

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

Einsatz moderner bildgebender Verfahren und individualisierter Therapiekonzepte in der Neuroonkologie

Habilitationsschrift

zur Erlangung der *venia legendi* an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Bogdana Suchorska
geboren in Lemberg

München, 2018

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	1
2. Einleitung	2
2.1. Einführung Gliome	2
2.2. Anwendung der Positronen-Emissionstomographie in der Gliomdiagnostik	3
2.3. Auswertemethodik der ¹⁸F-FET-PET	5
2.4. Aktuelle Entwicklungen und Therapieempfehlungen bei Gliomen	6
2.5. Personalisierte Therapiekonzepte	7
3. Wissenschaftliche Arbeiten	8
3.1.: Prognostische Vorhersage der ¹⁸F-FET-PET für den klinischen Verlauf beim Glioblastom vor Radiochemotherapie (Suchorska et al, 2015)	10
3..2.: Komplettresektion des kontrastmittel-aufnehmenden Volumens ist beim Glioblastomrezidiv mit einem verbessertem Überleben korreliert (Suchorska et al, 2016)	14
3.3.: ¹⁸F-FET-PET als Biomarker für das Ansprechen auf Chemotherapie bei nicht kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen WHO II-III (Suchorska et al, 2018)	19
3.4.: Therapiemonitoring mittels ¹⁸F-FET-PET nach Brachytherapie bei Rezidiv WHO III-IV Gliomen (Jansen, Suchorska et al, 2012)	23
3.5.: ¹⁸F-FET-PET als Biomarker zur Differenzierung verschiedener Verläufe in molekular definierten Gliomen (Suchorska et al, 2018)	26

4. Zusammenfassung	32
5. Literatur- und Schriftenverzeichnis	36
5.1. Eigene Arbeiten	36
5.2. Fremdliteratur	37
5.3. Schriftenverzeichnis	41
6. Abkürzungsverzeichnis	48
7. Danksagung	50
8. Curriculum vitae	52
9. Publikationen	54

1.: Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden bildgebende Methoden auf ihren Wert für ein individualisiertes patientenzentriertes Management bei Gliomerkrankungen untersucht.

Zunächst wird auf die aktuelle Datenlage bezogen auf die Inzidenz, Diagnostik, Prognoseeinschätzung und Therapie bei Gliomen eingegangen. Im Weiteren werden ausgewählte eigene Arbeiten erörtert, welche unter anderem die Wertigkeit einer zur Magnetresonanztomographie additiven Bildgebung mittels O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosin (¹⁸F-FET)-Positronen-Emissionstomographie auf den Krankheitsverlauf bei neu diagnostizierten und therapierten Gliomen WHO II-IV evaluieren.

Schlussfolgernd werden die eigenen Ergebnisse im Lichte der bereits publizierten Literatur diskutiert sowie weitere Entwicklungsmöglichkeiten und Perspektiven aufgezeigt.

2.: Einleitung

2.1.: Einführung Gliome

Als Gliome bezeichnet man die Tumore der Glia des Zentralnervensystems. Europaweit nimmt die Inzidenz von Gliomen mit ca. 6 Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr Rang 16 der malignen Erkrankungen ein (Deutsches Krebsregister). Im Unterschied zu anderen Malignomen, wie beispielsweise dem Kolon- oder Cervixcarcinom, gibt es für primäre Hirntumore bislang keine zuverlässigen Screeningmethoden. Die Inzidenz von primären Hirntumoren ist über die letzten 30 Jahre konstant geblieben, im Gegensatz zu Hirnmetastasen, deren Häufigkeit aufgrund steigender Lebenserwartung und verbesserter Therapieansätze bei den Primärerkrankungen zunimmt (de Robles et al. 2015). Die Grundlage der aktuellen Einteilung der Gliome ist die WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems in der Version von 2016, die Gliome vier verschiedenen Graden (WHO Grad I-IV) zuordnet (Louis et al. 2016). Diese Revision hat die Klassifikation von 2007 um zusätzliche molekulargenetische Parameter ergänzt, zum Beispiel der Nachweis einer Mutation im Isocytatdehydrogenase-Gen (*IDH*-Mutation) oder eines Materialverlustes auf den Chromosomen 1p und 19q (Co-Deletion 1p/19q). Klinisch werden Gliome in der Regel durch epileptische Anfälle, durch fokale neurologische Ausfälle oder durch allgemeine Krankheitszeichen wie Wesensänderung oder Antriebsstörungen, auffällig. Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt bei Gliomen den Goldstandard der nichtinvasiven Diagnostik sowohl bei der Erstdiagnose als auch im weiteren Krankheitsverlauf dar (Weller, et al. 2017). Trotz

der Verbesserung der Auflösung und Auswertalgorithmen ist die Aussagekraft der MRT oft limitiert, insbesondere hinsichtlich der Ausdehnung der Infiltrationszone, der Identifikation und Abgrenzung von metabolisch aktiven Arealen oder zur Differenzierung zwischen einem Tumorprogress und post-therapeutischen Veränderungen, beispielsweise einer therapieinduzierten Störung der Blut-Hirnschranke mit unspezifischer Kontrastmittelaufnahme. Hier hat in den letzten Jahren die Positronen-Emissionstomographie (PET) einen Stellenwert in der bildgebenden Diagnostik der Gliome erhalten.

2.2.: Anwendung der Positronen-Emissionstomographie in der Gliomdiagnostik

Die PET wurde seit Beginn der 60er Jahre immer mehr in die Diagnostik bei onkologischen Fragestellungen eingebunden, meist als auf ^{18}F -Fluorodesoxyglukose basierende kombinierte Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie (PET-CT). Aufgrund des gesteigerten Bedarfs an Glukose in Tumorzellen lassen sich mittels ^{18}F -FDG die oft mit der CT Bildgebung allein nicht darstellbare aktive Tumoreale in Organen wie Leber, Lunge und Schilddrüse sehr gut abbilden. Allerdings ist die diagnostische Aussagekraft von ^{18}F -FDG bei primären Hirntumoren aufgrund des hohen Grundverbrauchs an Glukose im gesunden Hirngewebe und dadurch resultierendem schlechtem Tumor/Hintergrundkontrast limitiert. Im Jahre 1982 wurden daher erstmalig Aminosäuren als Tracer in die PET-basierte Diagnostik eingeführt (Hubner et al. 1982). Der gesteigerte Aminosäureverbrauch in Gliomzellen konkurriert mit dem normalen Verbrauch im übrigen Hirngewebe, was im Gegensatz zu ^{18}F -FDG einen deutlich besseren Tumor-zu-Hintergrund Kontrast ermöglicht. Die gängigen als Tracer eingesetzten Aminosäuren sind Methyl-[^{11}C]-Methionin (^{11}C -

MET), O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosin (¹⁸F-FET) und O-3-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-Dopamin (¹⁸F-FDOPA); sie werden allesamt über die Isoformen eines Transporters für große Aminosäuren (Large Aminoacid Transporter, LAT1 und LAT2) in die Tumorzellen aufgenommen (Kanai et al. 1998). Der weitere Abbauweg unterscheidet sich jedoch zwischen den einzelnen Tracern: während ¹¹C-MET und ¹⁸F-FDOPA weiter in Proteinbestandteile eingebaut werden, flutet ¹⁸F-FET wieder aus der Zelle hinaus. Dieser Vorgang des Abflutens ist zusammen mit der im Vergleich zum ¹¹C-MET deutlich längeren Halbwertszeit sowie der im Vergleich zum ¹⁸F-FDOPA verbesserten Tumordarstellung (vor allem im Bereich von dopaminreichen Hirnregionen wie den Basalganglien) ein Alleinstellungsmerkmal des ¹⁸F-FET (Suchorska et al. 2016). Es erlaubt nämlich eine „dynamische“ Auswertung des An- und Abfluteverhaltens, entweder mittels „Zeit-Aktivitäts-Kurven“, („Time-Activity-Curves“, TACs), oder „Time-to-peak“ Analyse (TTP), also der Auswertung der Zeit, bis der Tracer sein Anflutungsmaximum erreicht. Diese dynamische Auswertung, deren Grundlage im nächsten Abschnitt genauer beschrieben wird, kann zur Beantwortung von Fragen herangezogen werden, für die die statischen Parameter allein nicht suffizient sind, wie zum Beispiel Differenzierung zwischen Gliomen niedriger und hoher Malignität (low grade glioma, LGG, und high grade glioma, HGG) sowie zwischen vitalem Tumorgewebe und posttherapeutischen Veränderungen (Popperl et al. 2006, Popperl et al. 2007, la Fougere et al. 2011). Zudem erlaubt es eine von der adjuvanten Therapie unabhängige, prognostische Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs innerhalb der einzelnen HGG- und LGG-Gruppen (Jansen et al. 2014, Jansen et al. 2015).

2.3.: Auswertemethodik der ^{18}F -FET-PET

Für eine standardisierte Auswertung erhalten die Patienten nach 6-stündiger Nahrungskarenz unabhängig von Größe und Gewicht 180 MBq ^{18}F -FET i.v. appliziert. Die dynamische Akquisition wird bis 40 Minuten nach Tracerapplikation durchgeführt und umfasst insgesamt 16 dynamische Bilder (als Frames bezeichnet), die mit 10 Sekunden anfangen und dann im Verlauf in der Länge der zeitlichen Dauer zunehmen, so dass die letzten beiden Frames dann jeweils 10 Minuten dauern. Für die Auswertung werden Summationsbilder (20-40 Minuten) herangezogen. Die statischen Parameter beinhalten die maximale Anreicherung (maximum standardized uptake value, SUV im Verhältnis zum Hintergrund, $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG}$, oder Tumor-to-Background-Ratio, TBR_{max}) und das biologische Tumolvolumen BTV. Für die dynamische Auswertung wird der mittlere SUV im zeitlichen Verlauf innerhalb einer 90%-Isokontur des Anflutemaximums (Frames 13-15) auf eine Kurve aufgetragen, dies ergibt dann die Zeit-Aktivitäts-Kurve. Die minimale Time-to-Peak (TTP_{min}) ist definiert als die Zeit, bei der die TAC ihr Maximum erreicht (Abbildung 1). Sowohl die statischen wie auch die dynamischen Parameter werden im klinischen Alltag für die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung herangezogen und bilden auch die Auswertegrundlagen für die Arbeiten dieser Habilitationsschrift.

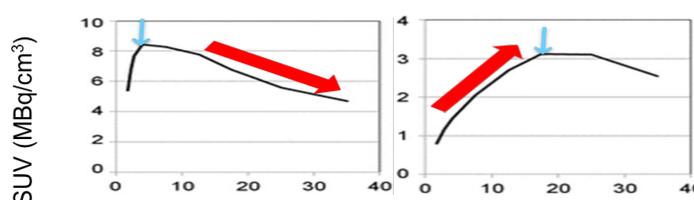


Abbildung 1: Darstellung der Tracerabnahme in Abhängigkeit von der Zeitdauer (Zeit-Aktivitäts-Kurve, TAC): links abfallend, rechts ansteigend. In Analogie zur der TAC links kurze TTP_{min} (4,5 Minuten) und rechts lange TTP_{min} (17,5 Minuten), jeweils blauer Pfeil.

2.4.: Aktuelle Entwicklungen und Therapieempfehlungen bei Gliomen

Die innerhalb der letzten zwei Jahre zunehmende Bedeutung der molekularen Tumorcharakteristika und damit der biologischen Heterogenität hat verschiedene therapeutische Konsequenzen. Zum einen lassen sich die Ergebnisse von bereits abgeschlossenen Studien, wie zum Beispiel der EORTC 26951 und RTOG 9402-Studien, im Zuge der Aufarbeitung der Ansprechraten in den einzelnen nun molekular stratifizierten Subgruppen deutlich besser nachvollziehen, zum anderen werden künftige prospektive Therapie- und Therapiemonitoring-Studien diese Aspekte der Tumorbiologie stärker berücksichtigen (Cairncross et al. 2013, van den Bent et al. 2013).

Die aktuelle Datenlage zu der Primärtherapie bei astrozytären und oligodendroglialen Gliomen beinhaltet die operative Resektion oder Biopsie sowie an die Molekulargenetik adjustierte adjuvante Therapie: Patienten mit einem *IDH* wildtyp-Tumor sollten aufgrund des ungünstigen, mit einem Glioblastom vergleichbaren Verlaufes unabhängig vom WHO Grad eine Radiatio- bzw. eine Radiochemotherapie erhalten, während bei jungen Patienten mit niedrig-gradigen, *IDH* mutierten und 1p/19q co-deletierten Tumoren mit geringem Risikoprofil bezogen auf das Alter und die Tumorgröße ein auf die Resektion folgendes „wait-and-watch“ Konzept gerechtfertigt sein kann. Bei höhergradigen co-deletierten sowie bei *IDH* mutierten Tumoren, die keine Co-deletion aufweisen, kann je nach weiteren klinischen Befunden wie Patientenalter, Karnofsky Performance Score (KPS), Patientenwunsch

und klinischer Symptomatik eine Chemotherapie in Kombination zur Bestrahlung oder eine alleinige Bestrahlung erfolgen(Weller et al. 2017).

Im Gegensatz zu den Empfehlungen für die Primärtherapie existiert für die Therapie im Rezidivfall keine klare Evidenz; neben den oben genannten klinischen Faktoren sollten bereits stattgefundene Therapien (und Therapiefolgen) mit einbezogen werden, insbesondere die Bestrahlungsdosis bei vorangegangener Radiatio oder die noch vorhandene Knochenmarksreserve nach alkylierenden Chemotherapien. Grundsätzlich sollten alle Entscheidungen, sowohl im Primär- wie auch im Rezidivfall im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards an spezialisierten Zentren erfolgen, um eine leitliniengerechte, individualisierte Therapie zu gewährleisten.

2.5.: Personalisierte Therapiekonzepte

Eine personalisiertes Therapiekonzept beinhaltet zum einen den „Tumorfaktor“, welcher sich aus der Bildgebung ableitbaren Faktoren wie Lokalisation und Durchblutung sowie der sich aus der histologischen und molekulargenetischen Untersuchung ergebenden Merkmalen wie WHO Grad und genauem molekularen Profil ergibt. Hinzu kommt der „Patientenfaktor“; also das jeweilige Alter, der gesundheitliche Zustand, Begleiterkrankungen und nicht zuletzt das familiäre Umfeld und der Patientenwunsch. Nur bei sorgfältiger Berücksichtigung beider Faktoren lässt sich ein für den einzelnen Patienten optimales Therapiekonzept determinieren.

Die in den letzten Jahren zunehmende Anwendung von Techniken wie der Neuronavigation, Ultraschall, intraoperativem Monitoring sowie von intraoperativer

Fluoreszenzfarbstoffen wie 5-Aminolaevulinsäure hat zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse bei der operativen Resektion geführt unter Reduktion von Nebenwirkungen. Allerdings ist die operative Therapie nicht immer möglich und sinnvoll. Insbesondere bei einer Tumorkalisation in funktionell sehr wichtigen Regionen, wenn nur ein kleiner Teil der Tumormasse entfernt werden kann oder bei einer Rezidivsituation nach Anwendung multimodaler Behandlungsstrategien wie Radio/-oder kombinierter Radiochemotherapie sind die Behandlungsmöglichkeiten limitiert. In einigen Fällen können individualisierte Therapieansätze wie eine Re-Bestrahlung, eine stereotaktisch durchgeführte interstitielle Brachytherapie oder eine alleinige (salvage-) Chemotherapie sinnvoll sein, hier sollte aber ebenfalls das individuelle Risikoprofil des einzelnen Patienten sorgfältig geprüft werden.

3.: Wissenschaftliche Arbeiten

Die in der Einleitung beschriebenen Entwicklungen haben eine Reihe von Fragen bezüglich der diagnostischen wie auch therapeutischen Aspekte aufgeworfen, die im Rahmen der zu dieser Arbeit führenden Publikationen untersucht wurden. Zum einen wird die Frage nach einem additiven Wert der ^{18}F -FET-PET Bildgebung für die Beurteilung des Therapieansprechens nach Radiochemotherapie beim Glioblastom, der alleinigen Chemotherapie bei WHO II-III Gliomen sowie zur Beurteilung von Veränderungen nach einer stereotaktischer Brachytherapie bei WHO II—IV Gliomen beantwortet. Zum anderen wird auch die prognostische Wertigkeit von MR und PET-basierten Parametern auf den klinischen Verlauf sowohl nach Erstdiagnose wie auch nach stattgehabter Therapie untersucht.

Im Einzelnen ergeben sich daraus folgende konkrete Fragestellungen:

1. Was ist der additive Wert der ^{18}F -FET-PET Bildgebung beim Therapiemonitoring nach Resektion und Radiochemotherapie beim Glioblastom (Arbeit 3.1)?
2. Unter welchen bildmorphologischen und klinischen Aspekten erscheint eine Re-Resektion im Falle eines multimodal vortherapierten Glioblastom-Rezidivs sinnvoll (Arbeit 3.2)?
3. Kann eine zusätzliche ^{18}F -FET-PET Bildgebung zur Einschätzung des Therapieansprechens nach Chemotherapie (Arbeit 3.3) oder nach interstitieller Brachytherapie (Arbeit 3.4.) hilfreich sein?
4. Können ^{18}F -FET-PET basierte „Marker“, insbesondere die dynamische Auswertung mittels TTP, eine zusätzliche Information zur prognostischen Einordnung des Krankheitsverlaufes bei Gliomen WHO II-IV bei der Erstdiagnose erbringen (Arbeit 3.5)?

3.1.: Prognostische Vorhersage des ^{18}F -FET-PET für den klinischen Verlauf beim Glioblastom vor Radiochemotherapie (Suchorska et al, Neurology, 2015)

Diese prospektiv durchgeführte multizentrische Studie hatte zum Ziel, den prognostischen Wert von ^{18}F -FET-PET bei neu-diagnostizierten Glioblastomen nach stereotaktischer Probeentnahme oder offener Resektion vor Beginn sowie im Verlauf der weiteren Therapie (Radiochemotherapie sowie adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid) zu untersuchen.

Die eingeschlossenen Patienten erhielten MRT und ^{18}F -FET-PET Untersuchungen nach einem festgelegten Protokoll, welches die Durchführung beider Abbildungsmodalitäten vor Biopsie/Resektion, im Falle einer Resektion nach der OP sowie nach Radiochemotherapie und nach Abschluss von 3 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid beinhaltet (siehe Abbildung 2).

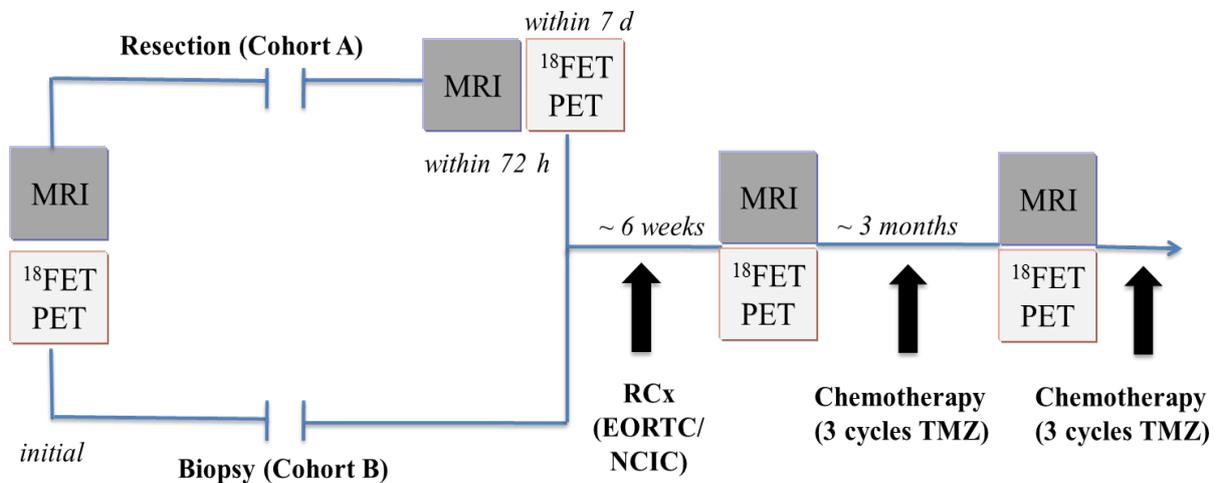


Abbildung 2 aus Suchorska et al 2015: Das Studienprotokoll sah die Durchführung einer simultanen MRT- und ^{18}F -FET-PET- Bildgebung sowohl in der Biopsie wie auch in der Resektionskohorte vor. Zusätzlich sollte in der Resektionskohorte eine MRT Bildgebung 72 Stunden und eine ^{18}F -FET-PET innerhalb von 7 Tagen nach Operation durchgeführt werden. Insgesamt war der Einschluss von mindestens 72 Patienten geplant, um einen Effekt eines aus der Bildgebung definierten Markers mit der Power von 80% bei einer Hazard-Ratio von 2 zu identifizieren.

Es konnten insgesamt 79 Patienten in die Endauswertung eingeschlossen werden, davon erhielten 42 Patienten eine stereotaktische PE und 37 Patienten eine offene Resektion. Es wurde zum jeden Untersuchungszeitpunkt das MR-basierte KM-Volumen (mit und ohne Nekrose), das biologische Tumervolumen, der TBR_{max} sowie die Time-Activity-Curves (TACs) bestimmt. Eine der Kernaussagen der Publikation war, dass das ^{18}F -FET-basierte BTV vor Beginn der Radiochemotherapie (das initiale Volumen in der Biopsie-Kohorte und das postoperative Volumen in der OP-Kohorte) signifikant mit dem Überleben korreliert ist: je kleiner das Volumen, desto günstiger

ist die Prognose (der in der Studie mittels Receiver-Operating-Characteristic (ROC) definierte Schwellenwert lag bei 9,5 ml) (Abbildung 3).

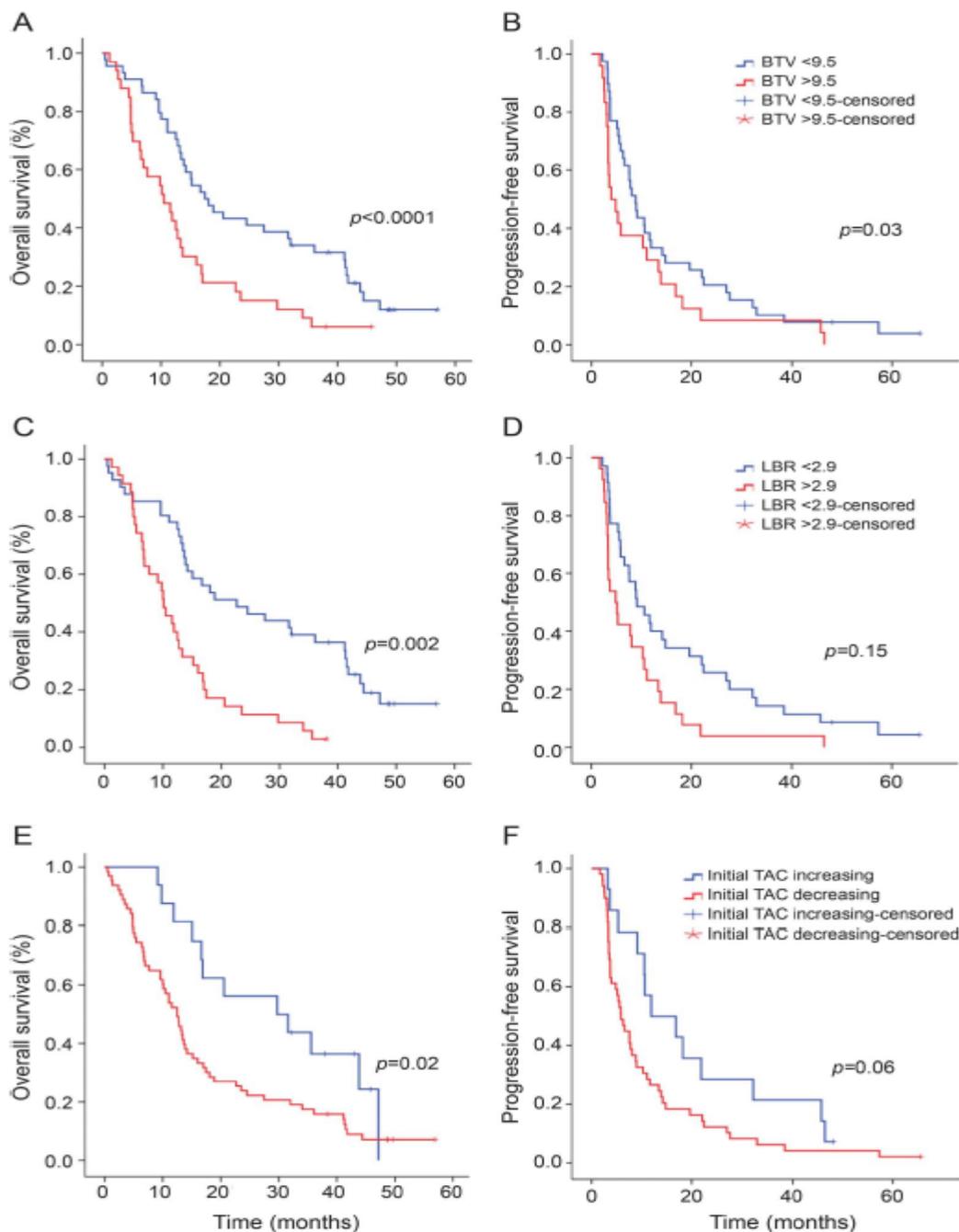


Abbildung 3 aus Suchorska et al, 2015: Kaplan- Maier Kurven zu den drei mittels ^{18}F -FET-PET erhobenen Parametern BTV (Teil A/B), $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG}$ (hier als LBR, lesion-to-brain-ratio, bezeichnet, Teil C/D), sowie TAC (Teil E/F).

Im Verlauf der Therapie nahmen sowohl das BTV wie auch der TBR_{max} ab, jedoch waren hier nur die Zeit-Aktivitätskurven mit dem klinischen Verlauf assoziiert: Patienten mit initial ansteigender TAC wiesen ein längeres progressionsfreies Überleben auf als solche mit initial absteigender TAC. Darüber hinaus war auch der Verlauf nach Radiochemotherapie wichtig: änderte er sich von ansteigend auf absteigend war dies ungünstiger als eine weiterhin ansteigende TAC. Anders verhielt es sich bei initial abfallender TAC: kam es hier nach Radiochemotherapie zu einer Änderung in ansteigend, war dies mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert (Abbildung 4).

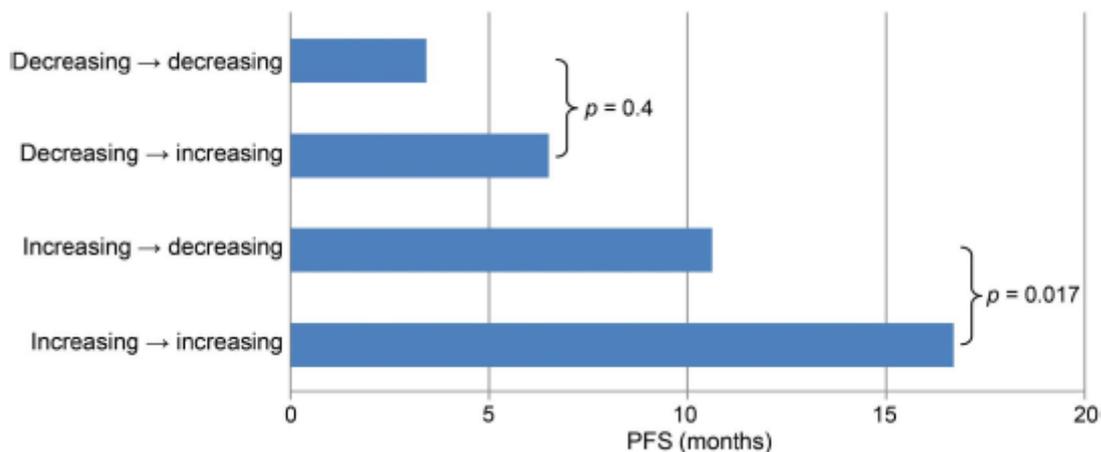


Abbildung 4 aus Suchorska et al, 2015: *Korrelation der TAC Änderung unter Radiochemotherapie und dem progressionsfreien Überleben (in Monaten).*

Die Schlussfolgerung aus dieser Arbeit ist, dass ein kleines Tumolvolumen zu Beginn der Radiochemotherapie günstig ist und die operative Reduktion des im ^{18}F -FET-PET dargestellten biologischen Tumolvolumens vor einer Radiochemotherapie auch bei nicht komplett-resektablen Tumoren sinnvoll sein kann. Eine Beurteilung des Therapieansprechens mittels dynamischer Auswertung über TAC Kurven erlaubt

eine frühe Einschätzung des Therapieansprechens. Darüber hinaus sollte bei funktionell kritisch lokalisierten Tumoren eine PET zur Bestimmung der vollständigen Tumorausdehnung erfolgen um die Resektabilität besser abschätzen zu können. Inwieweit eine Bestrahlungsplanung nach PET-Volumen bessere Ergebnisse liefert, muss noch gezeigt werden.

3.2.: Komplettresektion des kontrastmittel-aufnehmenden Volumens ist beim Glioblastomrezidiv mit einem verbesserten Überleben korreliert (Suchorska et al, Neuro-Oncology 2016)

Die Therapieoptionen beim Glioblastomrezidiv nach vorangegangener multimodaler Therapie sind limitiert; insbesondere der Stellenwert einer erneuten Resektion ist bislang nicht hinreichend geklärt (Hervey-Jumper et al. 2014). Hier wären auf prospektiven Studien basierende Daten wünschenswert.

Für diese Arbeit wurden die Daten von Patienten, welche in die prospektive multizentrische DIRECTOR Studie eingeschlossen wurden, retrospektiv ausgewertet. In dieser Studie wurden zwei verschiedene Dosisescalationsschemata der Temozolomid-chemotherapie bei Glioblastom-Rezidiven verglichen: Einnahme von TMZ an 7 von 14 Tagen in einer Dosierung von 120 mg/m^2 versus Einnahme an 21 von 28 Tagen in einer Dosierung von 80 mg/m^2 (Weller et al. 2015). Das besondere Augenmerk lag hier auf dem Vergleich von MRT-sowie Lebensqualitätsdaten (quality of Life Data, QoL) von re-operierten und nicht erneut operierten Patienten, da die DIRECTOR Studie beide Gruppen eingeschlossen hatte (Abbildung 5).

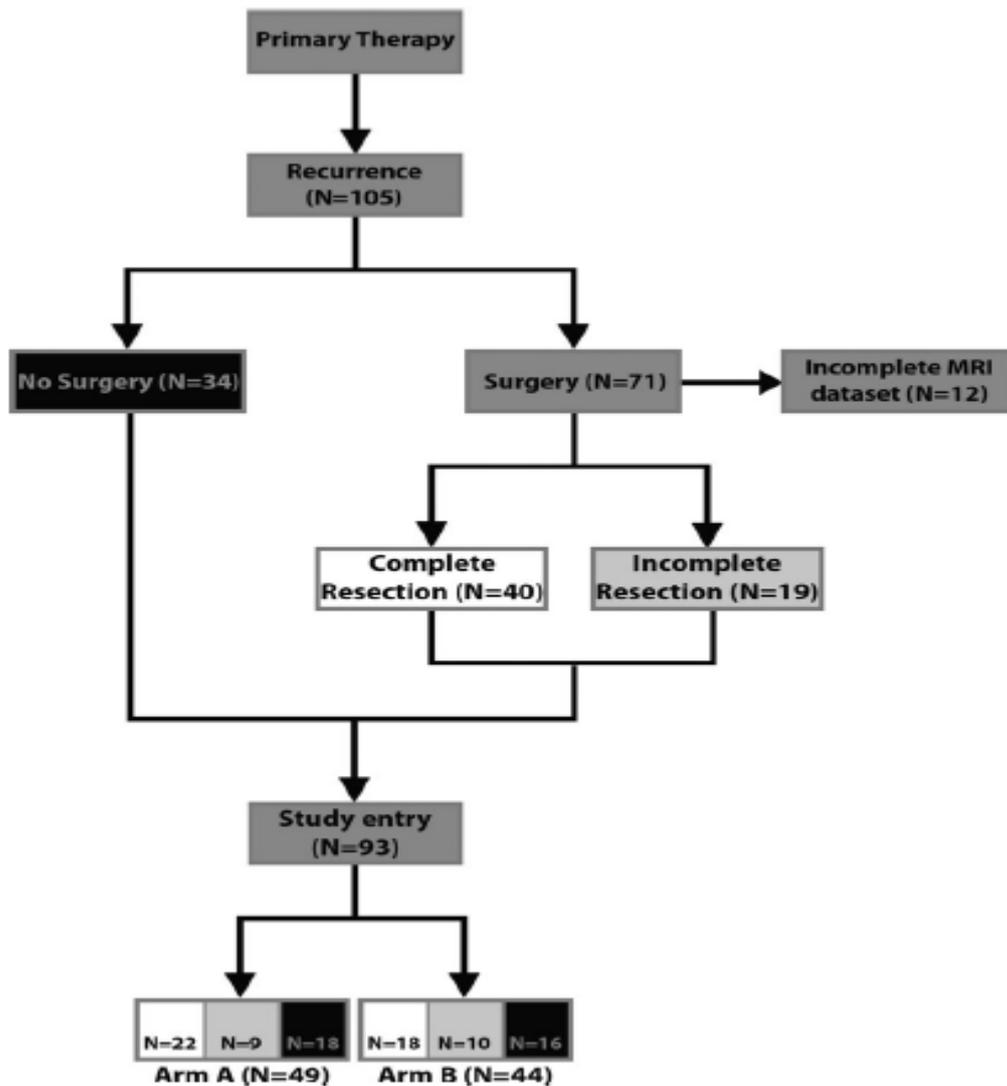


Abbildung 5 aus Suchorska et al, 2016: *Consort Diagramm zum Studieneinschluss in die dieser Publikation zugrundeliegende DIRECTOR-Studie. Arm A: one-week-on/one-week-off Gruppe, Arm B: three-weeks-on/one week off Gruppe. Weiß hinterlegt sind Patienten mit einer Komplettresektion (CRET), hellgrau Patienten mit inkompletter Resektion, schwarz stellt nicht re-operierte Patienten dar.*

Insgesamt konnten mit cMRT und QoL-Daten 105 Patienten aus der ursprünglichen DIRECTOR Studie ausgewertet werden; 71 Patienten hatten eine Re-Resektion erhalten, während 34 Patienten keine Re-OP erhielten. In der ursprünglichen DIRECTOR-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata bezogen auf das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Therapieversagen. Im direkten Vergleich waren die beiden hier analysierten Gruppen (Rezidiv-OP-ja/nein) sowohl bezogen auf das Therapieansprechen auf erneute Chemotherapie wie auch in der Verteilung von Alter, Geschlecht, KPS, Steroiddosis sowie MGMT Promotermethylierung gleich. Eine bildmorphologische Komplettresektion (Complete Resection of Contrast Enhancing Tumor, CRET) des Rezidivtumors konnte in 67,8% aller Patienten im Re-OP Arm erzielt werden. In der Gesamtgruppe zeigte sich zwischen der Rezidiv-OP Kohorte und der Kohorte der nicht erneut operierten Patienten kein signifikanter Unterschied im post-Rezidiv-Überleben (post recurrence survival, PRS). In der Re-OP Gruppe wiesen Patienten, die radiologisch eine CRET im postoperativen MRT zeigten, ein deutlich längeres PRS auf, als Patienten mit einem postoperativen Tumorrest (12,9 versus 6,5 Monate, $p < 0,001$). Zudem hatten Patienten mit einer inkompletten Resektion ein schlechteres Outcome verglichen mit der Gruppe der nicht-resezierten (6,5 versus 9,8 Monate, $p = 0,052$; Abbildung 6). Die Lebensqualität der Patienten mit einer inkompletten Resektion war aufgrund einer motorischen Einschränkung sowie eines als eingeschränkt empfundenen globalen Gesundheitszustandes in der QoL Auswertung signifikant schlechter ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,008$). Auch in der multivariaten Cox-Analyse bestätigte sich der Einfluss der Komplettresektion auf das PRS (siehe Tabelle 1).

	Hazard Ratio (95% CI)	P
Extent of resection: GTR vs incomplete	0.42 (0.21–0.85)	.015
Age at study entry: 18–54 vs 55+ y	1.25 (0.65–2.41)	.508
MGMT promoter: methylated vs unmethylated	0.58 (0.30–1.11)	.100
KPS at study entry: 90%–100% vs KPS 50%–80%	0.82 (0.43–1.54)	.528
Steroids at study entry: no vs yes	0.82 (0.42–1.62)	.566

Tabelle 1 aus Suchorska et al, 2016: *Multivariate Analyse in der Gruppe der re-operierten Patienten.*

Im Gegensatz zu den bereits publizierten Serien zum Thema Re-Resektion beim GBM-Rezidiv ist in der vorliegenden Arbeit eine homogen behandelte Gesamtkohorte von Patienten mit ähnlichem Risikoprofil in den beiden Gruppen untersucht worden. Damit konnte in der vorliegenden Arbeit klar gezeigt werden, dass eine Re-Resektion beim Glioblastomrezidiv nur dann durchgeführt werden sollte, wenn eine Komplettresektion des kontrastmittel-aufnehmenden Tumoranteils zu erwarten ist und das Risiko einer postoperativen Morbidität gering ist.

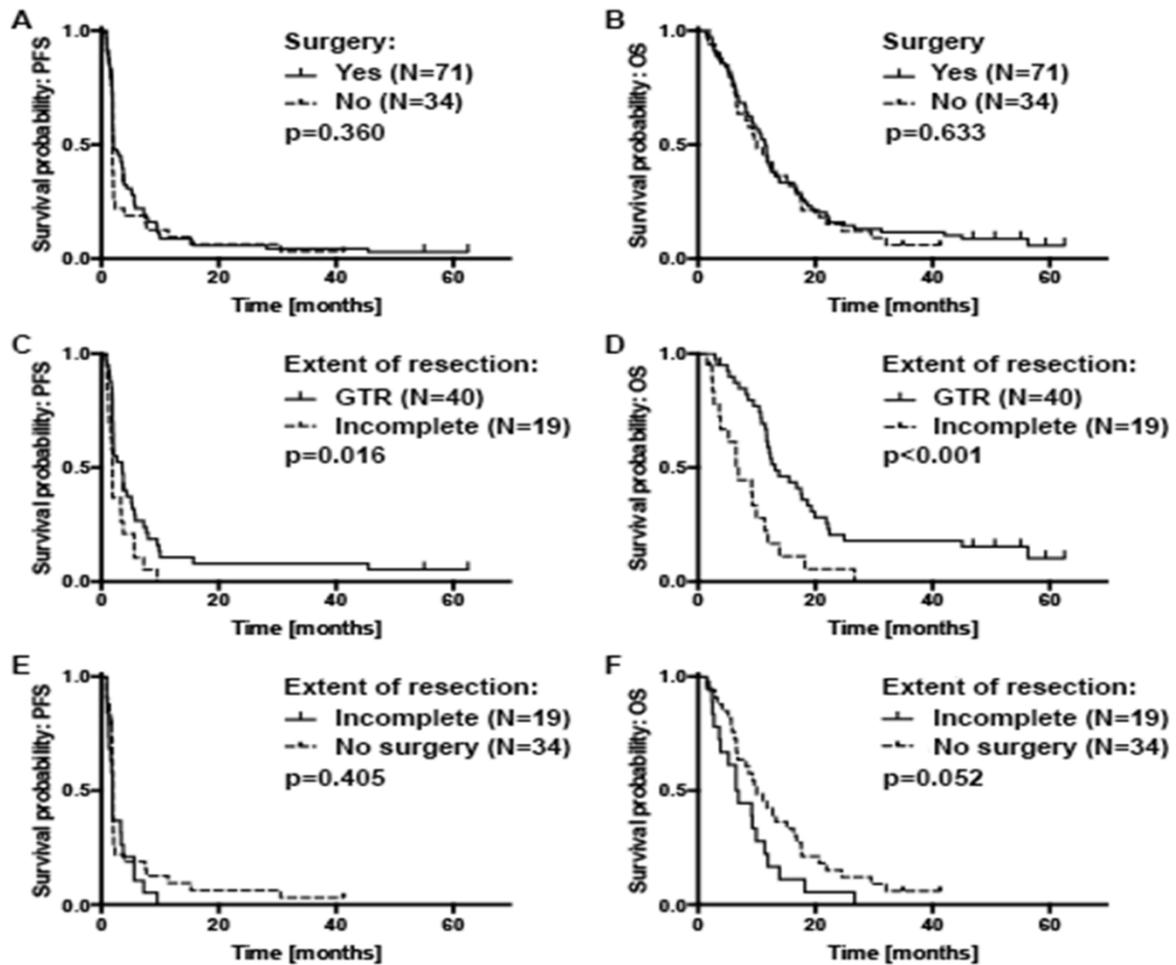


Abbildung 6 aus Suchorska et al, 2016: Outcome nach Resektion ja/nein (Abbildungsteil A/B), sowie nach Ausmaß der Resektion (Komplettresektion (GTR, gross-total resection) im Vergleich zu inkompletter Resektion (Abbildungsteil C/D), sowie inkomplette Resektion versus keine OP (Abbildungsteil E/F).

3.3.: ^{18}F -FET-PET als Biomarker für das Ansprechen auf Chemotherapie in nicht-kontrastmittelaufnehmenden Gliomen WHO II-III (Suchorska et al, Journal of Neuro-Oncology, 2018)

Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen wie Temozolomid, Procarbacin oder CCNU stellen bei Gliomen WHO II-III in Abhängigkeit der molekulargenetischen Befunde eine der möglichen Therapieoptionen dar. Bisher gestaltete sich jedoch die Bewertung des Therapieansprechens bei nicht kontrastmittelaufnehmenden Gliomen schwierig, da man in der cMRT allenfalls nur geringfügige Veränderungen des T₂-Signals sieht. Ein klinischer Parameter zur Evaluation des Therapieansprechens stellt bei Patienten mit symptomatischer Epilepsie die Reduktion der Anfallshäufigkeit dar. Beide Parameter sind jedoch keine geeigneten Messeinheiten für ein Therapieansprechen, insbesondere bei Patienten, die entweder keine Anfälle haben oder eine antiepileptische Medikation einnehmen. In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass ein zusätzliches Monitoring mittels ^{18}F -FET-PET ein früheres Erkennen eines Therapieansprechens ermöglicht (Wyss al. 2009, Roelcke et al. 2016), jedoch konnte in diesen Arbeiten kein Einfluss des PET-basierten Monitorings auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden. Das Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen prognostischen Wert des ^{18}F -FET-PETs für das Chemotherapiemonitoring bei 61 Patienten mit einem nicht-kontrastmittelaufnehmenden WHO II oder Grad III Gliom zu definieren.

Im Rahmen eines prospektiv aufgestellten Studienprotokolls erhielten die Patienten zu Beginn einer Chemotherapie (entweder mit Temozolomid oder mit Procarbacin/CCNU) sowie nach Ablauf von 6 Monaten eine cMRT sowie ein ^{18}F -

FET-PET Untersuchung. In Anlehnung an die RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) wurde für das Therapieansprechen im MRT anhand des Tumolvolumens in der T₂-Sequenz entsprechend einer Zunahme des Volumens >25 % als „Progressive Disease“ (PD) definiert, eine Abnahme um 25% als „Regressive Disease“ (RD); alle übrigen Veränderungen wurden als „Stable Disease“ (SD) bewertet. Um eine klinisch anwendbare Skala für das ¹⁸F-FET-PET zu etablieren, haben wir die beiden PET Parameter TBR_{max} und BTV kombiniert. Für das BTV galten die für das T₂-Tumolvolumen beschriebenen Schwellen von 25%, während für TBR_{max} ein cut-off Wert von 10% verwendet wurde. Im zweiten Schritt wurde die kombinierte PET Response definiert: wenn in einem der beiden Parameter eine PD beschrieben wurde, war der Tumorstatus als progredient einzustufen, wenn in beiden Parametern eine SD vorlag, galt der Status als stabil. Alle übrigen Kombinationen wurden als RD zusammengefasst.

Im Gegensatz zur MR-Volumen-basierten Beurteilung korrelierte die ¹⁸F-FET-PET-basierte Beurteilung signifikant mit dem klinischen Verlauf (mit der Zeit bis zum erneuten Rezidiv (TTF) und post-Chemotherapie-Überleben (PCS)) (Tabelle 2). Interessanterweise hatten Patienten mit einer SD im PET einen vergleichbar schlechten Verlauf wie Patienten mit einer PD. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine fehlende Veränderung in der metabolischen Bildgebung ebenfalls ein Nicht-Ansprechen auf die Chemotherapie anzeigt. Offenbar führt die durchgeführte Chemotherapie in dieser Gruppe zu keiner oder nur unzureichender Abnahme der Zelldichte und/oder der Stoffwechselaktivität des Tumors.

T_2 response assessment			^{18}F -FET-PET assessment		
Response	TTF (Months, CI)	PCS (Months, CI)	Response	TTF (Months, CI)	PCS (Months, CI)
RD (n=22)	64.4 (41.9–86.8)	86.4 (78.8–93.9) ^a	RD (n=34)	78.5 (52.03–105.1)	135.5 (128.8–142.2) ^a
SD (n=20)	29.4 (10.2–48.6)	73.4 (59.9–86.8) ^a	SD (n=7)	24.6 (11.0–38.2)	65.3 (27.8–102.7) ^a
PD (n=7)	75.5 (37.8–113.3)	89.7 (55.6–123.9) ^a	PD (n=13)	24.1 (11.5–36.6)	54.3 (39.4–69.2) ^a
			^{18}F -FET-negative (n=7)	87.8 (53.3–122.3) ^a	107.0 (86.1–127.9) ^a
p-value (log-rank)	0.84	0.15		0.003	<0.001

TTF time-to-treatment failure, *PCS* post-chemotherapy survival, *RD* responsive disease, *SD* stable disease, *PD* progressive disease

^aMean value

Tabelle 2 aus Suchorska et al, 2018: Während das T_2 -MRT-basierte Therapieansprechen (RD/SD/PD) nicht mit der Zeit bis zum erneuten Rezidiv (TTF) und dem post-Chemotherapie-Überleben (PCS) korreliert, ist das ^{18}F -FET-basierte Ansprechen hochsignifikant mit beiden Parametern assoziiert.

Nach Kombination der beiden Untergruppen (SD/PD) zu Non-Respondern ließ sich eine signifikante Divergenz bezogen auf das post-Chemotherapie-Überleben (PCS) im Verlauf zu den Respondern (SD-Gruppe) feststellen ($p < 0,0001$). Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass Patienten, die keine ^{18}F -FET-Anreicherung vor Beginn der Chemotherapie zeigten und im Verlauf weiterhin „ ^{18}F -FET-negativ“ blieben, ein mit den Respondern vergleichbares Outcome hatten (Abbildung 7).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass ^{18}F -FET-PET eine valide Option für das Monitoring von nicht-KM aufnehmenden WHO II-III Gliomen unter Chemotherapie darstellt und als eine zusätzliche Bildgebungsoption in prospektiven Studien untersucht werden sollte.

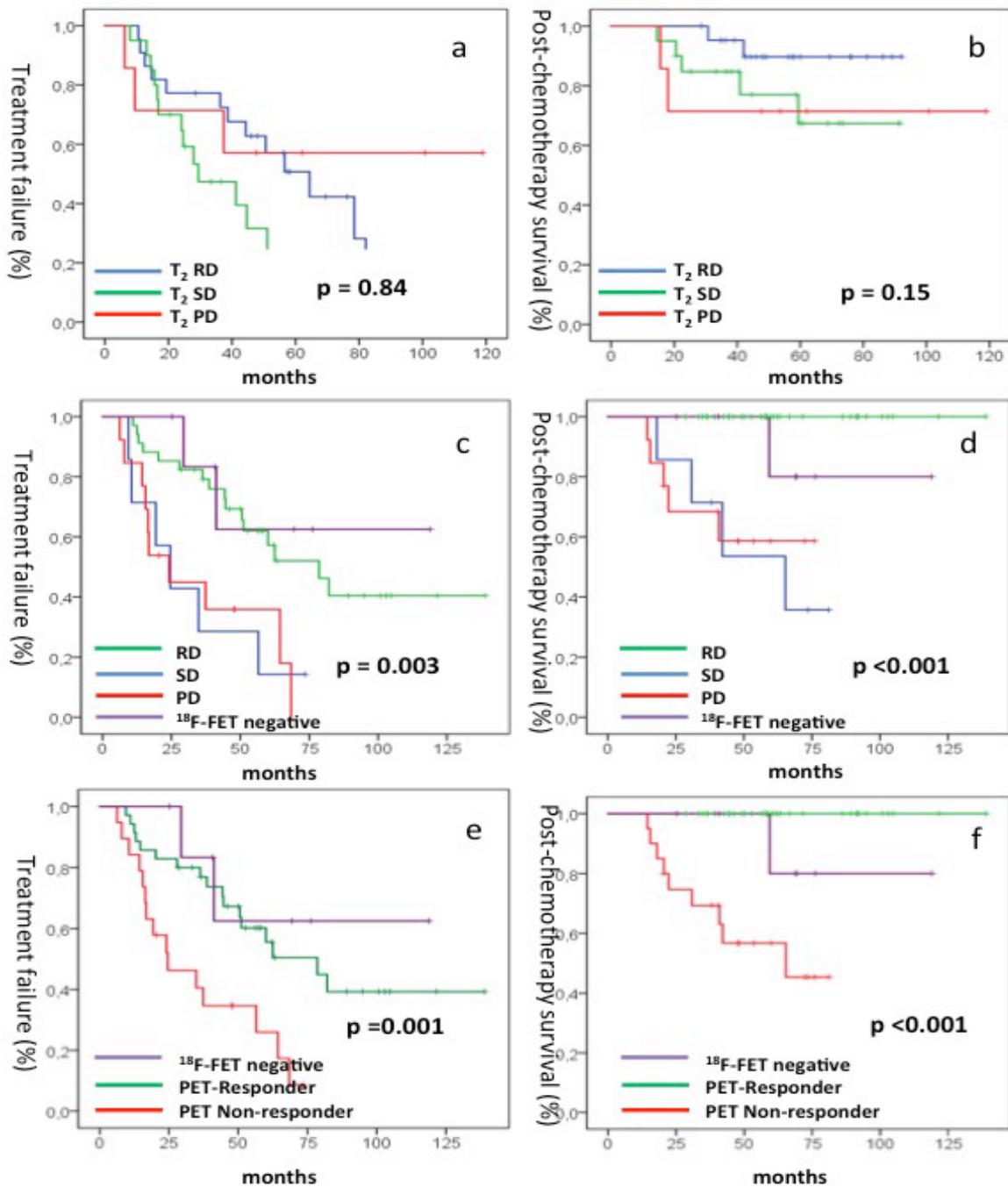


Abbildung 7 aus Suchorska et al, 2018: Kaplan-Maier-Kurven für Korrelation zwischen MRT (T_2) basiertem (Abbildungsteil a/b, und ^{18}F -FET-PET basiertem (Abbildungsteil C/D) Therapieansprechen nach Chemotherapie bei nicht KM-aufnehmenden WHO II-III Gliomen. Bei vergleichbarem Verlauf wurde die Gruppe der SD und PD Patienten in Non-Responder zusammengefasst (Abbildungsteil e/f).

3.4.: Therapiemonitoring mittels ^{18}F -FET-PET nach Brachytherapie bei Rezidivgliomen WHO III-IV (Jansen, Suchorska et al, 2012)

Eine ähnlich schwierige Situation bei der bildgeführten Evaluation des Therapieansprechens kann sich auch bei Patienten mit einem vorbehandelten Rezidiv eines malignen Glioms ergeben, wenn nach stereotaktisch geführter Brachytherapie (SBT) mittels Iod^{125} Seeds eine neue oder verstärkte Kontrastmittelaufnahme im MRT zu sehen ist. Die mit der Brachytherapie einhergehende Schrankenstörung tritt oft zeitnah nach durchgeführter Iod^{125} -Seedimplantation auf und kann bis zu 24 Monate andauern, was oft zu einem vermehrten Kontrastmittelaustritt in den Tumorareal führt und nicht von einer durch einen erneuten Tumorprogress bedingten KM-Aufnahme zu unterscheiden ist. Eine zusätzliche Bildgebungsmodalität in Form eines PET-basierten Therapie-Monitorings könnte sich hier ebenfalls als hilfreich erweisen, um Vorgänge in Form eines gesteigerten Tumorstoffwechsels bei einem tatsächlichen Tumorrezidiv von posttherapeutischen Veränderungen zu unterscheiden.

In die Auswertung für diese Studie wurden insgesamt 33 Patienten mit einem Rezidiv eines HGG (20 WHO III und 13 WHO IV) eingeschlossen. Alle Patienten hatten bei einem zuvor multimodal vorbehandelten Tumor eine SBT als Rezidivtherapie erhalten. Einschlusskriterien waren ein histologisch nachgewiesenes, umschriebenes Tumorrezidiv mit einem maximalen Durchmesser von 4 cm; ein KPS ≥ 70 sowie in regelmäßigen Abständen von 3, 6, 9 und 12 Monaten nach SBT durchgeführte FET-PET Verlaufskontrollen. Der Fokus der Studie lag auf der Beurteilung (Differenzierung) der lokalen Tumorprogression beziehungsweise der

Diagnose einer durch eine posttherapeutische Schrankenstörung bedingten Pseudoprogression. Insgesamt hatten 16/33 Patienten während einer medianen Follow-up Zeit von 17,1 Monaten ein lokales Tumorrezidiv entwickelt; in 9 von 16 Fällen wurde dieses mittels stereotaktischer Biopsie verifiziert, bei den verbleibenden 7 Fällen kam es zu einer rapiden klinischen Verschlechterung. 17/33 Patienten blieben in dem genannten Untersuchungszeitraum Rezidiv-frei.

		Patients without local progression during follow-up (n=17)	Patients with local progression during follow-up (n=16)
Prior to SBT:	SUV _{max} /BG	2.8	2.9
	Tumor volume [ml]	3.3	4.3
after 3 months:	SUV _{max} /BG	2.5	2.5
	Tumor volume [ml]	2.7	6.0
after 6 months:	SUV _{max} /BG	2.2 *	3.0 *
	Tumor volume [ml]	2.1 **	14.0 **
after 9-12 months:	SUV _{max} /BG	2.2 *	2.9 *
	Tumor volume [ml]	1.8 **	15.6 **

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tabelle 3 aus Jansen, Suchorska et. al 2012: *Unterschiede in den ¹⁸F-FET-PET Parametern zwischen Patienten mit einem lokal progredienten Tumor versus lokal stabilen Patienten nach stattgehabter SBT.*

Insgesamt zeigte sich zunächst zwischen der Gruppe der lokal progredienten und der stabilen Tumoren nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied bezogen auf das biologische Tumolvolumen und die maximale Speicherintensität. Im Verlauf waren

jedoch sowohl das Volumen wie auch der SUV_{max}/BG in der Gruppe der lokal progredienten Tumoren signifikant höher; diese Erhöhung beider Parameter konnte sowohl in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten wie auch nach 12 Monaten beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der lokal stabilen Tumoren nach einem leichten Anstieg zum Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten ein Regredienz nach 6 Monaten in beiden Parametern. Sowohl das SUV_{max} wie auch das Volumen blieben in dieser Gruppe der Patienten im Verlauf nach 12 Monaten stabil (Tabelle 3).

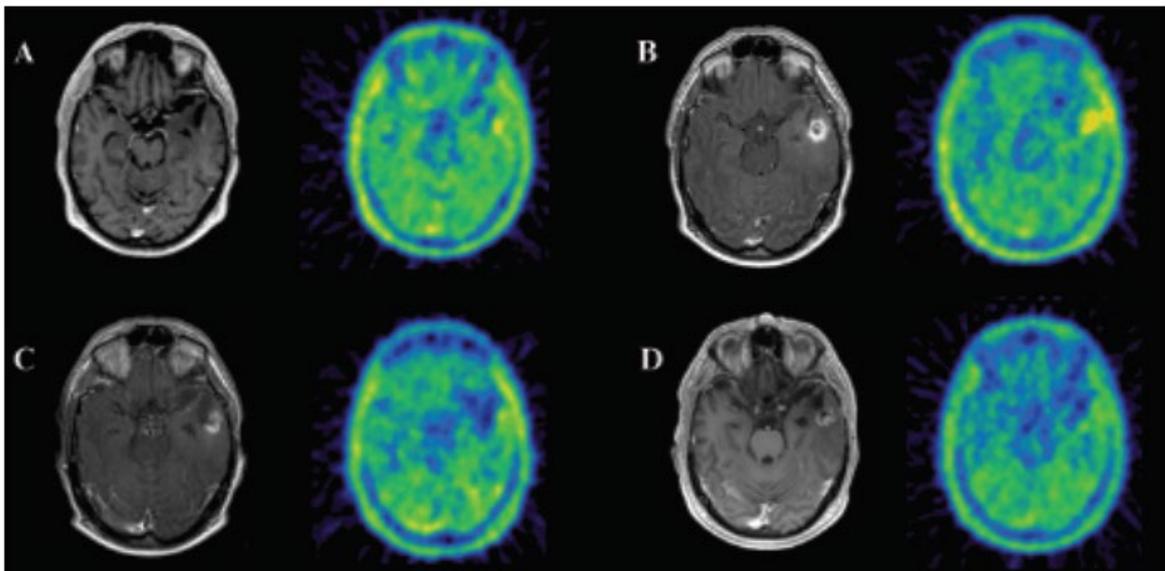


Abbildung 8 aus Jansen, Suchorska et al., 2011: *axiale MRT und PET-Bilder Beispiel eine WHO III Glioms zum Zeitpunkt vor Brachytherapie (Abbildungsteil A), 3 Monate (Abbildungsteil B), 6 Monate (Abbildungsteil C) und 14 Monate (Abbildungsteil D) nach stattgehabter SBT. Nach 3 Monaten ist eine charakteristische ringförmige Km-Aufnahme zu sehen, die im Verlauf zwar geringer wird, aber dennoch bestehen bleibt. Im Gegensatz dazu zeigt sich nach einer initialen Zunahme des ^{18}F -FET-PET Signals kein vitales Tumorgewebe im Verlauf.*

Neben der Volumen und Abnahme der Tracerspeicherung war auch hier die Tracerkinetik mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines frühen Lokalrezidivs assoziiert: bei Tumoren mit ansteigenden TACs initial oder einer Änderung der TAC von abfallend auf ansteigend im Verlauf trat ein Lokalrezidiv signifikant später auf ($p < 0,01$).

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass ein zusätzliches Therapiemonitoring nach stattgehabter Brachytherapie im Falle eines HGG-Rezidivs hilfreich sein kann, um ein erneutes Lokalrezidiv von einem Pseudoprogress bei progredienter Kontrastmittelaufnahme im cMRT zu unterscheiden.

3.5.: ^{18}F -FET-PET als Biomarker zur Differenzierung verschiedener Verläufe in molekular definierten Gliomen (Suchorska et al, Neuro-Oncology, 2018)

Wir konnten in unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass die Parameter TAC und TTP bei Evaluation der dynamischen ^{18}F -FET-PET unabhängige prognostische Faktoren sowohl in der Gruppe der HGG wie auch der LGG Patienten sind: eine abfallende TAC/besonders kurze TTP war mit einem schlechten klinischen Verlauf assoziiert, während Patienten mit einer ansteigenden TAC/langer TTP eine günstige Prognose aufwiesen (Jansen et al. 2014, Jansen et al. 2015).

Die Zielsetzung dieser Arbeit war, die Wertigkeit der TTP innerhalb der nach der revidierten WHO 2016 definierten molekulargenetischen Subgruppen (*IDH* Mutationsstatus und Co-deletion 1p/19q) zu untersuchen.

Darüber hinaus wurden auch statische ^{18}F -FET-PET Parameter wie ^{18}F -FET-Aufnahme (ja/nein) und $\text{TBR}_{\text{max}}/\text{BG}$; MR-Parameter (KM Aufnahme ja/nein, T_2 basiertes Tumolvolumen) sowie klinische Parameter wie Alter, KPS, WHO Graduierung, Art des chirurgischen Vorgehens (OP/Biopsie) und adjuvante Therapie im Hinblick auf den prognostischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf evaluiert.

Es wurden insgesamt 300 Gliompatienten (121 WHO Grad II, 106 WHO Grad III, 73 WHO Grad IV, medianes Alter 47,6 Jahre) mit dynamischer ^{18}F -FET-PET Bildgebung bei Erstdiagnose in diese retrospektive Studie eingeschlossen. 142 Tumore wiesen eine *IDH1*- oder 2- Mutation auf, 60 Patienten hatten eine 1p/19q Co-deletion, bei 22 Patienten war die Information über das molekulargenetische Profil nicht vorhanden. Zweihundertfünfundfünfzig der 300 Patienten wiesen eine ^{18}F -FET-PET Aufnahme auf und wurden somit als ^{18}F -FET-positiv gewertet. Definitionsgemäß war die dynamische Auswertung mittels minimaler TTP nur in ^{18}F -FET positiven Tumoren möglich. Der Einfluss der PET Parameter (Medianwert der jeweiligen Gruppe) auf den klinischen Verlauf wurde innerhalb der Gesamtgruppe sowie innerhalb der molekulargenetischen Gruppen (GBM, *IDH Wildtyp* (wt), WHO Grad II und III, *IDH* mut/ohne co-del 1p/19q und *IDH* mut/mit co-del 1p/19q) untersucht.

Bezogen auf die ^{18}F -FET-PET Parameter zeigten sich in der Gesamtgruppe ein signifikant verbessertes Outcome sowohl beim progressionsfreiem wie auch beim Gesamtüberleben bei ^{18}F -FET-Negativität ($p < 0,01 / < 0,001$), einem medianen $\text{TBR}_{\text{max}} \leq 2,6$ ($p < 0,001$ für beides) und einer medianen $\text{TTP}_{\text{min}} > 17.5$ Minuten ($p < 0,001$ für beides). Während sich in der Untergruppenanalyse kein Einfluss eines ^{18}F -FET-PET-Parameters, insbesondere auch nicht der TTP_{min} , auf das Outcome bei den

Glioblastomen, den *IDH* wt oder *IDH* mut/1p/19q co-deletierten Tumoren zeigte, war in der *IDH* mut/ohne co-del 1p/19q Gruppe der mediane $TBR_{max} \leq 2,7$ mit einem längeren progressions-freien Überleben (PFS) und die $TTP_{min} > 25$ min (jeweils die medianen Werte dieser Gesamtgruppe) sowohl mit einem verlängertem PFS ($p = 0,02$) wie auch einem längerem Gesamtüberleben ($p = 0,002$) assoziiert (Abbildung 9 und 10). In dieser Subgruppe war die verlängerte TTP sogar prognostisch aussagekräftiger für das Gesamtüberleben als der WHO Grad.

In der multivariaten Analyse, welche aufgrund der geringen Anzahl der verstorbenen Patienten in den Untergruppen der *IDH* mutierten Tumore nur für die Gesamtpopulation möglich war, zeigte sich die mediane $TTP_{min} > 17,5$ Minuten neben einem niedrigeren WHO Grad und dem Vorhandensein einer *IDH* Mutation als unabhängiger prognostischer Faktor für ein verlängertes Gesamtüberleben.

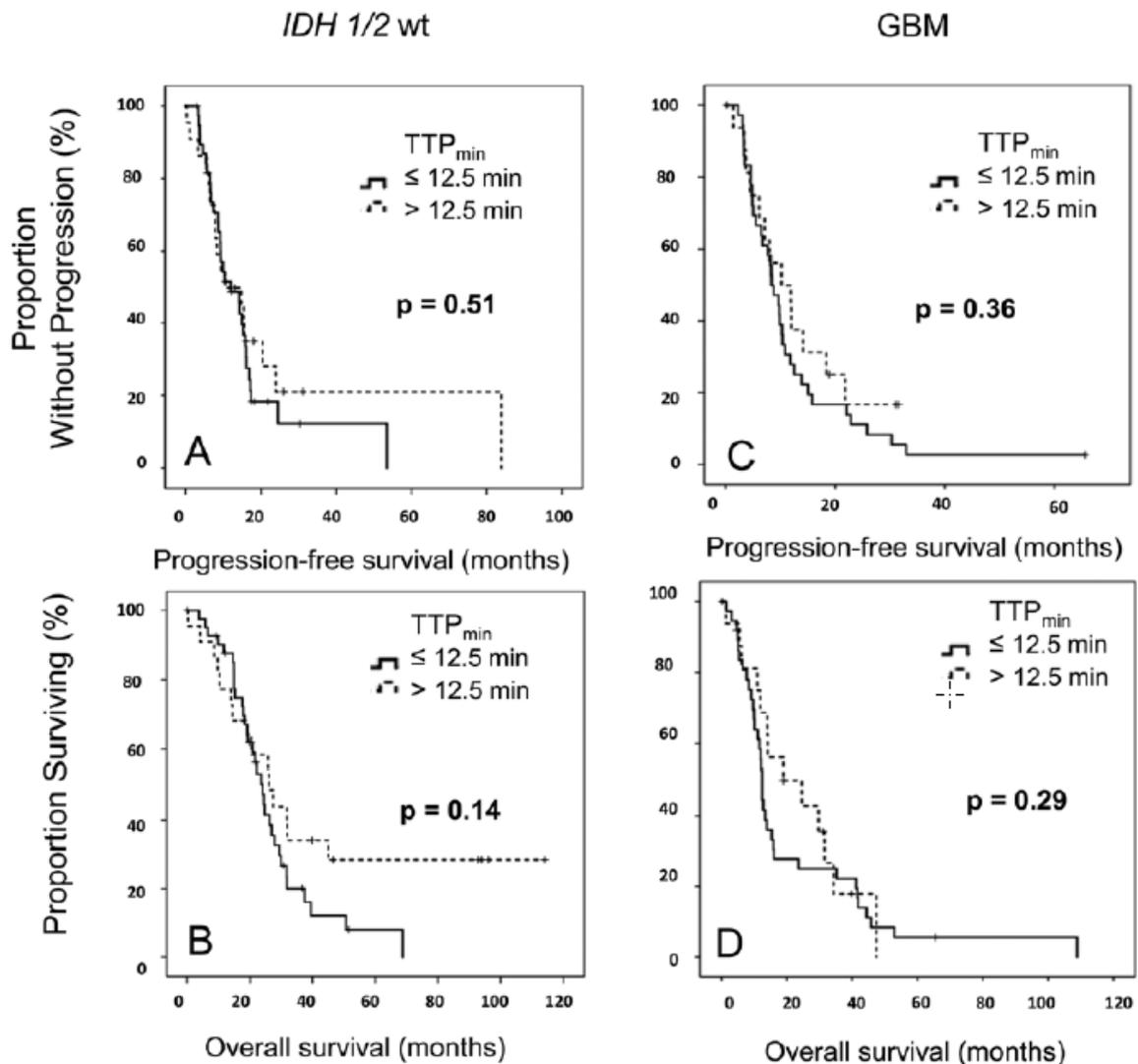


Abbildung 9 aus Suchorska et al, 2018: Der Median der TTP_{min} lag sowohl in der Gruppe der IDH Wildtyp-Tumoren wie auch bei den Glioblastomen bei 12,5 Minuten. In beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Effekt der medianen TTP_{min} auf das progressionsfreie Überleben (obere Reihe, Abbildungsteil A und C) oder das Gesamtüberleben (untere Reihe, Abbildungsteil B und D). Beide Tumorentitäten zeichnen sich durch eine deutlich gesteigerte Durchblutung aus, so dass hier auch ein Überlagerungseffekt der durchblutungsbedingten gesteigerten Traceraufnahme einen möglichen Einfluss der TTP_{min} vorliegen könnte.

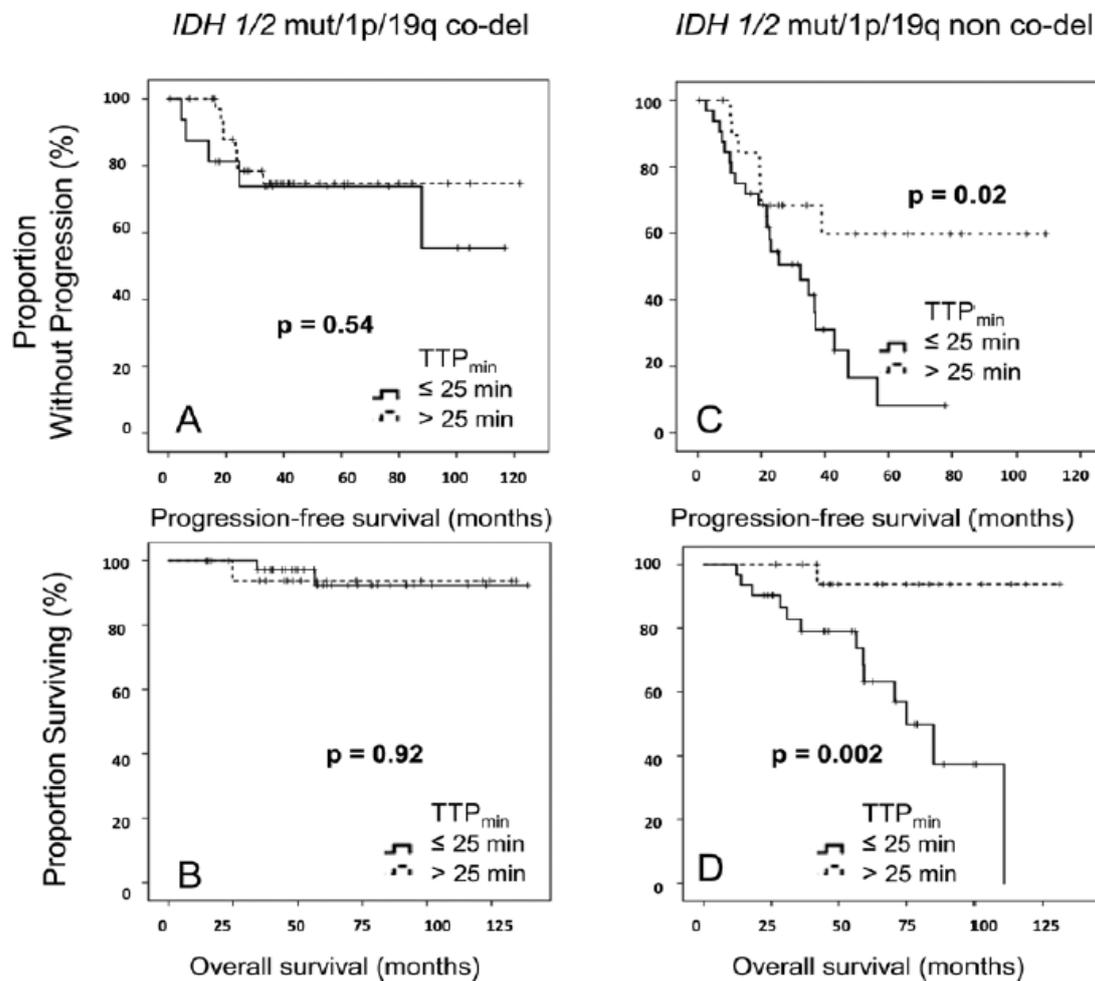


Abbildung 10 aus Suchorska et al, 2018: In beiden IDH-mutierten Tumorentitäten lag der Median der TTP_{min} bei 25 Minuten. Ähnlich wie bei den beiden stark vaskularisierten Gruppen aus Abbildung 1 zeigt sich bei den co-deletierten Tumoren kein Effekt der TTP_{min} auf das Outcome (linke Abbildungsseite, Teil A und B), während bei den rein astrozytären, nicht co-deletierten Tumoren ein signifikanter Einfluss der TTP_{min} sowohl auf das progressionsfreie- wie auch auf das Gesamtüberleben besteht (rechte Abbildungsseite, Teil C und D).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die $TTP_{\min} < 25$ Minuten innerhalb der Gruppe der astrozytären Tumoren einen vom WHO Grad unabhängigen Parameter darstellt. Dies ist weder in den *IDH* wt Tumoren (GBM mit eingeschlossen) noch bei den *IDH* mutierten, 1p/19 q co-deletierten Tumoren der Fall. Unsere Interpretation der Daten lässt vermuten, dass zum einen ein biologischer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer *IDH* Mutation und der LAT-vermittelten Aminosäure-Transport in die Tumorzelle bestehen könnte, der bei weniger aggressiven Tumoren zu einer langsameren Aufnahme des ^{18}F -FET-Tracers führt. Zum anderen könnte dieser Effekt bei den Tumorguppen mit erhöhter Vaskularisierung, wie GBM, der *IDH* wt-Gruppe aber auch bei den oligodendroglialen, *IDH* mutierten, co-deletierten Tumoren durch die schnelle, durchblutungs-bedingte Traceraufnahme verdeckt werden.

4.: Zusammenfassung

Bei der Charakterisierung von Gliomen sind mit der Novellierung der WHO im Jahre 2016 sowohl bereits etablierte molekulargenetische Marker, wie der Verlust des chromosomalen Materials auf den Chromosomen 1p/19q sowie Mutationen des *Isocitratdehydrogenaseenzym 1/2*, wie auch neuere genetische Veränderungen, wie z. B. Mutationen im Promoter des Telomerase Reverse Transkriptase (*TERT*) Gens oder Punktmutation bei bestimmten Histonvarianten wie K₂₇M, stärker in den Vordergrund gerückt. Diese auf der molekularen Signatur basierende Stratifizierung erlaubt nun eine noch genauere prognostische Einschätzung und führt zu einer Erleichterung bei der therapeutischen Entscheidungsfindung. Ähnlich den Fortschritten bei der molekulargenetischen Diagnostik etablierten sich ausgefeilte radiologische und nuklearmedizinische Verfahren, mittels derer neue, nichtinvasive molekulare Biomarker definiert werden konnten, die ebenfalls zu einer verbesserten prognostischen Einschätzung des klinischen Verlaufs beitragen können.

Der Schwerpunkt der hier aufgeführten Arbeiten liegt auf der Wertigkeit einer zusätzlichen Bildgebung mittels ¹⁸F-FET-PET für die genauere Charakterisierung des Tumorstoffwechsels zur prognostischen Abschätzung des Verlaufs sowohl bei der Erstdiagnose wie auch nach erfolgter Therapie bei Gliomen.

Im Laufe der letzten Jahre konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass der mittels der dynamischen ¹⁸F-FET-PET erhobene Parameter Time-to-Peak einen von der WHO Graduierung und der weiteren Therapie unabhängigen prognostischen Faktor vor allem bei rein astrozytären (*IDH* mutierten, nicht 1p/19q co-deletierten) Gliomen

WHO II-III darstellt: Tumoren mit einer $TTP_{\min} > 25$ Minuten weisen einen deutlich günstigeren Verlauf als die mit einer kürzeren Kinetik. Zudem ist die Änderung der Kinetik unter Radiochemotherapie, insbesondere die von abfallend zu aufsteigend, ein als günstig zu wertender Faktor im Krankheitsverlauf beim primären Glioblastom. Des Weiteren konnte in derselben Arbeit gezeigt werden, dass das ^{18}F -FET-PET-basierte biologische Volumen ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Outcome zu sein scheint: je kleiner der Tumor, desto länger das Überleben nach Radiochemotherapie. Ähnlich verhält es sich bei der Einschätzung der Prognose bei Rezidiv eines multimodal vorbehandelten Glioblastomrezidivs, hier ist das Fehlen eines kontrastmittel-aufnehmenden Tumorrests ein günstiger prognostischer Faktor nach stattgehabter (Re-)Resektion.

Nicht nur die Änderung des Tumolvolumens, auch Veränderungen des maximalen Traceruptakes können zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs mittels ^{18}F -FET unter Therapie herangezogen werden. So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus beiden Parametern zu einer Response-Skala kombiniert werden kann, welche nicht nur das Therapieansprechen bei nicht-kontrastmittelaufnehmenden Gliomen auf alkylierende Chemotherapie widerspiegelt, sondern auch hochgradig mit dem Gesamtüberleben korreliert. Zudem kann ein FET-PET basiertes Monitoring auch bei Anwendung von personalisierten Therapiekonzepten, wie der stereotaktisch geführten Brachytherapie im Falle eines HGG-Rezidivs, zur Unterscheidung zwischen vermehrter Kontrastmittelaufnahme aufgrund von post-therapeutischen Veränderungen und einem echten lokalem Tumorprogress hilfreich sein. Im Gegensatz dazu konnte in beiden Arbeiten kein entsprechender Zusammenhang für MRT-basierte Veränderungen des T_2 -Volumens bzw. der Kontrastmittelaufnahme

und Krankheitsverlauf gezeigt werden. Die Ergebnisse der hier aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten verdeutlichen die zunehmende Bedeutung der Aminosäure-PET basierten Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung, die trotz eines Mehraufwandes für den Kliniker und den Patienten einen klaren Mehrwert verspricht. Ein Teil der oben aufgeführten Publikationen hat zu der Leitlinie "Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas." beigetragen.

Der Einsatz von ausgefeilten Bildgebungsmodalitäten sowie der dazu korrespondierenden Auswertemethoden erfordert entsprechend eine Verbesserung auch der therapeutischen Vorgehensweisen. Die steigende Komplexität in der Charakterisierung der Tumorentitäten wird auch in der Neuroonkologie zu einer Zunahme vor allem der medikamentösen Therapieoptionen führen. Chirurgische Verfahren werden auch in Zukunft ihre Schlüsselrolle bezüglich der histologischen Diagnosestellung sowie Symptomlinderung behalten, sollten jedoch im Lichte der neuen molekularen Marker auf ihre Evidenz im Rahmen des personalisierten Therapiekonzepts überprüft werden. So ergab sich aus den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten eine klare Empfehlung für die erneute operative Resektion beim Rezidiv eines multimodal vortherapierten Glioblastoms, jedoch sollte dies den Fällen vorbehalten bleiben, in denen eine Komplettresektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils aufgrund der Lage des Tumors zu erwarten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben der molekularen Stratifizierung von Gliomen eine differenzierte Bildgebung mittels PET unter Anwendung von

Aminosäuren zunehmend an Bedeutung gewinnen wird und bereits heute Einzug in die klinische Routine gefunden hat.

5.: Literaturverzeichnis

5.1.: Eigene wissenschaftliche Veröffentlichungen (Reihenfolge wie im Text aufgeführt):

1. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, Simon M, Pöpperl G, Kreth FW, la Fougere C, Weller M, Tonn JC: German Glioma Network; “Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM.” Neurology. 2015 Feb 17;84 (7):710-9.
2. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, Herrlinger U, Ketter R, Schlegel U, Marosi C, Reifenberger G, Wick W, Tonn JC, Wirsching HG: “Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial.” Neuro Oncol. 2016 Apr;18(4):549-56.
3. Suchorska B, Unterrainer M, Biczok A, Sosnova M, Forbrig R, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Kreth FW: “18F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy.” J Neurooncol. 2018 Jun 8.
4. Jansen NL*, Suchorska B*, Schwarz SB, Eigenbrod S, Lutz J, Graute V, Bartenstein P, Belka C, Kreth FW, la Fougère C: “[18F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-based therapy monitoring after stereotactic iodine-125 brachytherapy in patients with recurrent high-grade glioma.” Mol Imaging. 2013 May;12(3):137-47. *geteilte Erstautorenschaft
5. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, Bartenstein P, Schüller U, Tonn JC, Albert NL; “Identification of time-to-peak

on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma." Neuro Oncol. 2018 Jan 22;20(2):279-288.

5.2.: Fremdliteratur

Cairncross, G., M. Wang, E. Shaw, R. Jenkins, D. Brachman, J. Buckner, K. Fink, L. Souhami, N. Laperriere, W. Curran and M. Mehta (2013). "Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402." J Clin Oncol 31(3): 337-343.

de Robles, P., K. M. Fiest, A. D. Frolkis, T. Pringsheim, C. Atta, C. St Germaine-Smith, L. Day, D. Lam and N. Jette (2015). "The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis." Neuro Oncol 17(6): 776-783.

Deutsches Krebsregister. „Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns, europastandardisierte Rate“, Stand 08/2017, Robert-Koch-Institut.

Gaspar, L. E., L. J. Zamorano, F. Shamsa, J. Fontanesi, G. E. Ezzell and D. A. Yakar (1999). "Permanent 125iodine implants for recurrent malignant gliomas." Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(5): 977-982.

Hervey-Jumper, S. L. and M. S. Berger (2014). "Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature." Neurosurgery 75(5): 491-499; discussion 498-499.

Hubner, K. F., J. T. Purvis, S. M. Mahaley, Jr., J. T. Robertson, S. Rogers, W. D. Gibbs, P. King and C. L. Partain (1982). "Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using 11C-labeled amino acids." J Comput Assist Tomogr 6(3): 544-550.

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

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

Kanai Y, Segawa H, Miyamoto Ki, Uchino H, Takeda E, Endou H (1998). "Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98)" J Biol Chem. 1998;273(37):23629–23632.

Kreth, F. W., M. Faist, S. Grau and C. B. Ostertag (2006). "Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors." Cancer 106(6): 1372-1381.

la Fougere, C., B. Suchorska, P. Bartenstein, F. W. Kreth and J. C. Tonn (2011). "Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations." Neuro Oncol 13(8): 806-819.

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

Popperl, G., F. W. Kreth, J. H. Mehrkens, J. Herms, K. Seelos, W. Koch, F. J. Gildehaus, H. A. Kretschmar, J. C. Tonn and K. Tatsch (2007). "FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading." Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(12): 1933-1942.

Popperl, G., F. W. Kreth, J. Herms, W. Koch, J. H. Mehrkens, F. J. Gildehaus, H. A. Kretschmar, J. C. Tonn and K. Tatsch (2006). "Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods?" J Nucl Med 47(3): 393-403.

Roelcke, U., M. T. Wyss, M. Nowosielski, R. Ruda, P. Roth, S. Hofer, N. Galldiks, F. Crippa, M. Weller and R. Soffietti (2016). "Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas." Neuro Oncol 18(5): 744-751.

Schwarz, S. B., N. Thon, K. Nikolajek, M. Niyazi, J. C. Tonn, C. Belka and F. W. Kreth (2012). "Iodine-125 brachytherapy for brain tumours--a review." Radiat Oncol 7: 30.

Shaw, E., R. Arusell, B. Scheithauer, J. O'Fallon, B. O'Neill, R. Dinapoli, D. Nelson, J. Earle, C. Jones, T. Cascino, D. Nichols, R. Ivnik, R. Hellman, W. Curran and R. Abrams (2002). "Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study." J Clin Oncol 20(9): 2267-2276.

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

Weller, M., G. Tabatabai, B. Kastner, J. Felsberg, J. P. Steinbach, A. Wick, O. Schnell, P. Hau, U. Herrlinger, M. C. Sabel, H. G. Wirsching, R. Ketter, O. Bahr, M.

Platten, J. C. Tonn, U. Schlegel, C. Marosi, R. Goldbrunner, R. Stupp, K. Homicsko, J. Pichler, G. Nikkhah, J. Meixensberger, P. Vajkoczy, S. Kollias, J. Husing, G. Reifenberger, W. Wick and D. S. Group (2015). "MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial." Clin Cancer Res 21(9): 2057-2064.

Weller, M., M. van den Bent, J. C. Tonn, R. Stupp, M. Preusser, E. Cohen-Jonathan-Moyal, R. Henriksson, E. Le Rhun, C. Balana, O. Chinot, M. Bendszus, J. C. Reijneveld, F. Dhermain, P. French, C. Marosi, C. Watts, I. Oberg, G. Pilkington, B. G. Baumert, M. J. B. Taphoorn, M. Hegi, M. Westphal, G. Reifenberger, R. Soffietti, W. Wick and G. European Association for Neuro-Oncology Task Force on (2017). "European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas." Lancet Oncol 18(6): e315-e329.

Wyss, M., S. Hofer, M. Bruehlmeier, M. Hefti, C. Uhlmann, E. Bartschi, U. W. Buettner and U. Roelcke (2009). "Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients." J Neurooncol 95(1): 87-93.

5.3.: Schriftenverzeichnis (Gesamtliste der eigenen Publikationen)

36 Veröffentlichungen in medline-gelisteten Zeitschriften (davon 30 Originalarbeiten, 8 davon als Erstautorin, und 6 Übersichtsartikel).

5.3.1.: Originalarbeiten als Erstautorin:

1. Suchorska B, Unterrainer M, Biczok A, Sosnova M, Forbrig R, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Kreth FW, "18F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy." J Neurooncol. 2018 Sep;139(3):721-730.

2. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, Bartenstein P, Schüller U, Tonn JC, Albert NL; "Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma." Neuro Oncol. 2018 Jan; 22;20(2):279-288.

3. Suchorska B, Hamisch C, Treuer H, Mahnkopf K, Lehrke RE, Kocher M, Ruge MI, Voges J: "Stereotactic brachytherapy using iodine 125 seeds for the treatment of primary and recurrent anaplastic glioma WHO° III." J Neurooncol. 2016 Oct;130(1):123-131.

4. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, Herrlinger U, Ketter R, Schlegel U, Marosi C, Reifenberger G, Wick W, Tonn JC, Wirsching HG: "Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial." Neuro Oncol. 2016 Apr;18(4):549-56.

5. Suchorska B, Kunz M, Schniepp R, Jahn K, Goetz C, Tonn JC, Peraud A: “Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves.” Acta Neurochir (Wien). 2015 Apr;157(4):703-9.

6. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, Simon M, Pöpperl G, Kreth FW, la Fougere C, Weller M, Tonn JC: German Glioma Network; “Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM.” Neurology. 2015 Feb 17;84 (7):710-9.

7. Jansen NL*, Suchorska B*, Schwarz SB, Eigenbrod S, Lutz J, Graute V, Bartenstein P, Belka C, Kreth FW, la Fougère C: “¹⁸Ffluoroethyltyrosine-positron emission tomography-based therapy monitoring after stereotactic iodine-125 brachytherapy in patients with recurrent high-grade glioma.” Mol Imaging. 2013 May;12(3):137-47. *geteilte Erstautorenschaft

8. Suchorska B, Ruge M, Treuer H, Sturm V, Voges J: “Stereotactic brachytherapy of low-grade cerebral glioma after tumor resection.” Neuro Oncol. 2011 Oct;13(10):1133-42.

5.3.2.: Originalarbeiten als Co-Autorin:

1. Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, Tonn JC, Schichor C: “TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas.” J Neurooncol. 2018 May 28. [Epub ahead of print]

2. Unterrainer M, Winkelmann I, Suchorska B, Giese A, Wenter V, Kreth FW, Herms J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL: “Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 min 18F-FET PET images differ according to IDH mutation status.” Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jul;45(7):1242-1249.

3. Romagna A, Tröltzsch M, Birkenmaier C, Schwartz C, Suchorska B, Zausinger S: “Oral cavity infection: An underestimated source of pyogenic spondylodiscitis?” J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2018 May;79(3):218-223.

4. Filss CP, Albert NL, Böning G, Kops ER, Suchorska B, Stoffels G, Galldiks N, Shah NJ, Mottaghy FM, Bartenstein P, Tonn JC, Langen KJ: “O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in gliomas: influence of data processing in different centres.” EJNMMI Res. 2017 Aug 16;7(1):64.

5. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, Holzgreve A, Lifschitz M, Zähringer M, Suchorska B, Wenter V, Illigens BM, Bartenstein P, Albert NL: Towards standardization of “18F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment?” EJNMMI Res. 2017 Dec;7(1):48.

6. Ingrisch M, Schneider MJ, Nörenberg D, Negrao de Figueiredo G, Maier-Hein K, Suchorska B, Schüller U, Albert N, Brückmann H, Reiser M, Tonn JC, Ertl-Wagner B: “Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma.” Invest Radiol. 2017 Jun;52(6):360-366.

7. Vettermann FJ, Neumann JE, Suchorska B, Bartenstein P, Giese A, Dorostkar MM, Albert NL, Schüller U: “K27M midline gliomas display malignant progression by imaging and histology.” Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Aug;43(5):458-462.

8. Unterrainer M, Galldiks N, Suchorska B, Kowalew LC, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Niyazi M, Bartenstein P, Langen KJ, Albert NL: “¹⁸F-FET PET uptake characteristics in patients with newly diagnosed and untreated brain metastasis.” J Nucl Med. 2017 Apr;58(4):584-589.

9. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, Schüller U, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL: “Serial ¹⁸F-FET PET Imaging of Primarily ¹⁸F-FET-Negative Glioma: Does It Make Sense?” J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1177-82.

10. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, Todica A, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougère C: “Early static (¹⁸F)-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans.” Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jun;43(6):1105-14.

11. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, Niyazi M, Tonn JC, Bartenstein P, Kreth FW, la Fougère C: “Prognostic significance of dynamic ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma”. J Nucl Med. 2015 Jan;56(1):9-15.

12. Kickingereeder P, Hamisch C, Suchorska B, Galldiks N, Visser-Vandewalle V, Goldbrunner R, Kocher M, Treuer H, Voges J, Ruge MI: “Low-dose rate stereotactic iodine-125 brachytherapy for the treatment of inoperable primary and recurrent glioblastoma: single-center experience with 201 cases.” J Neurooncol. 2014 Dec;120(3):615-23.

13. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, Niyazi M, Drexler M, Bartenstein P, Schnell O, Tonn JC, Thon N, Kreth FW, laFougère C: “Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients.” J Nucl Med. 2014 Feb;55(2):198-203.
14. Schwartz C, Grillhösl A, Schichor C, Suchorska B, Romagna A, Tonn JC, Zausinger S: “Symptomatic cavernous malformations of the brainstem: functional outcome after microsurgical resection.” J Neurol. 2013 Nov;260(11):2815-22.
15. Romagna A, Suchorska B, Schwartz C, Tonn JC, Zausinger S: “Detethering of a congenital tethered cord in adult patients: an outcome analysis.” Acta Neurochir (Wien). 2013 May;155(5):793-800.
16. Niyazi M, Schnell O, Suchorska B, Schwarz SB, Ganswindt U, Geisler J, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC, Eigenbrod S, Belka C, la Fougère C: “FET-PET assessed recurrence pattern after radio-chemotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma is influenced by MGMT methylation status.” Radiother Oncol. 2012 Jul;104(1):78-82.
17. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, Cumming P, Bartenstein P, Tonn JC, Kreth FW, la Fougère C: “MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET?” Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jun;39(6):1021-9.
18. Niyazi M, Schwarz SB, Suchorska B, Belka C: “Radiotherapy with and without temozolomide in elderly patients with glioblastoma.” Strahlenther Onkol. 2012 Feb;188(2):154-9.

19. Ruge MI, Simon T, Suchorska B, Lehrke R, Hamisch C, Koerber F, Maarouf M, Treuer H, Berthold F, Sturm V, Voges J: “Stereotactic brachytherapy with iodine-125 seeds for the treatment of inoperable low-grade gliomas in children: long-term outcome.” J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4151-9.

20. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Garny S, Schnell O, Suchorska B, Kreth FW, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougère C, Belka C: “FET-PET for malignant glioma treatment planning.” Radiother Oncol. 2011 Apr;99(1):44-8.

21. Ruge MI, Suchorska B, Maarouf M, Runge M, Treuer H, Voges J, Sturm V: “Stereotactic 125iodine brachytherapy for the treatment of singular brain metastases: closing a gap?” Neurosurgery. 2011 May;68(5):1209-18.

22. Boelmans K, Bodammer NC, Suchorska B, Kaufmann J, Ebersbach G, Heinze HJ, Niehaus L: “Diffusion tensor imaging of the corpus callosum differentiates corticobasal syndrome from Parkinson's disease.” Parkinsonism Relat Disord. 2010 Sep;16(8):498-502

5.3.3.: Übersichtsartikel und Leitlinienarbeiten

1. Suchorska B, Albert NL, Bauer EK, Tonn JC, Galldiks N: “The role of amino-acid PET in the light of the new WHO classification 2016 for brain tumors.” Q J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Sep;62(3):267-271.

2. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, la Fougère C, Pope W, Law I, Arbizu J, Chamberlain MC, Vogelbaum M, Ellingson BM, Tonn JC: “Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association

for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas.”
Neuro Oncol. 2016 Sep;18(9):1199-208.

3. Suchorska B, Albert NL, Tonn JC: “Usefulness of PET Imaging to Guide Treatment Options in Gliomas.” Curr Treat Options Neurol. 2016 Jan;18(1):4.

4. Suchorska B, Ruge MI: “Deep brain stimulation: current applications and future prospects.” Discov Med. 2015 Dec;20(112):403-11.

5. Suchorska B, Tonn JC, Jansen NL: “PET imaging for brain tumor diagnostics.”
Curr Opin Neurol. 2014 Dec;27(6):683-8.

6. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC: “Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations.” Neuro Oncol. 2011 Aug;13(8):806-19.

6.: Abkürzungsverzeichnis

BG	Background
BTV	Biological Tumor Volume
CRET	Complete Resection of (Contrast) Enhancing Tumor
CCNU	Chloerethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CT	Computertomographie
¹⁸F-FDG	[¹⁸ F]Fluordesoxyglukose
¹⁸F-DOPA	O-3-(2-[¹⁸ F]Fluoroethyl)-L-Dopamin
¹⁸F-FET	O-(2-[¹⁸ F]Fluoroethyl)-L-tyrosin
GBM	Glioblastoma multiforme
GTR	Gross Total Resection
EORTC	European Organasation for Research and Treatment Cancer
EBRT	External Beam Radiation Therapy
HGG	High Grade Gliom
IDH	Isocitratdehydrogenase
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Score
LAT	Large Aminoacid Transporter
LBR	Lesion-to-Brain Ratio
LGG	Low Grade Gliom
¹¹C-MET	Methyl-[¹¹ C]-Methionin
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OS	Overall Survival
PCS	post-Chemotherapy Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progression Free Survival
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emissionstomographie
PRS	Post-Recurrence Survival

QoL	Quality of Life
RANO	Response Assessment in Neuro-oncology
RD	Responsive Deasease
ROC	Receiver Operating Characteristic
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBT	Stereotaktische Brachytherapie
SD	Stable Deasease
SUV	Standardized Uptake Value
TAC	Time Activity Curve
TBR	Tumor-to-Brain Ratio
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Time-to-Peak
WHO	World Health Organization