

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Texturale und kinetische Analyse von
Aminosäure-PET-Daten: „Radiomics“ zum
Monitoring der antiangiogenen Therapie beim
Glioblastom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jan Michael Steger
aus Düsseldorf

promoviert am 03. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. N. Galldiks
2. Gutachterin: Professorin Dr. rer. nat. H. Endepols

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Professor Dr. Norbert Galldiks
Herr Dr. Philipp Lohmann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Planung der Studie erfolgte ohne meine Mitarbeit durch Herrn Prof. Dr. Norbert Galldiks.

Die Patientenrekrutierung erfolgte ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln unter der Aufsicht von Herrn Prof. Dr. Norbert Galldiks.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten der PET-Aufnahmen einschließlich der Zeit-Aktivitäts-Kurven wurden ohne meine Mitarbeit am Forschungszentrum Jülich sowie am Universitätsklinikum Köln erhoben. Maßgeblich daran beteiligt war Frau Dr. Gabriele Stoffels.

Die Krankengeschichten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln maßgeblich durch Frau Dr. Veronika Dunkl unter der Aufsicht von Herrn Prof. Dr. Norbert Galldiks ausgewertet.

Die in dieser Arbeit angegebene Erhebung der dynamischen Parameter der Time-to-peak sowie der Steigung ist nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. Philipp Lohmann von mir selbst ausgeführt worden. Diese erfolgte mittels der Software Microsoft Excel 2016.

Die in dieser Arbeit angegebene texturale Analyse ist nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. Philipp Lohmann von mir selbst ausgeführt worden. Diese erfolgte mittels der Software LIFE_x (Version 2.00).

Die statistische Auswertung des Materials ist nach entsprechender Anleitung und Beratung durch Herrn Prof. Dr. Norbert Galldiks sowie Herrn Dr. Philipp Lohmann von mir selbst ausgeführt worden. Diese erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics 25.

Das Manuskript habe ich selbst verfasst. Dabei wurde ich durch Herrn Prof. Dr. Norbert Galdiks bezüglich des Entwurfes und Korrekturen beraten.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.03.2024

Danksagung

Meinen Dank richte ich zuerst an Herrn Prof. Dr. Norbert Galldiks für sein außerordentliches Engagement in der Betreuung meiner Dissertation, für seine hervorragende fachliche Unterstützung sowie die auch persönlich bereichernde Zusammenarbeit.

Ich danke besonders Herrn Dr. Philipp Lohmann für seine sehr engagierte Unterstützung sowie dafür, dass er ein überaus interessierter und hilfreicher Ansprechpartner war.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Neuroonkologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln, insbesondere Frau Dr. Veronika Dunkl, danke ich für die freundliche Aufnahme und das gute Arbeitsklima.

Ich danke den Mitarbeitern des Forschungszentrums Jülich, darunter insbesondere Frau Dr. Gabriele Stoffels, sowie des Universitätsklinikums Köln, die an der Betreuung der Patienten und damit der Gewinnung der in der Studie verwendeten Daten beteiligt waren.

Meinen besonderen Dank spreche ich den Patienten und ihren Angehörigen aus, die an der Studie teilgenommen und somit ihre Durchführung erst ermöglicht haben.

Ich danke ganz herzlich meinen Eltern Ulla und Michael Steger sowie Schilan Sanai, Jan Schweizer, Valentin Weinhold und Felix Wursthorn.

Gewidmet meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Hirntumoren	10
2.1.1. Epidemiologie	10
2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	10
2.1.3. Klassifikationen	11
2.2. Glioblastome	12
2.2.1. Merkmale und Neuropathologie	12
2.2.2. Klinik	13
2.2.3. Diagnosestellung	13
2.2.4. Therapie	14
2.2.5. Bevacizumab beim Glioblastom	16
2.3. Verlaufskontrolle beim Glioblastom	17
2.3.1. Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.3.2. Technische und biologische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	18
2.3.3. PET zum neuroonkologischen Therapiemonitoring	19
2.3.4. Kinetik der PET	20
2.3.5. Texturale Analyse als eine Methode der „Radiomics“	20
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Material	23
3.1.1. Patienten	23
3.1.2. Therapie nach der ersten Progression	23
3.1.3. Zeitlicher Ablauf des Therapiemonitorings	24
3.1.4. Magnetresonanztomographie	24
3.1.5. Akquisition der statischen FET-PET-Daten	24
3.2. Methoden	25
3.2.1. Akquisition der dynamischen FET-PET-Daten	25
3.2.2. Statische Auswertung der FET-PET-Daten	25

3.2.3.	Dynamische Auswertung der FET-PET-Daten	26
3.2.4.	Texturale Auswertung der FET-PET-Daten	26
3.2.5.	Beurteilung des klinischen Therapieerfolges	27
3.2.6.	Beurteilung des Therapieansprechens durch statische Parameter der FET-PET	27
3.2.7.	Beurteilung des Therapieansprechens durch dynamische FET-PET	28
3.2.8.	Beurteilung des Therapieansprechens durch texturale Analyse der FET-PET-Aufnahmen	29
4.	ERGEBNISSE	31
4.1.	Klinischer Verlauf	31
4.2.	Ergebnisse der Magnetresonanztomographie	31
4.3.	Ergebnisse der Auswertung der statischen Parameter der FET-PET	31
4.4.	Ergebnisse der dynamischen Analyse der FET-PET	31
4.4.1.	Lagetests	31
4.4.2.	Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der kinetischen Parameter	31
4.4.3.	Binäre logistische Regression der kinetischen Parameter	33
4.5.	Ergebnisse der texturalen Analyse der FET-PET-Aufnahmen	34
4.5.1.	Lagetests und Literaturrecherche	34
4.5.2.	Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der texturalen Parameter	34
4.5.3.	Binäre logistische Regression der texturalen Parameter	37
5.	DISKUSSION	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	48
7.	ANHANG	533
7.1.	Abbildungsverzeichnis	533
7.2.	Tabellenverzeichnis	533

Abkürzungsverzeichnis

BL: Baseline
BRCA: Breast Cancer-Gen
CCNU: Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CR: Complete Response
CT: Computertomographie
DNA: Desoxyribonukleinsäure
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
et al.: et alii / aliae / alia
FDG: 2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose
FDOPA: 3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸F]-Fluoro-L-Phenylalanin
FET: O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin
FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery
FU: Follow-Up
G_H: geometric heterogeneity of the CE rim width
Gy: Gray
IDH: Isocitrat-Dehydrogenase
LAT: large neutral amino acid transporter
LRE: long run emphasis LRHGE: long run high grey-level emphasis
m: männlich
MET: ¹¹C-Methyl-L-Methionin
MGMT: O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
mo: Monate
MRT: Magnetresonanztomographie
MTV: Metabolisches Tumervolumen
Non-Resp.: Non-Responder
o.g.: oben genannt
OS: Gesamtüberleben
PD: Progressive Disease
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
PFS: progressionsfreies Überleben
ppOS: Post-Progressions-Gesamtüberleben
PR: Partial Response
RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology
Resp.: Responder
ROC-Kurven: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven
ROI: Region-of-Interest
RPC: run percentage
SD: Stable Disease
SUV: standardized uptake value
TAC: Zeit-Aktivitäts-Kurve
TBR: Tumor-Hirn-Quotient
TBR_{max}: maximaler Tumor-Hirn-Quotient
TBR_{mean}: mittlerer Tumor-Hirn-Quotient
TTF: Tumor Treating Fields
TTP: Time-to-peak
u.a.: unter anderem
USA: Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
vs.: versus
w: weiblich
WHO: World Health Organisation
5-ALA: 5-Aminolävulinsäure

1. Zusammenfassung

Kurzfassung der Dissertationsschrift

Texturale und kinetische Analyse von Aminosäure-PET-Daten: „Radiomics“ zum Monitoring der antiangiogenen Therapie beim Glioblastom

von Jan Michael Steger

aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Gereon R. Fink

Zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Glioblastom-Patienten werden sehr häufig Veränderungen der Kontrastmittelaufnahme in der MRT herangezogen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass mittels der Messung der metabolischen Tumor-Aktivität durch die Positronen-Emissions-Tomographie mit der radioaktiv markierten Aminosäure O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET-PET) bei der Glioblastom-Rezidivtherapie mittels Bevacizumab und Lomustin eine höhere Aussagekraft bezüglich des Therapieansprechens erreicht werden kann als durch die kontrastmittelgestützte MRT. In weiteren Studien war zudem bei verschiedenen neuroonkologischen Fragestellungen ein diagnostischer Zusatznutzen durch die Erhebung des zeitlichen Verlaufs der Anreicherung von FET in der PET, die sogenannte Kinetik, gezeigt worden. Dasselbe gilt für die texturale Analyse, bei der im Wesentlichen die Mikrostruktur bildgebender Veränderungen computergestützt ausgewertet wird. Dieses Verfahren wird der „Radiomics“ zugerechnet. In der vorliegenden Studie wurden verschiedene, aus der FET-Zeit-Aktivitäts-Kurve berechnete, kinetische Parameter sowie 37 texturale Parameter der FET-Aufnahme bei 19 Glioblastom-Patienten unter o.g. Therapie retrospektiv erhoben und ausgewertet. FET-PET Untersuchungen wurden vor Therapiebeginn und nach 8 Wochen (8,2 ± 2,7 Wochen) durchgeführt. Es erfolgte die Korrelation der prädiktiven Aussagekraft dieser Parameter bezüglich des Post-Progressions-Gesamtüberlebens (ppOS) unter der Rezidivtherapie mit Bevacizumab und Lomustin. Der texturale Parameter „Coarseness“, der in ähnlichen Studien bereits eine hohe Aussagekraft aufgewiesen hatte, erreichte in der FET-PET nach Therapiebeginn eine Genauigkeit von 91,7 %. Die weiteren Parameter wiesen keine ausreichend hohe Aussagekraft auf. Somit könnte die „Coarseness“ von hoher klinischer Relevanz für die Beurteilung des Therapieansprechens beim Glioblastom sein.

2. Einleitung

2.1. Hirntumoren

2.1.1. Epidemiologie

Primäre Hirntumoren stellen eine insgesamt heterogene Gruppe von Neubildungen des Zentralnervensystems dar. Die Inzidenzraten von primären Hirntumoren unterliegen starken regionalen Schwankungen und sind höher in den entwickelten Ländern, am höchsten in Nordeuropa (7,1 pro 100.000). In Deutschland betragen die altersstandardisierten Inzidenzraten im Jahr 2006 6,7 pro 100.000 für Männer und 5,2 pro 100.000 für Frauen. In den 1980er und 1990er Jahren wurde ein Anstieg der Inzidenz verzeichnet, der jedoch seitdem wieder rückläufig ist. Maligne Neubildungen des Zentralnervensystems gehören mit einem Anteil von 1,7 % zu den seltenen Krebserkrankungen in Deutschland, 2006 starben 5590 Personen in Deutschland an einem Hirntumor¹.

Die insgesamt häufigsten Tumoren des Zentralnervensystems sind das Meningeom (37 %, Zahlen aus den USA), Hypophysentumoren (16 %) sowie das Glioblastom (15 %). Etwa 68 % der Tumoren des Zentralnervensystems werden den nicht-malignen Tumoren zugeordnet, etwa 32 % den malignen Tumoren. Das Meningeom tritt vor allem bei Menschen höheren Alters auf, ab dem 65. Lebensjahr gibt es einen erheblichen Anstieg der Inzidenz. Es erkranken deutlich häufiger Frauen (im Verhältnis von etwa 2,27 : 1). Über 90 % der Meningeome werden als nicht-maligne eingestuft. Der größte Teil (75 %) der bösartigen Tumoren des Zentralnervensystems gehört zu der Gruppe der Gliome. Das Glioblastom ist mit einem Anteil von 47 % der häufigste maligne Hirntumor und die häufigste Form des Glioms (55 %). Allgemein treten maligne Hirntumoren häufiger bei Männern auf, nicht-maligne häufiger bei Frauen. Die Inzidenz von Hirntumoren steigt mit zunehmendem Alter². Bei Kindern hingegen sind Hirntumoren mit einer Inzidenz von 5,47 pro 100.000 die häufigsten soliden Tumoren und die häufigste krebbedingte Todesursache. Die Mehrheit kindlicher Hirntumoren (53 %) sind Gliome. Im Alter von 0 bis 14 Jahren sind die häufigsten Hirntumoren das pilozytische Astrozytom (18 %), nicht genauer bezeichnete maligne Gliome (14 %) sowie embryonale Tumoren (14 %). Unter den letztgenannten bildet das Medulloblastom den Hauptanteil (64 %)².

Sekundär können im Gehirn auch Metastasen extrakranieller Tumore entstehen. Aufgrund verlängerter Überlebenszeiten durch verbesserte Therapien zur Behandlung extrakranieller Primärtumoren erreichen mittlerweile mehr Krebserkrankungen ein Stadium, in dem es zu einer Hirnmetastasierung kommen kann. Die steigende Inzidenz von Hirnmetastasen liegt bei Krebserkrankungen bei mindestens 9 – 17 %. Entitäten mit einer erhöhten Tendenz zur Bildung von Hirnmetastasen sind Bronchialkarzinome, Mammakarzinome sowie maligne Melanome³.

2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung von Hirntumoren ist zum größten Teil noch nicht verstanden. Es gibt jedoch eine Vielzahl diskutierter Risikofaktoren, die sich zum Teil zwischen den jeweiligen Tumorarten unterscheiden. Als gesicherter Risikofaktor gilt ionisierende Strahlung. In Hiroshima und Nagasaki konnten nach den Atombombenabwürfen erhöhte Inzidenzen für Meningeome festgestellt werden¹. Als iatrogener Risikofaktor ist ionisierende Strahlung bedeutend, insbesondere nach einer therapeutischen Bestrahlung des Kopfes bei Kindern besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, an Zweitneoplasien des Zentralnervensystems zu erkranken⁴. Vor allem Meningeome

sind assoziiert mit der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, mehr als Gliome⁵. Hirntumore können auch im Rahmen erblicher Tumorsyndrome auftreten, darunter das Li-Fraumeni-Syndrom, das Melanom-Astrozytom-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2, ebenso im Rahmen der Turcot-Syndrome 1 und 2 sowie bei Mutationen von BRCA1 und BRCA2⁶. Eine inverse Assoziation von Allergien und Gliomen wurde festgestellt, die genauen Ursachen hierfür konnten noch nicht ermittelt werden. Es ist fraglich, ob Allergien als protektiver Faktor für Gliome in Betracht zu ziehen sind¹.

Eine Erklärung für die gestiegene Inzidenz von Hirntumoren sind die verbesserten diagnostischen Methoden, insbesondere nach Einführung der Schnittbildgebung mittels Computertomographie und vor allem der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie. Durch sie werden Neubildungen im Gehirn früher, häufiger und sicherer erkannt¹.

2.1.3. Klassifikationen

Die Klassifikation von Hirntumoren erfolgt derzeit nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems von 2016⁷. Die 4. Auflage dieser Klassifikation bezieht neben histologischen erstmals auch molekulargenetische Eigenschaften des Tumors ein. Ihre gemeinsame Bewertung soll eine höhere Objektivität der Diagnostik gewährleisten. Es werden sowohl die mikroskopischen Merkmale des Tumors als auch seine genetischen Eigenschaften erhoben. Im Falle von vor allem widersprüchlichen beziehungsweise unklaren histologischen Befunden sind die genetischen Eigenschaften entscheidend für die Diagnosestellung⁸.

Mutationen der für die Isocitrat-Dehydrogenasen 1 und 2 (IDH-1 und -2) kodierenden Gene sowie die chromosomale 1p/19q-Codeletion sind als molekulare Marker Bestandteil der WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems von 2016⁷. Die IDH-1 ist ein zytosolisches, die IDH-2 ein mitochondriales Enzym, in beiden Fällen scheinen Gain-of-Function-Mutationen zu einer abweichenden Substratspezifität und einer Anhäufung des Metaboliten D-2-Hydroxyglutarat zu führen⁹. Der Status der IDH ist prognostisch relevant. Eine IDH-Mutation geht bei den meisten Gliomen mit einem gegenüber dem IDH-Wildtyp verlängerten Gesamtüberleben der Patienten einher⁹. So können Patienten mit einem Glioblastom mit einer IDH-1-Mutation trotz dessen höheren WHO-Grades (WHO Grad IV) eine bessere Überlebensprognose als Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom (WHO Grad III) vom IDH-1-Wildtyp haben^{10 9}. Die 1p/19q-Codeletion beschreibt den Verlust genetischer Informationen sowohl auf dem Chromosomenarm 1p als auch auf dem Chromosomenarm 19q⁹. Die pathophysiologischen Folgen dieser kombinierten Deletion sind noch nicht ausreichend verstanden⁹, sie besitzt jedoch eine prädiktive Bedeutung. Bei Patienten mit einem anaplastischen oligodendroglialen Tumor zeigte sich bei vorliegender 1p/19q-Codeletion ein größerer Zusatznutzen durch eine ergänzend zur Strahlentherapie durchgeführte Polychemotherapie als bei Patienten ohne eine solche Codeletion^{11 12}. Zudem zeigten die Patienten mit einem Tumor mit 1p/19q-Codeletion ein längeres Gesamtüberleben (OS)^{11 12}.

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems beinhaltet auch ein histologisches Grading der verschiedenen Entitäten. Dieses richtet sich nach dem biologischen Verhalten, primär nach der Malignität des Tumors. Die Malignität steigt mit höherem Grading. Tumoren vom Grad I sind potentiell durch eine Resektion heilbar. Die üblichen Überlebenszeiten liegen bei über fünf Jahren bei einem Tumor vom Grad II und bei zwei bis drei Jahren bei einem Tumor vom Grad III. Tumoren vom Grad IV sind von hoher Malignität, jedoch gibt es auch bei diesen Tumoren eine erhebliche prognostische Variabilität⁷.

2.2. Glioblastome

2.2.1. Merkmale und Neuropathologie

Glioblastome sind die häufigsten primären malignen Tumoren des Zentralnervensystems¹. In Europa liegt die Inzidenz bei jährlich 3,55 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Das mittlere Alter der Erkrankten liegt bei 61,3 Jahren, der größte Teil der Patienten ist zwischen 50 und 79 Jahre alt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,26 : 1)¹³. Glioblastome sind durch eine sehr schlechte Prognose gekennzeichnet, die Dauer des medianen Gesamtüberlebens liegt nur bei etwa 14 bis 17 Monaten^{14 15 16}.

Alle Varianten des Glioblastoms werden als WHO Grad IV graduiert. Die häufigste Lokalisation des Glioblastoms ist innerhalb der Großhirnhemisphären, darunter die subkortikale weiße Substanz sowie tiefe graue Strukturen wie die Basalganglien. Auch der Thalamus ist häufig betroffen. Glioblastome mit IDH-Mutation finden sich stark gehäuft im Frontallappen, Glioblastome vom IDH-Wildtyp zeigen keine derart eindeutige Bevorzugung eines Lappens. Insgesamt scheint der Temporallappen am häufigsten betroffen zu sein. Seltener ist die Lage im Hirnstamm. Makroskopisch weisen Glioblastome bei der Diagnose oft eine angesichts des kurzen Krankheitsverlaufes beträchtliche Größe auf. Sie infiltrieren häufig den größten Teil eines Lappens. Meist liegen sie innerhalb des Parenchyms, es gibt jedoch auch Glioblastome, von denen relevante Anteile an der Hirnoberfläche liegen und die somit in Kontakt mit den Hirnhäuten sind. Die zentrale Nekrose ist beim Anschnitt gelblich, die umgebende Tumormasse ist von gräulicher Farbe mit einer unscharfen äußeren Begrenzung. Beim IDH-mutierten Glioblastom liegt meist keine große zentrale Nekrose vor. In der Regel weist der Tumor eine Vielzahl kleinerer oder bei Vorliegen des IDH-Wildtyps auch größerer Einblutungen auf. Mikroskopisch zeigt sich das Tumorgewebe zellreich mit ausgeprägter Mikrovaskularisierung und nekrotischen Anteilen. Darüber hinaus ist die histopathologische Erscheinung des Glioblastoms uneinheitlich, sowohl innerhalb eines Tumors als auch bei dem Vergleich von Tumoren verschiedener Patienten. Anaplastische Zellen von geringem Differenzierungsgrad kommen vor, ebenso astrozytäre Zellen von höherer Differenzierung. Die Ausprägung des zellulären Polymorphismus ist variabel⁷.

Verschiedene Sonderformen des Glioblastoms sind beschrieben worden. Bei weniger als 1 % der Glioblastome handelt es sich um Riesenzellglioblastome^{7 17}. Riesenzellglioblastome wirken makroskopisch meist besser abgrenzbar zum Nachbargewebe und weisen in der Histopathologie Riesenzellen mit mehreren Zellkernen auf⁷. Ortega et al. zeigten in einer Untersuchung von 69935 Patienten mit verschiedenen histologischen Varianten des Glioblastoms, dass das mittlere Erkrankungsalter bei dem Riesenzellglioblastom mit 56 Jahren geringer war als beim regulären Glioblastom mit 61 Jahren. Trotz einer ebenfalls schlechten Prognose war bei den Patienten mit einem Riesenzellglioblastom das Sterblichkeitsrisiko um 20 % geringer¹⁷. Eine weitere Sonderform ist das Gliosarkom, für dessen Häufigkeit verschiedene Angaben vorliegen. Die makroskopische Erscheinung ähnelt der des Riesenzellglioblastoms. Histologisch zeigt sich neben einer gliomatösen Komponente, die dem regulären Glioblastom ähnelt, auch sarkomatöses Gewebe⁷. Ortega et al. ermittelten ein um 3 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko gegenüber dem regulären Glioblastom¹⁷. Die genaue Häufigkeit des vermutlich seltenen epitheloiden Glioblastoms ist nicht bekannt. Das typische Merkmal dieser Variante ist das Auftreten von gleichförmigen epitheloiden Zellen in der Histopathologie. Die Prognose ist schlechter als beim regulären Glioblastom⁷.

Das Glioblastom infiltriert schnell in das umgebende Gewebe, am ausgeprägtesten entlang weißer Bahnen. Entlang des Balkens kann es zu einem Übertritt in die

gegenüberliegende Hemisphäre kommen. Auch in makroskopisch gesunden Hirnarealen lassen sich Tumorzellen nachweisen, aus denen sich vermutlich später distante Rezidive bilden. Zu einer Fernmetastasierung in extrakranielle Organe kommt es nur sehr selten, da sie vermutlich durch das Immunsystem verhindert wird. Auch die Infiltration des Subarachnoidalraums und des Liquors sowie der Dura oder gar knöcherner Strukturen ist sehr selten^{18,7}.

Ein relevanter molekularer Marker des Glioblastoms wie auch anderer Gliome ist die Methylierung des Promotors der O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) in den Tumorzellen. Die Methylierung verhindert die Expression des DNA-Reparaturproteins MGMT, wodurch die Resistenz der Tumorzellen gegenüber DNA-Schäden abnimmt¹⁹. Diese Methylierung stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar, da sie mit einer signifikant längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist. Zudem ist die Promotor-Methylierung prädiktiv für das Ansprechen auf eine Temozolomid-Chemotherapie¹⁹.

2.2.2. Klinik

Das klinische Bild eines Glioblastoms ist unspezifisch. Die beginnende Symptomatik kann Kopfschmerzen und kognitive Defizite beinhalten, häufig sind auch initiale epileptische Anfälle. Innerhalb weniger Wochen oder auch bereits zu Beginn kann es zu einer Herdsymptomatik kommen: vor allem progrediente Paresen, eine Aphasie oder visuelle Defizite sind häufig. Das perifokale vasogene Hirnödem führt bei fortschreitendem Tumor früh zu einem gesteigerten Hirndruck. Zeichen des erhöhten Hirndrucks sind u.a. Kopfschmerzen, morgendliches Erbrechen (typischerweise ohne Übelkeit), psychomotorische Störungen und Vigilanzminderung^{20,21}.

2.2.3. Diagnosestellung

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnostik bei Gliomen einschließlich von Glioblastomen empfiehlt aufgrund der schnellen Entwicklung der Tumore keine Früherkennungsuntersuchungen, nur bei tumorassoziierten Syndromen können zum Screening bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Bei dem Verdacht auf einen intrazerebralen raumfordernden Prozess sollte zunächst eine umfangreiche klinische Untersuchung zur Suche nach einem möglichen metastasierten extrazerebralen Primarius erfolgen. Eine neurologische Untersuchung sollte tumorbedingte Ausfälle erfassen, sodass Veränderungen des neurologischen Status im weiteren Krankheitsverlauf besser festzustellen sind. Die Leitlinie empfiehlt weiterhin die Bestimmung des Karnofsky-Index. In der Folge wird die Durchführung von MRT-Untersuchungen mit und ohne Kontrastmittel empfohlen. Zur Ermittlung von Lage und Größe der Läsion sollten diese mindestens in zwei Ebenen mit einer Schichtdicke von maximal 5 mm erfolgen²¹. Das Glioblastom zeigt sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) als inhomogene Läsion, meist in den Großhirnhemisphären liegend. Es kann auch zu einer Ausbreitung über beide Hemisphären kommen. Die Läsion erscheint regelmäßig größtenteils solide mit mittigen nekrotischen Arealen. Auch Einblutungen und Verkalkungen innerhalb des Tumors sind möglicherweise sichtbar. Typisch ist eine girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme an den Rändern. Ebenfalls charakteristisch ist eine erhebliche Ödembildung im Umfeld des Tumors, die sich fingerförmig in das benachbarte Gewebe ausbreitet²². Zur weiteren Planung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen können bereits bei der Erstdiagnose zusätzliche bildgebende Verfahren nötig sein: CT-Untersuchungen, Angiographie sowie spezielle MRT-Untersuchungen und Aminosäure-PET-Untersuchungen²¹.

Die MRT weist insbesondere bei der Differenzierung zwischen therapiebedingten Veränderungen und Tumor sowie bei der exakten Bestimmung der Ausmaße des

Tumors diagnostische Schwächen auf ²³. Hier können mittels der Aminosäure-PET (siehe unten) wichtige Zusatzinformationen gewonnen werden ²³. Studien zeigten, dass die Aminosäure-PET die tatsächlichen Ausmaße von Gliomen sicherer bestimmen kann als die kontrastmittelgestützte MRT ²⁴. Das durch Aminosäure-PET ermittelte Tumolvolumen beim neu diagnostizierten Glioblastom zeigte sich signifikant größer als das durch kontrastmittelgestützte MRT ermittelte ²⁵. Zum Nachweis einer Meningeosis neoplastica kann eine Liquordiagnostik indiziert sein ²¹.

Zur Sicherung der Diagnose eines Glioblastoms ist eine neuropathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes obligat, erst nach ihrem Abschluss erfolgt die Diagnosestellung. In der Regel dient eine Operation sowohl der Gewinnung von Gewebe zur Diagnosesicherung als auch der therapeutischen Resektion ²¹. Tumorgewebe kann auch mittels stereotaktischer Nadelbiopsien gewonnen werden. Diese Methode ist vor allem bei nicht operabler Lage des Tumors oder wenn der Gesundheitszustand des Patienten keinen offenen operativen Eingriff erlaubt zu wählen ²⁶. Die stereotaktische Biopsieentnahme bei Gliomen zeichnet sich durch einen hohen diagnostischen Wert (eine verlässliche Diagnose kann bei über 90 % der Patienten gestellt werden) bei relativ geringen Risiken (Morbidität und Mortalität liegen bei 3 – 4 % bzw. unter 1 %) aus ²¹. Daher kann diese Methode auch bei einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten oder nur sehr begrenzten therapeutischen Optionen empfohlen werden ²¹.

2.2.4. Therapie

Kreth et al. verglichen in einer umfangreichen prospektiven Studie die Ergebnisse von Patienten mit Glioblastomen, bei denen das Resektionsausmaß unterschiedlich war. Nach einer makroskopischen Kompletresektion hatten Patienten die höchste Gesamtüberlebenszeit (im Median 17,1 Monate). Eine makroskopische Kompletresektion liegt vor, wenn in der innerhalb von 72 Stunden nach der Operation durchgeführten T1-gewichteten frühpostoperativen MRT keine Kontrastmittel anreichernde Läsion mehr vorliegt. Nach einer Teilresektion hatten Patienten jedoch keine signifikant verlängerte Gesamtüberlebenszeit gegenüber Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde (im Median 11,7 versus 8,7 Monate) ^{27 21}. Auch die deutsche Leitlinie empfiehlt die Kompletresektion des Tumors als primäre Therapie ²¹. Zur Durchführung der Resektion wird auch 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) verwendet. Diese wird in ein Photoporphyrin umgewandelt, welches aufgrund einer Akkumulation in den Tumorzellen eine Fluoreszenz-gesteuerte Operation erlaubt ²⁸.

Neben der Resektion stellt eine Strahlentherapie mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie durch Temozolomid den aktuellen therapeutischen Standard dar ^{14 21}. Bezüglich der postoperativen lokalen Strahlentherapie empfiehlt die Leitlinie eine Strahlendosis von vorzugsweise 54 bis 60 Gy, die in Fraktionen von 1,8 – 2 Gy appliziert werden sollte ²¹. Bei Patienten höheren Alters kann auch eine Gesamtdosis von nur 30 bis 45 Gy in höheren Einzeldosen (2,5 bis 3 Gy) appliziert werden (hypofraktionierte Radiotherapie). So kann die Behandlungsdauer verringert werden ^{21 29 30}. Stupp et al. zeigten 2005, dass durch eine konkomitante und adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid zusätzlich zur Bestrahlung ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben gegenüber alleiniger Bestrahlung erreicht wird: 14,6 Monate versus 12,1 Monate. Auch die Zweijahresüberlebensrate (27 % versus 10 %) sowie das mediane progressionsfreie Überleben (6,9 Monate versus 5,0 Monate) erwiesen sich als höher in dem mit Temozolomid behandelten Arm. Die konkomitante Chemotherapie erfolgte in Form einer täglichen oralen Verabreichung von 75 mg Temozolomid pro m² Körperoberfläche. Diese wurde während der gesamten Strahlentherapie durchgeführt, jedoch maximal für einen Zeitraum von 49 Tagen. Die begleitende Strahlentherapie wurde innerhalb von 6 Wochen mit jeweils 5 Behandlungstagen pro Woche absolviert. Appliziert wurde eine Strahlendosis von 60

Gy in Fraktionen von je 2 Gy. Vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie wurde die Temozolomidtherapie für 4 Wochen pausiert. Als adjuvante Chemotherapie wurde alle 28 Tage über jeweils 5 Behandlungstage verteilt eine Temozolomiddosis von 150 mg/m² Körperoberfläche (erster Zyklus) bzw. 200 mg/m² Körperoberfläche (ab dem zweiten Zyklus) verabreicht. Es wurden bis zu 6 solcher Zyklen durchgeführt¹⁴. Temozolomid ist ein alkylierendes Zytostatikum, das oral verabreicht wird und vor 2005 bereits zur Rezidivbehandlung von Gliomen eingesetzt wurde^{14 21}. In einer Metaanalyse bestätigten Hart et al. diese Ergebnisse für die primäre Therapie des Glioblastoms. In der Rezidivbehandlung hingegen bringt Temozolomid nur ein längeres progressionsfreies Überleben, jedoch keinen Gesamtüberlebensvorteil. Obwohl es als relativ sicheres Zytostatikum gilt, besteht gegenüber alleiniger Strahlentherapie ein signifikant erhöhtes Risiko von hämatologischen Nebenwirkungen, zudem für Fatigue und Infektionen^{31 21}.

Für verschiedene Patientengruppen ergeben sich verschiedene empfohlene Therapieschemata, bei denen die MGMT-Promotormethylierung eine bedeutende Rolle spielt. Sie stellt bei Glioblastompatienten einen positiven prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf eine Therapie mit Temozolomid dar, weshalb eine zusätzliche Chemotherapie bei diesen Patienten immer empfohlen wird, auch bei Patienten höheren Alters (über 65 Jahre). Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg/m² an 5 von 28 Tagen für bis zu 6 Monate^{21 9}. Bezüglich eines Überlebensvorteils durch eine zusätzlich zur Strahlentherapie durchgeführte Temozolomidtherapie bei älteren Patienten mit negativem MGMT-Status ist die Studienlage kontrovers^{30 21 31}.

Obwohl beinahe alle Patienten ein Rezidiv erleiden, gibt es für diesen Fall kein standardisiertes therapeutisches Verfahren. Ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose beträgt das mediane progressionsfreie Überleben 2 - 3 Monate, das mediane Gesamtüberleben etwa 7 Monate³². Ein Teil der Patienten profitiert von einer erneuten Operation. Wichtige prognostische Marker, die für eine Reoperation sprechen, sind ein hoher Karnofsky-Index sowie fehlende Beteiligung des Ependyms^{33 21}. Etwa für jeden vierten Patienten kommt eine Re-Operation in Frage. Unter Abwägung von Lebenszeitverlängerung und toxischen Wirkungen sollte für einzelne Patienten auch eine erneute Bestrahlung in Betracht gezogen werden. Für ihre Durchführung sprechen ein Karnofsky-Index über 60 %, das Auftreten des Rezidivs mehr als sechs Monate nach einer möglichen ersten Operation sowie das Fehlen von Läsionen mit einem Durchmesser von 4 cm oder mehr. Meist werden Dosen von 30 – 60 Gy verwendet³².

Eine weitere optionale Behandlungsmethode für das Glioblastom sind die „Tumor Treating Fields“ (TTF). Es handelt sich dabei um die Anwendung von alternierenden elektrischen Feldern von geringer Intensität (1- 3 V/cm) und mittlerer Frequenz (100 – 300 kHz). Es gibt verschiedene Hypothesen, auf welche Weise TTF einen antitumorösen Effekt haben könnten. Unter anderem wird vermutet, dass die TTF eine störende Wirkung auf die Formierung des Spindelapparates bei der Mitose ausüben könnten und so zur Apoptose der Tochterzellen führen³⁴. Den Patienten werden Elektroden auf die rasierte Kopfhaut aufgesetzt. Zudem tragen sie ein Gerät zur Erzeugung der elektrischen Felder mit sich, das mit den Elektroden verbunden wird. Die TTF sollten täglich an mindestens 18 Stunden angewandt werden³⁵. Stupp et al. zeigten, dass die Anwendung von TTF zusätzlich zur Standardtherapie beim neu diagnostizierten Glioblastom zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (im Median 6,7 Monate versus 4,0 Monate) sowie des Gesamtüberlebens (im Median 20,9 versus 16,0 Monate) führt. Der bedeutendste unerwünschte Effekt der TTF war die Reizung der Kopfhaut unter den Elektroden³⁵. Zuvor hatten Stupp et al. die Anwendung von TTF ohne Chemotherapie mit der alleinigen Anwendung einer Chemotherapie beim rezidivierten Glioblastom verglichen. Der behandelnde Arzt entschied jeweils individuell, welche die geeignetste Chemotherapie darstellte. Durch die TTF konnte kein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden. Allerdings erreichten die TTF bei geringerer Belastung durch

unerwünschte Wirkungen und höherer Lebensqualität ein vergleichbares Gesamtüberleben wie die Chemotherapie ³⁶. Es ist in Europa Gegenstand der Diskussion, inwiefern die TTF bereits in die Standardtherapie integriert werden sollten ^{37 38}.

2.2.5. Bevacizumab beim Glioblastom

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der gegen VEGF gerichtet ist. Maligne Neubildungen benötigen eine Versorgung über das Blut, teilweise liegt der Bedarf über dem von gesundem Gewebe. Kommt es infolge einer Unterversorgung mit Sauerstoff zu einer Hypoxie, führt eine Signalkaskade in den Tumorzellen zu einer vermehrten Synthese des VEGF-Proteins und zu dessen Freisetzung. An der Oberfläche von Endothelzellen befinden sich die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 mit ihren jeweiligen Korezeptoren, an die das freie VEGF bindet und so über eine beförderte Proliferation von Endothelzellen zu einer vermehrten Angiogenese führt. Die mikrovaskuläre Versorgung des Tumors bessert sich. Extrazelluläres VEGF wird von Bevacizumab gebunden, dies führt neben der verminderten Angiogenese zu einer verstärkten Apoptose von Endothelzellen im Tumorgewebe. Die mittlere Halbwertszeit von Bevacizumab im Serum wird auf etwa 20 Tage geschätzt ³⁹.

Taal et al. verglichen in einer Phase-2-Studie (sogenannte „BELOB-Studie“) drei verschiedene Chemotherapieschemata bei Patienten bei erstmaliger Glioblastom-Progression. Verglichen wurden eine Therapie mit intravenöser Verabreichung von 10 mg/kg Bevacizumab alle 2 Wochen versus 110 mg/m² Lomustin (CCNU) oral alle 6 Wochen versus eine Kombinationstherapie beider oben beschriebenen Schemata. Aufgrund hämatologischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde innerhalb der kombiniert behandelten Patienten die Lomustindosis größtenteils auf 90 mg/m² reduziert. Die Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, zeigten eine 9-Monate-Überlebensrate von 63 % gegenüber 43 % bei alleiniger Lomustintherapie beziehungsweise 38 % bei alleiniger Bevacizumabtherapie. Auch bei weiteren Parametern zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie: bei dem medianen Gesamtüberleben (12 Monate gegenüber 8 Monaten und 8 Monaten), der 12-Monate-Überlebensrate (48 % gegenüber 30 % und 26 %) sowie dem medianen progressionsfreien Überleben (4 Monate gegenüber 1 Monat und 3 Monaten) ⁴⁰. Die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 26101-Studie wurde aufgrund dieser positiven Ergebnisse von einer Phase-2- in eine Phase-3-Studie umgewandelt, die 437 Patienten mit progredientem Glioblastom einschloss. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Lomustin und Bevacizumab oder ausschließlich Lomustin. Ein längeres Gesamtüberleben durch die Kombinationstherapie konnte allerdings nicht bestätigt werden. Das mediane Gesamtüberleben, gerechnet ab dem ersten Rezidiv unter der Kombinationstherapie, betrug 9,1 Monate verglichen mit 8,6 Monaten unter Monotherapie. Es zeigte sich erneut ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten, die Bevacizumab und Lomustin erhielten (4,2 Monate verglichen mit 1,5 Monaten). Unter der Kombinationstherapie kam es zu einer größeren Zahl unerwünschter Ereignisse, die Lebensqualität der Gruppen unterschied sich nicht ⁴¹.

Bevacizumab wurde auch zur Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms eingesetzt. In zwei Phase-III-Studien wurde die Ergänzung von Strahlentherapie und Temozolomid durch Bevacizumab bzw. ein Placebo untersucht. Es konnte kein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden, auch keine sicher erhöhte Lebensqualität, das progressionsfreie Überleben hingegen zeigte sich unter Bevacizumab erhöht. Die Studien kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen beim Vergleich der Lebensqualität beider Gruppen, in beiden Fällen gab es bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten eine größere Zahl unerwünschter

Arzneimittelwirkungen. Die Studien verfehlten somit das Ziel, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Therapie mit Bevacizumab zu erreichen^{15 42}
43.

2.3. Verlaufskontrolle beim Glioblastom

2.3.1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT gilt als Standardmethode der Verlaufskontrolle beim Glioblastom. Die von Wen et al. verfassten „Update Response Assessment Criteria for High-Grade Glioma“ (RANO-Kriterien) beschreiben Methoden zur Bewertung des Ansprechens auf die Therapie sowie zur Diagnose einer Tumorprogression. Grundlagen der RANO-Kriterien sind die MRT sowie der klinische Zustand und die benötigte Medikation durch Kortikosteroide⁴⁴.

Die RANO-Kriterien bestimmen Richtlinien zur Bewertung des Ansprechens auf eine Therapie, eine Einteilung erfolgt in „Complete Response“ (CR), „Partial Response“ (PR), „Stable Disease“ (SD) und „Progressive Disease“ (PD). Die zu Grunde liegenden MRT-Sequenzen sind die T1-Wichtung sowie die T2-Wichtung und FLAIR („fluid-attenuated inversion recovery“) vor und nach Kontrastmittelgabe. Die Differenzierung von nicht-contrastmittelaufnehmendem Tumor, Ödem sowie bestrahlungsbedingten Abweichungen der weißen Substanz ist teilweise nicht sicher möglich. Vor allem die Therapie mit antiangiogenen Substanzen wie Bevacizumab kann zu geringerer Kontrastmittelaufnahme des Tumorgewebes in der T1-Sequenz führen, die innerhalb der ersten Tage zu Ansprechraten von 25 – 60 % führt⁴⁴. Diese verminderte Kontrastmittelaufnahme entsteht durch eine Verringerung der zuvor pathologisch erhöhten Permeabilität der Blutgefäße. Der tatsächliche klinische Nutzen durch die antiangiogene Therapie entspricht jedoch mitunter nicht den ausgeprägten bildmorphologischen Ansprechraten, was dann als Pseudoresponse bezeichnet wird²⁴. Die Einführung der T2-/FLAIR-Sequenz in die Diagnostik soll dieser Problematik begegnen und nicht-contrastmittelaufnehmende Anteile des Tumors als hyperintense Areale darstellen⁴⁴.

Eine weitere Schwierigkeit in der MRT-Diagnostik stellt die Diagnose der Pseudoprogession dar. Eine Pseudoprogession ist die Zunahme von contrastmittelaufnehmenden Läsionen als Therapiefolge. Sie ist nicht verbunden mit einer Tumorprogression, kann jedoch fälschlicherweise als solche interpretiert werden⁴⁵. Die Pseudoprogession ist selbstlimitierend, häufig kommt es zu einer Rückbildung. Sie bedarf keiner Therapie. Sie tritt meist subakut nach therapeutischen Maßnahmen auf, meist innerhalb der ersten 12 Wochen nach Bestrahlung²⁴. Als Ursache der Pseudoprogession werden eine abnorme Gefäßpermeabilität, entzündliche Prozesse sowie Ödembildung infolge des vermehrten Untergangs von Tumor- und Endothelzellen durch die Therapie vermutet⁴⁶. Eine Differentialdiagnose ist die Strahlennekrose, eine meist irreversible Spätfolge der Strahlentherapie. Sie tritt allerdings wesentlich später auf als die typische Pseudoprogession, frühestens mehrere Monate nach dem Therapiebeginn²⁴. Die Konsequenzen einer fälschlicherweise diagnostizierten Progression sind erheblich. Es kann zu einem Abbruch von noch wirksamen Therapien führen, somit zu einer verschlechterten Prognose. Die Pseudoprogession kann auch zu falschen Ergebnissen in Studien bezüglich des Erreichens von Endpunkten sowie zu einer unberechtigten Aufnahme in Studien zu progredienten Glioblastomen führen. Circa 20 -30 % der Patienten zeigen nach der ersten Bestrahlung eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme, die auch von einer klinischen Verschlechterung begleitet sein kann. Die RANO-Kriterien empfehlen daher die Diagnose einer Progression während der ersten 12 Wochen einer Strahlentherapie nur bei einer mehrheitlichen Lage der Läsion außerhalb des

Bestrahlungsfeldes oder nach histopathologischer Sicherung ⁴⁴. Neben den beschriebenen Fällen der Pseudoresponse ist unter antiangiogener Therapie auch die Differenzierung zwischen Progression und Pseudoprogression mittels standardmäßiger MRT erschwert. Zur Therapieüberwachung besteht hier ein Bedarf nach zusätzlichen diagnostischen Optionen ⁴⁷.

Ab 48 bis 72 Stunden nach der Operation kann die häufige vermehrte Kontrastmittelaufnahme des Randsaums der Operationshöhle weitere differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Eine postoperative MRT sollte daher vor diesem Zeitpunkt durchgeführt werden ⁴⁴.

2.3.2. Technische und biologische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET basiert auf dem Einbringen von radioaktiv markierten biologisch aktiven Stoffen in den menschlichen Körper. Bei der Markierung handelt es sich um β^+ -strahlende Isotope von kurzer Halbwertszeit ²⁴. Durch ringförmige Detektoren werden die zwei pro Zerfall eines Isotops entstehenden Gammaquanten registriert. Erkennen die Detektoren zwei Gammaquanten in einem bestimmten Zeitraum sowie einem passenden Winkel, wird ein Zerfallsereignis angenommen. Dies ermöglicht eine räumliche Lokalisation des vorigen Zerfalls. Durch die Gesamtheit der registrierten Zerfallsprozesse werden Schnittbilder erstellt, die optisch darstellbar sind. Gegenüber anderen nuklearmedizinischen Verfahren bietet die PET eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung, zudem sind die Stoffwechselprozesse der markierten Stoffe vollständig quantifizierbar ⁴⁸. Die PET wird entweder mit einem Computertomographen zum PET/CT kombiniert oder mit einem Magnetresonanztomographen zum sogenannten Hybrid PET/MRT ⁴⁹.

Die Aufnahme eines Tracers im Gewebe wird durch den „standardized uptake value“ (SUV) wiedergegeben. Der SUV ist folgendermaßen festgelegt:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq} \cdot \text{g}^{-1}] \cdot \text{Körpergewicht [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}} \quad (\text{nach } 49).$$

Es ergäbe sich ein allgemeiner SUV von 1, wenn die Aufnahme im gesamten Körper gleich hoch wäre. Die tatsächlich bestehende unterschiedlich hohe Aufnahme des Tracers in verschiedenen Organen wird durch verschieden hohe Werte des SUV wiedergegeben. Falsch niedrige Werte des SUV können durch Lagewechsel des Patienten während der PET-Untersuchung sowie bei kleineren Läsionen (etwa 1 cm) auftreten ⁴⁹.

Aufgrund des hohen Glukose-Umsatzes in gesundem Hirngewebe ist die Differenzierung beziehungsweise Kontrastierung zwischen Hirntumor und gesundem Parenchym erheblich eingeschränkt. Daher spielt die PET mit ¹⁸F-2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose (FDG) in der Neuro-Onkologie keine Rolle. Aminosäure-Tracer wie O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) und 3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸F]-Fluoro-L-Phenylalanin (FDOPA) sowie ¹¹C-Methyl-L-Methionin (MET) bieten diagnostische Vorteile: die Aufnahme im Tumorgewebe ist gegenüber dem gesunden Hirngewebe erhöht und nicht auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke angewiesen. Im Allgemeinen hat die PET mit 4 - 6 mm eine geringere Auflösung als die MRT mit 2 mm ²⁴.

Aminosäuren gelangen hauptsächlich über Aminosäure-Transporter (sogenannte LAT-Transporter) in die Tumorzellen, zu geringeren Teilen per Diffusion. In maligne entarteten Zellen ist die Aufnahme von Aminosäuren allgemein gesteigert, sie werden

benötigt für Energiegewinnung, zur Proteinbiosynthese und Proliferation. Da die zelluläre Aufnahme in Tumorzellen vermutlich in noch höherem Maße gesteigert ist als die Proteinbiosynthese, kommt es zu einer Anreicherung von Aminosäuren im Zellinneren. Auch FET wird vermehrt in Tumorzellen aufgenommen, wird aber nicht in die Proteinbiosynthese eingeschleust. FET akkumuliert innerhalb von 30 Minuten nach intravenöser Verabreichung in Tumor und gesundem Parenchym⁵⁰. Spezielle Nachteile der FET-PET sind die geringe Abgrenzbarkeit von Tumoren in anatomischer Nähe der Hirnsinus aufgrund der längeren Halbwertszeit von FET im Blut wegen geringer renaler Eliminierung²⁴.

2.3.3. PET zum neuroonkologischen Therapiemonitoring

Im Rahmen der neuroonkologischen Verlaufskontrolle und der Therapieplanung stellt die MRT die Standardmethode dar. Die Aminosäure-PET liefert jedoch für eine Vielzahl von Therapiemethoden wertvolle Zusatzinformationen: zur Planung und Evaluation der Resektion, zur Überwachung von Strahlen- und Brachytherapie sowie zum Monitoring von alkylirender und antiangiogener Chemotherapie⁵¹.

In dem Fall von nicht-tumorösem Gewebe, das vermehrt Kontrastmittel aufnimmt (Pseudoprogression), ist die Spezifität der MRT-Diagnostik begrenzt. Auch die Unterscheidung zwischen Tumor und therapieinduzierter Nekrose kann problematisch sein. Um in diesen Situationen zwischen Tumor und nicht-tumorösem Gewebe zu unterscheiden, hat sich eine Kombination von MRT und FET-PET als überlegen gezeigt^{52 53 54 51}. Auch die Identifikation einer späten Pseudoprogression wird durch die FET-PET erleichtert^{45 51}. Tumoröses Gewebe von Gliomen weist eine signifikant höhere „lesion-to-brain-ratio“ der FET-Aufnahme auf. Für die MRT besteht kein derartiger signifikanter Unterschied bezüglich der „lesion-to-brain-ratio“. Durch die Hinzunahme einer FET-PET zur MRT wird die Spezifität des Erkennens von tumorösem Gewebe erheblich erhöht⁵³. Mittels spezieller MRT-Untersuchungen wird versucht, eine bessere Unterscheidung zwischen Progression und Therapieeffekten zu erreichen als durch die konventionelle MRT. Mit der Perfusions-MRT konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden, ebenso mittels Magnetresonanzspektroskopie^{55 21}.

Das Erkennen einer Pseudoresponse in der T2-/FLAIR-Sequenz der MRT gemäß den RANO-Kriterien gestaltet sich häufig als schwierig. Verschiedene Prozesse können zu einer Hyperintensität in der T2-/FLAIR-Sequenz führen, darunter Ödeme, Infektionen und ischämische Areale sowie Veränderungen nach stattgehabter Radiotherapie²⁴. Diese lassen sich nicht sicher von Tumorgewebe differenzieren. Es existieren keine quantitativen Grenzwerte des T2-/FLAIR-Signals zur Definition von Tumorgewebe²⁴. Prognosen zum Ansprechen auf die Standardtherapie beim Glioblastom (Radiochemotherapie mit Temozolomid) werden durch die zusätzliche FET-PET signifikant verbessert. Eine hohe prognostische Aussagekraft zeigte die maximale „tumor-to-brain-ratio“ (TBR_{max}) in der FET-PET: ein frühes Ansprechen in Form einer verringerten TBR_{max} korrelierte mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Auch eine Reduktion der mittleren „tumor-to-brain-ratio“ (TBR_{mean}) ging mit signifikant längerem PFS und OS einher⁵².

Wie beschrieben führt insbesondere bei der antiangiogenen Therapie die Therapieüberwachung mittels üblicher MRT-Untersuchungen nicht immer zu ausreichend verlässlichen Diagnosen⁴⁷. Hier konnten in Studien diagnostische Vorteile durch zusätzliche Aminosäure-PET-Untersuchungen festgestellt werden. Beim rezidierten hochgradigen Gliom korrelierte bei der Überwachung der Therapie mit Bevacizumab und Irinotecan ein Ansprechen in der FET-PET mit signifikant längerem PFS und OS. Zudem konnte eine Tumorprogression in der FET-PET zu einem früheren Zeitpunkt erkannt werden als in der MRT^{56 57 51}. Eine Analyse der Kosten-Effektivität

zeigte, dass zusätzliche FET-PET-Diagnostik unter der Therapie mit Bevacizumab und Irinotecan neben der Vermeidung von Übertherapie auch finanzielle Mehrkosten verhindern könnte^{58 51}. Auch für die Überwachung der antiangiogenen Therapie des rezidierten Glioblastoms beziehungsweise hochgradigen Glioms durch MET-PET sowie FDOPA-PET wurden zuletzt Studien mit positiven Ergebnissen durchgeführt. In diesen Studien war ein Ansprechen in der PET prädiktiv für ein verlängertes Überleben bzw. progressionsfreies Überleben^{59 60 51}.

2.3.4. Kinetik der PET

Der zeitliche Verlauf der Anreicherung in der Aminosäure-PET, die sogenannte Kinetik, wurde bei verschiedenen neuroonkologischen Fragestellungen ausgewertet. Es konnten Vorteile durch diese zusätzliche diagnostische Methode gezeigt werden, die auch als dynamische Analyse bezeichnet wird. Unter anderem wurde sie zur Differenzierung zwischen dem Rezidiv von Hirnmetastasen und Schäden durch vorige Strahlentherapie eingesetzt. In einer Studie konnte durch die kombinierte Auswertung des Tumor-Hirn-Quotienten (TBR) und der Steigung der Zeit-Aktivitäts-Kurven („time-activity curves“, TAC) eine Genauigkeit der Diagnose von Hirnmetastasen von 88 % erzielt werden^{61 51}. In einer zuvor durchgeführten Studie konnte ebenfalls durch die gemeinsame Auswertung des mittleren Tumor-Hirn-Quotienten (TBR_{mean}) und des Musters der Zeit-Aktivitäts-Kurven eine hohe diagnostische Genauigkeit von bis zu 93 % erreicht werden^{62 51}. Zur Prognoseeinschätzung beim neu diagnostizierten hochgradigen astrozytischen Gliom konnte eine hohe Aussagekraft eines kinetischen Parameters festgestellt werden. Die Time-to-peak (TTP) der Zeit-Aktivitäts-Kurve wies eine ähnlich hohe prognostische Signifikanz auf wie der histologisch bestimmte WHO-Grad des Tumors. Eine geringe TTP der Zeit-Aktivitäts-Kurven von 12,5 Minuten oder weniger korrelierte in dieser Studie mit einem schlechteren klinischen Ausgang^{63 51}. Auch zur Überwachung der Therapie des rezidierten hochgradigen Glioms wurden in einer Studie kinetische Parameter der FET-PET ausgewertet. Die Therapie erfolgte mittels Bevacizumab und Irinotecan. Bereits oben beschrieben wurde die frühere Detektion einer Tumorprogression durch die Auswertung der TBR der FET-PET. Zudem war auch in dieser Studie die TTP der Non-Responder signifikant kürzer als die TTP der Responder. Dies wurde in den Baseline- ebenso wie in den Follow-Up-Aufnahmen der FET-PET festgestellt⁵⁷. In einer weiteren Studie wurden kinetische Parameter im Rahmen der Radiochemotherapie mit Temozolomid erhoben. In diesem Fall wiesen sie keinen diagnostischen Mehrwert gegenüber statischen FET-PET-Parametern auf⁶⁴. Die Studienergebnisse zum Potential der kinetischen Analyse zum Therapiemonitoring bei hochgradigen Gliomen sind folglich bislang nicht eindeutig.

2.3.5. Texturale Analyse als eine Methode der „Radiomics“

Bei der texturalen Analyse wird die Mikrostruktur bildgebender Veränderungen computergestützt ausgewertet. Aus diesen medizinischen Bildgebungsdatensätzen werden zunächst quantitative Daten extrahiert und dann statistischen Analysen unterzogen. Charakteristischerweise erfolgt eine multidimensionale Auswertung dieser Daten (sogenannte „texturale Features“) mit einer Vielzahl verschiedener statistischer Operationen. Die untersuchten Features sind abstrakte quantitative Merkmale und verfügen weitestgehend über kein konkretes optisches Korrelat für einen menschlichen Untersucher der Bilder. Die Methode der texturalen Analyse geht insofern über die ausschließliche Betrachtung der Ergebnisse bildgebender Verfahren als Bilder hinaus. Die Genauigkeit diagnostischer Entscheidungen soll durch die zusätzliche quantitative Auswertung erhöht werden⁶⁵. Die Methode der texturalen Analyse kann dem Oberbegriff „Radiomics“ zugeordnet werden. „Radiomics“ umfasst allgemein die Anwendung moderner Bildanalysetechniken, um diagnostisch wertvolle Informationen aus den Ergebnissen medizinischer Bildgebung zu generieren⁶⁶.

In jüngeren Studien wurde untersucht, ob die texturale Analyse von MRT-Aufnahmen zusätzliche Informationen für die Therapieüberwachung und Prognoseabschätzung beim Glioblastom generieren kann^{67 68 69 70}. Molina et al. führten eine dreidimensionale texturale Analyse der präoperativen T1-gewichteten MRT-Aufnahmen von 79 Patienten mit Glioblastom durch. Von den 16 untersuchten Parametern der Heterogenität erwiesen sich 8 als signifikante Prädiktoren des Gesamtüberlebens. Diese Parameter waren „long run emphasis“ (LRE), „high grey-level run emphasis“, „long run high grey-level emphasis“ (LRHGE) und „run percentage“ (RPC) sowie „entropy“, „homogeneity“, „contrast“ und „dissimilarity“. Unter Verwendung der errechneten Grenzwerte mit der höchsten prognostischen Aussagekraft lag die mediane Differenz des Gesamtüberlebens zwischen den durch die Grenzwerte ermittelten Subgruppen je nach Parameter zwischen 3,42 und 8,22 Monaten⁶⁹. Kickingeder et al. vollzogen bei 119 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom eine Einteilung in Risikogruppen anhand texturaler Merkmale. Zuvor hatten sie retrospektiv mittels einer *supervised principal component analysis* 11 texturale Parameter der MRT-FLAIR-Aufnahmen ermittelt, anhand derer eine Einteilung in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit geringerem Risiko durchgeführt werden konnte. Die prognostische Aussagekraft dieser Einteilung bezüglich PFS und OS war größer als bei der Bildung von Risikogruppen anhand von sonstigen radiologischen oder klinischen Merkmalen der Patienten⁷⁰. Molina et al. führten zudem eine Studie durch, um Biomarker im kontrastverstärkten-T1-gewichteten MRT zu identifizieren, die eine Prognose zum späteren Ansprechen auf eine Therapie mittels Bevacizumab ermöglichen. Es handelte sich um 40 Patienten einer zweiarmigen Studie, die als Erstlinientherapie beim Glioblastom Temozolomid sowie eine Strahlentherapie erhielten. 17 von ihnen erhielten zusätzlich Bevacizumab, 23 keine zusätzliche Therapie. In der Studie wurden Radiomics-Merkmale in der prätherapeutischen MRT erhoben und untersucht. Sie identifizierten „geometric heterogeneity of the CE rim width“ (G_H) sowie das „nekrotische Volumen“ als signifikante Biomarker. Patienten mit einer geringen G_H oder geringem nekrotischen Volumen profitierten von Bevacizumab, es zeigte sich ein medianer Überlebensvorteil von 15,88 beziehungsweise 15,52 Monaten durch die zusätzliche Therapie. Patienten mit erhöhten Werten dieser Parameter hingegen profitierten nicht von Bevacizumab. Weitere erhobene texturale Parameter der „heterogeneity“ waren nicht signifikant⁷¹. In mehreren Studien konnte folglich bereits der potentielle diagnostische Mehrwert texturaler Analysen von MRT-Aufnahmen beim Glioblastom gezeigt werden.

Obwohl die Aminosäure-PET in der allgemeinen neuroonkologischen Diagnostik einen eindeutigen Zusatznutzen zur MRT bietet (siehe oben), ist die Studienlage zur texturalen Analyse von PET-Aufnahmen in der Neuroonkologie weniger umfangreich als zur texturalen Analyse von MRT-Datensätzen.

Im Rahmen der Neuroonkologie wurden vielversprechende Studien zur texturalen Analyse der Aminosäure-PET durchgeführt. Lohmann et al. führten eine Studie zur Differenzierung zwischen radiotherapie-induzierten MRT-Veränderungen und einem tatsächlichen Rezidiv einer Hirnmetastase durch. Sie zeigten, dass die diagnostische Genauigkeit statischer FET-PET-Aufnahmen durch die zusätzliche Auswertung texturaler Parameter verbessert werden kann. Die Hinzunahme texturaler Parameter führte zu einer Steigerung von 81 % auf 85 % in Kombination mit der TBR_{mean} beziehungsweise von 83 % auf 85 % in Kombination mit der TBR_{max} . Bei diesen Parametern handelte es sich um „coarseness“ und „short-zone emphasis“ (in beiden Fällen) sowie „correlation“ (im Falle der TBR_{max})⁶⁶. Pyka et al. führten eine Studie zum Grading und zur Prognoseabschätzung mittels texturaler Auswertung beim hochgradigen Gliom durch. Die vor dem Therapiebeginn erstellten FET-PET-Aufnahmen von 113 Patienten wurden einer retrospektiven texturalen Analyse unterzogen. Es zeigte sich eine Überlegenheit der texturalen Analyse gegenüber der Auswertung von TBR und Tumolvolumen sowohl im Grading des Tumors (Differenzierung zwischen WHO Grad III und Grad IV) als auch in der Prognostizierung von PFS und OS⁷².

Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens der Bevacizumab-Therapie bei malignen Gliomen mittels MRT bestehen die beschriebenen Schwierigkeiten von Pseudoresponse und Pseudoprogression sowie bei der Identifizierung einer tatsächlichen Tumorprogression. Hier konnte, wie oben dargestellt, ein diagnostischer Zusatznutzen der Aminosäure-PET gezeigt werden. Obwohl die texturale Analyse von Aminosäure-PET-Aufnahmen in der Neuro-Onkologie vielversprechende Ergebnisse vor allem bei der Diagnose von radiotherapie-induzierten MRT-Veränderungen zeigte, wurde dieses Verfahren noch in keiner Studie zur Beurteilung des Ansprechens der Bevacizumab-Therapie beim Glioblastom angewandt. Dementsprechend konnte noch keine texturale Signatur der Aminosäure-PET identifiziert werden, mittels derer eine Prognose zum Ansprechen auf diese Therapie gestellt werden könnte.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der Studie war die Ermittlung von kinetischen und texturalen Parametern der FET-PET, mittels derer zu einem frühen Zeitpunkt prädiktive Aussagen zum Ansprechen auf die Therapie mittels Bevacizumab und Lomustin beim rezidierten Glioblastom in Bezug auf das Gesamtüberleben nach Progression (post-progression OS; ppOS) gestellt werden können. Die Hypothese der Studie lautete, dass mindestens ein kinetischer oder texturaler Parameter identifiziert werden kann, anhand dessen mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden kann, folglich zwischen Patienten mit einem signifikant verlängerten bzw. verkürzten ppOS unter der Rezidivtherapie.

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Patienten

Das Kollektiv dieser Studie bestand aus 19 Patienten, bei denen zwischen Oktober 2012 und Februar 2015 erstmals die Diagnose eines Glioblastoms gestellt wurde. Es handelte sich dabei ausschließlich um Patienten des Kölner Universitätsklinikums (Klinik und Poliklinik für Neurologie). Die Einleitung der Therapie mit Bevacizumab und Lomustin erfolgte zwischen August 2013 und August 2015 zur Behandlung des ersten Rezidivs beziehungsweise der ersten Progression des Glioblastoms basierend auf den positiven Studienergebnissen der BELOB-Studie ⁴⁰. Die Patienten wiesen folgende Charakteristika auf:

1. Diagnose eines Glioblastoms vom IDH-Wildtyp, neuropathologisch bestätigt
2. Bekannter Status des MGMT-Promotors
3. Im Rahmen der Erstdiagnose durchgeführte Resektion des Tumors oder stereotaktische Biopsie bei Inoperabilität
4. Im Anschluss durchgeführte Primärtherapie mittels Bestrahlung sowie konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie durch Temozolomid
5. Adäquate hämatologische Blutwerte
6. Normale Funktion von Leber und Nieren
7. Karnofsky-Index ≥ 70 %
8. Keine bekannte hämorrhagische Diathese
9. Keine intrakraniellen Blutungen oder thromboembolischen Ereignisse in der Vergangenheit

Die Patienten wurden über die zusätzliche Durchführung von FET-PET-Untersuchungen aufgeklärt, ihre schriftlichen Einverständniserklärungen lagen bei Durchführung der FET-PET-Untersuchungen vor. Die Durchführung der FET-PET-Untersuchungen erfolgte entsprechend einer durch die Ethikkommission Düsseldorf als ethisch und rechtlich unbedenklich beurteilten Verfahrensweise (Aktenzeichen: 2438).

Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um 7 weibliche und 12 männliche Personen. Bei der Aufnahme in die Studie waren die Patienten zwischen 36 und 76 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 57 ± 10 Jahren. Der Median des progressionsfreien Überlebens unter der zuvor durchgeführten Primärtherapie betrug 9 Monate bei einer Spannweite von 3 bis 18 Monaten. Bei allen Patienten war es bis zum Juni 2015 zu einem Progress der Erkrankung gekommen. Bei 8 Patienten war nach dessen Auftreten sowie vor Beginn der Therapie mittels Bevacizumab und Lomustin eine erneute Resektion durchgeführt worden. Das Resektionsausmaß war anhand einer innerhalb von 48 Stunden nach der Operation durchgeführten MRT-Untersuchung beurteilt worden. Bei 5 Patienten wurde aufgrund postoperativ fehlender kontrastmittelaufnehmender Läsionen die Diagnose einer kompletten Resektion gestellt, bei 3 Patienten handelte es sich um Teilresektionen mit verbliebenem schrankengestörten Resttumor. Eine Methylierung des MGMT-Promotors lag bei 3 Patienten vor, bei 16 lag sie nicht vor.

3.1.2. Therapie nach der ersten Progression

Die Therapie des ersten Rezidivs bzw. der ersten Progression erfolgte analog zur BELOB-Studie ⁴⁰. Entsprechend wurden 10 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 2 Wochen intravenös sowie 90 mg/m² Körperoberfläche Lomustin (CCNU) alle 6 – 8

Wochen oral verabreicht ⁴⁰. Nach Abschluss der Therapie wurde das Sterbedatum der Patienten erfasst.

3.1.3. Zeitlicher Ablauf des Therapiemonitorings

Vor Verabreichung des ersten Zyklus der Therapie mit Bevacizumab und Lomustin erfolgten eine FET-PET- sowie eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung (Baseline-Untersuchung). Die beiden Untersuchungen wurden im weiteren Verlauf nach Einleitung der Therapie wiederholt (Follow-Up-Untersuchung). Die mittleren Zeitabstände zwischen Baseline- und Follow-Up-Aufnahmen betragen $8,2 \pm 2,7$ Wochen im Falle der FET-PET-Untersuchungen sowie $11,0 \pm 2,2$ Wochen im Falle der MRT-Untersuchungen.

3.1.4. Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Köln mit MRT-Geräten mit einer Feldstärke von 1,5 T durchgeführt. Es wurden Aufnahmen in der T1- und der T2-Wichtung sowie der FLAIR-Sequenz angefertigt, jeweils mit und ohne vorige intravenöse Applikation von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen erfolgte durch Ärzte des Universitätsklinikums Köln mit mehrjähriger Erfahrung in der Befundung von Resultaten neuroonkologischer Bildgebung. Das neuroradiologische Ansprechen auf die Rezidivtherapie in der MRT wurde in der Zusammenschau von Baseline- und Follow-Up-Aufnahmen nach den RANO-Kriterien ⁴⁴ beurteilt. Als ein Ansprechen auf die Therapie wurden dabei die Befunde „Complete Response“ (CR), „Partial Response“ (PR) und „Stable Disease“ (SD) gewertet, der Befund „Progressive Disease“ (PD) als ein Nicht-Ansprechen.

3.1.5. Akquisition der statischen FET-PET-Daten

Es wurden insgesamt 38 FET-PET-Untersuchungen durchgeführt. Nach mindestens 4 Stunden Nüchternheit wurde den Patienten FET in einer Dosis von 3 MBq/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Der Tracer FET wies eine spezifische Radioaktivität von über 200 GBq/ μ mol bei einer radiochemischen Reinheit von über 98 % auf. Bei allen Patienten wurde ab der Injektion eine PET-Untersuchung von 50 Minuten Dauer durchgeführt.

Von den 38 FET-PET-Untersuchungen erfolgten 26 an einem ECAT EXACT HR+ PET-Scanner der Firma Siemens Medical Systems im 3-dimensionalen Modus mit einer räumlichen Auflösung von 6 mm. Elf Untersuchungen wurden aus logistischen Gründen mittels eines Hybrid PET/MRT-Scanners durchgeführt. Es handelte sich um einen Magnetom Trio MRT (3 Tesla) sowie einen darin eingefügten BrainPET-Scanner mit einer räumlichen Auflösung von 3 mm. Diese Untersuchungen fanden am Forschungszentrum Jülich statt. Die Verlaufsbildgebung eines Patienten erfolgte aufgrund seines beeinträchtigten klinischen Zustandes am Universitätsklinikum Köln an einem PET-Scanner anderer Bauart ohne kinetische PET-Akquisition. Da die texturale Analyse aufgrund ihrer hohen Sensibilität nur vergleichbar ist, wenn die Daten aus demselben Scanner stammen, mussten jene Aufnahmen von dieser Methode ausgeschlossen werden, die nicht mittels des ECAT EXACT HR+ PET-Scanners erhoben worden waren (n=12).

Eine Schwächungskorrektur der mittels des ECAT EXACT HR+ PET gewonnenen Daten wurde anhand einer Transmissionsmessung von 10 Minuten Dauer durchgeführt. Hierfür wurden drei rotierende Strahlenquellen verwendet ^{73 66}. Eine template-basierte Schwächungskorrektur wurde für die mittels BrainPET gewonnenen Daten vollzogen ⁷⁴. Zudem erfolgte für beide Geräte eine Totzeitkorrektur. Korrekturen von Streuungs- und Zufallsereignissen wurden ebenso vollzogen. Anschließend wurden die Daten iterativ

rekonstruiert, im Falle der ECAT EXACT HR+ PET anhand des OSEM-Algorithmus, im Falle des BrainPET anhand des OP-OSEM-Algorithmus^{73 66}. Zuletzt wurde an den rekonstruierten Daten eine Bewegungskorrektur durch das Programm PMOD (Version 3.505, PMOD Technologies LLC, Zürich, Schweiz) durchgeführt^{73 66}.

Die in einem bestimmten Zeitraum durch den PET-Scanner registrierten Zerfallsprozesse wurden jeweils in einem Summationsbild zusammengefasst. Die im Folgenden verwendeten Zeitangaben einzelner Summationsbilder stellen den Beginn dieses jeweiligen Zeitraums (des sogenannten Frames) dar und werden als Zeitpunkt nach der Injektion des Tracers angegeben. Die für die verschiedenen Untersuchungsmethoden verwendeten Frames werden bei den Beschreibungen der einzelnen Untersuchungsmethoden angegeben. Die Hintergrund- und Tumor-ROIs für die statische Analyse wurden anhand von Summationsbildern des Zeitraumes von 20 bis 40 Minuten nach der Injektion definiert.

Die Akquisition der statischen FET-PET-Daten einschließlich der jeweiligen Summationsbilder erfolgte durch Mitarbeiter des Forschungszentrums Jülich bzw. des Universitätsklinikums Köln.

3.2. Methoden

3.2.1. Akquisition der dynamischen FET-PET-Daten

Das Material der dynamischen PET-Analyse waren die Frames ab 0 s, 60 s, 120 s, 180 s, 240 s, 300 s, 480 s, 660 s, 840 s, 1020 s, 1200 s, 1500 s, 1800 s, 2100 s, 2400 s und 2700 s nach der Injektion. Folglich handelte es sich um Frames von 5 x 1 Minute, 5 x 3 Minuten und 6 x 5 Minuten Dauer. Auf jedes dieser Bilder wurde die eingangs in einem Summationsbild der Minuten 20 - 40 ermittelte Tumor-ROI projiziert und jeweils die mittlere FET-Aufnahme (als SUV) in diesem Areal bestimmt. Die so ermittelten Werte wurden in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion dargestellt und ergaben so die Zeit-Aktivitäts-Kurven („time-activity curves“, TAC). Diese Daten, welche die Grundlage der dynamischen Auswertung darstellten, wurden durch eine Untersucherin am Forschungszentrum Jülich erhoben.

3.2.2. Statische Auswertung der FET-PET-Daten

Die PET-Aufnahmen wurden auf drei verschiedene Arten untersucht: es wurden statische, kinetische und texturale Parameter des FET-Uptakes erhoben.

Die Auswertung der statischen Parameter wurde bereits publiziert⁷³ und ist explizit nicht Teil dieser Promotion, zum Verständnis und aufgrund der späteren Bezugnahme auf ihre Ergebnisse wird ihre Methodik hier trotzdem beschrieben. Hierfür wurde zunächst eine zweidimensionale, umschriebene Region-of-Interest (ROI) im nicht vom Tumor infiltrierten Hirngewebe definiert, die graue und weiße Substanz beinhaltete. Die mittlere FET-Aufnahme dieser sogenannten Hintergrund-ROI im makroskopisch gesunden Hirngewebe wurde bestimmt. Es erfolgte eine manuelle Markierung des optisch ermittelten metabolischen Tumorgewebes sowie anschließend eine Filterung dieser Markierung, sodass nur die Anteile markiert blieben, deren FET-Aufnahme mindestens das 1,6fache der FET-Aufnahme der Hintergrund-ROI betrug. Das Ergebnis war die sogenannte Tumor-ROI⁷³. Eine Studie zeigte, dass diese „lesion-to-brain-ratio“ von 1,6 die beste Abgrenzung zwischen tumorösem und nicht-tumorösem Gewebe ermöglicht⁵³. Anhand des Volumens dieser Tumor-ROI wurde das „Metabolische Tumolvolumen“ (MTV) ermittelt⁷³. Weiterhin wurden die statischen Parameter „mittlere Tumor-to-brain-ratio“ (TBR_{mean} , die mittlere FET-Aufnahme der Tumor-ROI dividiert durch die mittlere FET-Aufnahme einer Hintergrund-ROI) sowie

„maximale Tumor-to-brain-ratio“ (TBR_{max} , die maximale FET-Aufnahme der Tumor-ROI dividiert durch die mittlere FET-Aufnahme einer Hintergrund-ROI) erhoben⁷³. Statische Parameter wurden sowohl in den Baseline- als auch in den Follow-Up-Daten erhoben⁷³.

3.2.3. Dynamische Auswertung der FET-PET-Daten

Die erhobenen Zeit-Aktivitäts-Kurven waren Grundlage für die zwei folgenden Untersuchungen, die an Baseline- und Follow-Up-Daten durchgeführt wurden:

1. Bestimmung der Time-to-peak (TTP)

Es wurde anhand der Zeit-Aktivitäts-Kurve der Zeitpunkt nach der Injektion bestimmt, an dem die Aktivität ihr Maximum erreicht. Höchstwerte, die aufgrund des Gesamtverlaufs der Kurve als Artefakte beziehungsweise Ausreißer interpretiert wurden, wurden zur Bestimmung der Time-to-peak nicht beachtet. Die Identifizierung nicht einzubeziehender Ausreißer wurde durch zwei unabhängige Untersucher vorgenommen. Diese Methodik zur Bestimmung der TTP glich derer in vorigen Studien zur dynamischen PET-Analyse^{75 66}.

2. Bestimmung der Steigung (Slope)

Für die Werte der TAC von der 20. bis zur 45. Minute wurde mittels des Programms Microsoft Excel 2016 (Version 16.0, Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) eine einfache lineare Regression durchgeführt. Die FET-Aufnahme stellte die abhängige Variable dar, die Zeit nach der Injektion die unabhängige Variable. Die Steigung der Regressionsgeraden (in h^{-1}) wurde bestimmt. Diese wird auch als „Slope“ bezeichnet.

3.2.4. Texturale Auswertung der FET-PET-Daten

Die texturale Analyse wurde mittels des Analyseprogramms LIFEx (Version 2.00, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Paris, Frankreich)⁷⁶ durchgeführt. Basis der texturalen Analyse war jeweils ein Summationsbild, das den Zeitraum von der 20. bis zur 40. Minute nach der Injektion darstellt. Auch hier wurde zunächst die individuelle Hintergrund-ROI definiert. Es folgte eine grobe manuelle Markierung des optisch ermittelten Tumorgewebes. In einem zweiten Schritt wurde computergestützt der Anteil dieses markierten Areals ermittelt, der eine FET-Aufnahme oberhalb der lesion-to-brain-ratio von 1,6 aufwies. Dieser bildete die dreidimensionale Tumor-ROI. Diese musste einer manuellen Korrektur unterzogen werden, da das Programm LIFEx nur eine zusammenhängende Struktur analysieren kann. Das Programm vollzog eine automatische texturale Analyse, der ein automatisches Resampling des Bildes zwischen den SUV-Werten 0 sowie dem maximalen Wert des Tumor-ROIs vorausging.

Durch das Programm LIFEx wurden 37 texturale Parameter erhoben, die in der Tabelle 3.1 aufgelistet sind. Der Berechnung der einzelnen Parameter liegen komplexe mathematische Operationen zugrunde, die in der Bedienungsanleitung des Programmes dargestellt werden, welche auf der Internetseite des Programmes zum Herunterladen zur Verfügung steht⁷⁷.

Tabelle 3.1: Erhobene texturale Parameter

Texturaler Parameter	Kürzel	Texturaler Parameter	Kürzel
SkewnessHisto	SkewnessH	Long-Run High Gray-level Emphasis	LRHGE
KurtosisHisto	KurtosisH	Gray-Level Non-Uniformity for run	GLNU
EntropyHisto	EntropyH	Run Length Non-Uniformity	RLNU
EnergyHisto	EnergyH	Run Percentage	RP
Sphericity	Sphericity	Coarseness	Coarseness
Compacity	Compacity	Contrast	Contrast
Homogeneity	Homogeneity	Busyness	Busyness
Energy GLCM	Energy	Short-Zone Emphasis	SZE
Contrast	Contrast	Long-Zone Emphasis	LZE
Correlation	Correlation	Low Gray-level Zone Emphasis	LGZE
Entropy GLCM	Entropy	High Gray-level Zone Emphasis	HGZE
Dissimilarity	Dissimilarity	Short-Zone Low Gray-level Emphasis	SZLGE
Short-Run Emphasis	SRE	Short-Zone High Gray-level Emphasis	SZHGE
Long-Run Emphasis	LRE	Long-Zone Low Gray-level Emphasis	LZLGE
Low Gray-level Run Emphasis	LGRE	Long-Zone High Gray-level Emphasis	LZHGE
High Gray-level Run Emphasis	HGRE	Gray-Level Non-Uniformity for zone	GLNU
Short-Run Low Gray-level Emphasis	SRLGE	Zone Length Non-Uniformity	ZLNU
Short-Run High Gray-level Emphasis	SRHGE	Zone Percentage	ZP
Long-Run Low Gray-level Emphasis	LRLGE		

3.2.5. Beurteilung des klinischen Therapieerfolges

Retrospektiv erfolgte eine Einteilung der Patienten entsprechend dem klinischen Ansprechen auf die Rezidivtherapie als „Responder“ oder „Non-Responder“. Entscheidend für die Beurteilung war dabei ausschließlich das ppOS. Patienten mit einem ppOS > 9 Monate wurden als „Responder“ kategorisiert, Patienten mit einem ppOS ≤ 9 Monate als „Non-Responder“⁴⁰. Diese Einteilung stellte die Referenz für die Bewertung der prädiktiven Aussagekraft der verschiedenen bildgebenden Verfahren dar.

3.2.6. Beurteilung des Therapieansprechens durch statische Parameter der FET-PET

Eine retrospektive statistische Auswertung der prädiktiven Fähigkeiten statischer Parameter der FET-PET erfolgte. Diese Auswertung wurde nicht durch den Verfasser

dieser Dissertation vorgenommen, ihre Ergebnisse wurden bereits publiziert⁷³. Da ihre Ergebnisse jedoch als ergänzende Information in den Ergebnisteil dieser Dissertation eingeschlossen wurden, wird die Methodik dieser Auswertung im Folgenden zusammengefasst. Mittels einer ROC-Analyse wurden für die verschiedenen Parameter die optimalen Grenzwerte zur Differenzierung zwischen Non-Respondern und Respondern nach ppOS bestimmt. Diese Grenzwerte der statischen FET-PET-Parameter wurden bezüglich ihrer prädiktiven Aussagekraft zum ppOS mit dem Therapiemonitoring mittels der Magnet-Resonanz-Tomographie nach RANO verglichen. In die Auswertung der statischen Parameter wurden zwei weitere Patienten eines anderen Zentrums (Kopenhagen) einbezogen (Patienten K20 und K21)⁷³. Diese beiden Patienten sind nicht Teil des Patientenkollektivs für die dynamische und die texturale Analyse, da bei ihnen keine kinetischen Merkmale erhoben wurden und die Aufnahmen durch einen anderen PET-Scanner angefertigt wurden, weshalb keine übertragbare texturale Analyse daran durchführbar war.

3.2.7. Beurteilung des Therapieansprechens durch dynamische FET-PET

Es erfolgte eine statistische Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft der kinetischen Analyse der FET-PET-Aufnahmen bezüglich des Ansprechens auf die Therapie.

Für jeweils beide kinetischen Parameter wurden die Quotienten sowie die Differenzen der Werte der korrespondierenden Follow-Up- und Baseline-Läsionen errechnet. Dies erfolgte mittels der folgenden mathematischen Operationen:

Differenz = Wert der Follow-Up-Läsion – Wert der Baseline-Läsion,

Quotient = Wert der Follow-Up-Läsion / Wert der Baseline-Läsion.

Im ersten Schritt der statistischen Auswertung wurden an den unten genannten Stichproben folgende Lagetests durchgeführt: der zweiseitige t-Test unverbundener Stichproben sowie der U-Test von Mann und Whitney. Es handelte sich um folgende Stichproben:

1. Baseline-Ergebnisse der Non-Responder vs. Baseline-Ergebnisse der Responder,
2. Follow-Up-Ergebnisse der Non-Responder vs. Follow-Up-Ergebnisse der Responder,
3. Differenzen der Non-Responder vs. Differenzen der Responder,
4. Quotienten der Non-Responder vs. Quotienten der Responder.

Zudem wurden Tests auf die Erfüllung der formellen Voraussetzungen zur Durchführung der oben genannten Signifikanztests durchgeführt. Im Falle der t-Tests unverbundener Stichproben wurden Levene- und Shapiro-Wilk-Tests vollzogen, im Falle der U-Tests von Mann und Whitney wurden Histogramme der Stichproben angefertigt. Die Levene-Tests dienten der Prüfung auf gleiche Varianzen der verglichenen Stichproben, die Shapiro-Wilk-Tests der Prüfung auf Normalverteilung der Stichproben. Die Histogramme wurden zur Überprüfung der Stichproben auf eine ähnliche Verteilungsform erstellt. Anschließend wurden diejenigen Parameter identifiziert, bei denen mindestens ein Lagetest ein signifikantes Ergebnis bezüglich abweichender Werte von Non-Respondern und Respondern vorwies.

Im zweiten Schritt erfolgte eine Untersuchung dieser in die weitere Analyse eingeschlossenen kinetischen Parameter auf ihre prädiktive Aussagekraft bezüglich des Ansprechens auf die Therapie. Es wurden *Receiver-Operating-Characteristic*-Kurven (ROC-Kurven) angefertigt, als Testvariable diente jeweils der kinetische Parameter, als Zustandsvariable die Response entsprechend des ppOS (1. Non-Responder und 2. Responder). Die Fläche unter der Kurve sowie die asymptotische Signifikanz der ROC-Kurve wurden bestimmt. Basierend auf der ROC-Analyse wurden für die einzelnen kinetischen Parameter retrospektiv die optimalen Grenzwerte zur Differenzierung zwischen Non-Respondern und Respondern nach ppOS bestimmt. Es handelte sich hierbei um diejenigen Grenzwerte, für die sich ein maximales Produkt von Sensitivität und Spezifität ergab. Anhand dieser optimalen Grenzwerte wurden Vierfeldertafeln zur Ermittlung der diagnostischen Aussagekraft der einzelnen Parameter angefertigt, diese Vierfeldertafeln wurden dem exakten Test nach Fisher unterzogen. Anhand der Vierfeldertafeln wurden die Sensitivität und Spezifität sowie der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert errechnet.

Zudem wurde für jeden einzelnen Parameter, für den auch eine ROC-Kurve angefertigt wurde, eine binäre logistische Regression durchgeführt. Das Ansprechen nach dem ppOS (1. Non-Responder und 2. Responder) diente dabei als binäre abhängige Variable. Die binäre logistische Regression wurde auch für kombinierte Parameter durchgeführt.

Alle statistischen Tests wurden durch das Programm IBM SPSS Statistics (Version 25.0.0.1, IBM Corp., Armonk NY, USA) ausgeführt.

3.2.8. Beurteilung des Therapieansprechens durch texturale Analyse der FET-PET-Aufnahmen

Die prädiktive Aussagekraft der texturalen Analyse der FET-PET-Aufnahmen bezüglich des Ansprechens auf die Therapie wurde statistisch untersucht. Die nachfolgend beschriebenen statistischen Operationen wurden für jeden einzelnen Parameter der texturalen Analyse durchgeführt. Sie erfolgten retrospektiv.

Die Differenzen sowie Quotienten der Werte von korrespondierenden Follow-Up- und Baseline-Läsionen wurden wie bei der kinetischen Analyse errechnet.

Bei dem ersten Schritt der statistischen Auswertung der texturalen Features wurde analog zur kinetischen Analyse verfahren. Die Signifikanztests (zweiseitiger t-Test unverbundener Stichproben sowie U-Test von Mann und Whitney) wurden anhand der folgenden Stichproben vollzogen:

1. Baseline-Ergebnisse der Non-Responder vs. Baseline-Ergebnisse der Responder,
2. Follow-Up-Ergebnisse der Non-Responder vs. Follow-Up-Ergebnisse der Responder,
3. Differenzen der Non-Responder vs. Differenzen der Responder,
4. Quotienten der Non-Responder vs. Quotienten der Responder.

Die Erfüllung der Voraussetzungen der genannten Tests wurde analog zur kinetischen Analyse geprüft. Es wurden alle texturalen Parameter identifiziert, die signifikante Lagetests bezüglich abweichender Werte von Non-Respondern und Respondern aufwiesen.

Da durch das Programm LIFE_x 37 texturale Parameter erhoben wurden und zudem nach Bildung von Differenzen und Quotienten in vier verschiedenen Konstellationen Stichproben von Non-Respondern mit Stichproben von Respondern verglichen wurden, ergab sich eine hohe Anzahl durchgeführter Lagetests, weshalb Maßnahmen zur Vermeidung von Overfitting ergriffen wurden. Zu diesem Zweck erfolgte eine Literaturrecherche von zuvor durchgeführten Studien, die eine Identifizierung prädiktiver texturaler Parameter in der Aminosäure-PET von Gliomen zum Ziel hatten. Einbezogen wurden zwei Studien^{72 78}. Die Auswahl dieser Studien orientierte sich an einem Review von Lohmann et al.⁷⁹. Anschließend wurden nur jene Texturparameter in die weitere statistische Analyse einbezogen, die sowohl in einem der zuvor durchgeführten Lagetests signifikante Ergebnisse gezeigt hatten als auch in mindestens einer der Studien als prädiktiv identifiziert worden waren.

Im zweiten Schritt erfolgte ebenfalls eine Untersuchung auf die prädiktiven Fähigkeiten bezüglich des Ansprechens auf die Therapie. Die aufgrund signifikanter Lagetests eingeschlossenen Texturparameter wurden analog zur Auswertung der kinetischen Parameter einzeln einer ROC-Analyse sowie einer binären logistischen Regression unterzogen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinischer Verlauf

Alle 19 in die Studie eingeschlossenen Patienten verstarben bis zum Mai 2016. Das mittlere ppOS betrug $8,7 \pm 3,8$ Monate, das mittlere Gesamtüberleben $17,2 \pm 4,7$ Monate. Entsprechend des ppOS wurden 12 Patienten als Non-Responder (ppOS ≤ 9 Monate) und 7 Patienten als Responder (ppOS > 9 Monate) eingestuft. Die Patienten erhielten im Mittel $10,3 \pm 5,7$ Gaben Bevacizumab und $3,4 \pm 1,7$ Zyklen CCNU. Die Daten zum klinischen Verlauf finden sich in der Tabelle 4.11 (nach ⁷³).

4.2. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Das bildmorphologische Ansprechen auf die Rezidivtherapie in der MRT wurde bei allen Patienten nach den RANO-Kriterien ⁴⁴ beurteilt. Davon wurden 8 als Responder gewertet, 11 als Non-Responder. Die Auswertung der MRT-Daten wurde bereits publiziert und ist kein Bestandteil der vorliegenden Promotion ⁷³. Die Ergebnisse der Beurteilung des Therapieansprechens anhand der MRT-Aufnahmen finden sich in der Tabelle 4.11 (nach ⁷³).

4.3. Ergebnisse der Auswertung der statischen Parameter der FET-PET

Für jeden der oben genannten statischen FET-PET-Parameter zeigte sich im Falle einer Reduktion zwischen Baseline- und Follow-Up-Aufnahmen eine signifikante Prädiktion eines ppOS > 9 Monate. Am aussagekräftigsten bezüglich der Prädiktion des ppOS zeigte sich das metabolische Tumolvolumen in den Follow-Up-Aufnahmen ⁷³. Die bereits publizierten Ergebnisse der Auswertung statischer Parameter der FET-PET sind kein Bestandteil der vorliegenden Promotion ⁷³. Die jeweils ermittelten metabolischen Tumorvolumina finden sich in der Tabelle 4.11 (nach ⁷³).

4.4. Ergebnisse der dynamischen Analyse der FET-PET

4.4.1. Lagetests

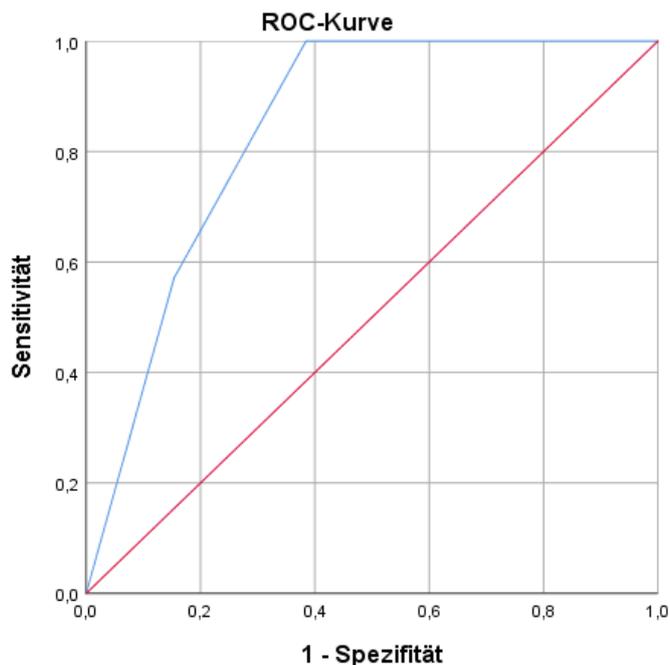
Die Tabelle 4.12 stellt die Ergebnisse der dynamischen Analyse dar.

In den anschließend durchgeführten Lagetests wiesen die kinetischen Parameter Time-to-peak und Steigung nur in den Baseline-Aufnahmen signifikante Unterschiede zwischen Non-Respondern und Respondern auf. Die Ergebnisse der Lagetests für alle kinetischen Parameter finden sich in der Tabelle 4.14.

4.4.2. Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der kinetischen Parameter

Die ROC-Kurven der kinetischen Parameter der Time-to-peak sowie der Steigung in den Baseline-Aufnahmen wiesen die deutlich größte Fläche unter der Kurve auf. Im Folgenden werden diese Kurven sowie ihre Merkmale dargestellt. Zudem werden der jeweils ermittelte optimale Grenzwert zur Differenzierung zwischen Non-Respondern und Respondern sowie die statistischen Merkmale einer auf Basis dieses Wertes erstellten Vierfeldertafel aufgeführt. Die quantitativen Merkmale der ROC-Kurven der restlichen kinetischen Parameter finden sich in der Tabelle 4.15.

1. Time-to-peak in den Baseline-Aufnahmen



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 1: ROC-Kurve der Time-to-peak in den Baseline-Aufnahmen

Tabelle 4.1: Merkmale der ROC-Kurve der Time-to-peak in den Baseline-Aufnahmen:

n	20 (7 Responder vs. 13 Non-Responder)
Fläche unter der Kurve	0,841
Asymptotische Signifikanz	0,014
Optimaler Grenzwert der Time-to-peak	Responder, wenn > 1650 s

Tabelle 4.2: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Time-to-peak von 1650 s zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern:

Sensitivität	100 %
Spezifität	61,5 %
Positiv prädiktiver Wert	58,3 %
Negativ prädiktiver Wert	100 %
Exakter Test nach Fisher	0,015
Diagnostische Genauigkeit	75 %

2. Steigung in den Baseline-Aufnahmen

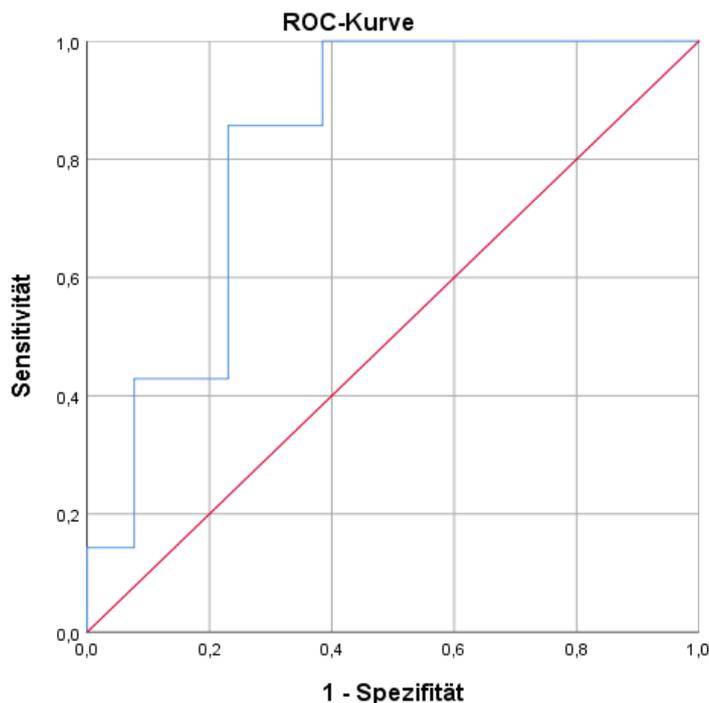


Abbildung 2: ROC-Kurve der Steigung in den Baseline-Aufnahmen

Tabelle 4.3: Merkmale der ROC-Kurve der Steigung in den Baseline-Aufnahmen:

n	20 (7 Responder vs. 13 Non-Responder)
Fläche unter der Kurve	0,824
Asymptotische Signifikanz	0,019
Optimaler Grenzwert der Steigung	Responder, wenn $> -0,03 \text{ h}^{-1}$

Tabelle 4.4: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Steigung von $-0,03 \text{ h}^{-1}$ zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern:

Sensitivität	85,7 %
Spezifität	76,9 %
Positiv prädiktiver Wert	66,7 %
Negativ prädiktiver Wert	90,9 %
Exakter Test nach Fisher	0,017
Diagnostische Genauigkeit	80 %

4.4.3. Binäre logistische Regression der kinetischen Parameter

Mittels der binären logistischen Regression konnte für keinen kinetischen Parameter oder eine Kombination von kinetischen Parametern eine diagnostische Genauigkeit oberhalb von 75 % erreicht werden.

Die Tabelle 4.15 stellt die Ergebnisse der binären logistischen Regression für die kinetischen Parameter dar. Es ist die diagnostische Genauigkeit angegeben, die

jeweils durch die logistische Regression erreicht werden kann. Die Genauigkeit bezieht sich hierbei auf den Anteil korrekt diagnostizierter Non-Responder bzw. Responder. Zudem wird als Vergleichswert jeweils die diagnostische Genauigkeit angegeben, die für die einzelnen Stichproben durch eine leere logistische Regression erzielt werden konnte.

4.5. Ergebnisse der texturalen Analyse der FET-PET-Aufnahmen

4.5.1. Lagetests und Literaturrecherche

Die Ergebnisse der texturalen Analyse finden sich in der Tabelle 4.13. Die Ergebnisse der Lagetests für alle texturalen Parameter finden sich in der Tabelle 4.14.

Nach der Literaturrecherche verblieben folgende texturale Parameter, die sowohl mindestens einen signifikanten Lagetest aufwiesen als auch in mindestens einer der eingeschlossenen Studien^{72 78 79} eine prädiktive Aussagekraft gezeigt hatten:

1. Baseline-Ergebnisse der Non-Responder vs. Baseline-Ergebnisse der Responder: *Coarseness*

2. Follow-Up-Ergebnisse der Non-Responder vs. Follow-Up-Ergebnisse der Responder: *Coarseness*

3. Differenzen der Non-Responder vs. Differenzen der Responder: *Coarseness*

Die *Coarseness* wurde somit als einziger texturaler Parameter in die weitere statistische Auswertung eingeschlossen.

4.5.2. Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der texturalen Parameter

Im Folgenden werden analog zu den kinetischen Parametern (s. Abschnitt 4.4.2) die Merkmale der ROC-Kurven sowie der jeweiligen Vierfeldertafeln für den texturalen Parameter *Coarseness* dargestellt.

Die höchste diagnostische Genauigkeit wiesen dabei der Parameter der *Coarseness* in den Follow-Up-Aufnahmen (91,7 %) sowie die Differenz der *Coarseness* von Baseline- und Follow-Up-Aufnahmen (92,3 %) auf.

1. Coarseness in den Baseline-Aufnahmen:

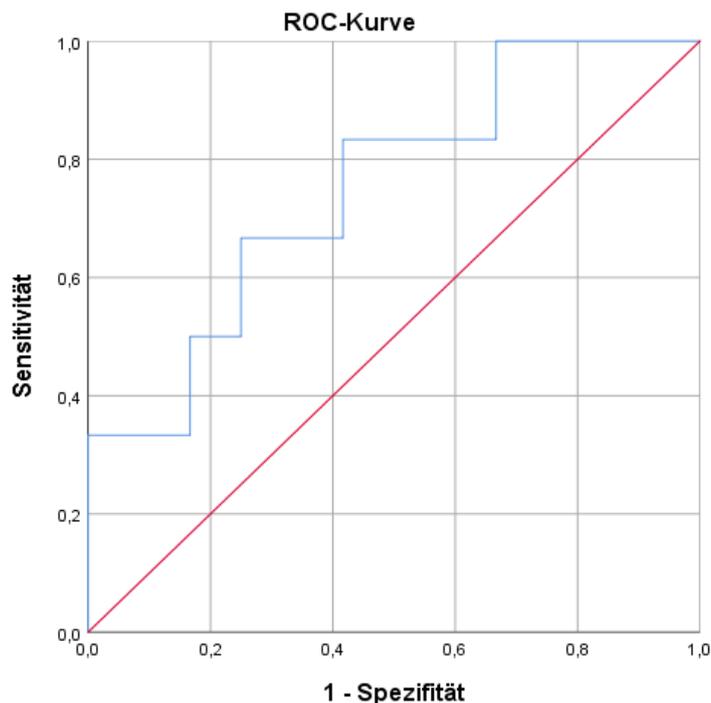


Abbildung 3: ROC-Kurve der *Coarseness* in den Baseline-Aufnahmen

Tabelle 4.5: Merkmale der ROC-Kurve der *Coarseness* in den Baseline-Aufnahmen:

n	18 (6 Responder vs. 12 Non-Responder)
Fläche unter der Kurve	0,750
Asymptotische Signifikanz	0,092
Optimaler Grenzwert der <i>Coarseness</i>	Responder, wenn <i>Coarseness</i> > 0,011

Tabelle 4.6: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der *Coarseness* von 0,011 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern:

Sensitivität	66,7 %
Spezifität	75 %
Positiv prädiktiver Wert	57,1 %
Negativ prädiktiver Wert	81,8 %
Exakter Test nach Fisher	0,141
Diagnostische Genauigkeit	72,2 %

2. Coarseness in den Follow-Up-Aufnahmen

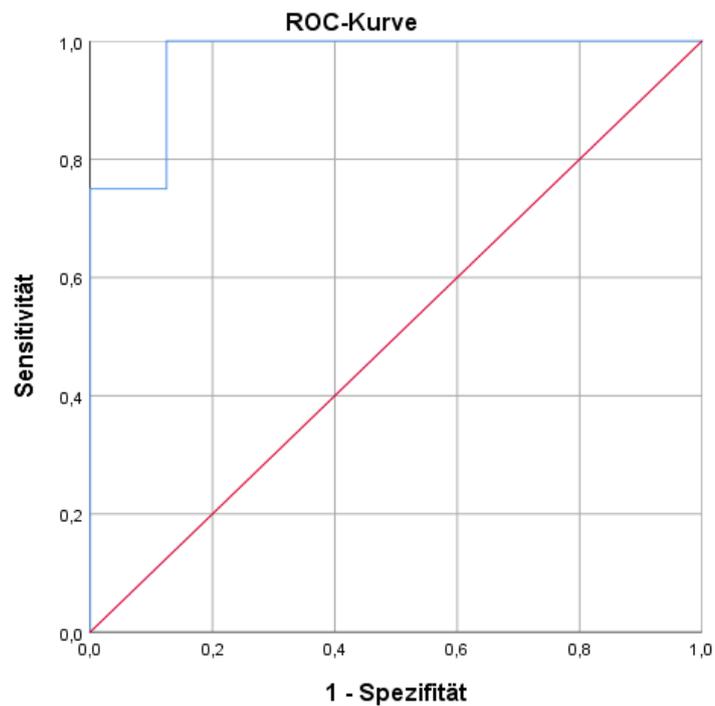


Abbildung 4: ROC-Kurve der *Coarseness* in den Follow-Up-Aufnahmen

Tabelle 4.7: Merkmale der ROC-Kurve der *Coarseness* in den Follow-Up-Aufnahmen:

n	12 (4 Responder vs. 8 Non-Responder)
Fläche unter der Kurve	0,969
Asymptotische Signifikanz	0,011
Optimaler Grenzwert der <i>Coarseness</i>	Responder, wenn <i>Coarseness</i> > 0,01

Tabelle 4.8: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der *Coarseness* von 0,01 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern:

Sensitivität	100 %
Spezifität	87,5 %
Positiv prädiktiver Wert	80 %
Negativ prädiktiver Wert	100 %
Exakter Test nach Fisher	0,010
Diagnostische Genauigkeit	91,7 %

3. Differenzen der *Coarseness* (Follow-Up-Ergebnisse – Baseline-Ergebnisse)

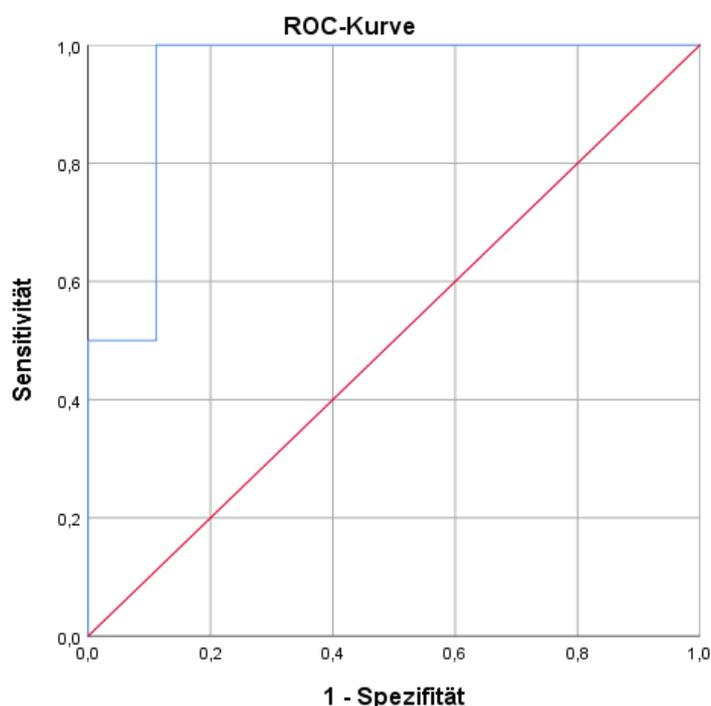


Abbildung 5: ROC-Kurve der Differenzen der *Coarseness*

Tabelle 4.9: Merkmale der ROC-Kurve der Differenzen der *Coarseness*:

n	13 (4 Responder vs. 9 Non-Responder)
Fläche unter der Kurve	0,944
Asymptotische Signifikanz	0,014
Optimaler Grenzwert der Differenz	Responder, wenn Differenz > 0,0025

Tabelle 4.10: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Differenz von 0,0025 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern:

Sensitivität	100 %
Spezifität	88,9 %
Positiv prädiktiver Wert	80 %
Negativ prädiktiver Wert	100 %
Exakter Test nach Fisher	0,007
Diagnostische Genauigkeit	92,3 %

4.5.3. Binäre logistische Regression der texturalen Parameter

Die höchste mittels logistischer Regression erreichte diagnostische Genauigkeit erzielten ebenfalls der Parameter der *Coarseness* in den Follow-Up-Aufnahmen (91,7 %) sowie die Differenz der *Coarseness* (84,6 %). Die Tabelle 4.15 stellt die Ergebnisse der binären logistischen Regression für die *Coarseness* sowie die Differenzen der *Coarseness* dar.

Tabelle 4.11: Klinische Daten (Ergebnisse der Auswertung der MRT sowie der statischen FET-PET nach ⁷³⁾)

Patient	Geschlecht	Alter bei Erst-diagnose	MRT RANO	Metabolisches Tumor-Vol. FET-PET Baseline (ml)	Metabolisches Tumor-Vol. FET-PET Follow-Up (ml)	Gaben Avastin/ Zyklen CCNU	OS (mo)	ppOS (mo)	Response nach ppOS
P01	m	53	Responder (PR)	94,9	74,5	11/3	18	9	Non-Responder
P02	m	73	Non-Resp. (PD)	8,3	9,5	2/1	13	3	Non-Responder
P03	m	44	Responder (SD)	5,4	3,7	26/6	25	16	Responder
P04	m	75	Non-Resp. (PD)	20,2	21,9	5/2	16	6	Non-Responder
P05	w	64	Responder (PR)	21,4	10,0	11/4	14	7	Non-Responder
P06	m	55	Non-Resp. (PD)	82,3	0	14/6	18	14	Responder
P07	m	50	Non-Resp. (PD)	56,5	72,5	9/3	13	6	Non-Responder
P08	w	68	Responder (SD)	11,5	0	18/6	22	16	Responder
P09	m	44	Non-Resp. (PD)	4,7	4,7	12/5	18	11	Responder
P10	m	33	Responder (SD)	17,5	9,0	16/6	29	11	Responder
P11	m	54	Responder (SD)	2,0	2,0	11/4	15	6	Non-Responder
P12	m	45	Non-Resp. (PD)	11,4	26,3	3/1	14	4	Non-Responder
P13	m	66	Non-Resp. (PD)	99,3	59,0	5/2	8	5	Non-Responder
P14	w	55	Non-Resp. (PD)	3,5	5,3	9/3	18	7	Non-Responder
P15	m	51	Responder (PR)	43,3	14,8	8/3	15	6	Non-Responder
P16	w	63	Non-Resp. (PD)	0	2,0	6/2	16	7	Non-Responder
P17	w	61	Responder (SD)	0	0	4/2	23	12	Responder
P18	w	55	Non-Resp. (PD)	8,4	12,6	12/2	17	9	Non-Responder
P19	w	51	Non-Resp. (PD)	2,0	2,0	13/4	15	11	Responder
K20	w	42	Responder (SD)	2,6	0,4	13/2	31	12	Responder
K21	m	59	Non-Resp. (PD)	2,1	42,3	6/2	15	5	Non-Responder

Abkürzungen: m=männlich; w=weiblich; PR=Partial Response; PD=Progressive Disease; SD=Stable Disease

Tabelle 4.12: Ergebnisse der dynamischen Analyse

Patient	TTP BL (s)	TTP FU (s)	Steigung BL (SUV/h)	Steigung FU (SUV/h)	Bildung der Differenzen	Differenz der TTP (s)	Differenz der Steigung (SUV/h)	Bildung der Quotienten	Quotient der TTP	Quotient der Steigung
P01	840	1800	-0,479	-0,077	FU - BL	960	0,402	FU / BL	2,143	0,161
P02	480		-0,313		nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P03	1800	2700	-0,014	0,362	FU - BL	900	0,376	FU / BL	1,5	-26,837
P04 – Läsion 1	1500	2400	-0,335	0,203	FU Läsion 1 - BL	900	0,538	FU Läsion 1 / BL	1,6	-0,606
P04 – Läsion 2		2100		0,198	FU Läsion 2 - BL	600	0,533	FU Läsion 2 / BL	1,4	-0,591
P04 – Läsion 3		2100		0,28	FU Läsion 3 - BL	600	0,615	FU Läsion 3 / BL	1,4	-0,835
P05	1800	2100	0,461	0,939	FU - BL	300	0,479	FU / BL	1,167	2,039
P06					nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P07 – Läsion 1	2100	1500	0,355	-0,19	FU – BL Läsion 1	-600	-0,545	FU / BL Läsion 1	0,714	-0,534
P07 – Läsion 2	2700		0,839		FU – BL Läsion 2	-1200	-1,029	FU / BL Läsion 2	0,556	-0,226
P08 – Läsion 1	2700		0,303		nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P08 – Läsion 2	2400		0,633		nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P09	2100	2400	-0,1	0,268	FU - BL	300	0,368	FU / BL	1,143	-2,684
P10	1800	1500	0,117	-0,053	FU - BL	-300	-0,169	FU / BL	0,833	-0,454
P11 – Läsion 1	1200	1800	-0,416	-0,687	FU – BL Läsion 1	600	-0,271	FU / BL Läsion 1	1,5	1,653
P11 – Läsion 2	1200		-0,34		nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P12	1800	1800	-0,047	0,176	FU - BL	0	0,223	FU / BL	1	-3,709
P13	1500	1020	-0,598	-0,6	FU - BL	-480	-0,002	FU / BL	0,68	1,004
P14	2400	2700	-0,048	1,251	FU - BL	300	1,298	FU / BL	1,125	-26,271
P15	1200	1800	-1,242	0,071	FU - BL	600	1,313	FU / BL	1,5	-0,057
P16		480		-0,372	nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P17	2700	2100	0,917	0,746	FU - BL	-600	-0,171	FU / BL	0,778	0,814
P18 – Läsion 1	840	2700	-0,163	0,447	FU Läsion 1 - BL	1860	0,610	FU Läsion 1 / BL	3,214	-2,743
P18 – Läsion 2		2700		0,222	nicht durchführbar			nicht durchführbar		
P19	2400	2100	0,576	0,141	FU - BL	-300	-0,435	FU / BL	0,875	0,245

Abkürzungen: FU = Follow-Up; BL = Baseline

Tabelle 4.13: Ergebnisse der texturalen Analyse

Patient/ Läsion	Skew- nessH	Kurto- sisH	Entropy H	Energy H	Spe- ricity	Compa- city	Homo- geneity	Energy	Con- trast	Corre- lation	En- tropy	Dissi- milarity	SRE	LRE	LGRE	HGRE	SRLGE	SRHGE	LRLGE
P01 BL	2,250	9,232	1,362	0,059	0,906	4,559	0,386	0,007	17,117	0,817	2,373	3,009	0,925	1,373	0,0020	628,1	0,00182	585,0	0,00273
P01 FU	1,949	7,174	1,380	0,061	0,909	4,514	0,388	0,007	20,970	0,833	2,452	3,232	0,923	1,390	0,0023	594,8	0,00209	555,7	0,00326
P02 BL1	1,815	6,874	1,448	0,044	0,942	1,368	0,323	0,011	33,379	0,373	2,052	4,270	0,959	1,179	0,0006	1877,5	0,00053	1801,2	0,00066
P02 BL2	0,785	2,565	1,681	0,025	0,958	2,223	0,259	0,003	54,679	0,662	2,673	5,800	0,964	1,160	0,0007	1643,7	0,00070	1581,0	0,00084
P03 BL	0,796	2,650	1,635	0,029	0,979	1,590	0,247	0,004	62,310	0,537	2,441	6,229	0,969	1,127	0,0007	1683,9	0,00066	1631,3	0,00077
P03 FU	0,947	3,202	1,593	0,031	1,039	1,487	0,294	0,007	34,796	0,489	2,212	4,635	0,961	1,169	0,0005	2073,3	0,00049	1992,4	0,00060
P04 BL1	0,994	3,400	1,620	0,029	1,020	2,683	0,284	0,003	45,960	0,544	2,620	5,164	0,958	1,191	0,0007	1553,5	0,00069	1491,2	0,00086
P04 BL2	0,746	2,701	1,659	0,026	1,048	1,553	0,220	0,004	74,902	0,437	2,475	6,965	0,975	1,103	0,0007	1671,2	0,00067	1628,9	0,00076
P04 BL3	0,912	2,848	1,632	0,030	0,949	3,011	0,275	0,003	47,001	0,728	2,737	5,339	0,958	1,189	0,0010	1313,9	0,00092	1260,9	0,00115
P04 FU1	0,836	2,993	1,655	0,026	1,013	1,887	0,252	0,003	49,827	0,628	2,598	5,670	0,966	1,149	0,0008	1509,9	0,00075	1457,2	0,00089
P04 FU2	1,110	3,408	1,550	0,037	0,933	3,748	0,323	0,004	29,985	0,706	2,559	4,141	0,948	1,235	0,0008	1379,9	0,00077	1310,9	0,00102
P05 BL	0,599	2,475	1,700	0,022	0,846	2,319	0,286	0,003	37,528	0,562	2,624	4,809	0,958	1,193	0,0005	1997,4	0,00052	1910,9	0,00065
P05 FU	1,033	3,504	1,599	0,030	0,831	1,709	0,311	0,007	27,772	0,428	2,259	4,127	0,960	1,170	0,0005	2267,0	0,00044	2175,4	0,00053
P07 BL	1,610	6,819	1,434	0,045	0,919	3,779	0,358	0,007	19,860	0,595	2,327	3,352	0,939	1,283	0,0008	1288,5	0,00077	1212,1	0,00106
P07 FU	1,586	6,214	1,443	0,047	0,929	4,956	0,354	0,005	23,839	0,720	2,469	3,594	0,936	1,301	0,0013	897,4	0,00121	843,7	0,00171
P08 BL1	1,058	3,818	1,550	0,034	0,945	2,497	0,301	0,005	33,767	0,428	2,368	4,509	0,964	1,15	0,0006	1826,5	0,00056	1761,4	0,00067
P08 BL2	0,852	2,698	1,527	0,036	1,080	1,107	0,268	0,014	45,294	0,273	1,904	5,413	0,970	1,13	0,0004	2445,0	0,00041	2372,4	0,00048
P09 BL	0,921	3,112	1,614	0,029	0,944	1,665	0,284	0,006	40,036	0,431	2,290	4,962	0,966	1,15	0,0005	2173,7	0,00047	2102,0	0,00056
P09 FU	0,870	3,260	1,624	0,028	0,914	1,482	0,331	0,008	24,757	0,337	2,184	3,826	0,953	1,20	0,0004	2446,8	0,00040	2333,3	0,00051
P10 BL	1,093	3,587	1,613	0,031	0,822	2,762	0,282	0,003	46,756	0,609	2,649	5,224	0,960	1,18	0,0008	1494,6	0,00073	1437,2	0,00090
P10 FU	1,085	3,735	1,582	0,032	0,844	1,755	0,323	0,009	26,109	0,290	2,132	3,975	0,964	1,15	0,0004	2463,8	0,00040	2378,0	0,00048
P12 BL	0,608	2,515	1,660	0,025	0,994	2,144	0,287	0,003	35,315	0,586	2,560	4,671	0,959	1,19	0,0006	1827,0	0,00058	1750,9	0,00071
P12 FU	0,826	3,154	1,633	0,027	0,839	2,775	0,295	0,003	35,167	0,576	2,605	4,574	0,957	1,19	0,0007	1664,6	0,00063	1593,3	0,00078
P13 BL	1,295	4,788	1,446	0,045	0,910	6,347	0,316	0,005	33,887	0,484	2,502	4,350	0,955	1,20	0,0010	1088,4	0,00097	1041,7	0,00122
P13 FU	1,361	5,796	1,417	0,046	0,927	5,108	0,348	0,007	21,065	0,441	2,308	3,496	0,949	1,23	0,0008	1393,5	0,00071	1323,9	0,00092
P14 BL	0,325	2,133	1,725	0,020	1,008	1,489	0,279	0,005	38,323	0,344	2,343	4,916	0,964	1,17	0,0004	2536,7	0,00040	2439,0	0,00048
P15 BL	0,708	2,765	1,646	0,026	0,964	3,877	0,302	0,002	34,755	0,785	2,796	4,532	0,950	1,23	0,0012	1120,9	0,00114	1065,0	0,00148
P15 FU	0,757	2,903	1,618	0,028	0,949	2,684	0,294	0,003	37,038	0,604	2,607	4,689	0,956	1,19	0,0007	1565,3	0,00068	1496,9	0,00085
P19 BL	1,043	3,500	1,581	0,031	0,878	1,318	0,356	0,015	18,902	0,221	1,934	3,369	0,955	1,21	0,0004	2715,0	0,00036	2595,0	0,00045
P19 FU	0,542	2,205	1,462	0,042	0,977	0,858	0,298	0,023	26,989	0,052	1,685	4,201	0,970	1,12	0,0003	3123,0	0,00032	3028,8	0,00036

Fortsetzung der Tabelle 4.13: Ergebnisse der texturalen Analyse

Patient/ Läsion	LRHGE	GLNU	RLNU	RP	Coarse- ness	Con- trast	Busy- ness	SZE	LZE	LGZE	HGZE	SZLGE	SZHGE	LZLGE	LZHGE	GLNU	ZLNU	ZP
P01 BL	840,1	493,6	5389,8	0,8994	0,0012	0,068	-1,43E+15	0,563	171,8	0,00185	735,9	0,00104	426,4	0,3805	82698,5	100,4	482,4	0,223
P01 FU	786,7	389,9	4221,1	0,8963	0,0014	0,078	-1,89E+15	0,587	213,1	0,00204	735,8	0,00122	430,2	0,6128	80496,6	67,1	440,5	0,238
P02 BL1	2204,5	20,4	197,0	0,9460	0,0181	0,217	-1,60E+15	0,625	9,2	0,00054	1939,2	0,00034	1235,7	0,0053	16394,5	8,7	39,9	0,466
P02 BL2	1918,3	35,2	733,4	0,9515	0,0083	0,389	-1,08E+15	0,675	7,3	0,00073	1628,3	0,00049	1098,3	0,0052	12319,7	18,0	180,3	0,505
P03 BL	1903,0	16,0	294,4	0,9604	0,0158	0,467	-4,15E+14	0,683	4,3	0,00069	1658,1	0,00048	1112,3	0,0029	7383,8	10,0	84,5	0,584
P03 FU	2416,7	15,8	200,1	0,9484	0,0204	0,323	3,63E+16	0,609	7,4	0,00051	2060,8	0,00031	1259,6	0,0038	15423,8	8,2	38,1	0,466
P04 BL1	1836,6	74,4	1268,5	0,9437	0,0040	0,256	8,18E+14	0,650	13,3	0,00070	1609,7	0,00046	1049,1	0,0107	18189,4	31,9	268,9	0,454
P04 BL2	1844,2	14,3	300,0	0,9675	0,0156	0,448	8,78E+14	0,731	4,3	0,00069	1675,3	0,00051	1225,7	0,0031	6869,0	9,0	101,3	0,619
P04 BL3	1550,1	86,5	1676,2	0,9438	0,0039	0,282	-4,99E+14	0,625	10,2	0,00091	1376,7	0,00056	877,3	0,0108	12297,6	35,5	321,5	0,446
P04 FU1	1737,6	25,4	531,2	0,9547	0,0118	0,316	1,04E+16	0,620	6,8	0,00079	1497,2	0,00050	904,7	0,0052	10120,5	13,7	111,8	0,502
P04 FU2	1691,8	155,6	2191,0	0,9314	0,0027	0,176	-3,45E+15	0,584	24,2	0,00079	1433,5	0,00046	847,1	0,0222	28900,1	52,9	325,7	0,375
P05 BL	2388,9	67,2	1271,4	0,9433	0,0048	0,287	9,32E+14	0,617	10,9	0,00056	1949,2	0,00035	1186,2	0,0056	23034,5	33,1	238,9	0,445
P05 FU	2651,1	36,4	408,6	0,9480	0,0099	0,245	-1,40E+15	0,590	8,6	0,00045	2294,5	0,00027	1359,1	0,0040	19129,2	17,0	76,4	0,468
P07 BL	1642,0	206,0	2193,7	0,9196	0,0023	0,095	-4,04E+15	0,557	36,8	0,00081	1339,5	0,00045	757,4	0,0318	43980,3	61,5	261,5	0,316
P07 FU	1145,7	330,4	3911,5	0,9151	0,0014	0,090	4,80E+15	0,550	62,6	0,00121	985,3	0,00066	548,1	0,0996	42824,6	85,3	416,2	0,289
P08 BL1	2102,3	46,0	590,1	0,9533	0,0074	0,216	-1,02E+15	0,673	6,3	0,00058	1821,4	0,00039	1219,3	0,0037	11422,6	24,7	150,3	0,526
P08 BL2	2750,5	7,4	83,5	0,9607	0,0365	0,518	6,67E+15	0,693	5,3	0,00042	2478,2	0,00029	1718,3	0,0023	12490,1	3,5	23,3	0,553
P09 BL	2477,4	22,0	288,3	0,9552	0,0137	0,322	5,33E+15	0,652	5,9	0,00048	2217,7	0,00031	1460,4	0,0029	12275,1	11,3	70,7	0,533
P09 FU	2932,2	23,6	262,5	0,9391	0,0166	0,208	8,56E+14	0,545	11,9	0,00041	2503,3	0,00022	1403,8	0,0050	28818,4	9,6	37,5	0,405
P10 BL	1744,2	83,9	1396,6	0,9471	0,0037	0,267	-3,07E+15	0,635	10,5	0,00074	1558,8	0,00046	1019,0	0,0083	14451,6	36,6	292,1	0,472
P10 FU	2829,4	35,8	350,9	0,9532	0,0107	0,205	-4,20E+16	0,667	6,0	0,00041	2509,8	0,00027	1697,1	0,0026	14467,8	18,7	90,2	0,537
P12 BL	2171,2	38,9	717,8	0,9450	0,0090	0,269	2,77E+14	0,637	11,6	0,00061	1809,6	0,00039	1154,3	0,0067	21954,2	18,2	140,5	0,440
P12 FU	1980,4	114,1	1976,6	0,9432	0,0030	0,215	-6,22E+14	0,628	11,6	0,00066	1669,3	0,00042	1041,5	0,0077	18852,2	53,3	382,0	0,443
P13 BL	1294,0	426,6	5131,4	0,9410	0,0008	0,115	3,30E+15	0,647	17,8	0,00098	1136,0	0,00063	748,7	0,0198	17085,3	166,2	1027,3	0,432
P13 FU	1705,5	355,5	3583,8	0,9329	0,0012	0,086	-3,26E+16	0,609	19,1	0,00074	1423,9	0,00045	870,3	0,0148	25500,8	127,7	567,5	0,375
P14 BL	2997,6	16,6	275,5	0,9504	0,0168	0,407	6,28E+14	0,669	6,5	0,00042	2438,1	0,00029	1611,7	0,0025	17695,8	9,7	71,1	0,541
P15 BL	1379,9	160,4	3808,9	0,9324	0,0024	0,199	8,86E+14	0,610	23,3	0,00121	1122,3	0,00075	676,2	0,0309	23383,3	62,5	603,6	0,375
P15 FU	1867,0	75,0	1300,8	0,9419	0,0044	0,215	-1,38E+15	0,633	12,6	0,00071	1584,9	0,00045	1014,3	0,0089	19845,4	32,4	251,1	0,434
P19 BL	3262,3	21,4	169,2	0,9402	0,0205	0,224	-3,20E+15	0,626	12,7	0,00037	2759,8	0,00023	1738,2	0,0049	33211,2	8,4	32,6	0,436
P19 FU	3499,6	6,8	61,4	0,9621	0,0483	0,381	1,46E+15	0,724	4,1	0,00033	3125,1	0,00023	2267,6	0,0013	12933,3	4,0	20,7	0,594

Tabelle 4.14: Lagetests der kinetischen und texturalen Parameter

Parameter	Baseline		Follow-Up		Differenz		Quotient	
	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test
Kinetische Parameter								
TTP	0,010	0,011	0,467	0,500	0,394	0,387	0,292	0,387
Steigung	0,031	0,019	0,536	0,444	0,318	0,173	0,466	0,849
Texturale Parameter								
SkewnessH	0,702	0,553	0,191	0,368	0,173	0,199	0,129	0,199
KurtosisH	0,386	0,820	0,183	0,461	0,694	0,604	0,355	0,414
EntropyH	0,966	0,385	0,650	0,933	0,691	0,604	0,654	0,604
EnergyH	0,807	0,385	0,489	0,933	0,743	0,414	0,683	0,604
Sphericity	0,689	0,682	0,524	0,570	0,059	0,076	0,052	0,076
Compacity	0,098	0,125	0,016	0,008	0,300	0,330	0,070	0,076
Homogeneity	0,702	0,553	0,691	0,683	0,992	0,414	0,849	0,414
Energy	0,088	0,125	0,029	0,008	0,008	0,020	0,127	0,106
Contrast	0,816	0,750	0,637	0,808	0,431	0,503	0,689	0,199
Correlation	0,051	0,067	0,006	0,016	0,046	0,050	0,015	0,050
Entropy	0,059	0,083	0,003	0,004	0,072	0,076	0,042	0,076
Dissimilarity	0,719	0,494	0,942	0,933	0,561	0,414	0,756	0,199
SRE	0,128	0,067	0,128	0,109	0,553	0,825	0,545	0,825
LRE	0,112	0,067	0,121	0,109	0,484	0,940	0,515	0,940
LGRE	0,112	0,067	0,095	0,008	0,310	0,330	0,129	0,260
HGRE	0,054	0,083	0,004	0,008	0,015	0,034	0,075	0,106
SRLGE	0,109	0,067	0,088	0,008	0,313	0,330	0,132	0,260
SRHGE	0,050	0,067	0,004	0,008	0,015	0,034	0,076	0,106
LRLGE	0,125	0,083	0,124	0,008	0,305	0,330	0,119	0,148
LRHGE	0,078	0,102	0,003	0,008	0,020	0,034	0,076	0,148
GLNU	0,145	0,125	0,058	0,008	0,606	0,710	0,128	0,148
RLNU	0,084	0,041	0,024	0,004	0,836	0,710	0,117	0,148
RP	0,111	0,067	0,115	0,109	0,521	0,825	0,511	0,825
Coarseness	0,046	0,102	0,008	0,008	0,017	0,011	0,054	0,076
Contrast	0,200	0,291	0,085	0,214	0,901	0,503	0,561	0,825
Busyness	0,582	0,964	0,851	0,570	0,811	0,940	0,242	0,710
SZE	0,226	0,125	0,250	0,461	0,688	0,825	0,672	0,940
LZE	0,329	0,053	0,323	0,048	0,257	0,414	0,661	0,825
LGZE	0,100	0,053	0,075	0,008	0,348	0,330	0,138	0,199
HGZE	0,040	0,067	0,003	0,008	0,020	0,050	0,088	0,148
SZLGE	0,096	0,067	0,078	0,016	0,370	0,414	0,185	0,148
SZHGE	0,031	0,067	0,004	0,008	0,041	0,106	0,115	0,199
LZLGE	0,397	0,024	0,406	0,008	0,408	0,260	0,255	0,330
LZHGE	0,301	0,125	0,299	0,214	0,790	0,940	0,633	0,710
GLNU	0,141	0,125	0,040	0,016	0,752	0,710	0,155	0,148
ZLNU	0,109	0,053	0,010	0,008	0,920	0,503	0,134	0,106
ZP	0,097	0,083	0,068	0,109	0,686	1,000	0,569	0,940

Tabelle 4.15: ROC-Kurven und logistische Regression der kinetischen und texturalen Parameter

Parameter	Art der Stichprobe	n gesamt (Resp. vs. Non-Resp.)	ROC-Kurven		Genauigkeit der logistischen Regression	Genauigkeit der leeren logistischen Regression
			Fläche unter der Kurve	Asymptotische Signifikanz		
Kinetische Parameter						
TTP	Baseline	20 (7 vs. 13)	0,841	0,014	75,0 %	65,0 %
Steigung	Baseline	20 (7 vs. 13)	0,824	0,019	65,0 %	65,0 %
TTP und Steigung	Baseline	20 (7 vs. 13)	-	-	75,0 %	65,0 %
TTP	Follow-Up	19 (5 vs. 14)	0,607	0,487	73,7 %	73,7 %
Steigung	Follow-Up	19 (5 vs. 14)	0,629	0,405	73,7 %	73,7 %
TTP und Steigung	Follow-Up	19 (5 vs. 14)	-	-	73,7 %	73,7 %
TTP	Differenzen	18 (5 vs. 13)	0,646	0,349	66,7 %	72,2 %
TTP	Quotienten	18 (5 vs. 13)	0,646	0,349	72,2 %	72,2 %
Steigung	Differenzen	18 (5 vs. 13)	0,723	0,153	66,7 %	72,2 %
Steigung	Quotienten	18 (5 vs. 13)	0,538	0,805	72,2 %	72,2 %
TTP und Steigung	Differenzen	18 (5 vs. 13)	-	-	66,7 %	72,2 %
TTP und Steigung	Quotienten	18 (5 vs. 13)	-	-	66,7 %	72,2 %
Texturale Parameter						
<i>Coarseness</i>	Baseline	18 (6 vs. 12)	0,750	0,092	66,7 %	66,7 %
<i>Coarseness</i>	Follow-Up	12 (4 vs. 8)	0,969	0,011	91,7 %	66,7 %
<i>Coarseness</i>	Differenzen	13 (4 vs. 9)	0,944	0,014	84,6 %	69,2 %

5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, texturale und kinetische Parameter von FET-PET-Aufnahmen zu identifizieren, anhand derer frühzeitig und verlässlich eine Prädiktion des Ansprechens auf die Rezidivtherapie mittels Bevacizumab und Lomustin beim Glioblastom möglich ist.

Mit der *Coarseness* konnte durch diese Studie ein texturaler Parameter mit einer hohen diagnostischen Aussagekraft identifiziert werden. In den Follow-Up-Aufnahmen wurde eine diagnostische Genauigkeit von 91,7 % erreicht, bei Anwendung der Differenz der *Coarseness* von Follow-Up- und Baseline-Aufnahmen betrug sie 92,3 %. Diese Ergebnisse deuten an, dass es im Verlauf der Therapie zu einem Anstieg des Wertes der *Coarseness* bei Respondern kommt, der eine verlässliche Differenzierung zwischen Non-Respondern und Respondern anhand eines Grenzwertes der *Coarseness* ermöglicht.

Ein derartiger Zusammenhang der *Coarseness* konnte in der vorliegenden Studie erstmals auch für die antiangiogene Rezidivtherapie des Glioblastoms gezeigt werden. Da die allermeisten Patienten nach einer Progression nur noch eine sehr begrenzte Überlebensdauer aufweisen und zudem keine allgemeine Standardtherapie existiert³², ist die korrekte Diagnose des Therapieansprechens in dieser Situation von besonderer Relevanz. Im Falle einer antiangiogenen Therapie ist das Therapiemonitoring mittels MRT zusätzlich erschwert⁴⁷. Galldiks et al. zeigten bereits, dass statische Parameter der FET-PET in dieser Konstellation wertvolle prädiktive Zusatzinformationen liefern können⁷³. Die vorliegende Studie spricht dafür, dass eine ergänzende Erhebung des texturalen Parameters der *Coarseness* im Rahmen der Follow-Up-FET-PET-Untersuchung ebenfalls eine Differenzierung von Non-Respondern und Respondern ermöglicht und so wertvolle Informationen zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie gewonnen werden können.

Diese Beobachtungen zum Parameter *Coarseness* sind im Einklang mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur. In den beiden vorigen Studien mit dem Ziel der Identifizierung prädiktiver texturaler Parameter in der Aminosäure-PET von Gliomen hatte sich die *Coarseness* als einer der aussagekräftigsten Parameter gezeigt^{72 78}. Pyka et al. zeigten, dass ein höherer Wert der *Coarseness* mit einem geringeren WHO-Grad des Tumors sowie längerem OS und PFS assoziiert ist⁷². Folglich waren sowohl in der Studie von Pyka et al. als auch in der vorliegenden Studie höhere Werte der *Coarseness* mit einem längeren Überleben beziehungsweise einem für die Patienten vorteilhaften Krankheitsverlauf verbunden⁷². Ein Ansprechen auf die Therapie hingegen könnte einen Anstieg der *Coarseness* verursachen.

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine der ersten Untersuchungen zur Überwachung der Rezidivtherapie mit Bevacizumab und Lomustin beim Glioblastom durch texturale Parameter. Es kann nicht prognostiziert werden, ob die Erkenntnisse auf den Einsatz anderer Wirkstoffe übertragbar sind. Die Ergebnisse dieser Studie rechtfertigen die Durchführung weiterer Studien zur Erprobung der Überwachung verschiedener Schemata der Rezidivtherapie mittels texturaler Parameter.

Die in dieser Studie durchgeführte texturale Analyse weist Limitationen auf. Werden retrospektive Studien zur Identifizierung von Biomarkern durchgeführt und dabei eine größere Anzahl von Parametern einbezogen, besteht stets das Risiko, dass sich zwar prädiktive Marker finden, diese jedoch in Folgestudien nicht reproduzierbar sind⁸⁰. Da eine große Zahl texturaler Parameter erhoben werden kann, sind von dieser Problematik auch Studien zur texturalen Analyse betroffen⁸⁰. Werden in Studien signifikante texturale Prädiktoren klinischer Endpunkte identifiziert, handelt es sich selten um den gleichen Parameter wie in vorigen Studien zu dem gleichen

Krankheitsbild⁸⁰. Dieser Problematik wurde begegnet, indem nur diejenigen Parameter in die ROC-Analyse sowie in die logistische Regression einbezogen wurden, die erstens in vorigen Lagetests signifikante Unterschiede zwischen Non-Respondern und Respondern gezeigt hatten und die zweitens in anderen Studien mit vergleichbarer Fragestellung bereits als prädiktive Marker identifiziert worden waren. Diese Maßnahme führte zu einer erheblichen Reduktion auf einen texturalen Parameter, der in die prädiktiven Tests einbezogen wurde.

Eine allgemeine Schwäche der Methode der texturalen Analyse stellt die Empfindlichkeit der Texturparameter gegenüber äußeren Faktoren dar. Zum einen können die Ergebnisse durch die technischen Bedingungen beeinflusst werden, mögliche Einflussgrößen sind die Technik der Bildgewinnung sowie die gewählten Methoden der Bildrekonstruktion⁸¹. Zum anderen werden texturale Parameter durch die Größe der Tumor-ROI beeinflusst⁸⁰. Sollini et al. zeigten am Beispiel des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms auf, dass die Wahl der Methode zur Markierung der Tumor-ROI die ermittelte Größe dieser ROI und darüber auch die Werte der texturalen Parameter signifikant beeinflusst⁸¹. Diese Empfindlichkeit führt zu einer geringeren Vergleichbarkeit von Studien und erschwert eine Übertragung in die tatsächliche klinische Anwendung. Für die texturale Analyse in dieser Studie wurden ausschließlich PET-Aufnahmen verwendet, die mit demselben Scanner und mittels einer identischen Bildrekonstruktion erhoben wurden, um dieses Problem zu umgehen. Die identifizierten prädiktiven texturalen Parameter und ihre Grenzwerte sollten unter abweichenden technischen Rahmenbedingungen erprobt werden, um zu ermitteln, ob sie auch dann ihre Aussagekraft beibehalten.

Eine weitere Limitation ist die Größe der Stichprobe. Diese Stichprobe kann nicht die Heterogenität der Gesamtheit der Patienten mit einem rezidierten Glioblastom wiedergeben. Für die Parameter, die in dieser Studie eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung von Non-Respondern und Respondern aufwiesen, wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Dieser konservative, auch bei kleinen Stichproben aussagekräftige Test führte zu einer Ablehnung von Zufallsereignissen als Ursache dieser Ergebnisse. Dennoch sollte in einer weiteren Studie überprüft werden, ob die in dieser Studie ermittelten prädiktiven Marker und Grenzwerte auch bei einem größeren Patientenkollektiv eine derart große Aussagekraft zeigen.

Bei allen Patienten wurde die gleiche Therapie mittels Bevacizumab und Lomustin durchgeführt, es gab keine Kontrollgruppe, der ein Placebo verabreicht wurde. Daher kann der Zusammenhang zwischen der durchgeführten Therapie und der Dauer des ppOS nicht sicher beurteilt werden. Folglich stellt die Prädiktion des ppOS, die in dieser Studie mit hoher Genauigkeit gelang, nicht zwingend auch eine Prädiktion des Ansprechens auf die spezifische Rezidivtherapie dar, da ein kürzeres oder längeres ppOS auch auf andere von der Rezidivtherapie unabhängige Faktoren zurückzuführen sein könnte. Bei der *Coarseness* kam es allerdings im Laufe der Therapie zu einer Veränderung der Werte von Non-Respondern und Respondern, die deren diagnostische Differenzierung ermöglichte. Daher erscheint eine von der Therapie gänzlich unabhängige Ursache für die spezifischen Werte der *Coarseness* von Non-Respondern und Respondern unwahrscheinlich und es kann angenommen werden, dass tatsächlich eine Prädiktion des Ansprechens auf die verabreichte Therapie möglich ist. Zudem wäre die Einführung einer Kontrollgruppe angesichts der Schwere der Erkrankung einschließlich der geringen verbliebenen Lebenserwartung aus ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen.

Ein Vorteil der Erhebung texturaler Parameter ist der vergleichsweise geringe damit verbundene Aufwand. Für die in dieser Studie angewandte Methode der texturalen Analyse sind keine längeren Aufnahmezeiten der PET oder besonderen technischen Methoden der Bildgebung nötig. Im Rahmen der PET-Untersuchung entstanden somit keine zusätzlichen finanziellen Kosten oder Belastungen für den Patienten. Für diese

Studie wurde zur Durchführung der texturalen Analyse das Computerprogramm LIFEx⁷⁶ verwendet, welches kostenlos und allgemein verfügbar ist. Die gesundheitsökonomischen Kosten der Methode fallen somit insgesamt sehr gering aus.

Neben den texturalen Parametern wurde auch die Kinetik der FET-Aufnahme auf ihre prädiktive Aussagekraft geprüft. Nur in den Baseline-Aufnahmen zeigten sich eine signifikant kürzere Time-to-peak sowie eine signifikant geringere Steigung bei den Non-Respondern. Responder und Non-Responder konnten anhand dieser Parameter in den Baseline-Aufnahmen mit einer diagnostischen Genauigkeit von 75 % (Time-to-peak) bzw. 80 % (Steigung) identifiziert werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass vor Therapiebeginn und eventuell in der Anfangsphase der Therapie eine Prädiktion des Therapieansprechens mittels der TTP sowie der Steigung möglich ist. Es gibt jedoch keine Anhaltspunkte dafür, dass diese auch noch zu späteren Zeitpunkten gelingt.

In der vorliegenden Studie war die mit einer Non-Response verbundene schlechtere Prognose assoziiert mit einer kürzeren TTP sowie einer geringeren Steigung der Zeit-Aktivitäts-Kurve. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit bisherigen Studien, in denen eine höhere Malignität von Gliomen beziehungsweise eine schlechtere Überlebensprognose mit einem frühen Maximum der Zeit-Aktivitäts-Kurve sowie einem danach abfallenden Kurvenverlauf verbunden waren. Ein spätes Maximum beziehungsweise ein langer Anstieg der Zeit-Aktivitäts-Kurve hingegen waren mit einem günstigeren Krankheitsverlauf verbunden^{57 82 83 63}. Die Pathophysiologie hinter diesen Zusammenhängen ist bislang noch nicht ausreichend verstanden⁶³. Die Perfusion des Tumorareals stellt einen möglichen Erklärungsansatz dar, nach dem eine stärkere Perfusion zu einer schnelleren Anreicherung sowie Auswaschung des Tracers führt und gleichzeitig die Prognose beeinflusst⁶³. Ein weiterer Erklärungsansatz bezieht sich auf den L-Aminosäure-Transporter, der den Transport von Aminosäuren in die Zelle hinein und aus der Zelle hinaus bidirektional durchführt. Folglich führt gemäß dieser Hypothese eine stärkere Expression dieses Transporters zu einer schnelleren Aufnahme des Tracers⁶³.

Grundsätzlich wäre zu erwarten gewesen, dass ein Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Therapie in ihrem Verlauf anhand kinetischer Parameter sichtbar wird beziehungsweise bleibt, wie es auch in einer Studie von Galldiks et al. zur Überwachung der Rezidivtherapie des hochgradigen Glioms mittels Bevacizumab und Irinotecan der Fall war⁵⁷. Die vorliegende Studie entspricht jedoch nicht dieser Erwartung. Vielmehr weisen die Ergebnisse darauf hin, dass mittels kinetischer Parameter nur vor Beginn der antiangiogenen Therapie ein Unterschied zwischen späteren Non-Respondern und Respondern erkennbar ist und somit die Voraussetzungen oder gar Ursachen für ein späteres Ansprechen. Dies lässt die Hypothese zu, dass diese Voraussetzungen zu einem Verlauf der Zeit-Aktivitäts-Kurve mit einem späten Maximum der FET-Aktivität und tendenziell größerer Steigung ab der 20. Minute nach der Injektion führen. Da sowohl die antiangiogene Therapie als auch die Kinetik der Traceraufnahme im Tumorgewebe mit dessen Vaskularisierung und metabolischer Versorgung assoziiert sind, liegt es nahe, eine mögliche Ursache für ihren Zusammenhang in diesem Bereich zu verorten. Die Merkmale *große TTP* beziehungsweise *große Steigung* führen bei der Diagnosestellung eines positiven Ansprechens auf die Therapie zu einer hohen Sensitivität (TTP: 100 %; Steigung: 85,7%) bei geringerer Spezifität (TTP: 61,5 %; Steigung 77 %) der Diagnose. Eine hypothetische Erklärung hierfür wäre, dass es sich bei dieser Ursache um eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für ein Ansprechen auf die antiangiogene Therapie handelt.

Auch die durchgeführte kinetische Analyse weist spezifische Limitationen auf. Obwohl die bereits in den Baseline-Aufnahmen bestehenden signifikanten Unterschiede der Kinetiken von Respondern und Non-Respondern ein vielsprechendes Ergebnis bezüglich einer frühen Prädiktion des Therapieansprechens darstellen, erreichte die

tatsächliche prädiktive Genauigkeit der beiden Parameter TTP und Steigung kein ausreichend hohes Niveau. Insbesondere wurden zu wenige Non-Responder korrekt als solche identifiziert (Spezifität; 61,5 % bzw. 76,9 %). Auch der kombinierte Einsatz von TTP und Steigung in der logistischen Regression konnte keine höhere diagnostische Genauigkeit erzielen (75 %). Anhand dieses Patientenkollektivs konnten mittels texturaler Parameter (siehe oben) sowie auch mittels statischer FET-PET-Parameter⁷³ wesentlich bessere Ergebnisse erreicht werden. Auch in vorigen Studien war bereits gezeigt worden, dass die standardmäßige statische Aminosäure-PET eine hohe Aussagekraft für die Überwachung einer antiangiogenen Therapie beim rezidierten hochgradigen Gliom besitzt^{56 84 59 60 51}. In einer Studie waren Piroth et al. zu dem Ergebnis gekommen, dass die Auswertung von TTP und Steigung zur Überwachung der Therapie mittels Temozolomid beim Glioblastom keinen Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen Erhebung von statischen PET-Parametern generiert⁶⁴. Insgesamt muss auch die in der vorliegenden Studie festgestellte prädiktive Aussagekraft einer kinetischen Auswertung als zu gering eingestuft werden.

Trotz dieser kritischen Bewertung rechtfertigen die Ergebnisse die Durchführung weiterer Studien zur Prädiktion des Therapieansprechens mittels kinetischer Parameter. Dafür gibt es zwei Hauptgründe. Erstens zeigten sich tatsächlich signifikante Unterschiede der Kinetiken von Non-Respondern und Respondern. Die signifikanten Ergebnisse der exakten Tests nach Fisher müssen zur Ablehnung der Hypothese führen, dass Zufallsereignisse zur Ungleichverteilung von Non-Respondern und Respondern oberhalb beziehungsweise unterhalb der Grenzwerte von TTP und Steigung führten. Eine weitere Studie könnte ermitteln, ob sich bei einem größeren Patientenkollektiv eine höhere diagnostische Genauigkeit bezüglich der Prädiktion des Therapieansprechens ergibt. Zweitens zeigten sich diese signifikanten Ergebnisse bereits in den Baseline-Aufnahmen, also vor Beginn der Rezidivtherapie. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse der Studie von Galldiks et al.⁵⁷. In keiner der oben genannten erfolgreichen Studien zur Prädiktion mittels statischer PET-Parameter^{56 84 59 60 51} gelang diese zu einem derart frühen Zeitpunkt, sondern stets erst unter der Therapie. Eine mögliche Prädiktion des Ansprechens auf eine spätere Therapie bereits vor deren Einleitung wäre jedoch mit erheblichen Vorteilen verbunden, welche gar die Nachteile durch eine geringfügig verminderte diagnostische Genauigkeit ausgleichen könnten. Eine weitere Studie könnte zeigen, ob eine Prädiktion vor Beginn der Therapie prospektiv und mit einem größeren Patientenkollektiv möglich ist.

Zusammenfassend zeigte der texturale Parameter *Coarseness* erneut eine hohe prädiktive Aussagekraft im Rahmen der Aminosäure-PET von Gliomen, die in vorigen Studien bereits festgestellt worden war^{72 78}. In der vorliegenden Studie konnte dies auch für die Rezidivtherapie des Glioblastoms gezeigt werden. Eine retrospektiv erzielte diagnostische Genauigkeit der Prädiktion der Response von über 90 % legt nahe, dass bei der Durchführung weiterer Studien zum Einsatz der texturalen Analyse für das Monitoring der Therapie von Gliomen der Parameter *Coarseness* erhoben werden sollte. Der in dieser Studie ermittelte aussagekräftige Grenzwert der *Coarseness* in den Follow-Up-Aufnahmen von 0,01 sollte in einer Folgestudie auch prospektiv erprobt werden. Zudem muss für einen möglichen allgemeinen klinischen Einsatz geprüft werden, ob er auch bei Anwendung verschiedener PET-Scanner seine hohe Aussagekraft bewahrt. Die kinetischen Parameter Time-to-peak und Steigung ermöglichten bemerkenswerterweise nur in den Baseline-Aufnahmen eine Prädiktion der Response, die jedoch eine geringere diagnostische Genauigkeit aufwies als statische und texturale Parameter der PET-Aufnahmen. Die Möglichkeit einer frühen Prädiktion durch dieses Verfahren bereits vor Beginn der Therapie rechtfertigt jedoch die Durchführung weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv.

6. Literaturverzeichnis

1. Neumann A, Klink B, Krex D, Klug J. Übersicht – Hirntumoren: Epidemiologie und Risikofaktoren. *TumorDiagnostik & Therapie* 2011; **32**(04): 196-201.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncology* 2016; **18**(suppl_5): v1-v75.
3. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Current oncology reports* 2012; **14**(1): 48-54.
4. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; **95**(9): 2770-5.
5. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol* 2012; **14**(11): 1316-24.
6. Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS, Sioka C. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol* 2010; **12**(1): 104-13.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. revised 4th edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica* 2016; **131**(6): 803-20.
9. Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol* 2012; **14 Suppl 4**: iv100-8.
10. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta neuropathologica* 2010; **120**(6): 707-18.
11. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; **31**(3): 344-50.
12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; **31**(3): 337-43.
13. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2005; **64**(6): 479-89.
14. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 987-96.
15. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; **370**(8): 709-22.
16. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; **18**(10): 1373-85.
17. Ortega A, Nuno M, Walia S, Mukherjee D, Black KL, Patil CG. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2014; **21**(10): 1709-13.
18. Rosen J, Blau T, Grau SJ, Barbe MT, Fink GR, Galldiks N. Extracranial Metastases of a Cerebral Glioblastoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports in oncology* 2018; **11**(2): 591-600.
19. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 997-1003.

20. M IJ-K, Snijders TJ, de Graeff A, Teunissen S, de Vos FYF. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *Journal of neuro-oncology* 2018; **140**(3): 485-96.
21. Weller M, von Deimling A, Grosu A, et al. S2k-Leitlinie Gliome. Berlin: Kommission für Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030099l_S2k_Gliome_2014_archiviert_1685021220972.pdf (Zuletzt abgerufen am 03.03.2024)
22. Bücheler E, Lackner K-J, Thelen M. Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen. 11., völlig überarbeitete und erw. Aufl. / ed. Stuttgart New York: Thieme; 2006.
23. Langen KJ, Galdiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nature reviews Neurology* 2017; **13**(5): 279-89.
24. Galdiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro Oncol* 2015; **17**(11): 1434-44.
25. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018.
26. Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Annals of translational medicine* 2015; **3**(9): 121.
27. Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; **24**(12): 3117-23.
28. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology* 2006; **7**(5): 392-401.
29. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; **13**(9): 916-26.
30. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; **376**(11): 1027-37.
31. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (4): Cd007415.
32. Gallego O. Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Curr Oncol* 2015; **22**(4): e273-81.
33. Park CK, Kim JH, Nam DH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2013; **15**(8): 1096-101.
34. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Scientific reports* 2015; **5**: 18046.
35. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; **318**(23): 2306-16.
36. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2012; **48**(14): 2192-202.
37. Wick W, Osswald M, Wick A, Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2018; **11**: 1756286418790452.
38. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, Reardon D, Peters K. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly

- diagnosed glioblastoma patients. *Critical reviews in oncology/hematology* 2017; **111**: 60-5.
39. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist* 2010; **15**(8): 819-25.
 40. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; **15**(9): 943-53.
 41. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; **377**(20): 1954-63.
 42. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; **370**(8): 699-708.
 43. Narita Y. Bevacizumab for glioblastoma. *Therapeutics and clinical risk management* 2015; **11**: 1759-65.
 44. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; **28**(11): 1963-72.
 45. Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, et al. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res* 2016; **22**(9): 2190-6.
 46. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology* 2008; **9**(5): 453-61.
 47. Neagu MR, Huang RY, Reardon DA, Wen PY. How treatment monitoring is influencing treatment decisions in glioblastomas. *Current treatment options in neurology* 2015; **17**(4): 343.
 48. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, Bock R. Radiologie mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten. 3., völlig überarb. Aufl. ed. München [u.a.]: Elsevier; 2006.
 49. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M, Schicha H, Eschner W. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. 8., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2017.
 50. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med* 2001; **42**(3): 432-45.
 51. Galldiks N, Law I, Pope WB, Arbizu J, Langen KJ. The use of amino acid PET and conventional MRI for monitoring of brain tumor therapy. *NeuroImage Clinical* 2017; **13**: 386-94.
 52. Galldiks N, Langen KJ, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med* 2012; **53**(7): 1048-57.
 53. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; **128**(Pt 3): 678-87.
 54. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**(5): 685-95.
 55. Fink JR, Carr RB, Matsusue E, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2012; **35**(1): 56-63.
 56. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med* 2011; **52**(6): 856-64.
 57. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**(1): 22-33.
 58. Heinzl A, Muller D, Langen KJ, et al. The use of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-

- tyrosine PET for treatment management of bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: a cost-effectiveness analysis. *J Nucl Med* 2013; **54**(8): 1217-22.
59. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, et al. MRI and 11C-methyl-L-methionine PET Differentiate Bevacizumab True Responders After Initiating Therapy for Recurrent Glioblastoma. *Clinical nuclear medicine* 2016; **41**(11): 852-7.
60. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res* 2014; **20**(13): 3550-9.
61. Cecon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol* 2017; **19**(2): 281-8.
62. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med* 2012; **53**(9): 1367-74.
63. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med* 2015; **56**(1): 9-15.
64. Piroth MD, Liebenstund S, Galldiks N, et al. Monitoring of radiochemotherapy in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography: is dynamic imaging helpful? *Molecular imaging* 2013; **12**(6): 388-95.
65. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; **278**(2): 563-77.
66. Lohmann P, Stoffels G, Cecon G, et al. Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase 18F-FET PET accuracy without dynamic scans. *European radiology* 2016.
67. Prasanna P, Patel J, Partovi S, Madabhushi A, Tiwari P. Radiomic features from the peritumoral brain parenchyma on treatment-naive multi-parametric MR imaging predict long versus short-term survival in glioblastoma multiforme: Preliminary findings. *European radiology* 2017; **27**(10): 4188-97.
68. Ingrisch M, Schneider MJ, Norenberg D, et al. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Investigative radiology* 2017; **52**(6): 360-6.
69. Molina D, Perez-Beteta J, Luque B, et al. Tumour heterogeneity in glioblastoma assessed by MRI texture analysis: a potential marker of survival. *The British journal of radiology* 2016: 20160242.
70. Kickingeder P, Burth S, Wick A, et al. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. *Radiology* 2016; **280**(3): 880-9.
71. Molina D, Perez-Beteta J, Martinez-Gonzalez A, et al. Geometrical Measures Obtained from Pretreatment Postcontrast T1 Weighted MRIs Predict Survival Benefits from Bevacizumab in Glioblastoma Patients. *PloS one* 2016; **11**(8): e0161484.
72. Pyka T, Gempt J, Hiob D, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**(1): 133-41.
73. Galldiks N, Dunkl V, Cecon G, et al. Early treatment response evaluation using FET PET compared to MRI in glioblastoma patients at first progression treated with bevacizumab plus lomustine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(13): 2377-86.
74. Herzog H, Langen KJ, Weirich C, et al. High resolution BrainPET combined with simultaneous MRI. *Nuklearmedizin Nuclear medicine* 2011; **50**(2): 74-82.
75. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 2015; **17**(9): 1293-300.
76. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, et al. A freeware for tumor heterogeneity characterization in PET, SPECT, CT, MRI and US to accelerate advances in radiomics. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; **58**(supplement 1): 1316.

77. Orlhac F, Nioche C, Buvat I. Texture – User Guide, Local Image Features Extraction – LIFEEx. Paris (F): Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives.
<http://www.lifexsoft.org/images/phocagallery/documentation/ProtocolTexture/UsUserGuide/TextureUserGuide.pdf> (Zuletzt abgerufen am 02.05.2018)
78. Papp L, Poetsch N, Grahovac M, et al. Glioma survival prediction with the combined analysis of in vivo 11C-MET-PET, ex vivo and patient features by supervised machine learning. *J Nucl Med* 2017.
79. Lohmann P, Kocher M, Steger J, Galldiks N. Radiomics derived from amino-acid PET and conventional MRI in patients with high-grade gliomas. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So* 2018; **62**(3): 272-80.
80. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PloS one* 2015; **10**(5): e0124165.
81. Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Scientific reports* 2017; **7**(1): 358.
82. Galldiks N, Stoffels G, Ruge MI, et al. Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma. *J Nucl Med* 2013; **54**(12): 2046-54.
83. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med* 2014; **55**(2): 198-203.
84. Deuschl C, Moenninghoff C, Goericke S, et al. Response assessment of bevacizumab therapy in GBM with integrated 11C-MET-PET/MRI: a feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ROC-Kurve der Time-to-peak in den Baseline-Aufnahmen	Seite 32
Abbildung 2: ROC-Kurve der Steigung in den Baseline-Aufnahmen	Seite 33
Abbildung 3: ROC-Kurve der <i>Coarseness</i> in den Baseline-Aufnahmen	Seite 35
Abbildung 4: ROC-Kurve der <i>Coarseness</i> in den Follow-Up-Aufnahmen	Seite 36
Abbildung 5: ROC-Kurve der Differenzen der <i>Coarseness</i>	Seite 37

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Erhobene texturale Parameter	Seite 27
Tabelle 4.1: Merkmale der ROC-Kurve der Time-to-peak in den Baseline-Aufnahmen	Seite 32
Tabelle 4.2: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Time-to-peak von 1650 s zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern	Seite 32
Tabelle 4.3: Merkmale der ROC-Kurve der Steigung in den Baseline-Aufnahmen	Seite 33
Tabelle 4.4: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Steigung von $-0,03 \text{ h}^{-1}$ zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern	Seite 33
Tabelle 4.5: Merkmale der ROC-Kurve der <i>Coarseness</i> in den Baseline-Aufnahmen	Seite 35
Tabelle 4.6: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der <i>Coarseness</i> von 0,011 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern	Seite 35
Tabelle 4.7: Merkmale der ROC-Kurve der <i>Coarseness</i> in den Follow-Up-Aufnahmen	Seite 36
Tabelle 4.8: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der <i>Coarseness</i> von 0,01 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern	Seite 36
Tabelle 4.9: Merkmale der ROC-Kurve der Differenzen der <i>Coarseness</i>	Seite 37

Tabelle 4.10: Merkmale der Vierfeldertafel bei Anwendung des Grenzwertes der Differenz von 0,0025 zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern	Seite 37
Tabelle 4.11: Klinische Daten	Seite 38
Tabelle 4.12: Ergebnisse der dynamischen Analyse	Seite 39
Tabelle 4.13: Ergebnisse der texturalen Analyse	Seiten 40 - 41
Tabelle 4.14: Lagetests der kinetischen und texturalen Parameter	Seite 42
Tabelle 4.15: ROC-Kurven und logistische Regression der kinetischen und texturalen Parameter	Seite 43