

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Die molekulare Bildgebung primärer und sekundärer Hirntumoren  
mittels dynamischer O-(2-<sup>18</sup>F-Fluorethyl)-L-Tyrosin  
Positronenemissionstomographie (<sup>18</sup>F-FET PET)**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

im Fach Nuklearmedizin

vorgelegt von

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Marcus Unterrainer, M.Sc.

aus

Penzberg

2020

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung .....   | 1  |
| 2. Arbeiten zur PET Bildgebung bei primären und sekundären Hirntumoren.....   | 4  |
| 2.1 Klinischer Nutzen der seriellen $^{18}\text{F}$ -FET PET bei initial $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen ..... | 4  |
| 2.2 Klinische Relevanz photopener Defekte in der $^{18}\text{F}$ -FET PET .....                                       | 7  |
| 2.3 $^{18}\text{F}$ -FET PET bei unbehandelten zerebralen Metastasen.....   | 9  |
| 2.4 Nutzen der standardisierten Hintergrundbestimmung der $^{18}\text{F}$ -FET PET .....                              | 11 |
| 2.5 Tumervolumina in frühen und späten $^{18}\text{F}$ -FET PET Summationsbildern.....                                | 13 |
| 3. Verzeichnis der Originalarbeiten.....  | 15 |
| 4. Literatur .....  | 16 |
| 5. Danksagung .....   | 18 |

## 1. Einleitung

Gliome sind hirneigene Tumoren und stellen die zweithäufigsten primären Hirntumoren dar. In der Gruppe der Patienten mit einem Alter unter 35 Jahren sind Gliome die zweithäufigste, bei Patienten mit einem Alter unter 54 die vierthäufigste krebbedingte Todesursache (1) und verursachen, beispielsweise in den USA, fast 16.000 Todesopfer jährlich (2). In dieser Gruppe stellt das Glioblastom die Tumorentität mit dem schlechtesten Überleben dar; auch wenn eine maximale Resektion erreicht und anschließend eine Radiochemotherapie mit Temozolomid durchgeführt werden kann, besteht ein medianes Überleben von nur 16 Monaten im Studiensetting (3-5). Entsprechend der aktualisierten WHO Klassifikation erfolgt die Klassifizierung der Gliome zunehmend durch molekulargenetische Faktoren; so lassen sich Gliome anhand einer vorhandenen bzw. fehlenden IDH-Mutation stratifizieren. IDH-Wildtyp Gliome sind meist mit den histologischen Charakteristika eines Glioblastoms (WHO Grad IV) vergesellschaftet, wobei auch niedriggradigere Gliome (WHO Grade II/III) als IDH-Wildtyp eingestuft werden können und eine vergleichbare Prognose wie das histologisch gesicherte Glioblastom aufweisen. In dieser Gruppe erfolgt eine maximale Resektion (wenn möglich) gefolgt von einer Radio- und Chemotherapie mit Temozolomid (in Abhängigkeit der weiteren Molekulargenetik) (5). Die Gliome mit IDH-Mutation lassen sich weiter unterteilen in Gliome mit 1p/19q-Kodeletion (Oligodendrogliome) und ohne 1p/19q-Kodeletion (Astrozytome). Die Gruppe der IDH-mutierten Gliome zeigt eine deutlich bessere Prognose als IDH-Wildtyp Gliome, wobei jedoch auch in dieser Gruppe kein kurativer Ansatz verfolgt werden kann. Die Therapie der IDH-mutierten Gliome besteht aus einer individuellen Abfolge von ‚Watch-and-Wait‘, Resektion, Chemotherapie und Radio- in Abhängigkeit von weiteren molekulargenetischen Faktoren, der individuellen Tumorausdehnung und klinischer Faktoren (5, 6).

Hirnmetastasen, sekundäre Hirntumoren, treten vor allem bei weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf, wobei aber auch bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer onkologischen Grunderkrankung Hirnmetastasen auftreten können. Stratifiziert nach der zugrundeliegenden Tumorentität entfallen die häufigsten Hirnmetastasen auf Patienten mit Bronchialkarzinom (40-50%), Mammakarzinom (15-20%), malignem Melanom (5-20%), Nierenzellkarzinom (5-10%) und gastrointestinalen Tumoren (5%) (7). Im Regelfall zeigen Patienten mit Hirnmetastasen ein kurzes medianes Überleben

von nur wenigen Monaten entsprechend der onkologischen Behandlung, wobei spezielle Tumorentitäten bzw. molekulargenetisch definierte Gruppen, die einer zielgerichteten Therapie zugänglich sind, auch weit längere Überlebenszeiten aufweisen können (8). Bei Hirnmetastasen bestehen die Möglichkeiten der neurochirurgischen Resektion, der Bestrahlung (Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Bestrahlung, etc.) und die Kombination von beidem (9). Ebenso zeigen sich in der letzten Zeit deutliche Verbesserungen der zielgerichteten Therapien und immunmodulatorischen Therapien, die sich nicht nur positiv auf die zerebralen Tumormanifestationen auswirken, sondern auch die extrakranielle Tumormassendruck affizieren (8, 10). Aktuelle Daten sprechen auch für eine konsekutive postoperative stereotaktische Radiatio nach erfolgter Resektion von Hirnmetastasen (11, 12).

In der klinischen Routine stellt die MRT mit Kontrastmittelgabe den diagnostischen Goldstandard für die Bildgebung primärer und sekundärer Hirntumore dar, da diese Bildgebungsmodalität eine weite Verbreitung und Verfügbarkeit aufweist und vor allem eine für die zerebralen Strukturen wichtige gute Weiteildarstellung ermöglicht. Regelmäßig werden T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe sowie T2-gewichtete bzw. ‚fluid-attenuated inversion recovery‘ (FLAIR) Sequenzen für eine möglichst genaue morphologische Beurteilung der Hirntumore akquiriert. Im Falle der Gliome zeigen diese jedoch - insbesondere die niedrig-gradigen Gliome - häufig keine relevante Kontrastmittelaufnahme, sodass die Kontrastmittelaufnahme nicht allein für die Abgrenzung der Tumorausdehnung, vor allem bei Gliomen, herangezogen werden kann (13, 14). Um das Therapieansprechen möglichst standardisiert erfassen zu können, wurden die ‚Response Assessment and Neuro-Oncology‘ (RANO)-Kriterien sowohl für Gliome (14, 15) als auch für Hirnmetastasen (16) etabliert. Ebenso wurden Kriterien zur Erfassung des Therapieansprechens unter Immuntherapie verfasst (17). Trotz dieser Standardisierung bestehen weiterhin diagnostische Probleme, die nicht alleine durch die morphologische MRT-Bildgebung gelöst werden können (18, 19).

Die Positronenemissionstomographie (PET) nutzt diverse Tracer um biologische Prozesse von Hirntumoren, wie z. B. den Glukosemetabolismus oder die Aminosäureaufnahme, in vivo darzustellen und zu quantifizieren. Somit ist die PET in der Lage molekulare Informationen jenseits der morphologischen Bildgebung mittels MRT zu generieren, die für klinischen Anwendungen zur Bildgebung von primären und sekundären Hirntumoren genutzt werden können, wie z. B. dem nicht-invasivem

Grading oder etwa zur Bestrahlungsplanung (1, 20). Insbesondere in Europa stellt die O-(2-<sup>18</sup>F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (<sup>18</sup>F-FET) PET eine inzwischen weiter verbreitete ergänzende Untersuchungsmethodik zur Beurteilung zerebraler Tumoren dar, mit der der Aminosäurehaushalt dieser visualisiert und quantifiziert werden kann. Klinische Anwendung findet die <sup>18</sup>F-FET PET insbesondere zur Beurteilung unklarer zerebraler Raumforderungen, zur Bestrahlungsplanung, Resektionsplanung, aber auch zum Therapiemonitoring unter laufender Chemotherapie oder zur Differenzierung posttherapeutischer Veränderungen von vitalem Tumorgewebe (1). Für ebendiese Fragestellung, der Differenzierung posttherapeutischer Veränderungen von vitalem Tumorgewebe, weist die <sup>18</sup>F-FET PET ebenso bereits einen klinischen Stellenwert in der Bildgebung der sekundären Hirntumore auf (20).

Ziel der vorliegenden, kumulativen Habilitationsschrift ist es, die molekulare Bildgebung primärer und sekundärer Hirntumoren mittels dynamischer <sup>18</sup>F-FET PET bei Patienten mit Hirntumoren wissenschaftlich weiter zu definieren. Ein Schwerpunkt stellt hier die Rolle <sup>18</sup>F-FET-negativer bzw. photopener Gliome dar, da die Relevanz der klinischen Phänomene der <sup>18</sup>F-FET-Negativität bzw. Photopenie wissenschaftlich bisher einen ungeklärten Stellenwert aufweisen. Darüber hinaus werden die Charakteristika der <sup>18</sup>F-FET PET bei neu diagnostizierten und lokal noch nicht vorbehandelten Hirnmetastasen beschrieben. Im Anschluss folgen eine systemische Auswertung der Bestimmung der Hintergrundaktivität in der <sup>18</sup>F-FET PET sowie eine Bestimmung der Tumolvolumina in der dynamischen PET in Abhängigkeit von der individuellen molekulargenetischen und histologischen Beschaffenheit der Tumoren sowie des Zeitpunkts der PET-Akquisition.

In den folgenden Abschnitten werden die einschlägigen Originalarbeiten - als Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift - inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

## 2. Arbeiten zur PET Bildgebung bei primären und sekundären Hirntumoren

### 2.1 Klinischer Nutzen der seriellen $^{18}\text{F}$ -FET PET bei initial $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen

*Serial  $^{18}\text{F}$ -FET PET Imaging of Primarily  $^{18}\text{F}$ -FET-Negative Glioma: Does It Make Sense?*

**Unterrainer M.**, Schweisthal F., Suchorska B., Wenter V., Schmid-Tannwald C., Fendler W.P., Schüller U., Bartenstein P., Tonn J.C., Albert N.L.

J Nucl Med. 2016 Aug; 57(8):1177-82.

DOI: [10.2967/jnumed.115.171033](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171033)

Die PET-Bildgebung mittels O-(2- $^{18}\text{F}$ -Fluoroethyl)-L-tyrosin ( $^{18}\text{F}$ -FET) gewinnt zunehmend an klinischem Stellenwert, wobei jedoch auch (v. a. niedriggradige) Gliome auftreten können, die keine signifikante Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FET in der PET zeigen und somit als  $^{18}\text{F}$ -FET-negativ beschrieben werden. Vor dem Hintergrund des Auftretens  $^{18}\text{F}$ -FET-negativer Gliome wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit trotz initialer  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität ein serielles Monitoring mittels  $^{18}\text{F}$ -FET PET klinisch sinnvoll ist und, ob mittels serieller  $^{18}\text{F}$ -FET PET eine Progression bzw. die maligne Transformation eines initial  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Glioms detektiert werden kann.

31 Patienten mit  $^{18}\text{F}$ -FET-negativem Gliom bei Erstdiagnose und vorhandenen  $^{18}\text{F}$ -FET PET Folgeuntersuchungen wurden eingeschlossen (26 WHO Grad II, 5 WHO Grad III). In der quantitativen Auswertung der  $^{18}\text{F}$ -FET PET erfolgte eine Bestimmung der „maximal tumour-to-background ratio ( $\text{TBR}_{\text{max}}$ )“ sowie die Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FET über die Zeit mittels Analyse der Zeit-Aktivitäts-Kurven, die in ansteigende und abfallende Kurven eingeteilt wurden. Darüber hinaus wurde die „minimal time to peak ( $\text{TTP}_{\text{min}}$ )“ in der dynamischen Auswertung erfasst. Die (semi-quantitativen) Parameter der  $^{18}\text{F}$ -FET PET wurden im nächsten Schritt mit der jeweils entsprechenden MRT, den klinischen Anzeichen einer möglichen Tumorprogression gemäß der RANO-Kriterien sowie, insofern vorhanden, mit den histologischen Informationen aus stereotaktischen Biopsien bzw. Resektionen von rezidivierenden bzw. progredienten Gliomen im weiteren klinischen Verlauf korreliert.

Bei 23/31 (74%) Patienten trat im weiteren klinischen Verlauf eine klinische oder bildmorphologische Progression mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 41,7 Monaten auf. In der Gruppe der Patienten mit klinisch-bildmorphologischem Tumorprogress zeigten 14/23 (61%) zum Zeitpunkt der Progression auch eine erstmalige  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung, 4/23 (17%) Patienten zeigten eine  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung bereits vor dem klinisch-bildmorphologischem Tumorprogress, bei 2/23 (9%) der Patienten war keine  $^{18}\text{F}$ -FET PET zum Zeitpunkt der klinisch-bildmorphologischem Tumorprogression verfügbar. Trotz dieser gleichzeitigen bzw. teils auch vor der konventionell diagnostizierten Progression auftretenden  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung zeigte sich bei 3/23 Patienten (13%) keine  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung bzw. persistierende  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität trotz klinisch-bildmorphologischer Tumorprogression, wobei in der weiteren unmittelbaren klinischen Nachsorge mittels  $^{18}\text{F}$ -FET PET auch eine  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung mit zeitlicher Latenz zu beobachten war. Von den 31 eingeschlossenen Gliomen mit initialer  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität zeigten 20 im weiteren klinischen Verlauf das Auftreten einer  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung bzw.  $^{18}\text{F}$ -FET-Positivität. Zum Zeitpunkt der ersten  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung zeigte sich eine höhere Speicherintensität ( $\text{TBR}_{\text{max}}$ :  $3,2 \pm 0,9$  vs.  $1,9 \pm 0,5$ ;  $p=0,001$ ) bei Patienten mit gleichzeitiger maligner Transformation (11/20, 55%) verglichen mit Gliomen mit weiterhin unveränderten histologischen Eigenschaften (9/20, 45%). Hieraus konnte eine gute diagnostische Wertigkeit der  $^{18}\text{F}$ -FET PET für die Detektion einer malignen Transformation zum Zeitpunkt der ersten  $^{18}\text{F}$ -FET-Positivität gezeigt werden (diagnostische Wertigkeit für den Grenzwert  $\text{TBR}_{\text{max}} > 2,46$ : Sensitivität 82%; Spezifität 89%; negativ prädiktiver Wert 80%; positiv prädiktiver Wert 90%, Genauigkeit 85%). Hierbei zeigte sich jedoch eine geringere diagnostische Wertigkeit der dynamischen Parameter für die Detektion einer malignen Transformation (Grenzwert  $\text{TTP}_{\text{min}} \leq 17,5$  Minuten; Sensitivität 73%; Spezifität 67%; negativ prädiktiver Wert 67%; positiv prädiktiver Wert 73%, Genauigkeit 70%), wohingegen eine kurze  $\text{TTP}_{\text{min}}$  bei Patienten mit weiterhin unveränderter neuropathologischer Diagnose mit einer malignen Transformation im weiteren mittelfristigen Krankheitsverlauf assoziiert war. Insgesamt zeigten 18/31 (58%) Patienten eine maligne Transformation im weiteren Verlauf; 16 von 17 auswertbaren Patienten (94%) mit initial  $^{18}\text{F}$ -FET-negativem Gliom zeigten zum Zeitpunkt der malignen Transformation eine  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung. Die Verlaufskontrolle von initial  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen mittels  $^{18}\text{F}$ -FET PET ist trotz der initialen  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität eine klinisch wertvolle Untersuchungstechnik, da

eine hohe Detektionsrate einer Tumorprogression und einer malignen Transformation vorhanden ist; dies ist insbesondere teils vor klinisch-bildmorphologischen Zeichen der Tumorprogression der Fall. Folglich kann die serielle  $^{18}\text{F}$ -FET PET in der klinischen Routine auch bei initial  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen sinnvoll angewandt werden.

## 2.2 Klinische Relevanz photopener Defekte in der $^{18}\text{F}$ -FET PET

*Photopenic defects on O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl)-L-tyrosine PET - Clinical relevance in glioma patients.*

Galldiks N.\*, **Unterrainer M.\***, Judov N., Stoffels G., Rapp M., Lohmann P., Vettermann F., Dunkl V., Suchorska B., Tonn J.C., Kreth F.W., Fink G.R., Bartenstein P., Langen K.J., Albert N.L.

Neuro-Oncology, 21.10 (2019):1331-1338.

DOI: [10.1093/neuonc/noz083](https://doi.org/10.1093/neuonc/noz083)

\* **Geteilte Erstautorenschaft**

Wie beschrieben können sich v. a. niedriggradige Gliome auch  $^{18}\text{F}$ -FET-negativ darstellen. Interessanterweise können diese Tumore ohne erhöhte  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung weiter unterschieden werden, nämlich Tumore mit einer Anreicherung, die nicht vom umliegenden Gewebe unterschieden werden kann, und in Tumore mit einer  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung, die die Hintergrundaktivität noch weiter unterschreitet, sog. photopene Areale. Insgesamt ist die klinische Relevanz des Phänomens photopener Defektareale in der  $^{18}\text{F}$ -FET PET nicht bekannt und wurde deshalb in dieser Arbeit ausgewertet.

Patienten mit neu diagnostiziertem, neuropathologisch bestätigtem und  $^{18}\text{F}$ -FET-negativem Gliom wurden in zwei universitären Zentren (LMU München, Forschungszentrum Jülich) identifiziert. Diese wurden visuell auf das Vorliegen (a) einer indifferenten  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung oder (b) oder einer photopenen  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung analysiert. In diesen Fällen wurde in der T2- / FLAIR-Sequenz der MRT das Volumen der Hyperintensität ausgewertet und in diesem Volumen die  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung beurteilt und quantifiziert (standardized uptake value (SUV) &  $\text{TBR}_{\text{mean}}$ ). Im Anschluss wurde das individuelle progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten mit photopener  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung mit dem PFS der Patienten mit indifferenten  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung verglichen.

Insgesamt wurden aus zwei Zentren (LMU München, Forschungszentrum Jülich) 100 Fälle mit  $^{18}\text{F}$ -FET-negativem Gliom eingeschlossen; 40/100 (40%) der Fälle zeigten photopene Areale, 60/100 (60%) zeigten eine indifferente  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung. In der Gruppe der photopenen Gliome zeigten 15/40 (38%) der Patienten histologisch ein WHO Grad III oder Grad IV Gliom. In der quantitativen Auswertung der  $^{18}\text{F}$ -FET-

Anreicherung zeigte sich ein signifikant niedriger mittlerer SUV und  $TBR_{mean}$  in den photopenen Gliomen im Vergleich zu den visuell indifferenten Gliomen (SUV:  $0,89 \pm 0,26$  vs.  $1,08 \pm 0,23$ ;  $p < 0,001$ ;  $TBR_{mean}$ :  $0,82 \pm 0,09$  vs.  $0,96 \pm 0,13$ ;  $p < 0,001$ ). In der Subgruppe der Patienten mit alleiniger ‚Watch-and-wait-Strategy‘ nach Erstdiagnose wiesen Gliome mit indifferenter  $^{18}F$ -FET-Anreicherung im Vergleich zu Gliomen mit photopener  $^{18}F$ -FET-Anreicherung ein signifikant längeres PFS auf (40 vs. 21 Monate;  $p = 0,006$ ).

In der Gruppe der IDH-mutierten, diffusen Astrozytome (WHO Grad II) zeigte sich, dass unabhängig von der angewandten initialen Therapie Gliome mit indifferenter  $^{18}F$ -FET-Anreicherung im Vergleich zu photopener  $^{18}F$ -FET-Anreicherung ein signifikant längeres medianes PFS aufweisen (51 vs. 24 Monate;  $p = 0,027$ ). Diese Effekte konnten auch in den folgenden multivariaten Analysen bestätigt werden (Hazard ratio (HR), 3,19; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,14–8,93  $p = 0,027$  in der ‚Watch-and-wait-Strategy‘ Subgruppe; HR 3,70; 95% KI, 1,38–9,88  $p = 0,009$  in der Subgruppe der IDH-mutierten diffusen Astrozytome).

In der klinischen Routine sollten Patienten, die in der  $^{18}F$ -FET PET photopene Areale aufweisen, sehr engmaschig überwacht werden, da in diesen Fällen ein high-grade Gliom vorliegen könnte und photopene Tumoren mit einem kürzeren PFS im Vergleich zu indifferenten Tumoren einhergehen.

## 2.3 $^{18}\text{F}$ -FET PET bei unbehandelten zerebralen Metastasen

### *$^{18}\text{F}$ -FET PET Uptake Characteristics in Patients with Newly Diagnosed and Untreated Brain Metastasis.*

**Unterrainer M.**, Galldiks N., Suchorska B., Kowalew L.C., Wenter V., Schmid-Tannwald C., Niyazi M., Bartenstein P., Langen K.J., Albert N.L.

J Nucl Med. 2017 Apr; 58(4):584-589.

DOI: [10.2967/jnumed.116.180075](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180075)

Die PET mittels radioaktiv markierter Aminosäuren wie  $^{18}\text{F}$ -FET spielt bei Patienten mit Hirnmetastasen vor allem im fortgeschrittenen klinischen Verlauf eine weiter zunehmende Rolle: da eine Differenzierung von posttherapeutischen Veränderungen von einer tatsächlichen Tumorprogression nach erfolgter Radiatio oftmals anhand des routinemäßig durchgeführten MRT nur schwer möglich ist, wird die PET genau für diese klinische Frage zunehmend eingesetzt. Trotz der zunehmenden Anwendung für diese klinische Fragestellung besteht nur wenig Wissen über die Speicher-Charakteristika neu diagnostizierter, bisher noch nicht therapierter Hirnmetastasen in der  $^{18}\text{F}$ -FET PET. Ziel dieser Studie war es, ebendiese Speicher-Charakteristika in der  $^{18}\text{F}$ -FET PET bei Patienten mit bisher unbehandelter Hirnmetastase zu beschreiben.

Patienten mit vorbekannten, bisher lokal noch nicht therapierten Hirnmetastasen und vorhandener  $^{18}\text{F}$ -FET PET wurden in zwei Universitätskliniken identifiziert (LMU München, Forschungszentrum Jülich). In der PET wurden statische und dynamische PET Parameter ( $\text{TBR}_{\text{max}}$ , die mittlere TBR ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$ ), das biologische Tumolvolumen (BTV), Zeitaktivitätskurven,  $\text{TTP}_{\text{min}}$ ) mit Parametern der MRT (maximal Durchmesser, Volumen der Kontrastmittelaufnahme) sowie mit der Tumorentität des jeweiligen Primarius korreliert.

Insgesamt wurden 45 Metastasen bei 30 Patienten untersucht. 40/45 Metastasen (89%) hatten einen  $\text{TBR}_{\text{max}} \geq 1,6$  und wurden folglich als  $^{18}\text{F}$ -FET-positiv klassifiziert (medianer  $\text{TBR}_{\text{max}}$  2,53 (Spanne 1,64-9,47); medianer  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  1,86 (Spanne, 1,63-5,48), medianes BTV 3,59 ml (Spanne 0,04-23,98 ml)). Die  $^{18}\text{F}$ -FET-positiven Metastasen (40/45) konnten ebenso dynamisch ausgewertet werden; hier zeigte sich eine sehr breite Spanne der  $\text{TTP}_{\text{min}}$  mit einem medianen Wert von 22,5 Minuten (Spanne 4,5-47,5 Minuten). Die  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Metastasen (mit einem  $\text{TBR}_{\text{max}} <$

1,6) zeigten in der Kontrastmittel-gestützten MRT einen Durchmesser von  $\leq 1,0$  cm, wobei alle  $^{18}\text{F}$ -FET-positiven Metastasen in der Kontrastmittel-gestützten MRT einen Durchmesser  $> 1,0$  cm zeigten. Eine signifikante Korrelation zwischen der Läsionsgröße und Speicherintensität zeigte sich jedoch nicht (jeweils  $p > 0,05$ ). In den Untergruppen der verschiedenen Primärtumoren (malignes Melanom, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom) zeigte sich die größte Variabilität hinsichtlich der Speicherintensität in der Subgruppe der Metastasen des malignen Melanoms.

Bei Patienten mit neu diagnostizierter, lokal unbehandelter Hirnmetastase zeigten die Hirnmetastasen überwiegend eine deutliche  $^{18}\text{F}$ -FET-Anreicherung, wobei nur ein Drittel der Metastasen  $< 1,0$  cm einen  $\text{TBR}_{\text{max}} < 1,6$  zeigte und somit als  $^{18}\text{F}$ -FET-negativ klassifiziert werden musste. Die  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität bei diesen Metastasen ist mutmaßlich sehr stark durch die räumliche Auflösung der PET-Scanner und Partialvolumen-Effekte beeinflusst, da  $^{18}\text{F}$ -FET-negative Metastasen eine sehr kleine Läsionsgröße aufwiesen. Bei Metastasen mit einer Läsionsgröße  $> 1,0$  cm zeigte sich eine sehr variable Speicherintensität, die keine Korrelation mit der Läsionsgröße zeigte; selbst intraindividuell zeigte sich eine sehr hohe Variabilität. In Zusammenschau kann die  $^{18}\text{F}$ -FET PET zusätzliche Informationen bei Patienten mit unbehandelter Hirnmetastase jenseits der morphologischen Ausdehnung in der MRT erbringen, da in der PET insbesondere molekulare Stoffwechselprozesse visualisiert und quantifiziert werden können. Somit kann die  $^{18}\text{F}$ -FET PET möglicherweise für weitere klinische Anwendungen, wie etwa für das Monitoring spezifischer systemischer Therapien, herangezogen werden.

## 2.4 Nutzen der standardisierten Hintergrundbestimmung der $^{18}\text{F}$ -FET PET

*Towards standardization of  $^{18}\text{F}$ -FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment?*

**Unterrainer M.**, Vettermann F., Brendel M., Holzgreve A., Lifschitz M., Zähringer M., Suchorska B., Wenter V., Illigens B.M., Bartenstein P., Albert N.L.

EJNMMI Res. 2017 Dec;7(1):48.

DOI: [10.1186/s13550-017-0295-y](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0295-y)

Wie bereits beschrieben zeigt sich ein immer weiter steigender klinischer Bedarf hinsichtlich der  $^{18}\text{F}$ -FET PET zur erweiterten Bildgebung bei Patienten mit Hirntumoren. Im Rahmen der Quantifizierung der Informationen der PET werden Standardparameter wie die bereits beschriebenen Parameter  $\text{TBR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  oder BTV herangezogen, die jedoch die Mitbeurteilung einer Referenzregion in der gesunden, nicht affizierten Hemisphäre zur Bestimmung der Hintergrundaktivität benötigen, was meist mittels einer „region of interest (ROI)“ oder eines „volume of interest (VOI)“ erfolgt. Bezüglich dieser Referenzregion in gesundem Gewebe existiert in der Literatur kein standardisiertes, einheitliches Vorgehen, sodass in dieser Studie die Interrater- und Intrarater-Variabilität der in der aktuellen Literatur verwendeten Methoden zur Bestimmung der Hintergrundaktivität in der  $^{18}\text{F}$ -FET PET ausgewertet wurden.

Die Hintergrundaktivität von 20 klinischen  $^{18}\text{F}$ -FET PET Untersuchungen wurde unabhängig von 6 Readern unter Anwendung verschiedener Auswertungsmethoden evaluiert; die Reader nutzen zur Bestimmung der Hintergrundaktivität (a) eine 2D-ROI, (b) eine sphärische VOI mit einem Durchmesser von 3,0 cm und (c) eine VOI bestehend aus halbmondförmigen ROIs; diese Methoden wurden jeweils entsprechend der Richtlinien der europäischen (EANM) und deutschen (DGN) Gesellschaften für Nuklearmedizin durchgeführt. Zur Beurteilung der Intrarater-Variabilität wurde die Hintergrundaktivität bei jedem der 20 Scans 10-mal bei jeder Untersuchung unter Anwendung der verschiedenen Auswertungsmethoden (a-c) analysiert. Darüber hinaus wurde die Interreader-Variabilität zwischen den 6 Readern unter Anwendung der verschiedenen Auswertungsmethoden a-c analysiert. Zur Bestimmung der Variabilität wurde der Variationskoeffizient (VK) herangezogen. In einem weiteren Schritt wurde die Methoden mit dem niedrigsten VK erneut unter

standardisierter Anleitung zur Hintergrundaktivitätsbestimmung in weiteren 10  $^{18}\text{F}$ -FET PET Untersuchungen durch die 6 Reader angewandt.

Die Auswertungsmethode der halbmondförmigen ROIs (c) zeigte den niedrigste Intrareader-Variabilität verglichen mit der (a) 2D-ROI und der (c) sphärischen ROI (median VK 1,52%, sphärische VOI 4,20%, 2D-ROI 3,69%;  $p < 0,001$ ), aber auch die niedrigste Intrareader-Variabilität (medianer VK 2,14%, sphärische VOI 4,02%, 2D-ROI 3,83%;  $p = 0,001$ ). Unter Anwendung einer standardisierten, angeleiteten Methode zur Bestimmung der Hintergrundaktivität konnte unter den 6 Readern sowohl die Intrareader-Variabilität (medianer VK 1,10%) als auch die Interreader-Variabilität (medianer VK 1,19%) noch weiter reduziert werden.

Unter den in der aktuellen Literatur verwendeten Methoden zur Bestimmung der Hintergrundaktivität für die Quantifizierung der Speicherintensität und Tumorausdehnung in der  $^{18}\text{F}$ -FET PET zeigt sich eine hohe Variabilität. Diese Variabilität kann die Quantifizierung und somit v.a. die Vergleichbarkeit der  $^{18}\text{F}$ -FET PET Untersuchungen deutlich negativ beeinflussen, insbesondere im Falle von Multicenterstudien. Der in dieser Arbeit vorgeschlagene Ansatz der angeleiteten, halbmondförmigen VOI ermöglicht hingegen eine Minimierung sowohl der Intrareader- als auch Interreader-Variabilität und könnte somit zu einer weiteren Standardisierung der Quantifizierung der  $^{18}\text{F}$ -FET PET für die Quantifizierung in der klinischen Routine führen.

## 2.5 Tumorvolumina in frühen und späten <sup>18</sup>F-FET PET Summationsbildern

*Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 min <sup>18</sup>F-FET PET images differ according to IDH mutation status.*

**Unterrainer M.\***, Winkelmann I.\*, Suchorska B., Giese A., Wenter V., Kreth F.W., Herms J., Bartenstein P., Tonn J.C., Albert N.L.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jul; 45(7):1242-1249.

DOI: [10.1007/s00259-018-3969-4](https://doi.org/10.1007/s00259-018-3969-4)

\* **geteilte Erstautorenschaft**

In den aktuellen Richtlinien wird für Quantifizierung der statischen Parameter der <sup>18</sup>F-FET PET eine Auswertung in Summationsbildern 20-40 Minuten post injectionem (p.i.) empfohlen. Vorherige Studien haben jedoch aufgezeigt, dass die Verwendung früher Summationsbilder der Minuten 5-15 p.i. im Rahmen der 40-minütigen dynamischen Untersuchung eine höhere diagnostische Wertigkeit hinsichtlich des Gradings im Sinne der Unterscheidung von low- und high-grade Gliomen aufweist. Dies ist der Fall, da aggressive high-grade Tumore insbesondere einen frühen Peak in der dynamischen Zeit-Aktivitäts-Kurve aufweisen, der durch die Summation ebendieser früheren Zeitpunkte von 5-15 Minuten miterfasst wird. Inwieweit es Unterschiede hinsichtlich des BTV in frühen und regulär späten Summationsbildern gibt, war bisher in der verfügbaren Literatur unklar, sodass in dieser Studie ausgewertet wurde, inwiefern ein Unterschied des BTV zwischen frühen und späten Summationsbildern besteht und inwieweit eine Verbindung der möglicherweise divergierenden Tumorvolumina zum molekulargenetischen Profil im Rahmen der aktuellen 2016 WHO Klassifikation der Hirntumore besteht.

In dieser Studie wurden 245 Patienten mit neu diagnostiziertem Gliom und vorhandener positiver <sup>18</sup>F-FET PET Untersuchung untersucht. Die BTV wurde sowohl in den frühen Summationsbildern (5-15 Minuten) und in den späten Summationsbildern (20-40 Minuten) standardisiert ausgewertet (BTV = 1,6 x Hintergrundaktivität) und intra-individuell verglichen. Eine volumetrische Differenz zwischen frühem und spätem BTV von >20% wurde als relevant klassifiziert. Die Volumina und deren Differenzen wurden mit den entsprechenden WHO Graden und dem molekulargenetischen Profil (IDH-Mutationsstatus und 1p/19q-Kodeletion) korreliert.

Relevante volumetrische Unterschiede >20% zwischen frühen und späten Summationsbildern waren bei 129/245 Patienten (52%) vorhanden. 31/70 WHO Grad II Gliome (44%) zeigten ein relevant kleineres Volumen in frühen Summationsbildern, wobei 28/80 (35%) der WHO Grad III und 36/95 (38%) der WHO Grad IV Gliome ein relevant größeres Volumen in den frühen Summationsbildern verglichen zu den späten Summationsbildern zeigten. In der Subgruppe der IDH-Wildtyp Gliome zeigten 67/151 (44%) der Patienten ein relevant größeres BTV in frühen Summationsbildern, was nur bei 5/94 (5%) der Patienten mit IDH-mutiertem Gliom gezeigt werden konnte. In der Gruppe der IDH-mutierten Gliome zeigten 21/41 (51%) der Patienten ohne 1p/19q-Kodeletion und 21/53 (40%) der Patienten mit 1p/19q-Kodeletion ein relevant kleineres BTV in den frühen Summationsbildern.

In etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten zeigten sich relevante volumetrische Unterschiede des BTV zwischen frühen und späten Summationsbildern. Während die späten Summationsbilder vor allem für die Bestimmung des Tumolvolumens der low-grade bzw. IDH-mutierten Gliome angemessen erscheinen, zeigt sich in der Gruppe der high-grade bzw. IDH-Wildtyp Gliome ein erstaunlich hoher Anteil an Patienten mit relevant größerem BTV in den frühen Summationsbildern. Diese Ergebnisse sind insbesondere vor dem Hintergrund der PET-basierten Resektion und Bestrahlung von großem Interesse, da diese mithilfe der teils divergierenden Tumolvolumina möglicherweise genauer dargestellt werden könnten, um so eine optimale Abgrenzung und Therapie dieser Patienten zu ermöglichen.

### 3. Verzeichnis der Originalarbeiten

1. **Unterrainer M**, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, Schüller U, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. Serial  $^{18}\text{F}$ -FET PET Imaging of Primarily  $^{18}\text{F}$ -FET-Negative Glioma: Does It Make Sense? J Nucl Med. 2016 Aug; 57(8):1177-82. DOI: 10.2967/jnumed.115.171033  
DOI: [10.2967/jnumed.115.171033](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171033)
2. Galldiks N\*, **Unterrainer M\***, Judov N, Stoffels G, Rapp M, Lohmann P, Vettermann F, Dunkl V, Suchorska B, Tonn JC, Kreth FW, Fink GR, Bartenstein P, Langen KJ, Albert NL. Photopenic defects on O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl)-L-tyrosine PET - Clinical relevance in glioma patients. Neuro-Oncology, Neuro-Oncology, 2019 Oct 9;21(10):1331-1338.  
DOI: [10.1093/neuonc/noz083](https://doi.org/10.1093/neuonc/noz083)  
\* **Geteilte Erstautorenschaft**
3. **Unterrainer M**, Galldiks N, Suchorska B, Kowalew LC, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Niyazi M, Bartenstein P, Langen KJ, Albert NL.  $^{18}\text{F}$ -FET PET Uptake Characteristics in Patients with Newly Diagnosed and Untreated Brain Metastasis. J Nucl Med. 2017 Apr; 58(4):584-589.  
DOI: [10.2967/jnumed.116.180075](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180075)
4. **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  $^{18}\text{F}$ -FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment? EJNMMI Res. 2017 Dec;7(1):48.  
DOI: [10.1186/s13550-017-0295-y](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0295-y)
5. **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  $^{18}\text{F}$ -FET PET images differ according to IDH mutation status. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jul; 45(7):1242-1249.  
DOI: [10.1007/s00259-018-3969-4](https://doi.org/10.1007/s00259-018-3969-4)  
\* **Geteilte Erstautorenschaft**

## 4. Literatur

1. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016;18(9):1199-208.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Supplement\_5):v1-v100.
3. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709-22.
4. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-96.
5. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The lancet oncology*. 2014;15(9):e395-e403.
6. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The lancet oncology*. 2017;18(6):e315-e29.
7. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handbook of clinical neurology*. 149: Elsevier; 2018. p. 27-42.
8. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(8):722-30.
9. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-74.
10. Venur VA, Karivedu V, Ahluwalia MS. Systemic therapy for brain metastases. *Handbook of clinical neurology*. 149: Elsevier; 2018. p. 137-53.

11. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC- 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):1049-60.
12. Thon N, Kreth F-W, Tonn J-C. The role of surgery for brain metastases from solid tumors. *Handbook of clinical neurology*. 149: Elsevier; 2018. p. 113-21.
13. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handbook of clinical neurology*. 149: Elsevier; 2018. p. 89-112.
14. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(11):1963-72.
15. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The lancet oncology*. 2011;12(6):583-93.
16. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *The lancet oncology*. 2015;16(6):e270-e8.
17. Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *The Lancet Oncology*. 2015;16(15):e534-e42.
18. Langen K-J, Galldiks N. Update on amino acid PET of brain tumours. *Current opinion in neurology*. 2018;31(4):354-61.
19. Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(5):279.
20. Galldiks N, Langen K-J, Albert NL, Chamberlain M, Soffietti R, Kim MM, et al. PET imaging in patients with brain metastasis—report of the RANO/PET group. *Neuro-Oncology*. 2019;21(5):585-95.

## 5. Danksagung

Mein größter Dank gebührt meinem Fachmentorat bestehend aus Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Frau Prof. Dr. Nathalie Albert sowie Herrn Prof. Dr. Dipl.-Phys. Maximilian Niyazi: vielen herzlichen Dank für die hervorragende Betreuung im Rahmen dieser Habilitation.

Mein besonderer Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen der Neurochirurgie, Strahlentherapie sowie der Neuropathologie an der LMU München, deren wissenschaftlicher und klinischer Input maßgeblich zu den hier gelisteten Forschungsarbeiten beigetragen hat. Stellvertretend sind insbesondere Herr Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn, Frau PD Dr. Bogdana Suchorska, Herr Prof. Dr. Maximilian Niyazi, Herr Prof. Dr. C. Belka, Herr Dr. Daniel Fleischmann, Herr Prof. Dr. Jochen Herms sowie Frau Dr. Viktoria Ruf zu nennen.

Meinen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin möchte ich für die hervorragende wissenschaftliche und auch klinische Zusammenarbeit bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein möchte ich mich für die stete wissenschaftliche und persönliche Förderung bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gebührt Frau Prof. Dr. Nathalie Albert für die hervorragende Förderung im Rahmen dieser Habilitation und weit darüber hinaus.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt meiner Familie, die mir die Möglichkeit und Freiheit gegeben hat, mein Studium zu absolvieren und ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Freundin Lena, die mir immer mit Geduld und Rat zur Seite stand, für ihre vielfältige Unterstützung bedanken