeutic irradiation, in Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds): *Radiation Injury to the Nervous System*. New York, NY, Raven, S. 239–256, 1991
  129. Lilja A, Bergström M: Positron emission tomography with 11-C-methyl-L-methionine, 11-C-D-glucose and 68-Ga-EDTA in supratentorial tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 9:683, 1985
  130. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Minn H, Bergman J, Haaparanta M, Lehtikoinen P, Nagren K, Ruotsalainen U, Teras M, Joensuu H: Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine in head and neck cancer. *J Nucl Med* 34(10):1711–1716, 1993
  131. Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher JA: Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(3):551–560, 2000
  132. Loeffler JS, Alexander E III, Hochberg FH, Wen PY, Morris JH, Schoene WC, Siddon RL, Morse RH, Black PM: Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(6):1455–1462, 1990
  133. Loeffler JS, Alexander E III, Shea WM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10(9):1379–1385, 1992
  134. Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, Rhode BS: Stereotactic radiosurgery for

- glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurgery* 82(4):530–535, 1995
135. Massey V, Wallner KE: Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(2):395–398, 1990
  136. Medical Research Council Brain Tumor Working Party: Prognostic factors for high grade glioma: development of a prognostic index. *J Neurooncol* 9(1):47–55, 1990
  137. Miyazawa H, Arai T, Iio M, Hara T: PET imaging of non-small cell lung carcinoma with carbon-11-methionine: relationship between radioactivity uptake and flow-cytometric parameters. *J Nucl Med* 34(11):1886–1891, 1993
  138. Moser E: *Nuklearmedizin*, S. 258–259
  139. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, Eriksson L, Johnstrom P: Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta radiologica* 30(3):225–232, 1989
  140. Mosskin M, Holst von, H, Bergström M, Collins VP, Eriksson L, Johnstrom P, Noren G: Positron emission tomography with 11C-Methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies. *Acta Radiologica* 28(6):673–681, 1987
  141. Nazzarro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high grade astrocytoma in adults. *J Neurosurg* 73(3):331–344, 1990
  142. Nelson DF, Curran WJ Jr, Scott C, Nelson JS, Weinstein AS, Ahmad K, Constone LS, Murray K, Powlis WD, Mohiuddin M: Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma – possible advantage observed at 72 Gy on 1,2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:193–207, 1993
  143. Nelson DF, Gonzalez DG, Bleehen N: Brain sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:135–145, 1988
  144. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW, Pajak TF: Survival and prognosis of patients with astrocytomas with atypical or anaplastic features. *J Neurooncol* 3:99–103, 1985
  145. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, Quartermann CP, Hoffman R, Stevens MF, Brampton MH: Phase I trial of temozolomide. *Br J Cancer* 65(2):287–291, 1992
  146. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, Bower M, Evans H, Brock C, Brampton MH, Colquhoun I, Lewis P, Rice-Edwards JM, Illingworth RD, Richards PG: The Charing

- Cross Hospital Experience with Temozolomide in Patients with Gliomas. *Eur J of Cancer* 32A(13):2236–2241, 1996
147. Nieder C, Grosu AL, Mehta MP, Andratschke N, Molls M: Treatment of malignant gliomas: radiotherapy, chemotherapy and integration of new targeted agents. *Expert Rev Neurother* 4(4):691–703, 2004
  148. Nieder C, Grosu AL, Molls M: A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 26(6):397–409, 2000
  149. Nieder C, Milas L, Ang KK: Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 10(3):200–209, 2000
  150. Niedermeyer I, Kolles H, Feiden W: Histologic and morphometric grading of gliomas: a comparative survival analysis. *Anal Quant Cytol Histol* 19:301–310, 1997
  151. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P, Sutinen E, Valavaara R, Eronen E, Norrgard S, Kulmala J, Teras M, Minn H: Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [<sup>11</sup>C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(1):43–52, 2000
  152. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, Herman J, Amin P, Chin LS: Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 50(1):41–46, 2002
  153. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, Murakami M, Uemura K, Yasui N, Mineura K: Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 32(3):197–202, 1991
  154. Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, Shimosegawa E, Ito H, Hatazawa J, Okudera T: Cerebral Glioma: Evaluation with Methionine PET. *Radiology* 186(1):45–53, 1993
  155. O'Reilly SM, Harte RJ, Newlands ES: Early changes in tumor glucose metabolism may predict and quantify response of gliomas to chemotherapy: a phase II study using temozolomide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:1635, 1995
  156. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG, Brampton M, Rice-Edwards JM, Illingworth RD, Richards PG, Kennard C, Colquhoun IR, Lewis P: Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours. *Eur J Cancer* 29A:940–942, 1993
  157. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados MD: Health-related Quality of Life in Patients Treated With Temozolomide Versus Procarbazine for Recurrent Glioblastoma

- Multiforme. *J Clin Oncol* 18(7):1481–1491, 2000
158. Ott D, Hennig J, Ernst T: Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 186(3):745–752, 1993
  159. Paleologos NA, Macdonald DR, Vick NA, Cairncross JG: Neoadjuvant procarbazine, CCNU and vincristine for anaplastic and aggressive oligodendroglioma. *Neurology* 53(5):1141–1143, 1999
  160. Pardridge WM: Brain metabolism: a perspective from the blood-brain-barrier. *Physiol Rev* 63(4):1481–1535, 1983
  161. Pardridge WM, Oldendorf WH, Cancilla P, Frank HJ: Blood-brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Ann Intern Med* 105(1):82–95, 1986
  162. Patronas NJ, Brooks RA, DeLaPaz RL, Smith BH, Kornblith PL, Di Chiro G: Glycolytic rate (PET) and contrast enhancement (CT) in human cerebral gliomas. *Am J Neuroradiol* 4(3):533–535, 1983
  163. Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R, Larson SM: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 62(6):816–822, 1985
  164. Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Platts ME: Malignant astrocytoma. Hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 50(11):2301–2306, 1982
  165. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurements of local cerebral glucose metabolic rate in humans with [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of the method. *Ann Neurol* 6(5):371–388, 1979
  166. Piepmeyer JM : Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 67(2):177–181, 1987
  167. Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE, Carol MP, Sneed PK, Wara WW, Nelson SJ, Verhey LJ, Larson DA: MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(4):915–928, 2001
  168. Planas AM, Prenant C, Mazoyer BM: Protein synthesis studies in rats with methionine. In: Mazoyer B, Heiss WD, Comar D, eds.: PET studies on amino acid metabolism and protein synthesis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, S. 53–68, 1993
  169. Poeck K, Hacke W: Neurologie. Springer-Verlag, S. 299–348, 2001
  170. Pruijm J, Willemsen AT, Molenaar WM, van Waarde A, Paans AM, Heesters MA, Go KG, Visser GM, Franssen EJ, Vaalburg W: Brain Tumors: L-[1-C-11]Tyrosine PET for Visualization and Quantification of Protein Synthesis Rate. *Radiology* 197(1):221–226,

1995

171. Rodriguez LA, Levin VA: Does chemotherapy benefit the patient with a central nervous system glioma? *Oncology* 1(9):29–36, 1987
172. Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M, Berger MS: Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: Results of a Phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurg* 35(3):378–388, 1994
173. Salcman M: Surgical resection of malignant brain tumors: Who benefits? *Oncology* 2(8):47–63, 1988
174. Salcman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S: Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 34(2):213–219, 1994
175. Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, Buatti JM, Chappell RJ, Levin AB, Alexander E 3<sup>rd</sup>, Friedman WA, Kinsella TJ: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32(4):931–941, 1995
176. Sartor K: MR imaging of the brain tumors. *Eur Radiol* 9(6):1047–1054, 1999
177. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Nakagawa M, Fukumura T, Mihara F, Morioka T, Fukui M, Masuda K: A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 25:1261–1269, 1998
178. Schabert M, Bitzer M, Bornemann A: Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Gulde-Druck GmbH, S. 7, 1998
179. Schmidt D, Gottwald U, Langen KJ, Weber F, Hertel A, Floeth F, Felsberg J, Reifenberger G, Coenen HH, Muller-Gartner HW: 3-[<sup>123</sup>I]Iodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine uptake in cerebral gliomas: relationship to histological grading and prognosis. *Eur J Nucl Med* 28:855–861, 2001
180. Schober O, Meyer G: Beurteilung von Hirntumoren mit der Positronenemissionstomographie. *Radiologe* 32:282–289, 1992
181. Shapiro WR: Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trials taught us? *Semin Oncol* 13(1):38–45, 1986
182. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey J Jr, Strike TA: Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *J Neurosurg* 71(1):1–9, 1989

183. Sheline GE: Radiotherapy for high grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(4):793–803, 1990
184. Shenouda G, Souhami L, Podgorsak EB, Bahary JP, Villemure JG, Caron JL, Mohr G: Radiosurgery and accelerated radiotherapy for patients with glioblastoma. *Can J Neurol Sci* 24(2):110–115, 1997
185. Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, Brada M: Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(2):393–398, 1997
186. Shrieve DC, Alexander 3<sup>rd</sup> E, Black PM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Loeffler JS: Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: Prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 90:72–77, 1999
187. Shrieve DC, Alexander 3<sup>rd</sup> E, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS: Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36:275–284, 1995
188. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results in three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(2):239–244, 1993
189. Sneed PK, Gutin PH, Larson DA, Malec MK, Phillips TL, Prados MD, Scharfen CO, Weaver KA, Wara WM: Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(4):719–727, 1994
190. Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, Schiffer D: PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 43(5):1066–1073, 1998
191. Stewart DJ: The role of chemotherapy in the treatment of gliomas in adults. *Cancer Treat Rev* 16(3):129–160, 1989
192. Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359(9311):1011–1018, 2002
193. Strauss LG, Conti PS: The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32(4):623–648, 1991



194. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S: Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol* 20(5):1375–1382, 2002
195. Suit HD, Baumann M, Skates S, Convery K: Clinical interest in determinations of cellular radiation sensitivity. *Int J Radiat Biol* 56(5):725–737, 1989
196. Thames HD, Peters LJ, Withers HR, Fletcher GH: Accelerated fractionation vs hyperfractionation: rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(2):127–138, 1983
197. Thornton AF, Sandler HM, Ten Haken RK, McShan DL, Fraass BA, La Vigne ML, Yanke BR: The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(4): 767–775, 1992
198. Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M: Einführung in die radiologische Diagnostik, Thieme-Verlag, S. 633–636, 1998
199. Tyler JL, Byrne TN: Neoplastic disorders, in Mazziotta JC, Gilman S (eds): *Clinical Brain Imaging*. Philadelphia, PA, Davis, pp 166–203, 1992
200. Verrey F, Jack DL, Paulsen IT, Saier MH Jr, Pfeiffer R: New glycoprotein-associated amino acid transporters. *J Membr Biol* 172(3):181–192, 1999
201. Videtic GM, Gaspar LE, Zamorano L, Fontanesi J, Levin KJ, Kupsky WJ, Tekyi-Mensah S: Use of the RTOG recursive partitioning analysis to validate the benefit of iodine-125 implants in the primary treatment of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(3):687–692, 1999
202. Voges J, Herholz K, Holzer T, Wurker M, Bauer B, Pietrzyk U, Treuer H, Schroder R, Sturm V, Heiss WD: 11C-methionine and 18F-2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with 125I seeds. *Stereotact Funct Neurosurg* 69:129–135, 1997
203. Voynov G, Kaufman S, Hong T, Pinkerton A, Simon R, Dowsett R: Treatment of Recurrent Malignant Gliomas With Stereotactic Intensity Modulated Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol* 25(6):606–611, 2002
204. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333–343, 1978

205. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2<sup>nd</sup>, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 303:1323–1329, 1980
206. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1725–1731, 1979
207. Weber WA, Avril N, Schwaiger M: Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 175(8):356–373, 1999
208. Weber W, Bartenstein P, Gross MW, Kinzel D, Daschner H, Feldmann HJ, Reidel G, Ziegler SI, Lumenta C, Molls M, Schwaiger M: Fluorine-18-FDG PET and Iodine-123-IMT SPECT in the Evaluation of Brain Tumors. *J Nucl Med* 38(5):802–808, 1997
209. Weber WA, Dick S, Reidl G, Dzewas B, Busch R, Feldmann HJ, Molls M, Lumenta CB, Schwaiger M, Molls M: Correlation between postoperative 3-(<sup>123</sup>I)Iodo-L-alpha-methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas, *J Nucl Med* 42(8):1144–1150, 2001
210. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stocklin G, Schwaiger M: O-(2-[<sup>18</sup>F])fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 27(5):542–549, 2000
211. Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, Rudolf J, Kling P, Stocklin G, Heiss WD: Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2-<sup>18</sup>F)fluorotyrosine. *J Nucl Med* 32(7):1338–1346, 1991
212. Wilkins DE, Raaphorst GP, Saunders JK, Sutherland GR, Smith IC: Correlation between Gd-enhanced MR imaging and histopathology in treated and untreated 9L rat brain tumors. *Magnet Reson Imaging* 13(1):89–96, 1995
213. Willemsen AT, van Waarde A, Paans AM, *et al*: In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L[1-<sup>11</sup>C]-tyrosine and PET. *J Nucl Med* 36(3):411–419, 1995
214. Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schafers M, Vollet B, Schafers K, Lerch H, Brandau W, Samnick S, Wassmann H, Schober O: Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with <sup>123</sup>I- $\alpha$ -methyl-tyrosine and PET with <sup>18</sup>F-deoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 24(4):428–434, 1997

215. deWolde H, Pruijm J, Mastik MF, Koudstaal J, Molenaar WM: Proliferative Activity in Human Brain Tumors: Comparison of Histopathology and L-[1-<sup>11</sup>C]Tyrosine PET. *J Nucl Med* 38(9):1369–1374, 1997
216. Wood JR, Green SB, Shapiro WR: The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 6:338–343, 1988