

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

**Prediction of response to lomustine-based
chemotherapy in glioma patients at recurrence
using MRI and FET PET**

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

vorgelegt von Michael Matthias Wollring aus Münster

promoviert am 01. August 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. N. Galldiks
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Hampl
3. Gutachterin: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. G. Tabatabai

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht ¹.

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

Herr Universitätsprofessor Dr. med. Norbert Galldiks

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir aus den Behandlungsdaten der neuroonkologischen Spezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie erhoben. Die Daten wurden von Universitätsprofessor Dr. med. Norbert Galldiks zur Verfügung gestellt.

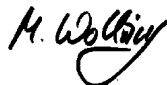
Die Auswahl, Strukturierung und Auswertung der Daten, einschließlich der statistischen Analyse mit den Programmen *Microsoft Excel*, *SPSS Statistics*, *PMOD* und *Vinci* sowie die Erstellung der Publikationsschrift (Wollring et al. 2022, *Neuro Oncol*) und die Korrektur und Publikation wurden von mir mit Unterstützung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Norbert Galldiks, Herrn Dr. med. Jan-Michael Werner und den in der Publikation aufgeführten Ko-Autor:innen durchgeführt.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines/r Promotionsberater:in in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen. Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 05.12.2022:



Danksagung

Besonderer Dank für die Unterstützung im Rahmen meiner Promotion und dem Zugang zur Wissenschaft gilt Norbert Galldiks sowie den Mitgliedern der AG *Neuroonkologie* an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln, insbesondere Jan-Michael Werner.

Dank für immerwährende Unterstützung und Liebe gilt meiner Familie.

Meike, Danke für alles.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	9
2 Einleitung	11
2.1 Tumoren des zentralen Nervensystems - Gliome	11
2.1.1 Epidemiologie	11
2.1.2 Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems	11
2.1.3 IDH-Mutationen	12
2.1.4 Oligodendrogliome - IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion	12
2.1.5 Graduierung von IDH-mutierten Gliomen	13
2.1.6 Diffuse Mittelliniengliome - H3 K27M	13
2.1.7 Methylierung des MGMT-Promotors	14
2.2 Therapieprinzipien bei Gliomen	16
2.2.1 Resektion	16
2.2.2 Radiotherapie	16
2.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	17
2.3 Prognose und Rezidiv	18
2.3.1 Therapieoptionen im Rezidiv	18
2.3.2 Erneute Resektion, erneute Radiotherapie	18
2.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie im Rezidiv	19
2.4 Wirkmechanismus von Lomustin (CCNU)	19
2.5 Evaluation des Therapieansprechens - Therapiemonitoring	20
2.5.1 Stärken und Herausforderungen der MRT-Bildgebung bei Gliomen	20
2.5.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Aminosäure-Tracern	22
2.5.3 Beurteilung des Therapieansprechens mittels Aminosäure-PET	23
2.6 Fragestellung und Hypothese	24
3 Publikation - Material, Methoden und Ergebnisse	26
3.1 Originalartikel "Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET"	26
3.2 Supplemental data (Teil der Publikation in Neuro-Oncology)	37
4 Diskussion	51
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4.1.1 Patientenauswahl und -charakteristika	51
4.1.2 Voraussage des Therapieansprechens mittels statischer und dynamischer FET PET-Parameter	52

4.1.3	Uni- und multivariate Überlebensanalysen	52
4.1.4	FET PET - Hotspotanalyse	53
4.1.5	MRT-Veränderungen nach RANO-Kriterien	54
4.2	Einordnung in den Forschungskontext und klinische Relevanz	54
4.2.1	Statische FET PET Parameter und metabolisches Ansprechen	54
4.2.2	Vergleich zu anderen FET PET-Studien zum Therapiemonitoring	54
4.2.3	Neue distante Hotspots in der FET PET als stärkster Prädiktor für Nicht-Ansprechen	55
4.3	Zusammenfassung - der komplementäre Wert der FET PET	56
4.4	Limitationen	56
4.5	Ausblick	57
5	Literaturverzeichnis	59
6	Anhang	71
6.1	Abbildungsverzeichnis	71
6.2	Tabellenverzeichnis	72
6.3	Liste publizierter Ergebnisse der Promotion	74
6.4	Publikationsverzeichnis (Stand 11/22)	75
6.4.1	Originalarbeiten und Review-Artikel	75
6.4.2	Case Reports	76
6.4.3	Vorträge / Posterpräsentationen	76

Abkürzungsverzeichnis

¹¹ C	Kohlenstoff-11
¹⁸ F	Fluor-18
2-HG	2-Hydroxyglutarat
A	Astrocytoma
AUC	Area under the Curve
B	Biopsy
CCNU	Lomustin, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitrosourea
CR	Complete Resection, Komplettresektion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOR	Extent of Resection
FDG	[¹⁸ F]-2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose
FDOPA	3,4-dihydroxy-6-[¹⁸ F]-Fluoro-L-Phenylalanin
FET	O-(2-[¹⁸ F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	Glioblastoma
H3K27M	Diffuses Mittelliniengliom mit H3 K27-Alteration
IDH	Isozitatdehydrogenase
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status

LAT	Large Neutral Amino Acid Transporter
MET	[¹¹ C]-Methyl-L-Methionin
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolisches Tumervolumen
ODG	Oligodendroglioma
OS	Gesamtüberleben
PC	Chemotherapie mit Procarbazin und Lomustin
PCV	Chemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partial Resection, Teilresektion
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region-of-Interest
SD	Stable Disease
SUV	Standardized Uptake Value
TAC	Time Activity Curve
TBR	Tumor/Hirn-Quotient

TBR _{max}	Maximaler Tumor/Hirn-Quotient
TBR _{mean}	Mittlerer Tumor/Hirn-Quotient
TTF	Tumortheraiefelder
TTP	Time-to-Peak
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Arbeit wurden bei Patient:innen mit rezidivierten Gliomen die bildgebenden Verfahren Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der radioaktiven Aminosäure O-(2-[¹⁸F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Beurteilung des Ansprechens auf eine lomustinbasierte Chemotherapie untersucht.

Methoden: Retrospektiv wurden 36 Patient:innen mit rezidivierten Gliomen des WHO ZNS Grades 3 oder 4 unter lomustinbasierte Chemotherapie identifiziert und ausgewertet. Vor und früh nach Beginn der Chemotherapie (spätestens nach zwei Zyklen) wurden FET PET- und kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen durchgeführt. Die Größenveränderungen der Kontrastmittelaufnahme während der Therapie wurden nach den standardisierten Kriterien (RANO-Kriterien), die häufig für die Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden, evaluiert. Aus den FET PET-Untersuchungen wurden verschiedene Parameter der Tracer-Anreicherung, wie Tumor-Hirn-Quotienten (TBR) und das metabolische Tumervolumen (MTV) errechnet. Darüber hinaus wurde in der FET PET im Verlauf das Neuaufreten distanter metabolisch aktiver Herde (FET PET-Hotspots), die nicht in räumlicher Korrespondenz zum initialen Tumor in der FET PET standen, ausgewertet. Mithilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen wurden Schwellenwerte für die PET-Parameter definiert, um ein progressionsfreies Überleben (PFS) von ≥ 6 Monaten und ein Gesamtüberleben (OS) von ≥ 12 Monaten vorherzusagen. Der prädiktive Wert der FET PET-Parameter und der MRT-Veränderungen wurde anschließend anhand univariater und multivariater Überlebensanalysen bestimmt.

Ergebnisse: Die Patient:innen wurden nach Behandlungsbeginn über einen medianen Zeitraum von 11 Monaten (Spanne, 3-71 Monate) nachbeobachtet. In dieser Zeit war bei 32 Patient:innen eine Progression eingetreten, 31 Patient:innen waren verstorben. Vor allem eine Reduktion FET PET-Parameter MTV und TBR oder ein Ansprechen in der MRT unter lomustinbasierter Chemotherapie sagte ein signifikant längeres PFS und OS voraus. Das Neuaufreten distanter Hotspots in der Verlaufs-FET PET war sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse der stärkste Prädiktor für ein Nicht-Ansprechen bzw. ein signifikant kürzeres PFS und OS.

Fazit: Aminosäure-PET mit FET und MRT bieten komplementäre Informationen für die Beurteilung des Ansprechens auf eine Iomustinbasierte Chemotherapie bereits früh nach Beginn der Behandlung. Diese Erkenntnis kann dazu beitragen, die Beurteilung des Ansprechens auf eine Iomustinbasierte Chemotherapie zu verbessern und die klinische Entscheidungsfindung zur Fortsetzung oder zum Wechsel der Therapie erleichtern.

2 Einleitung

2.1 Tumoren des zentralen Nervensystems - Gliome

2.1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 7000 Menschen an einem hirneigenen, primären Tumor des zentralen Nervensystems. Dies entspricht einer Inzidenz von 7-9 Betroffenen / 100.000 Einwohner. Zirka 45% der Erkrankungen betreffen Frauen. Rund 95% der hirneigenen Tumore sind Neoplasien, die von den Gliazellen des zentralen Nervensystems ausgehen, sogenannte Gliome. Gliome sind eine Erkrankung des mittleren Lebensalters mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren bei Männern und 66 Jahren bei Frauen, wobei zirka 15% der Neuerkrankungen vor dem 45. Lebensjahr auftreten ¹.

2.1.2 Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems

Im Jahr 2021 wurde die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit gültige 5. Fassung der Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) publiziert ². Auch die Gliome fallen hierunter; sie werden in vier WHO ZNS Grade eingeteilt, die mit den arabischen Ziffern 1-4 bezeichnet werden. Bei älteren Klassifikationen ^{3,4} wurden die römischen Ziffern I-IV benutzt. Die mit Abstand häufigsten Gliome sind Glioblastome des WHO ZNS Grad 4 (50-60%), gefolgt von Astrozytomen mit den WHO ZNS Graden 2, 3 oder 4 (zirka 20%), Ependymomen (zirka 7%) und Oligodendrogliomen der WHO ZNS Grade 2 oder 3 (zirka 5%) ^{1,5}. Die WHO-Klassifikation charakterisiert die Tumoren des zentralen Nervensystems einerseits nach histologischen Merkmalen des Gewebes und der Zellanaplasie wie Teilungsrates, Dichte und Polymorphie der Zellen, sowie Nekrosen und pathologischen Zellproliferaten. Auf der anderen Seite sind seit der 4. Edition der WHO-Klassifikation von 2016 und insbesondere in der 5. Edition von 2021 molekularbiologische, genetische und epigenetische Merkmale der Tumoren von entscheidender Bedeutung für die Charakterisierung ^{2,4}. Dazu zählen unter anderem der Verlust von Chromosomenanteilen oder Mutationen in bestimmten Genen oder deren Promotorbereich. Darüber hinaus fließen auch epigenetische Merkmale wie der Grad der Methylierung bestimmter Abschnitte des Genoms in die Klassifikation ein. Diese sogenannte Methylomanalyse findet zunehmend Anwendung und ist bei einzelnen Tumortypen wie dem

diffusen hochgradigen Gliom vom pädiatrischen Typ oder dem hochgradigen Astrozytom mit piloiden Merkmalen sogar entscheidend für die Diagnosestellung.

2.1.3 IDH-Mutationen

Eine zentrale Rolle bei der Klassifikation kommt dem Nachweis von Mutationen in den Isozitatdehydrogenase (IDH)-Genen 1 und 2 zu ⁶. Mit der 5. Edition der WHO-Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems führt der Nachweis einer IDH-Mutation bei einem diffus wachsenden Gliom nun obligat zur Diagnose eines Astrozytoms des Grads 2, 3 oder 4 oder eines Oligodendroglioms des Grads 2 oder 3. Im Gegensatz dazu führt der Nachweis eines IDH-Wildtyps bei diffus wachsenden Gliomen nun meist zur Diagnose eines Glioblastoms mit dem WHO ZNS Grad 4, insbesondere dann, wenn keine Histon-Mutation vorliegt (z.B. H3 K27-Mutation). Unter die IDH-Wildtyp Gliome fallen jedoch auch die eher seltenen diffusen niedrig- oder hochgradigen Gliome vom pädiatrischen Typ, wie die diffusen Mittelliniengliome oder die zirkumskripten astrozytären Gliome.

Onkogene Mutationen der IDH-Gene, die am häufigsten als Punktmutationen im Codon 132 des IDH1-Gens oder im Codon 172 des IDH2-Gens nachzuweisen sind ^{7,8}, führen zu einer Unterproduktion von α -Ketoglutarat und einer zytoplasmatischen Akkumulation von 2-Hydroxyglutarat (2-HG) ⁹. Dies beeinträchtigt die Funktion mehrerer Histon- und DNA-Demethylasen. Man geht davon aus, dass dieser Mechanismus eine durchgreifende Änderung des Methyloms, also des Methylierungsprofils der DNA, nach sich zieht und so an der Onkogenese beteiligt ist ¹⁰. IDH-Mutationen finden früh in der Entwicklung von Astrozytomen oder Oligodendrogliomen statt und werden deshalb als entscheidende onkogenetische Faktoren angesehen ¹¹. Bei Glioblastomen, die einen IDH-Wildtyp aufweisen, ist dieser Mechanismus nicht nachzuweisen. Daher ist bei diesen Tumoren von anderen onkogenetischen Mechanismen auszugehen.

2.1.4 Oligodendrogliome - IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion

Ein weiteres genetisches Merkmal mit zentraler Bedeutung für die Klassifikation von Gliomen ist der Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion, bei der es zu einem kombinierten Allelverlust sowohl am kurzen Arm von Chromosom 1 als auch am langen Arm von Chromosom 19 kommt. Eine 1p/19q-Kodeletion ist bei Gliomen, die gleichzeitig eine IDH-Mutation aufweisen, ein Merkmal einer oligodendroglialen Differenzierung ^{12,13}, ist seit der Klassifikation von 2016

obligat für die Diagnose eines Oligodendroglioms, und geht mit einer besseren Prognose einher als bei Gliomen mit astrozytärer Differenzierung ¹⁴.

2.1.5 Graduierung von IDH-mutierten Gliomen

Maligne Gliome, bei denen eine IDH-Mutation, aber keine 1p/19q-Kodeletion vorliegt, werden als Astrozytome bezeichnet. Astrozytome werden seit der Klassifikation von 2021 nach prognostisch relevanten histologischen oder molekularen Veränderungen in die Grade 1-4 eingeteilt. Sowohl bei Astrozytomen als auch bei Oligodendrogliomen wird mit Hilfe von Merkmalen der Anaplasie wie Mitoserate, Dichte und Polymorphie der Zellen zwischen Grad 2 und 3 unterschieden. Die zuvor als „IDH-mutierte Glioblastome WHO Grad IV“ bezeichneten Gliome, bei denen zusätzlich zur IDH-Mutation Nekrosen und pathologische Zellproliferate nachgewiesen werden, werden nun als Astrozytom WHO ZNS Grad 4 bezeichnet. Der Nachweis einer homozygoten Deletion der Gene CDKN2A oder -B bei Astrozytomen ist mit einer vergleichbaren Prognose wie der Nachweis von Nekrosen und pathologischen Zellproliferaten assoziiert und führt ebenso zu der Bezeichnung Astrozytom WHO ZNS Grad 4 ⁶. Astrozytome WHO ZNS Grad 4 zeigen ein deutlich aggressiveres Verhalten als Astrozytome vom Grad 2 oder 3, erreichen allerdings nicht die Aggressivität von IDH-Wildtyp-Glioblastomen ¹⁵.

2.1.6 Diffuse Mittelliniengliome - H3 K27M

Unter die diffus wachsenden IDH-Wildtyp Gliome, die nicht als Glioblastom klassifiziert werden, fallen auch die diffusen Mittelliniengliome. Mit der WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren von 2016 wurden die „Diffuse Mittelliniengliome H3 K27-mutiert“ als eigenständiger Tumortyp eingeführt ⁴. Diese Gliome zeichnen sich durch eine mittelliniennahe Lokalisation (z.B. spinal, Hirnstamm, Thalamus oder Corpus callosum) und eine Mutation im Codon 27 des Histon H3-Gens H3F3A oder der verwandten Gene HIST1H3B und HIST1H3C aus. Mit der Klassifikation von 2021 wurde dieser Tumortyp in H3 K27-alteriert umbenannt und umfasst nun auch Tumore mit anderen Mechanismen der H3 K27-Inaktivierung ^{16,17}. Diffuse Mittelliniengliome (im weiteren H3 K27M genannt), werden als WHO ZNS Grad 4 graduiert und treten am häufigsten bei Kindern und jungen Erwachsenen auf ¹⁸. Das mediane Gesamtüberleben von erwachsenen Patient:innen mit H3 K27M-Gliomen liegt zwischen 9-19 Monaten ab dem Zeitpunkt der Diagnose ¹⁹ und ist bei gleicher Tumorlokalisierung vergleichbar mit dem von Glioblastompatient:innen ²⁰.

2.1.7 Methylierung des MGMT-Promotors

Ein bedeutsamer prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie wie mit Temozolomid oder Lomustin (im deutschsprachigen Raum wird Lomustin häufig als CCNU bezeichnet) bei diffus wachsenden IDH-Wildtyp Gliomen, meist Glioblastomen, ist die inaktivierende Methylierung der Promotorregion des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens. Eine durch die inaktivierende Methylierung bedingte geringere Expression dieses DNA-Reparaturgens führt zu einem länger anhaltenden und damit stärkeren Effekt der Chemotherapie ²¹. Hegi et al. beobachteten dadurch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2005 ²¹. Eine große retrospektive Überlebensanalyse von 4864 Patient:innen mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen aus dem Jahr 2022 bestätigte diesen Effekt ²². Bei Patient:innen, die nicht mit einer alkylierenden Chemotherapie behandelt wurden, zeigte sich hier kein Überlebensunterschied zwischen den Gruppen mit methyliertem und mit unmethyliertem MGMT-Promotor.

Die Einteilung nach der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems von 2021 ist in Abbildung 1 als Organigramm dargestellt. Wenn nicht anders bezeichnet beziehen sich alle Graduierungen in dieser Arbeit auf die 5. Edition der WHO-Klassifikation von 2021.

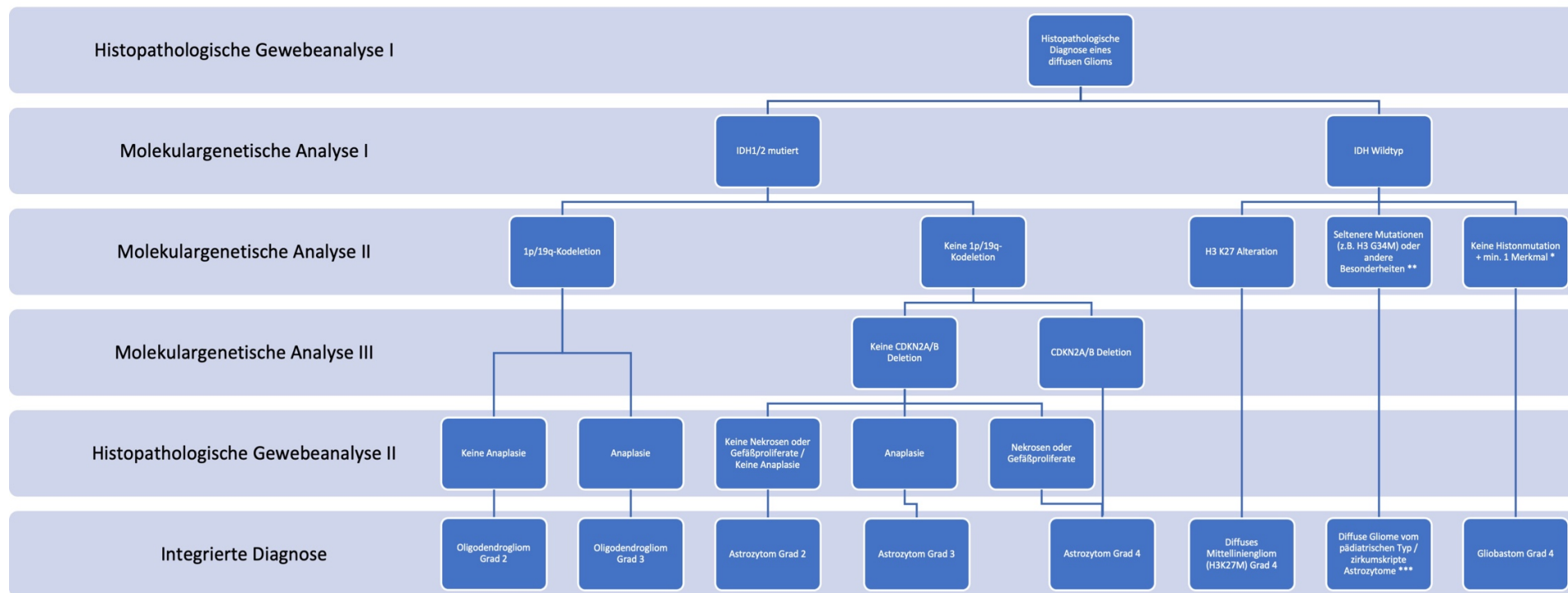


Abbildung 1: Organigramm zur Einteilung maligner Gliome nach der 5. Edition der WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralen Nervensystems von 2021.

* Chromosom +7/-10 Gewinn/Verlust, EGFR-Amplifikation, TERT-Promoter-Mutation, Nekrosen oder Gefäßproliferate

** Bestimmte Lokalisationen / genetische Erkrankungen können mit onkogenetischen Mutationen, Fusionen, Deletionen oder Amplifikationen / veränderten Methylierungsprofilen / Signalwegalterationen zusammenhängen und ziehen detaillierte molekulargenetische Untersuchungen nach sich

*** Unter diese Kategorie fallen Gliome unterschiedlicher Aggressivität und Prognose

2.2 Therapieprinzipien bei Gliomen

Die Therapie von Patient:innen mit Gliomen besteht im Wesentlichen aus drei Modalitäten, die sich auch in den Richtlinien der European Association of Neuro-Oncology (EANO) wiederfinden: Resektion, Radiotherapie und medikamentöse Tumorthherapie²³.

2.2.1 Resektion

Der im zeitlichen Verlauf der Behandlung erste Therapieansatz bei Gliomen aller Grade ist die Resektion des Tumors. Die maximal mögliche, sichere Resektion des Tumorgewebes ist mit einem besseren Überleben assoziiert²⁴⁻²⁶. Der Begriff Kompletresektion (Complete Resection, CR) wird üblicherweise verwendet, wenn in der frühpostoperativen MRT (24-72 Stunden nach Operation) keine Kontrastmittelaufnahme mehr nachzuweisen ist²⁷.

Hierbei spielt die Differenzierung von gesundem Hirngewebe und Tumorgewebe eine entscheidende Rolle. Die Schonung sogenannter eloquenter, also funktionsrelevanter Hirnbereiche führt daher in einem Teil der Fälle zu primärer Inoperabilität oder zu einer Teilresektion (Partial Resection, PR), bei der bewusst kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile zu Gunsten des Erhalts der Funktion belassen werden^{24,28}. Gliome der Grade 2 bis 4 gelten als nicht kurativ operabel. Trotz maximaler, sicherer Resektion treten regelhaft Rezidive auf²⁹.

2.2.2 Radiotherapie

Aus diesem Grund wird in der Primärtherapie bei Gliomen der Grade 3 und 4 (in Abhängigkeit vom klinischen Zustand) eine Radiotherapie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Standard der Radiotherapie ist eine perkutan fraktionierte Bestrahlung des Tumors oder der Resektionshöhle unter Einschluss eines umgebenden Sicherheitssaums^{30,31}. Ein alternatives Verfahren, das in spezialisierten Zentren bei kleineren Tumoren und üblicherweise bei Gliomen der Grade 1 und 2 eingesetzt wird, ist eine Brachytherapie. Dabei werden radioaktive Quellen stereotaktisch möglichst zentral in den Tumor eingebracht³²⁻³⁴. Bei Oligo- und Astrozytomen Grad 2 wird abhängig von Risikofaktoren (u.a. Patientenalter über 40 Jahre, inkomplette Resektion, neurologische Symptomatik) in der Primärbehandlung ebenfalls eine Radiotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Alkylantien empfohlen^{35,36}.

2.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

Internationaler Standard der adjuvanten medikamentösen Therapie in der Primärtherapie von Patient:innen mit Gliomen ist eine alkylierende Chemotherapie. Je nach Klassifikation werden verschiedene Wirkstoffkombinationen empfohlen. Bei Glioblastomen wird standardmäßig eine Temozolomid-Chemotherapie eingesetzt, die zunächst konkomitant zur Radiotherapie und anschließend adjuvant als Erhaltungstherapie über 6 Zyklen verabreicht wird ³⁰. Dieses Therapieschema wird bislang auch bei Astrozytomen der Grade 3 und 4 angewandt, wobei neuere Erkenntnisse aus der CATNON-Studie gezeigt haben, dass bei Grad 3-Astrozytomen eine Verbesserung der Prognose durch die adjuvante Temozolomid-Chemotherapie über 12 Zyklen, aber nicht durch die konkomitante Temozolomid-Gabe erreicht wird ³⁷. Bei Glioblastomen, bei denen sich eine erhöhte Methylierung des Promotors des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens nachweisen lässt, hat sich in eine begleitend zur Radiotherapie begonnene und anschließend über insgesamt bis zu 6 Zyklen fortgesetzte intensivierete alkylierende Chemotherapie aus Temozolomid und Lomustin nach der CeTeG/NOA-09 Studie in vielen Zentren in Deutschland etabliert ³⁸. Bei Glioblastompatient:innen im höheren Alter (> 65 Jahre) wird eine hypofraktionierte Radiotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie angewandt ³¹. Bei Grad 2-Astrozytomen und -Oligodendrogliomen und zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren (u.a. Patientenalter über 40 Jahre, unvollständige Resektion, neurologische Symptomatik) sowie bei Grad 3-Oligodendrogliomen kommt standardmäßig eine Kombination von Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV) über 6 Zyklen zum Einsatz, wobei auf die Vincristin-Komponente wegen seiner Toxizität und des geringen Übertritts über die Blut-Hirn-Schranke meist verzichtet wird ³⁹.

Die in anderen Bereichen der Onkologie in den letzten Jahren zunehmend zum Einsatz kommenden zielgerichteten oder immunvermittelten Therapien sind bei der Behandlung von Gliompatient:innen noch nicht zur Standardtherapie geworden und kommen in der Primärtherapie bislang meist nur im Rahmen von klinischen Studien oder individuellen Heilversuchen zum Einsatz ⁴⁰⁻⁴². Neuere Daten legen nahe, dass die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid mit einer lokalen Therapie aus elektrischen Wechselfeldern, sogenannten Tumortheraiefeldern (TTF), kombiniert werden kann, was sich günstig auf das Gesamtüberleben auswirkt ⁴³.

2.3 Prognose und Rezidiv

Trotz dieser Therapiemaßnahmen kommt es bei Patient:innen mit Gliomen regelhaft zu Rezidiven. Der überwiegende Teil der Patient:innen mit Glioblastom erleidet das erste Rezidiv bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose. In der klinischen Studie von Stupp et al., nach der die konkomitante und adjuvante Gabe von Temozolomid zur Standardtherapie bei Glioblastomen wurde, hatte sich bei 73% der Patient:innen ein Rezidiv bzw. eine Tumorprogression innerhalb der ersten 12 Monate nach Randomisierung gezeigt. Im Median lag das progressionsfreie Überleben bei 6,9 Monaten³⁰. Bei Gliomen niedrigerer Grade zeigt sich eine deutlich längere Zeit bis zum ersten Rezidiv. Buckner et al. berichteten 2016 ein medianes PFS von zirka 10 Jahren bei Patient:innen mit astro- oder oligodendroglialen Tumoren, die nach Resektion oder Biopsie mittels Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie mit Procarbazin und Lomustin behandelt worden waren. Die von Buckner et al. untersuchten Gliome waren überwiegend als WHO-Grad II nach der WHO-Klassifikation von 2007 klassifiziert^{3,39}.

2.3.1 Therapieoptionen im Rezidiv

Während in der Situation der Erstdiagnose die Behandlung abhängig von Tumorklassifikation und -lokalisierung sowie Risikofaktoren und Alter evidenzbasiert stark standardisiert ist, liegt für die Rezidivsituation deutlich weniger Evidenz vor. Häufig hängt die Auswahl der therapeutischen Optionen in der Rezidivsituation von der in der Erstlinie angewendeten Therapie ab²³.

2.3.2 Erneute Resektion, erneute Radiotherapie

Eine erneute Resektion ist aufgrund verschiedener Faktoren wie klinischem Status, Operationsrisiko und dem Erhalt eloquenter Areale nur bei zirka 20-30% der Glioblastompatient:innen möglich, aber mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Erreichen einer Komplettresektion assoziiert^{44,45}. Auch bei Oligodendrogliomen und Astrozytomen wird eine erneute Resektion bei einem Rezidiv bzw. einer Tumorprogression angestrebt⁴⁶.

Eine erneute Radiotherapie wird ebenfalls häufig empfohlen und ist mit Verbesserung des Überlebens verbunden, wird aber aufgrund der kumulativen Strahlentoxizität häufig erst

frühestens 6 Monate nach Abschluss der vorhergehenden Radiotherapie in Erwägung gezogen und kommt dadurch ebenfalls nur bei 20-30% der Patient:innen mit Glioblastomrezidiv bzw. -progression in Frage⁴⁷.

2.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie im Rezidiv

In vielen Fällen erfolgt im Rezidiv aus den genannten Gründen eine alleinige medikamentöse Therapie. Abhängig von der in der Erstlinie verwendeten Substanz und dem zeitlichen Abstand zur vorherigen Therapie kommen verschiedene Wirkstoffe in Frage. Als Standardtherapie bei rezidivierten Gliomen wird oft erneut eine alkylierende Chemotherapie, meist Temozolomid oder Lomustin, eingesetzt²³. In den USA, Japan und der Schweiz ist zudem eine Therapie mit dem *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab zugelassen. Die Therapie von Patient:innen mit Glioblastomen im Rezidiv mit Bevacizumab hat in einer randomisierten Phase III-Studie zwar eine Verlängerung des PFS aber nicht des OS gezeigt⁴⁸, was dazu geführt hat, dass die Therapie in den meisten Ländern Europas nicht zugelassen worden ist.

In einer Phase II-Studie aus 2018 mit Glioblastompatient:innen im ersten Rezidiv zeigte sich ein signifikant längeres OS im Vergleich zum Lomustin-Kontrollarm bei der Gruppe, die mit Regorafenib, einem Multikinase-Inhibitor, behandelt wurde⁴⁹. Aufgrund des Fehlens einer randomisierten Phase III-Studie zur Bestätigung der initialen Daten liegt bislang auch für Regorafenib in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung von Gliompatient:innen im Rezidiv vor.

Die nitrosoharnstoffbasierte Chemotherapie mit der Leitsubstanz Lomustin, als Monotherapie oder in Kombination mit Procarbazin und Vincristin bzw. alleine mit Procarbazin, ist daher nach wie vor eine weit verbreitete Therapieoption und wird in der Behandlung von Patient:innen mit rezidivierten Gliomen als Standard angesehen, wenn Lomustin nicht Teil der Erstlinientherapie war⁵⁰. Viele Studien nutzen auch weiterhin die lomustinbasierte Chemotherapie als Kontrollarm in randomisierten Studien zur Evaluation neuer Therapieformen bei diesen Patient:innen⁵⁰.

2.4 Wirkmechanismus von Lomustin (CCNU)

Lomustin(e) (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitrosourea), das im deutschsprachigen Raum häufig als CCNU bezeichnet wird, ist ein Alkylanz aus der Familie der Nitrosoharnstoffe. Lomustin

bewirkt eine Alkylierung von DNA und RNA und sorgt dadurch für kovalente Quervernetzungen zwischen DNA-Strängen, die zu einer Blockade der DNA-Replikation und - Transkription und je nach Zelltyp zu Apoptose oder Nekrose führen können⁵¹. Die Hemmung zytoplasmatischer enzymatischer Funktionen durch Carbamoylierung von Aminosäuren durch Lomustin hat einen unbekannt, wahrscheinlich aber nachrangigen Effekt auf die klinische Wirkung⁵¹. Als lipidlösliches Medikament durchdringt Lomustin die Blut-Hirn-Schranke gut, was es a priori zu einem Kandidaten für die Chemotherapie bei primären Hirntumoren gemacht hat. Lomustin wird als Chemotherapie in Tablettenform in Zyklen verabreicht, die aufgrund der verzögerten myelosuppressiven Eigenschaften mindestens 6 Wochen andauern. Lomustin führt häufig zu Lympho-, Neutro- und Thrombozytopenien mit Nadiren bis zu 6 Wochen nach Verabreichung^{38,49,52}. Verschiedene Mechanismen können jedoch zur Resistenz eines Tumors gegen Lomustin beitragen. Eine der wichtigsten durch Lomustin induzierten Läsionen, die Bildung von O⁶-Chlorethylguanin, kann durch die O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) rückgängig gemacht werden. Auch andere DNA-Reparatur-Signalwege, wie die Basen-Exzisions-Reparatur und der Signalweg des homologen alkB-Proteins (ALKBH2) können die Effekte von Nitrosoharnstoffen rückgängig machen und zur Resistenz führen⁵³.

2.5 Evaluation des Therapieansprechens - Therapiemonitoring

Patient:innen mit Gliomen, die mit lomustinbasierter Chemotherapie behandelt werden, können in der überwiegenden Zahl der Fälle ambulant geführt werden, da das Medikament in Kapselform vorliegt und die Eigenapplikation ermöglicht. Die Richtlinien der EANO zur Behandlung bei Gliomen²³ empfehlen zur Kontrolle der Therapie Intervalle von 2-3 Monaten bei Glioblastomen und 3-6 Monaten bei IDH-mutierten Gliomen, je nach Graduierung und Allgemeinzustand der Patient:innen. Hierzu gehören eine aktuelle Anamnese, die klinisch-neurologische Untersuchung und ein bildgebendes Verfahren. Nach Empfehlung der Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Arbeitsgruppe ist dies eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit gadoliniumbasiertem Kontrastmittel⁵⁴.

2.5.1 Stärken und Herausforderungen der MRT-Bildgebung bei Gliomen

Die kontrastmittelgestützte MRT stellt bei Gliomen die Standardmethode der nicht-invasiven Diagnostik sowohl bei der Erstdiagnose, zur Therapieplanung als auch zur Verlaufskontrolle im therapiefreien Intervall dar. Für die Beurteilung des Ansprechens einer Therapie zur

Behandlung von Gliompatient:innen hat die RANO-Arbeitsgruppe klare Kriterien hinsichtlich der Ausdehnungs-Veränderungen der Kontrastmittelanreicherung und T2-/FLAIR-Signalalterationen definiert ⁵⁴. Trotz exzellenter räumlicher Auflösung und hoher Sensitivität insbesondere für kleinere Läsionen im (Sub-)Millimeterbereich weist die MRT auch Limitationen auf, etwa bei der Differenzierung zwischen therapieassoziierten Veränderungen (vor allem Pseudoprogression oder Radionekrose) und einer tatsächlichen Tumorprogression ^{55,56}. Diese therapieassoziierten Veränderungen können nach Radio- oder Chemotherapie auftreten und beschreiben Phänomene, die mit passageren Veränderungen in der MRT-Bildgebung wie Kontrastmittelzunahme oder Zunahme der Ausdehnung der T2-/FLAIR-Signalveränderungen einhergehen, sich später ohne Veränderung der Therapie wieder zurückbilden und nicht durch das Wachstum von Tumorzellen bedingt sind. Diese therapieassoziierten Veränderungen treten entweder zeitnah, meist innerhalb der ersten 12 Wochen nach Abschluss der Radio(chemo)therapie auf (Pseudoprogression) oder erst nach mehreren Monaten oder sogar Jahren (Strahlennekrose) und können durch raumfordernden Effekt und Ödembildung auch klinische Symptome verursachen ^{57,58}.

Auf der anderen Seite kann es bei Patient:innen mit Gliomen zu einem MRT-morphologischen Ansprechen kommen, bei dem die Kontrastmittelaufnahme unter der Therapie abnimmt und ein Ansprechen suggeriert, das aber nicht mit einer Wachstumsverzögerung des Tumors und einer Verlängerung des Überlebens einhergeht. Dieses Phänomen wird Pseudoresponse genannt und kommt vor allem unter der Therapie mit Inhibitoren der Gefäßproliferation (z.B. dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab) vor und ist wahrscheinlich maßgeblich durch eine Verringerung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke durch diese Substanzen bedingt ^{59,60}.

Die Differenzierung solcher therapieassoziierten Veränderungen von echter Tumorprogression oder echtem Therapieansprechen gelingt mittels struktureller, kontrastmittelgestützter MRT-Bildgebung nicht immer zweifelsfrei ^{61,62}. Eine mangelnde diagnostische Sicherheit bei der Bewertung des Ansprechens während der Therapie kann jedoch zu Fehldiagnosen führen, und das Nichterkennen von therapieassoziierten Veränderungen kann die vorzeitige Beendigung einer potentiell wirksamen Therapie nach sich ziehen, was sowohl das Überleben der betroffenen Patient:innen als auch die Interpretation von Studienergebnissen beeinträchtigen kann ⁶³. Auf der anderen Seite ermöglicht das frühzeitige Erkennen einer nicht effektiven Therapie die Beendigung derselben, möglicherweise zugunsten einer anderen, wirksameren Therapie und die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Hämatotoxizität, was für die Auswahl von Folgetherapien relevant sein kann. Weiterhin können Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit,

Übelkeit und Erbrechen, die die Lebensqualität der Patient:innen erheblich beeinträchtigen können, vermieden werden.

In Hinblick auf eine Verbesserung der Evaluation des Therapieansprechens bei Patient:innen mit Gliomen hat in den letzten Jahren die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zunehmend an Bedeutung gewonnen.

2.5.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Aminosäure-Tracern

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem mit Hilfe von radioaktiv markierten Molekülen, sogenannten Tracern, molekulare und metabolische Gewebemerkmale dargestellt werden können. Zur Markierung werden radioaktive Isotope wie Kohlenstoff-11 (^{11}C) oder Fluor-18 (^{18}F) verwendet. ^{18}F -markierte Tracer eignen sich vor allem aufgrund der Halbwertszeit von 110 Minuten und können auch über längere Strecken transportiert werden, während bei der Verwendung von ^{11}C -markierten Tracern wegen der kürzeren Halbwertszeit von nur 20 Minuten eine kurze Distanz zwischen Zyklotron und Ort der Verabreichung und Untersuchung notwendig ist ⁶⁴.

Je nach Molekül können verschiedene Zell- und Gewebemerkmale dargestellt werden. Bei vielen Fragestellungen außerhalb des zentralen Nervensystems wird aufgrund des erhöhten Glukosebedarfs von Tumorzellen das radioaktiv markierte Glukosederivat [^{18}F]-2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) verwendet. Da jedoch auch in gesundem Hirngewebe ständig ein hoher Glukosemetabolismus stattfindet, ist der Kontrast zwischen Tumorgewebe und gesundem Hirngewebe bei einer ^{18}F -FDG PET zur Darstellung von Gliomen oft nicht ausreichend ⁶⁵.

Bei der Diagnostik und Darstellung von Gliomen haben sich daher radioaktiv markierte Aminosäuren als Tracer für die PET etabliert. Die Aminosäure-Transporter Large-Neutral-Amino-Acid-Transporter 1 und 2 (LAT1 und LAT2) werden in Gliomzellen regelhaft überexprimiert und erlauben eine bessere Differenzierung von biologisch aktivem Tumorgewebe und gesundem Hirngewebe. Die beiden meistgenutzten ^{18}F -markierten Tracer sind O-(2-[^{18}F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) und 3,4-Dihydroxy-6-[^{18}F]-Fluoro-L-Phenylalanin (FDOPA). Aufgrund der logistischen Herausforderungen kommt derzeit seltener das ^{11}C -markierte [^{11}C]-Methyl-L-Methionin (MET) zum Einsatz ⁶⁵.

Andere Pathologien, die in Hirngewebe auftreten und ebenfalls als diffuse oder raumfordernde Läsionen in der MRT zur Darstellung kommen können, wie entzündliche Prozesse, ischämische Infarkte oder epileptische Anfälle können zwar ebenfalls zu einer vermehrten Traceraufnahme führen⁶⁶⁻⁶⁹. Dennoch hat eine erhöhte Anreicherung von Aminosäuretracern einen hohen prädiktiven Wert für neoplastisches Gewebe wie Hirnmetastasen und Gliome und kann mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen neoplastischem und non-neoplastischen Gewebe differenzieren⁷⁰⁻⁷². Bei klinisch relevanten Fragestellungen wie der Detektion von Tumorgewebe⁷³ und der Unterscheidung von anderen Pathologien⁶⁸, der prognostischen Einordnung⁷⁴ und der Evaluation des Ansprechens auf Therapien ist die Aminosäure-PET in vielen Zentren inzwischen etabliert⁷⁵⁻⁷⁸. Die PET-Taskforce der Arbeitsgruppe für Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) hat den klinischen Wert der Aminosäure-PET zusätzlich zur anatomischen MRT besonders hervorgehoben und empfiehlt die Untersuchung für die oben genannten Fragestellungen in allen Phasen der Erkrankung bei Patient:innen mit Gliomen und Hirnmetastasen^{79,80}.

2.5.3 Beurteilung des Therapieansprechens mittels Aminosäure-PET

Vor allem zur Evaluation des Therapieansprechens unter Radiochemotherapie oder adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid in der Erstlinienbehandlung hat sich die PET mit radioaktiv markierten Aminosäuren als nützliche Ergänzung zur MRT-Bildgebung gezeigt^{81,82}. In einer Studie von Ceccon et al. wurden MRT- und FET PET-Parameter zur Evaluation des Therapieansprechens bei Glioblastompatient:innen untersucht, die in der Erstlinientherapie mittels einer Radiotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid behandelt wurden. Eine Reduktion verschiedener FET PET-Parameter (v.a. Tumor/Hirn-Quotienten, metabolisches Tumolvolumen) bereits nach 2 Zyklen der Chemotherapie ging mit einem signifikant längeren PFS und OS einher. Die Bewertung des Therapieansprechens anhand der Veränderung der Kontrastmittelausdehnung in der MRT gemäß den RANO-Kriterien war andererseits nicht mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert⁸².

Auch zur Bewertung des Therapieansprechens mittels Aminosäure-PET bei Patient:innen mit Gliomen in der Rezidivsituation liegen Studien vor. In einer prospektiven Analyse von Schwarzenberg et al.⁸³ wurden MRT und FDOPA PET zur Evaluation des Therapieansprechens auf eine Therapie mit Bevacizumab bei Patient:innen mit rezidivierten Gliomen der Grade III und IV, charakterisiert nach der WHO-Klassifikation von 2007³, untersucht. In dieser Studie zeigten Patient:innen, bei denen sich eine Reduktion des MTV

nach 2 Wochen Therapie einstellte, ein signifikant längeres OS (12.1 vs. 3.5 Monate, $P < 0.001$). Ein MRT-morphologisches Ansprechen nach RANO-Kriterien im gleichen Zeitraum war zwar auch mit einem signifikant längeren OS assoziiert, der Unterschied war jedoch geringer (11.4 vs. 7.7 Monate, $P = 0.03$).

Eine retrospektive Analyse von 2018⁸⁴ hat die FET PET zum Therapieansprechen einer Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Lomustin bei Patient:innen mit rezidivierten Glioblastomen untersucht und gezeigt, dass die FET PET wertvolle zusätzliche Informationen liefert. Die Behandelten, bei denen sich nach 8-10 Wochen der Therapie eine Reduktion verschiedener FET PET-Parameter (v.a. Tumor/Hirn-Quotienten, metabolisches Tumolvolumen) feststellen ließ, zeigten signifikant häufiger ein OS von über 9 Monaten ($P < 0.001$), während ein Ansprechen in der MRT nach RANO-Kriterien kein Prädiktor für ein OS über 9 Monate war ($P = 0.203$). Als VEGF-Inhibitor weist Bevacizumab jedoch eine grundlegend andere Wirkweise als Lomustin auf und kann zu einer Pseudoresponse führen, wenn das Therapiemonitoring mittels MRT durchgeführt wird^{85,86}.

Weitere Studien haben die Beurteilung des Ansprechens auf eine alkylierende Chemotherapie mittels Aminosäure-PET bei Patient:innen mit Gliomen, die überwiegend als Grad 2 klassifiziert wurden, untersucht und ebenfalls einen zusätzlichen Nutzen der PET festgestellt^{81,87}. Obwohl in diesen Studien die Patientengruppen meist inhomogen waren⁸⁸⁻⁹¹, legen diese Studien nahe, dass die Aminosäure-PET auch in der Beurteilung des Therapieansprechens auf eine lomustinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit rezidivierten Gliomen der Grade 3 und 4 einen zusätzlichen Nutzen zur kontrastmittelgestützten MRT haben könnte. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die bildgebenden Verfahren FET PET und MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patient:innen mit rezidivierten Gliomen der Grade 3 und 4 früh nach Einleitung einer lomustinbasierten Chemotherapie zu evaluieren.

2.6 Fragestellung und Hypothese

Die wissenschaftliche Hauptfragestellung war, zu untersuchen, ob die ergänzende serielle Bildgebung mittels FET PET vor Beginn sowie früh nach Gabe der ersten beiden Zyklen der lomustinbasierten Chemotherapie einen zusätzlichen prädiktiven Nutzen hinsichtlich der Beurteilung des Ansprechens im Vergleich zur kontrastmittelgestützten MRT hat.

Der Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass durch die Quantifizierung der metabolischen Aktivität in der FET PET und ihrer Veränderungen unter lomustinbasierter Chemotherapie

bereits früh nach Therapiebeginn auf das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie geschlossen werden kann und dadurch die Prädiktion des weiteren Verlaufes, insbesondere hinsichtlich des PFS und OS, möglich ist.

3 Publikation - Material, Methoden und Ergebnisse

3.1 Originalartikel "Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET"

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–11, 2022 | <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac229> | Advance Access date 10 October 2022

Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET

Michael M. Wollring, Jan-Michael Werner, Elena K. Bauer, Caroline Tscherpel, Garry S. Ceccon, Philipp Lohmann, Gabriele Stoffels, Christoph Kabbasch, Roland Goldbrunner, Gereon R. Fink, Karl-Josef Langen, and Norbert Galldiks

Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany (M.M.W., J.-M.W., E.K.B., C.T., G.S.C., G.R.F., N.G.); Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3, -4), Research Center Juelich, Juelich, Germany (M.M.W., C.T., P.L., G.S., G.R.F., K.-J.L., N.G.); Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany (P.L.); Institute of Radiology, Division of Neuroradiology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany (C.K.); Department of General Neurosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany (R.G.); Department of Nuclear Medicine, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany (K.-J.L.); Center of Integrated Oncology (CIO), Universities of Aachen, Bonn, Cologne, and Duesseldorf, Germany (R.G., K.-J.L., N.G.)

Corresponding Author: Norbert Galldiks, MD, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Juelich, Leo-Brandt-St., 52425 Juelich, Germany, and Department of Neurology, University Hospital Cologne, Kerpener St. 62, 50937 Cologne, Germany (norbert.galldiks@uk-koeln.de; n.galldiks@fz-juelich.de).

Abstract

Background. We evaluated O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET and MRI for early response assessment in recurrent glioma patients treated with lomustine-based chemotherapy.

Methods. Thirty-six adult patients with WHO CNS grade 3 or 4 gliomas (glioblastoma, 69%) at recurrence (median number of recurrences, 1; range, 1–3) were retrospectively identified. Besides MRI, serial FET PET scans were performed at baseline and early after chemotherapy initiation (not later than two cycles). Tumor-to-brain ratios (TBR), metabolic tumor volumes (MTV), the occurrence of new distant hotspots with a mean TBR >1.6 at follow-up, and the dynamic parameter time-to-peak were derived from all FET PET scans. PET parameter thresholds were defined using ROC analyses to predict PFS of ≥6 months and OS of ≥12 months. MRI response assessment was based on RANO criteria. The predictive values of FET PET parameters and RANO criteria were subsequently evaluated using univariate and multivariate survival estimates.

Results. After treatment initiation, the median follow-up time was 11 months (range, 3–71 months). Relative changes of TBR, MTV, and RANO criteria predicted a significantly longer PFS (all $P \leq .002$) and OS (all $P \leq .045$). At follow-up, the occurrence of new distant hotspots ($n \geq 1$) predicted a worse outcome, with significantly shorter PFS ($P = .005$) and OS ($P < .001$). Time-to-peak changes did not predict a significantly longer survival. Multivariate survival analyses revealed that new distant hotspots at follow-up FET PET were most potent in predicting non-response ($P < .001$; HR, 8.578).

Conclusions. Data suggest that FET PET provides complementary information to RANO criteria for response evaluation of lomustine-based chemotherapy early after treatment initiation.

Key Points

- Both RANO criteria and FET PET metrics allow the prediction of a significantly longer survival time.
- In direct comparison with FET PET metrics, response based on RANO criteria appeared to especially predict a longer OS.
- The occurrence of distant and metabolically active hotspots on FET PET during lomustine-based chemotherapy proved to be the strongest predictor for non-response.
- Information of both imaging modalities may improve clinical decision-making (eg, dis- or continuation of nitrosourea-based chemotherapy).

Importance of the Study

In glioma patients at recurrence, lomustine-based chemotherapy represents the standard care especially in the most countries of Europe, where bevacizumab is not approved. Currently, changes in conventional contrast-enhanced MRI during follow-up according to the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria is frequently used for response assessment. However, in randomized clinical trials with recurrent glioblastoma patients using a lomustine control arm, objective response rates, including complete and partial responses, are only around 10%. Here, we showed that RANO criteria and FET PET metrics

provide complementary information for the evaluation of response to lomustine-based chemotherapy. On one hand, response based on RANO criteria appeared to especially predict a longer overall survival than FET PET imaging changes. On the other hand, the occurrence of new distant FET PET hotspots at follow-up were most potent in predicting non-response. Therefore, this may help to improve clinical decision-making (eg, dis- or continuation of nitrosourea-based chemotherapy) since the nitrosourea lomustine is frequently associated with significant adverse events such as hematological toxicity.

In glioma patients at recurrence, lomustine chemotherapy represents the standard care especially in Europe, where bevacizumab is not approved (except Switzerland). Lomustine is applied either as monotherapy or in combination with procarbazine and vincristine (PCV regimen) or with procarbazine only (PC regimen).¹ In the current guideline of the European Association of Neuro-Oncology (EANO), lomustine is recommended for use in patients with glioblastoma and WHO CNS grade 3 astrocytoma at recurrence.² Furthermore, lomustine is probably the critical component of the PCV regimen, which has become the standard of care for newly diagnosed patients with IDH-mutated glioma of the WHO CNS grade 2.³

Of note, in clinical trials using lomustine as a control arm, the progression-free survival (PFS) rate at 6 months was only in the range of 20%, and the overall survival (OS) ranged from 6 to 9 months.⁴ Besides, the nitrosourea lomustine is frequently associated with significant adverse events, most frequently with hematological toxicity, for example, thrombocytopenia. For example, in the REGOMA trial, the grade 3 or 4 hematological toxicity rate was 38% in the lomustine control arm.⁵

For these reasons, assessing the response early after lomustine chemotherapy initiation is of considerable clinical importance for further treatment decisions (eg, the continuation of lomustine). Currently, contrast-enhanced conventional MRI is the method of choice for response

assessment. Precisely, changes in contrast enhancement are frequently used to assess treatment response according to the criteria defined by the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group.⁶ However, in randomized clinical trials with recurrent glioblastoma patients using a lomustine control arm, objective response rates, including complete and partial responses, are only in the range of 10%.⁴ Thus, further information on treatment effects derived from other imaging modalities is desirable.

In addition to conventional MRI, PET imaging using the radiolabeled amino acid *O*-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) provides valuable clinical information for treatment response assessment in glioma patients in both the newly diagnosed and recurrence setting.⁷ The biological mechanism responsible for FET uptake within gliomas is obtained by specific amino acid transporters especially belonging to the system of L-type amino acid transporters (LAT), particularly the subtypes LAT1 and LAT2.^{8,9} An experimental study suggested that the over-expression of LAT1 considerably facilitates the influx of FET in glioma cells.¹⁰ On the other side, FET seems to be a poor efflux substrate of LAT1. Consequently, the entrapment of FET in glioma cells is most probably related to this asymmetry.¹⁰

Its added clinical value has been demonstrated for various treatment regimens, including radiotherapy with concomitant temozolomide,¹¹ adjuvant temozolomide,¹² bevacizumab-based therapies,¹³⁻¹⁵ or experimental

therapies, for example, regorafenib.¹⁶ A recent study suggested that FET PET is also valuable in assessing response to immunotherapy using checkpoint inhibitors in patients with brain metastases.¹⁷ Importantly, irrespective of the treatment regimen, metabolic responders identified using FET PET had a significantly longer PFS.^{11–13,17}

Except for an initial study,¹⁸ data on the FET PET value for evaluating response to lomustine-based chemotherapy remain scarce. Therefore, we evaluated the response to lomustine-based chemotherapy using FET PET compared to contrast-enhanced MRI in patients with WHO CNS grade 3 or 4 gliomas at recurrence to identify the optimal parameter to predict an early response.

Patients and Methods

Patients

From 2015 to 2021, we retrospectively identified patients with histomolecularly characterized glioma who (1) had completed at least one line of pretreatment including resection, radiotherapy, alkylating chemotherapy, or combinations thereof, (2) had progressive MRI findings according to the RANO criteria,⁶ (3) were treated with a lomustine-based chemotherapy, and (4) underwent serial MR and FET PET imaging for response assessment (ie, at baseline and after the second cycle, or in the case of clinical disease progression and/or early progression on MRI before the second cycle).

Lomustine-based chemotherapy consisted of lomustine as monotherapy (90–110 mg/m² body surface area on day 1 of a 42-day cycle) or the combination of lomustine with procarbazine (PC regimen; lomustine 90–110 mg/m² body surface area on day 1, and procarbazine 60 mg/m² body surface area on days 8–21 of a 56-day cycle). FET PET was performed not later than 7–10 days after MR imaging and not later than 7 days before treatment initiation.

The local ethics committee approved the retrospective analysis of neuroimaging data. There was no conflict with the Declaration of Helsinki. Before PET imaging, all patients had given written informed consent for the PET investigation and data usage for scientific purposes.

Follow-Up

Patients were assessed clinically by neurological examination and the Karnofsky Performance Score at baseline, every 8–12 weeks during the treatment, and every 8–12 weeks after treatment completion. After the last FET PET scan, a contrast-enhanced conventional MRI was performed every 8–12 weeks. The PFS was defined as the time interval between initiation of lomustine-based chemotherapy and tumor progression with clinical deterioration and MRI findings consistent with *Progressive Disease* according to RANO criteria.⁶ The latter situation prompted discontinuation of lomustine-based chemotherapy. The OS was defined as the time interval between the initiation of lomustine-based chemotherapy and death.

Conventional MR Imaging

Following the International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol (BTIP),¹⁹ MR imaging was performed using a 1.5T or 3.0T MRI scanner with a standard head coil before and after administration of a gadolinium-based contrast agent (0.1 mmol/kg body weight). The imaging protocol comprised 3D isovoxels acquired in T1-weighted, 2D T2-weighted, and 2D fluid-attenuated inversion recovery-weighted sequences. MRI changes at first follow-up compared to the baseline scan were assigned by an experienced neuroradiologist (C.K.) according to the RANO criteria.⁶ The criteria for *Stable Disease*, *Partial Response*, and *Complete Response* were considered as response to lomustine-based chemotherapy.

FET PET Imaging

As described previously, the amino acid FET was produced via nucleophilic ¹⁸F-fluorination with a radiochemical purity of greater than 98%, molar radioactivity greater than 200 GBq/μmol, and a radiochemical yield of about 60%.²⁰ According to international guidelines for brain tumor imaging using radiolabeled amino acid analogues,²¹ patients fasted for at least four hours before the PET measurements. All patients underwent a dynamic PET scan from 0 to 50 min after injection of 3 MBq of FET per kg of body weight at baseline (within 7 days before starting lomustine-based chemotherapy) and after the second cycle of lomustine-based chemotherapy. PET imaging was performed either on an ECAT Exact HR+ PET scanner in 3-dimensional mode ($n = 64$ scans; Siemens, Erlangen, Germany; axial field-of-view, 15.5 cm) or simultaneously with 3T MR imaging using a BrainPET insert ($n = 8$ scans; Siemens, Erlangen, Germany; axial field-of-view, 19.2 cm). The BrainPET is a compact cylinder that fits into the bore of the Magnetom Trio MR scanner.²² Iterative reconstruction parameters were 16 subsets, 6 iterations using the OSEM algorithm for the ECAT HR+ PET scanner and two subsets, and 32 iterations using the OPOSEM algorithm for the BrainPET. Data were corrected for random, scattered coincidences, dead time, and motion for both systems. Attenuation correction for the ECAT HR+ PET scan was based on a transmission scan, and for the BrainPET scan on a template-based approach.²² The reconstructed dynamic data sets consisted of 16 time frames (5 × 1 min; 5 × 3 min; 6 × 5 min) for both scanners. To optimize the comparability of the results related to the influence of the two different PET scanners, reconstruction parameters, and post-processing steps, a 2.5 mm 3D Gaussian filter was applied to the BrainPET data before further processing. In phantom experiments using spheres of different sizes to simulate lesions, this filter kernel demonstrated the best comparability between PET data obtained from the ECAT HR+ PET and the BrainPET scanner.²³

FET PET Data Analysis

For evaluating FET data, summed PET images from 20 to 40 min after injection were used. FET metabolic tumor

volumes (MTV) and mean tumoral FET uptake were determined by a three-dimensional auto-contouring process using a threshold of 1.6 using the software PMOD (Version 4.3, PMOD Technologies Ltd.). This cut-off was based on a biopsy-controlled study in glioma patients and differentiated best between tumoral and peritumoral tissue.²⁴ Using a regions-of-interest (ROI) analysis, maximum and mean tumor-to-brain ratios (TBR_{max} , TBR_{mean}) were calculated by dividing the mean and maximum standardized uptake value (SUV) of the tumor ROI by the mean SUV of a larger ROI placed in the semioval center of the contralateral unaffected hemisphere including white and grey matter.²¹

To evaluate new hotspot regions at follow-up, every lesion with a $TBR_{mean} > 1.6$ without spatial connection to (distant to) the tumor ROI at baseline was defined as a hotspot.

As described previously,²⁵ time-activity curves (TACs) of FET uptake (mean SUV) in the tumor were generated by the application of a spherical volume-of-interest (VOI) with a volume of 2 mL centered on the voxel with the maximum tumor uptake and the reference ROI as described above to the entire dynamic dataset. A reference TAC was generated by placing a reference ROI in the unaffected brain tissue as reported.²⁵ For TAC evaluation, the time-to-peak (TTP; time in minutes from the beginning of the dynamic acquisition up to the maximum SUV of the lesion) was determined.²⁵ In cases with steadily increasing FET uptake without identifiable peak uptake, we defined the end of the dynamic PET acquisition as TTP.

Neuropathological Tumor Classification and Analysis of Molecular Markers

All tumors were histomolecularly classified according to the World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System of 2021.²⁶ For molecular biomarker analysis, tumor DNA was extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples with a histologically estimated tumor cell content of 80% or more. To assess the isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status, the presence of an IDH1-R132H mutation was evaluated by immunohistochemistry using a mutation-specific antibody in a standard immunohistochemical staining procedure as reported.^{27,28} If immunostaining for IDH1-R132H remained negative, the mutational hotspots at codon 132 of IDH1 and codon 172 of IDH2 were directly sequenced as reported.^{29,30} The MGMT promoter methylation status was assessed by methylation-specific PCR, as described elsewhere.³⁰

Statistical Analyses

Descriptive statistics are provided as mean and standard deviation or median and range. The Student's *t*-test was used to compare two groups. The Mann-Whitney rank-sum test was used when variables were not normally distributed. The diagnostic performance of MRI for predicting a favorable PFS and OS was calculated using 2 × 2 contingency tables; The Pearson's chi-squared test determined statistical significance.

The values of relative changes of the PET parameters TBR_{max} , TBR_{mean} , MTV, and TTP to predict a significantly longer PFS and OS as an indicator for response to lomustine-based chemotherapy were assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analyses using a favorable PFS and OS as reference. A favorable outcome was defined as a PFS ≥ 6 months and an OS ≥ 12 months. These thresholds were adopted from studies investigating lomustine and other agents in patients with recurrent glioblastoma.^{4,5,31} Decision cut-off was considered optimal when the product of paired values for sensitivity and specificity reached its maximum. As a measure of the test's diagnostic quality, the area under the ROC curve (AUC), its standard error, and level of significance were determined.

Univariate survival analyses were performed using Kaplan-Meier estimates. The log-rank test was used to compare the median PFS and OS between the subgroups. Patients were censored if the event (tumor progression or death) had not occurred at the time of data evaluation (March 2022). Parameters that were significant in univariate analyses were included in multivariate models. Multivariate Cox proportional hazards models were constructed to test the relationship between relative changes of FET PET parameters and other decisive prognostic and predictive factors (ie, RANO criteria, the extent of resection, MGMT promoter methylation, and IDH mutation status) for a favorable survival as an indicator for response to lomustine-based chemotherapy. This analysis was performed for each FET PET imaging parameter separately. Hazard ratios and their 95%-confidence intervals were calculated. *P*-values of .05 or less were considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS statistics (Release 28.0.1.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Patients

According to the search criteria, we identified 36 adult patients (mean age, 54 ± 13 years; age range, 21–82 years; 16 females) with WHO CNS grade 3 or 4 gliomas at recurrence (glioblastoma, 69%) and a Karnofsky performance status ≥ 70%. Initial glioma diagnoses were distributed as follows: WHO CNS grade 4 glioblastoma, IDH-wildtype, *n* = 25; WHO CNS grade 4 H3 K27-mutant diffuse midline glioma, *n* = 1; WHO CNS grade 4 astrocytoma, IDH-mutant, *n* = 2; WHO CNS grade 3 astrocytoma, IDH-mutant, *n* = 2; WHO CNS grade 3 oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q co-deletion, *n* = 6. Eighteen patients (50%) had a methylated MGMT promoter. The median number of recurrences before initiating lomustine-based chemotherapy was 1 (range, 1–3). Most patients (*n* = 25; 69%) were treated with lomustine-based chemotherapy at first recurrence. 33% of the patients (*n* = 12) were treated with lomustine monotherapy, and 68% (*n* = 24) with the PC regimen. The rate of patients with two and three recurrences was 25% (*n* = 9) and 6% (*n* = 2), respectively. Further details on demographics, neuropathological diagnoses, pretreatment, clinical follow-up parameters, and the patient's survival are listed in [Supplementary Tables 1 and 2](#).

All 36 patients completed FET PET and MR imaging at baseline and follow-up. Static and dynamic FET PET parameters at baseline and after two cycles of lomustine-based chemotherapy and their relative changes are listed in [Supplementary Table 3](#). At the time of data evaluation, tumor progression had occurred in 32 patients (89%) and death in 31 patients (86%). The median PFS after initiation of lomustine-based chemotherapy was 3 months (range, 1–71 months), and the median OS was 11 months (range, 3–71 months).

Imaging Changes Following Lomustine-Based Chemotherapy

According to RANO criteria, two patients (6%) had a *Partial Response*, in 13 patients (36%) MRI findings were consistent with *Stable Disease*, and 21 patients (58%) had a *Progressive Disease* ([Supplementary Table 3](#)). None of the patients had a *Complete Response* on MRI. In patients with *Partial Response* or *Progressive Disease* on MRI, FET PET findings (ie, TBR_{max} or MTV changes) were highly congruent (100% and 91%, respectively).

Notably, in three patients with *Stable Disease* on MRI after two cycles of lomustine-based chemotherapy and a favorable OS of ≥ 12 months (patients #17, #28, #29), the metabolic activity on FET PET, as assessed by TBR_{max} , decreased in the range of 6–21% ([Figure 1](#)). In 2 of 21 patients with *Progressive Disease* on MRI (patients #26 and #35), FET PET findings were discrepant. In these patients, reductions either of TBR_{max} or MTV after two cycles of lomustine-based chemotherapy were associated with an

OS of ≥ 12 months ([Figure 1](#)). In two further patients (patients #1, #22) with a relative increase of TBR_{max} and an OS < 12 months, MRI changes were consistent with *Stable Disease* ([Figure 1](#)).

Univariate Survival Analysis Regarding Changes in Imaging Parameters During Lomustine-Based Chemotherapy

The results of the ROC analyses regarding changes in FET PET parameters during lomustine-based chemotherapy for predicting a favorable PFS of ≥ 6 months or an OS of ≥ 12 months are presented in [Supplementary Tables 4 and 5](#). Relative changes in static FET PET parameters TBR_{mean} (6.0 vs. 2.9 months; $P = .002$), TBR_{max} (6.5 vs. 2.6 months; $P < .001$), and MTV (6.5 vs. 2.6 months; $P < .001$) predicted a significantly longer PFS ([Supplementary Table 6; Figures 2 and 3](#)). Relative changes in TBR_{mean} , TBR_{max} , and MTV after two cycles of lomustine-based chemotherapy also predicted a significantly longer OS (TBR_{mean} : 17.1 vs. 9.7 months; $P = .035$; TBR_{max} : 13.7 vs. 9.1 months; $P = .015$; and MTV, 12.8 vs. 8.8 months; $P = .045$) ([Supplementary Table 6; Figures 2 and 3](#)). Changes in the dynamic FET PET parameter TTP were not significant regarding the prediction of both PFS and OS. Furthermore, the occurrence of any new FET hotspot at follow-up predicted both a shorter PFS (2.1 vs. 4.0 months; $P = .005$) and OS (6.8 vs. 13.1 months; $P < .001$) ([Supplementary Table 6; Figures 2 and 3](#)).

MRI changes according to RANO criteria (ie, MRI findings consistent with *Stable Disease*, *Partial Response*, or

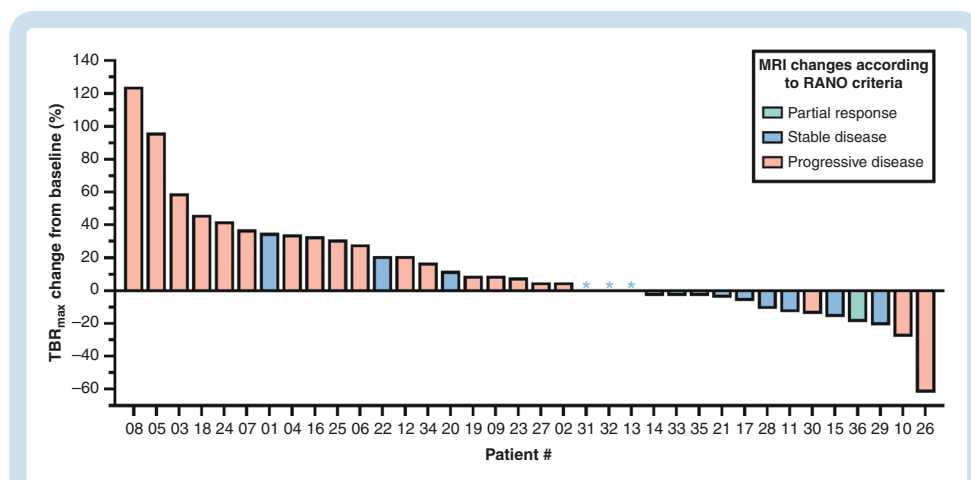


Figure 1. Waterfall plot of responses based on changes of the static FET uptake parameter maximum tumor-to-brain ratio (TBR_{max}) in relation to MRI responses according to RANO criteria. Relative changes of TBR_{max} after two cycles of lomustine-based chemotherapy are plotted on the y-axis. In relation to the individual metabolic response on FET PET, patient columns on the x-axis are color-coded assigned to the respective MRI changes according to RANO criteria (ie, green = *Partial Response*; blue = *Stable Disease*; orange = *Progressive Disease*). Basically, the most patients with *Progressive disease* on MRI showed an increase in TBR_{max} , and those with *Partial response* had a decrease in TBR_{max} . Notably, considerable discrepancies, that is, increasing metabolic activity on FET PET and unchanged MRI (eg, patients #1, #22), and decreasing metabolic activity and stable (eg, patients #17, #28, #29) or progressive MRI changes (patients #26 and #35) could be observed.

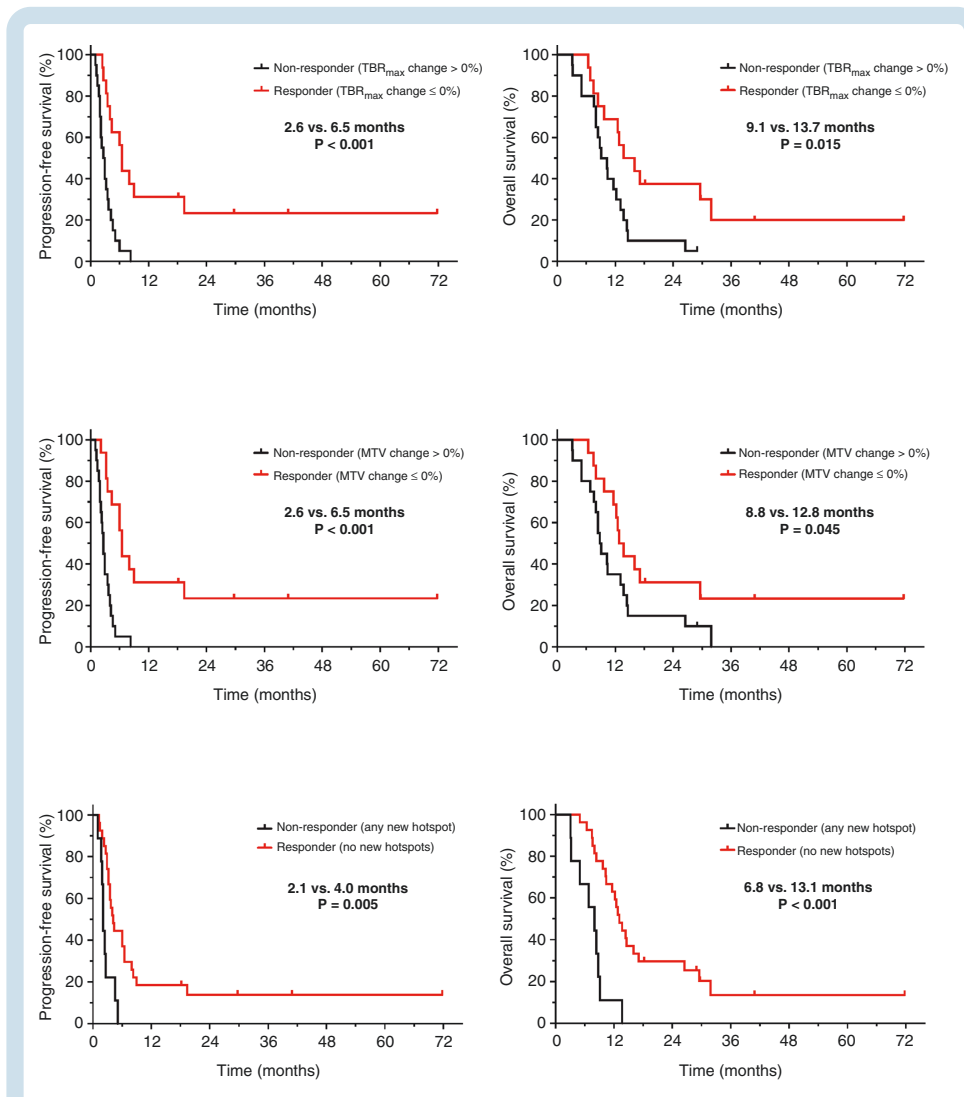


Figure 2. Kaplan–Meier curves for PFS and OS separated by relative changes of the maximum tumor-to-brain ratio (TBR_{max}) (top row), metabolic tumor volume (MTV) (middle row), and the occurrence of new hotspots (bottom row) on FET PET after two cycles of lomustine-based chemotherapy. Responders on FET PET defined by any decrease or an unchanged TBR_{max} and/or MTV at follow-up compared to baseline had a significantly longer PFS (both 6.5 vs. 2.6 months; $P < .001$) and OS (TBR_{max}, 13.7 vs. 9.1 months; $P = .015$; MTV, 12.8 vs. 8.8 months; $P = .045$) than non-responders (ie, patients with an increase of TBR_{max} and/or MTV at follow-up compared to baseline). Non-responders on FET PET defined by the occurrence of any new distant hotspot at follow-up compared to baseline had a significantly shorter PFS (2.1 vs. 4.0 months, $P = .005$) and OS (6.8 vs. 13.1 months, $P < .001$) than patients without any new distant hotspots at follow-up.

Complete Response compared to Progressive Disease) predicted a significantly longer PFS and OS (PFS, 8.0 vs. 2.9 months; $P < .001$; and OS, 26.5 vs. 8.8 months; $P = .002$) (Supplementary Table 6; Figures 3 and 4).

In the univariate survival analysis for the subgroup of patients with IDH-wildtype glioblastoma, changes of static FET PET parameters (ie, TBR_{max}, TBR_{mean}, MTV), the dynamic FET PET parameter TTP, and MRI changes according to RANO

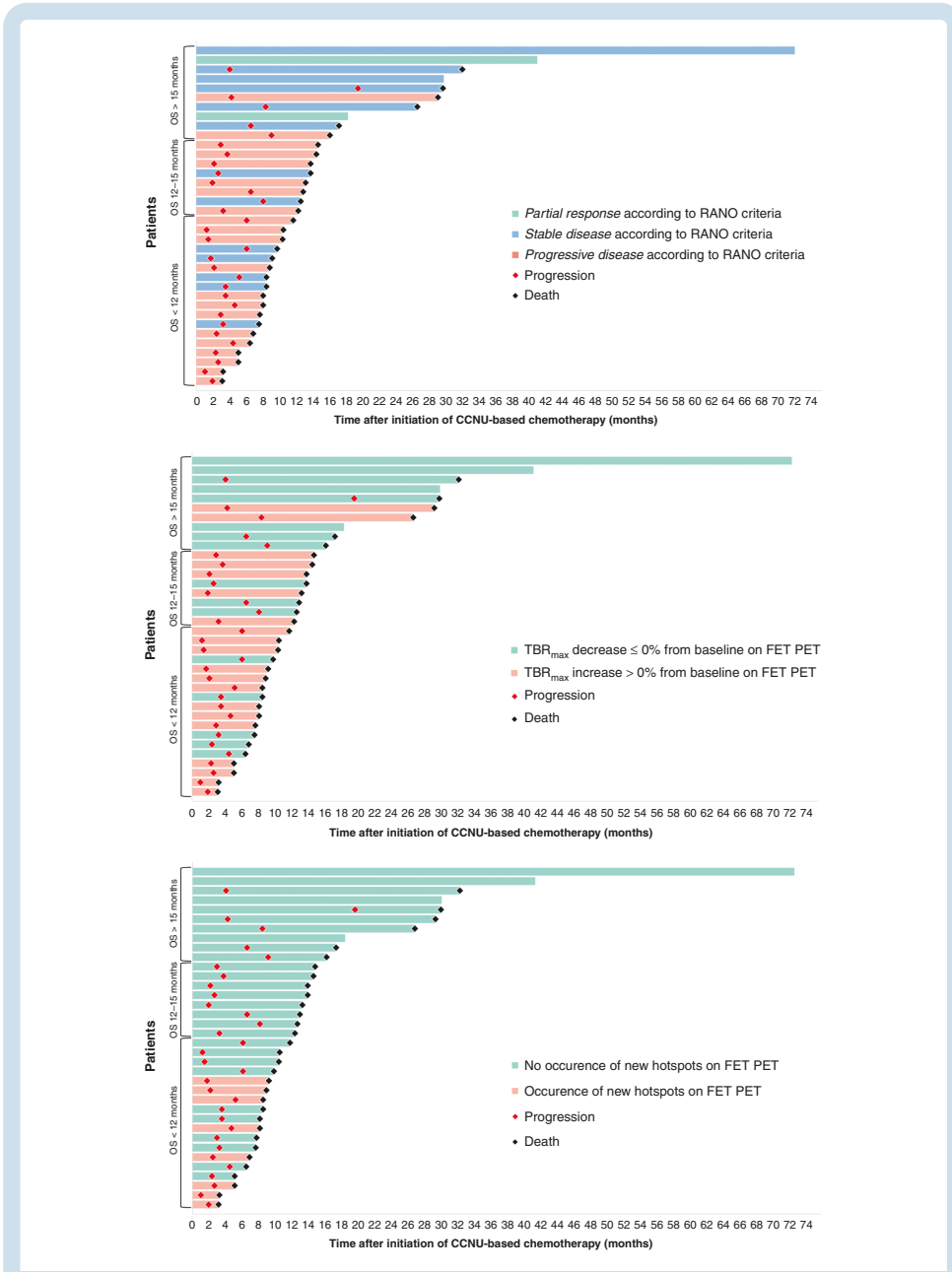
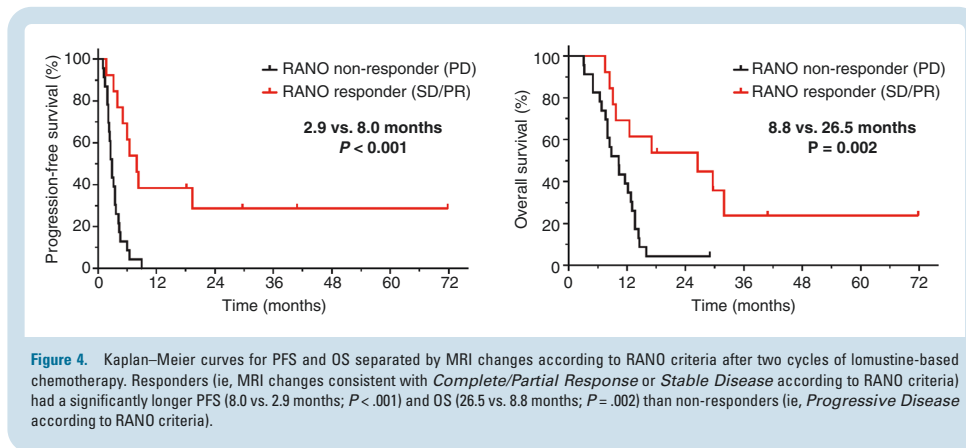


Figure 3. Swimmer plots of each individual patient after initiation of lomustine-based chemotherapy. Patient bars are sorted by the OS and are color-coded based on changes in RANO criteria (top row), maximum tumor-to-brain ratio (TBR_{max}) (middle row), and the occurrence of new hot spots on FET PET (bottom row). Of note, the occurrence of new hotspots are present only in patients with an OS < 12 months, indicating its high positive predictive value for OS.



criteria predicted a significant longer PFS. In addition, RANO criteria and the absence of new hotspots at follow-up on FET PET predicted a significantly longer OS ($P = .013$ and $P = .001$, respectively) (Supplementary Table 7).

Multivariate Survival Analysis Regarding Changes in Imaging Parameters During Lomustine-Based Chemotherapy

Relative changes in the static FET PET parameters TBR_{max} and MTV predicted a significantly longer PFS ($P = .029$ and $P = .001$, respectively) independent of the extent of resection, MGMT promoter methylation, IDH mutation status, and MRI changes according to RANO criteria. In contrast, none of the static FET PET parameters were independent predictors of OS ($P > .05$). On the other hand, the absence of any new FET hotspot after two cycles of lomustine-based chemotherapy predicted a significantly longer PFS ($P = .019$) and OS ($P < .001$) and was the most significant parameter independent of the extent of resection, MGMT promoter methylation, IDH mutation status, and MRI changes according to RANO criteria. MRI changes according to RANO criteria were significant predictors for both PFS ($P = .002$) and OS ($P = .013$) independent of the extent of resection, MGMT promoter methylation, IDH mutation status. Supplementary Table 8 provides a summary of all results of the multivariate analysis.

In the multivariate survival analysis for the subgroup of patients with IDH-wildtype glioblastoma only, the absence of any new FET hotspot after two cycles of lomustine-based chemotherapy also predicted a significantly longer OS ($P = .005$) and was the most significant parameter (RANO criteria, $P = .034$) (Supplementary Table 9).

Discussion

One main finding of the present study is that metabolic changes of imaging parameters derived from FET PET early after initiation of lomustine-based chemotherapy for

treating patients with recurrent gliomas of the WHO CNS grades 3 or 4 seem to be of clinical value in predicting the patient's response to therapy and outcome. In particular, relative reductions of static FET PET parameters such as the MTV or TBR_{max} could identify metabolic responders with a significantly longer PFS and OS than non-responders (Figures 2 and 5). Additionally, the occurrence of new distant hotspots on FET PET after initiation of lomustine-based chemotherapy had the highest significance level in predicting non-response and an unfavorable outcome. Moreover, these FET PET parameter's predictive values appear to be independent of other strong prognostic and predictive factors such as the extent of resection at initial glioma diagnosis, MGMT promoter methylation status, IDH mutation status, and RANO criteria.

In direct comparison with FET PET metrics, response based on RANO criteria appeared to especially predict a longer OS. On the other hand, the occurrence of new distant FET PET hotspots at follow-up were most potent in predicting non-response. Thus, RANO criteria and FET PET metrics provide complementary information for the evaluation of response to lomustine-based chemotherapy (Figures 3 and 6) and may help to improve clinical decision-making (eg, dis- or continuation of nitrosourea-based chemotherapy) since the nitrosourea lomustine is frequently associated with significant adverse events such as hematological toxicity.

Similar findings were reported in studies evaluating FET PET for assessing response to alkylating chemotherapy (predominantly temozolomide) in patients with non-enhancing gliomas, usually with a WHO CNS grade 2.^{18,32,33} The main finding of these studies is that a more substantial reduction of the MTV (range of decrease, 10–25%) predicted a significantly longer survival or a favorable clinical course, that is, an improvement of seizure control.³³ In contrast, our study shows that an unchanged MTV at follow-up after start of lomustine-based chemotherapy was already associated with a prolonged PFS and OS. Reasons for that remain unclear and are most probably related to various factors such as a different metabolic behavior on amino

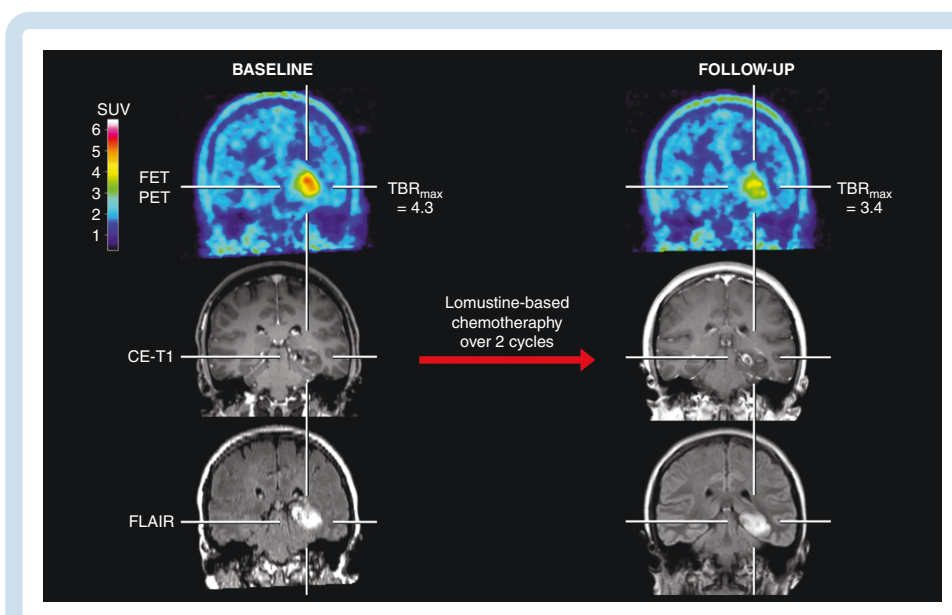


Figure 5. Contrast-enhanced MRI and FET PET of a 31-year-old female patient (patient #29) with an astrocytoma (IDH-mutant, WHO CNS grade 3, MGMT promoter methylated) treated with lomustine-based chemotherapy. After two cycles, the contrast-enhancing lesion progressed slightly. In contrast, the follow-up FET PET showed, relative to the baseline scan, a considerably decreased metabolic activity of 21% as assessed by a relative reduction of maximum tumor-to-brain ratios (baseline, 4.3; follow-up, 3.4) and indicated metabolic response. Without clinical deterioration or treatment change, the patient had a favorable PFS and OS (both not reached; 71.8 months at the time of data evaluation).

acid PET of the treated WHO CNS grade 2 gliomas^{34,35} the applied chemotherapy regimen, and the disease stage (ie, newly diagnosed tumor or at recurrence). Furthermore, in two of these studies,^{18,33} response evaluation using MRI according to the RANO criteria for low-grade gliomas³⁶ was not significant in predicting a significantly longer PFS or OS.

The value and robustness of relative changes of the FET PET-derived parameters MTV and TBR_{max} for response assessment have already been shown for radiotherapy with concomitant temozolomide chemotherapy,¹¹ adjuvant temozolomide maintenance chemotherapy,¹² and bevacizumab plus lomustine chemotherapy.¹³ However, in these studies, mainly performed in newly diagnosed glioblastoma patients, MRI response to treatment according to RANO criteria for high-grade gliomas was not significant in predicting either PFS or OS.⁶ Even a lesser reduction of the contrast enhancement in one study (ie, $\leq -25\%$) could not predict a significantly longer survival.¹¹

In contrast to these studies, response assessment according to RANO criteria for high-grade gliomas⁶ proved to be a strong predictor in the present study although only 6% of the patients had objective responses (two patients had a *Partial Response*, none of the patients had a *Complete Response*). In contrast, in more than the half of the patients (4 of 7 patients; 57%) with *Stable Disease* on

MRI after two cycles of lomustine-based chemotherapy and a favorable OS of ≥ 12 months, the metabolic activity on FET PET decreased considerably, thereby allowing a more objective response assessment. In addition, two patients with an OS of ≥ 12 months had *Progressive Disease* on MRI, whereas the metabolic activity on FET PET decreased. Importantly, that more intuitive reduction of metabolic activity as an additional sign of response—already on a purely visual level—may improve clinical decision-making.

A possible explanation for the predictive value of RANO criteria is that radiotherapy was not part of the treatment for the patients at recurrence included in the present study. In these patients, pretreatment with radiotherapy was already performed at least 6 months before the recurrence. Thus, radiotherapy-induced changes such as pseudoprogression, which typically occurs weeks within the first 12 weeks after radiotherapy completion³⁷ and considerably hampers MRI-based response assessment, were less likely to occur.

Another notable finding of this study is the outstanding predictive value of new hotspots on FET PET following lomustine-based chemotherapy for an unfavorable PFS and OS, highlighting its value for treatment response evaluation, particularly by identifying non-responders (Figure 6). Notably, new hotspot occurrence remained the most significant

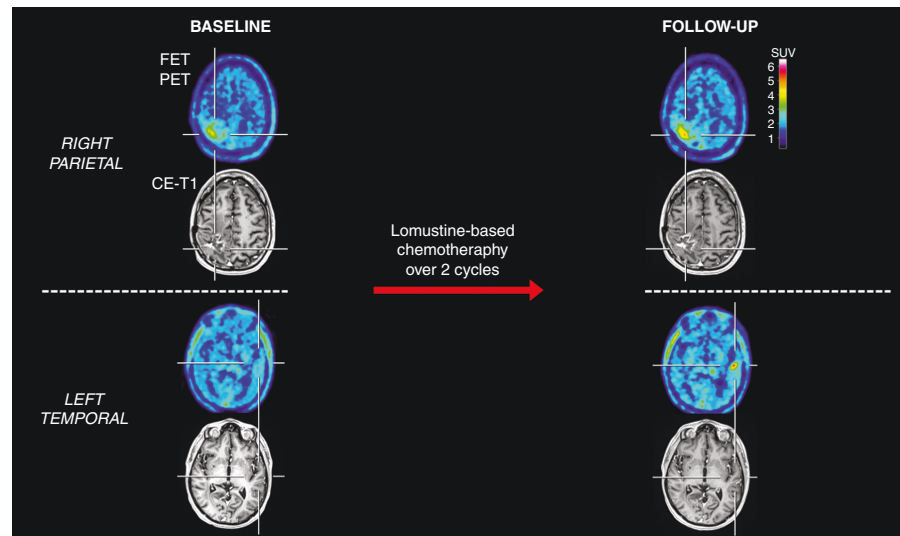


Figure 6. Patient with a right parietal glioblastoma with an unfavorable survival (patient #22). After two cycles of lomustine chemotherapy, the contrast-enhancing lesion on MRI appeared unchanged (*Stable Disease* according to RANO criteria) compared to the baseline MRI scan. In contrast, the corresponding FET PET at follow-up showed, relative to the baseline scan, an increased maximum tumor-to-brain ratio (TBR_{max}) and metabolic tumor volume (MTV) (relative increase, 21% and 14%, respectively). Additionally, a new distant hotspot lesion at follow-up was observed in the left temporal lobe on FET PET but not MRI. The patient had an unfavorable outcome with a PFS of 1.7 months and an OS of 9.1 months.

parameter in the multivariate analysis. To our knowledge, the predictive value of new distant hotspots on FET PET has not been reported yet. Of note, most patients with glioblastoma at initial diagnosis have MRI-defined local disease and maintain this pattern notwithstanding multiple recurrences irrespective of the applied treatment.^{38,39} Thus, the occurrence of distant new hotspots on FET PET during treatment may help diagnose disease progression earlier.

Potential limitations of our study might be the retrospective character and treatment heterogeneity, that is, treatment with lomustine monotherapy or the PC regimen. Further multicenter trials, especially in a prospective setting to evaluate chemotherapy effects in glioma patients, are warranted to validate our data.

In summary, FET PET-derived imaging parameters provide complementary information to RANO criteria to assess the response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence and may predict the patient's outcome early after treatment initiation. RANO criteria and relative changes in static FET PET parameters such as MTV and TBR_{max} can be used to identify responders, whereas the occurrence of new hotspots on FET PET following lomustine-based chemotherapy strongly correlates with non-response. An important next step to confirm our initial results on FET PET for response assessment of lomustine-based chemotherapy in a higher number of patients, ideally in a prospective setting.

Supplementary material

Supplementary material is available online at *Neuro-Oncology* (<http://neuro-oncology.oxfordjournals.org/>).

Keywords

amino acid PET | CCNU | glioblastoma | nitrosourea

Funding

The Cologne Clinician Scientist-Program (CCSP) of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, FI773/15-1), Germany, supported this work.

Disclosure

Related to the present work, the authors disclosed no potential conflicts of interest.

References

- Ahn S, Kim YI, Shin JY, et al. Clinical feasibility of modified procarbazine and lomustine chemotherapy without vincristine as a salvage treatment for recurrent adult glioma. *Oncol Lett* 2022;23(4):114.
- Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170–186.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):344–350.
- Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev*. 2020;87:102029.
- Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):110–119.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963–1972.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, 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 Oncol*. 2016;18(9):1199–1208.
- Langen KJ, Stoffels G, Filss C, et al. Imaging of amino acid transport in brain tumours: positron emission tomography with O-(2-[[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Methods*. 2017;130:124–134.
- Vettermann FJ, Diekmann C, Weidner L, et al. L-type amino acid transporter (LAT) 1 expression in (18F)-FET-negative gliomas. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):124.
- Habermeier A, Graf J, Sandhofer BF, et al. System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino Acids*. 2015;47(2):335–344.
- Galldiks N, Langen K, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using [18F]fluoroethyl-L-Tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med*. 2012;53(7):1048–1057.
- Ceccon G, Lohmann P, Werner JM, et al. Early treatment response assessment using (18)F-FET PET compared with contrast-enhanced MRI in glioma patients after adjuvant temozolomide chemotherapy. *J Nucl Med*. 2021;62(7):918–925.
- Galldiks N, Dunkl V, Ceccon G, et al. Early treatment response evaluation using FET PET compared to MRI in glioblastoma patients at first progression treated with bevacizumab plus lomustine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2377–2386.
- Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2011;52(6):856–864.
- Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(1):22–33.
- Galldiks N, Werner JM, Tschepel C, Fink GR, Langen KJ. Imaging findings following regorafenib in malignant gliomas: FET PET adds valuable information to anatomical MRI. *Neurooncol Adv*. 2019;1(1):vdz038.
- Galldiks N, Abdulla DSY, Scheffler M, et al. Treatment monitoring of immunotherapy and targeted therapy using (18)F-FET PET in patients with melanoma and lung cancer brain metastases: initial experiences. *J Nucl Med*. 2021;62(4):464–470.
- Suchorska B, Unterrainer M, Biczok A, et al. (18)F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy. *J Neurooncol*. 2018;139(3):721–730.
- Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol in clinical trials. *Neuro Oncol*. 2015;17(9):1188–1198.
- Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the 18F-labelled amino acid O-2-18F-fluoroethyl-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot*. 2002;57(6):853–856.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):540–557.
- Herzog H, Langen KJ, Weirich C, et al. High resolution BrainPET combined with simultaneous MRI. *Nuklearmedizin*. 2011;50(2):74–82.
- Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, et al. Dual-time-point O-(2-[[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol*. 2015;25(10):3017–3024.
- Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2-[[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128(Pt 3):678–687.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(9):1293–1300.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251.
- Capper D, Weissert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol*. 2010;20(1):245–254.
- Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol*. 2009;118(5):599–601.
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol*. 2010;120(6):707–718.
- Felsberg J, Rapp M, Loeser S, et al. Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(21):6683–6693.
- Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–1963.
- Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol*. 2009;95(1):87–93.
- Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M, et al. Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):744–751.
- Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, et al. Photopenic defects on O-(2-[[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21(10):1331–1338.
- Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med*. 2013;54(2):229–235.
- van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):583–593.
- Galldiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(11):1109–1115.
- Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011;101(2):319–323.
- Oh J, Sahgal A, Sanghera P, et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(4):621–625.

3.2 Supplemental data (Teil der Publikation in *Neuro-Oncology*)

Supplemental Table 1: Patient characteristics and pretreatment

#	Age (years)	Sex	Tumor Type	WHO CNS grade	IDH-mutation	MGMT	EOR	Recurrences (n)	*Pretreatment radiotherapy (n)	**Pretreatment chemotherapy (n)
1	52	f	GBM	4	wt	not meth	CR	1	1	1
2	71	m	GBM	4	wt	not meth	CR	1	1	1
3	56	m	GBM	4	wt	not meth	B	2	2	2
4	63	m	GBM	4	wt	not meth	B	1	1	1
5	43	m	GBM	4	wt	not meth	B	1	1	1
6	58	f	GBM	4	wt	not meth	B	1	1	1
7	54	f	GBM	4	wt	not meth	PR	1	2	1
8	48	m	GBM	4	wt	not meth	PR	1	1	1
9	51	m	GBM	4	wt	not meth	CR	1	2	1
10	60	m	GBM	4	wt	not meth	CR	1	2	1
11	82	m	GBM	4	wt	not meth	B	1	1	1
12	61	m	GBM	4	wt	not meth	B	1	1	1
13	52	f	GBM	4	wt	not meth	PR	1	1	1
14	63	f	GBM	4	wt	not meth	CR	1	1	1
15	63	m	GBM	4	wt	not meth	B	1	2	1
16	61	m	GBM	4	wt	not meth	CR	1	2	1
17	44	f	GBM	4	wt	meth	B	1	1	1
18	42	m	GBM	4	wt	meth	PR	2	2	2
19	49	f	GBM	4	wt	meth	CR	1	2	1
20	66	m	GBM	4	wt	meth	PR	1	1	1

#	Age (years)	Sex	Tumor Type	WHO CNS grade	IDH-mutation	MGMT	EOR	Recurrences (n)	*Pretreatment radiotherapy (n)	**Pretreatment chemotherapy (n)
21	57	f	GBM	4	wt	meth	B	2	2	2
22	46	m	GBM	4	wt	meth	PR	2	2	2
23	59	m	GBM	4	wt	meth	B	1	2	1
24	72	m	GBM	4	wt	meth	PR	1	1	1
25	74	f	GBM	4	wt	meth	CR	1	1	1
26	21	f	H3K27M	4	wt	not meth	PR	1	2	1
27	33	f	A	4	mut	meth	PR	1	1	1
28	37	f	A	4	mut	meth	B	3	2	3
29	31	f	A	3	mut	n.a.	B	2	2	1
30	48	f	A	3	mut	meth	B	2	1	2
31	52	m	ODG	3	mut	meth	PR	3	3	1
32	40	m	ODG	3	mut	meth	CR	1	1	1
33	55	f	ODG	3	mut	meth	B	2	2	1
34	60	m	ODG	3	mut	meth	B	2	2	2
35	52	f	ODG	3	mut	meth	CR	2	2	1
36	77	m	ODG	3	mut	meth	PR	1	1	1

Abbreviations: **A** = astrocytoma; **B** = biopsy; **CR** = complete resection, defined as absence of contrast enhancement on the early postoperative MRI after 24-48 h; **EOR** = extent of resection at initial diagnosis; **f** = female; **GBM** = glioblastoma; **H3K27M** = diffuse midline glioma; **m** = male; **meth** = MGMT promoter methylated; **mut** = IDH-mutant; **n.a.** = not available; **not meth** = MGMT promoter not methylated; **ODG** = oligodendroglioma; **PR** = partial resection, defined as presence of contrast enhancement on the early postoperative MRI after 24-48 h; **wt** = IDH-wildtype; *completed radiotherapies, in 84% of patients with concomitant temozolomide chemotherapy in the first-line setting; **adjuvant temozolomide chemotherapy (5/28) in the first-line setting: 6 cycles in 49% of patients, and 2-5 cycles in 45% of patients

Supplemental Table 2: Treatment details, clinical parameters during follow-up, and the patients' survival

#	Tumor Type	Type of CCNU-based chemotherapy	Number of CCNU-based Chemotherapy cycles until discontinuation	Dexamethasone use within the first two cycles	Diagnosis of relapse under CCNU-based chemotherapy	PFS (months)	OS (months)
1	GBM	PC	4	no	CD; PD	5.1	8.4
2	GBM	PC	2	no	CD; PD; MP	2.1	8.8
3	GBM	CCNU	2	6 mg	CD; PD; MP	1.9	3.1
4	GBM	PC	1	4 mg	CD; PD; MP	1.9	13.1
5	GBM	PC	2	no	CD; PD	3.7	14.4
6	GBM	PC	1	4 mg	CD; PD; MP	1.0	3.2
7	GBM	CCNU	2	no	PD; MP; NP	2.9	14.6
8	GBM	PC, CCNU	1 / 1	8 mg	CD; PD; MP	2.3	5.0
9	GBM	PC	2	2 mg	PD; MP	3.5	8.0
10	GBM	PC	3	8 mg	CD	4.4	6.4
11	GBM	PC	2	4 mg	CD; PD	3.2	7.5
12	GBM	PC	2	no	PD	3.2	12.2
13	GBM	CCNU	3	no	PD	8.0	12.5
14	GBM	CCNU	4	no	PD	6.5	17.1
15	GBM	CCNU	3	4 mg	CD; PD	3.5	8.4
16	GBM	PC	2	no	PD; MP	2.6	5.0
17	GBM	PC	2	2 mg	PD	4.0	31.9
18	GBM	CCNU	3	8 mg	PD	4.6	8.0
19	GBM	PC	1	no	CD; PD; MP	1.4	10.3
20	GBM	PC	5	4 mg	CD; PD	8.3	26.5
21	GBM	PC, CCNU	1 / 6	4 mg	CD; PD	19.4	29.6

#	Tumor Type	Type of CCNU-based chemotherapy	Number of CCNU-based Chemotherapy cycles until discontinuation	Dexamethasone use within the first two cycles	Diagnosis of relapse under CCNU-based chemotherapy	PFS (months)	OS (months)
22	GBM	CCNU	2	4 mg	PD; MP	1.7	9.1
23	GBM	PC	4	no	PD	6.0	11.6
24	GBM	PC	2	2 mg	CD; PD; MP	2.9	7.6
25	GBM	PC	1	no	CD; PD; MP	2.1	13.7
26	H3K27M	PC, CCNU	2 /1	no	CD; PD	6.5	12.8
27	A	PC	1	no	CD; PD; MP	1.2	10.4
28	A	CCNU	2	no	CD; PD	2.6	13.7
29	A	CCNU	6	no	-	71.8*	71.8*
30	A	CCNU	2	4 mg	CD; PD; MP	2.4	6.8
31	ODG	CCNU	5	2 mg	CD; PD	6.0	9.7
32	ODG	PC	6	no	-	29.7*	29.7*
33	ODG	PC	6	no	-	40.9*	40.9*
34	ODG	PC	2	no	CD; PD	4.2	29.0*
35	ODG	PC	4	4 mg	CD; PD	9.0	16.0
36	ODG	CCNU	4	no	-	18.2*	18.2*

Abbreviations: * = censored; **A** = astrocytoma; **CCNU** = CCNU monotherapy; **CD** = clinical deterioration; **GBM** = glioblastoma; **H3K27M** = diffuse midline glioma; **ODG** = oligodendroglioma; **MP** = metabolic progression on FET PET, i.e., increase of FET uptake compared to the baseline scan; **NP** = neuropathological findings consistent with recurrence; **PC** = combination of lomustine with procarbazine chemotherapy; **PD** = *Progressive Disease* according to RANO criteria on MRI

Supplemental Table 3: Neuroimaging findings at baseline and follow-up

#	Tumor Type	TBR _{max} at baseline	TBR _{max} at follow-up	TBR _{mean} at baseline	TBR _{mean} at follow-up	MTV at baseline (mL)	MTV at follow-up (mL)	TTP at baseline (minutes)	TTP at follow-up (minutes)	MRI response (RANO)	Hotspots at baseline (n)	Hotspots at follow-up (n)	New hotspots not detected by MRI (n)	PFS (months)	OS (months)
1	GBM	2.0	2.7	1.7	1.8	1.5	2.6	37.5	37.5	SD	1	2	2	5.1	8.4
2	GBM	4.2	4.4	2.1	2.1	66.5	70.2	22.5	4.5	PD	1	2	0	2.1	8.8
3	GBM	2.7	4.3	1.8	2.1	9.4	62.1	37.5	27.5	PD	2	6	0	1.9	3.1
4	GBM	3.5	4.7	2.3	2.3	52.7	60.4	37.5	27.5	PD	1	1	-	1.9	13.1
5	GBM	2.6	5.1	1.8	2.4	4.1	12.8	15.5	12.5	PD	1	1	-	3.7	14.4
6	GBM	3.6	4.6	2.1	2.5	54.2	90.6	27.5	9.5	PD	3	6	1	1.0	3.2
7	GBM	3.0	4.1	1.9	2.1	6.7	12.4	27.5	47.5	PD	1	1	-	2.9	14.6
8	GBM	2.9	6.5	1.8	2.2	10.3	68.4	27.5	22.5	PD	1	1	-	2.3	5.0
9	GBM	3.5	3.8	2.0	2.0	65.2	54.2	27.5	42.5	PD	1	1	-	3.5	8.0
10	GBM	4.3	3.1	2.0	1.9	38.8	30.8	37.5	37.5	PD	1	1	-	4.4	6.4
11	GBM	4.5	3.9	2.2	2.1	60.5	55.2	37.5	22.5	SD	1	1	-	3.2	7.5
12	GBM	2.9	3.5	1.9	2.0	8.2	6.5	22.5	27.5	PD	1	1	-	3.2	12.2
13	GBM	3.2	3.2	2.0	1.9	28.3	17.4	15.5	37.5	SD	1	1	-	8.0	12.5
14	GBM	3.8	3.7	2.1	2.0	14.7	13.8	37.5	37.5	SD	1	1	-	6.5	17.1
15	GBM	4.3	3.6	2.3	2.2	14.5	15.9	22.5	37.5	SD	1	1	-	3.5	8.4
16	GBM	3.0	4.0	1.9	2.0	5.3	29.1	47.5	37.5	PD	2	3	0	2.6	5.0
17	GBM	4.9	4.6	2.3	2.4	59.0	98.0	32.5	15.5	SD	1	1	-	4.0	31.9
18	GBM	2.8	4.1	1.9	2.1	34.2	45.2	27.5	27.5	PD	3	4	0	4.6	8.0
19	GBM	3.3	3.6	2.1	2.1	21.7	24.0	32.5	32.5	PD	1	1	-	1.4	10.3
20	GBM	3.3	3.7	2.1	2.0	20.8	29.7	18.5	32.5	SD	1	1	-	8.3	26.5
21	GBM	2.8	2.7	1.9	1.9	22.0	20.8	37.5	37.5	SD	1	1	-	19.4	29.6

#	Tumor Type	TBR _{max} at baseline	TBR _{max} at follow-up	TBR _{mean} at baseline	TBR _{mean} at follow-up	MTV at baseline (mL)	MTV at follow-up (mL)	TTP at baseline (minutes)	TTP at follow-up (minutes)	MRI response (RANO)	Hotspots at baseline (n)	Hotspots at follow-up (n)	New hotspots not detected by MRI (n)	PFS (months)	OS (months)
22	GBM	2.8	3.4	1.9	2.0	12.4	14.2	27.5	37.5	SD	1	2	1	1.7	9.1
23	GBM	3.6	3.9	2.1	2.2	34.2	29.0	32.5	22.5	PD	1	1	-	6.0	11.6
24	GBM	2.6	3.7	1.9	1.9	25.5	34.9	37.5	32.5	PD	1	1	-	2.9	7.6
25	GBM	1.6	2.1	1.4	1.8	0.7	0.6	37.5	22.5	PD	1	1	-	2.1	13.7
26	H3K27M	2.6	1.0	1.9	1.0	1.8	0.3	37.5	37.5	PD	1	0	-	6.5	12.8
27	A	3.9	4.1	2.1	2.2	48.7	67.1	15.5	32.5	PD	1	1	-	1.2	10.4
28	A	5.7	5.1	2.3	2.1	25.3	27.5	18.5	37.5	SD	1	1	-	2.6	13.7
29	A	4.3	3.4	2.3	2.1	10.4	10.4	47.5	47.5	SD	1	1	-	71.8*	71.8*
30	A	4.3	3.7	2.1	2.1	27.0	47.2	37.5	32.5	PD	2	3	0	2.4	6.8
31	ODG	2.7	2.7	1.8	1.8	12.1	11.9	32.5	37.5	SD	2	2	-	6.0	9.7
32	ODG	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	37.5	18.5	SD	0	0	-	29.7*	29.7*
33	ODG	3.2	3.1	2.0	1.9	3.1	2.4	37.5	32.5	PR	1	1	-	40.9*	40.9*
34	ODG	3.0	3.5	1.9	2.0	21.9	25.1	37.5	32.5	PD	1	1	-	4.2	29.0*
35	ODG	2.9	2.8	1.8	1.8	24.6	23.7	27.5	37.5	PD	1	1	-	9.0	16.0
36	ODG	2.6	2.1	1.9	1.8	4.6	1.8	32.5	37.5	PR	1	1	-	18.2*	18.2*

Abbreviations: **A** = astrocytoma; **GBM** = glioblastoma; **H3K27M** = diffuse midline glioma; **MTV** = metabolic tumor volume (mL); **ODG** = oligodendroglioma; **OS** = overall survival; **PD** = *Progressive Disease* according to RANO criteria on MRI; **PFS** = progression-free survival; **PR** = *Partial Response* according to RANO criteria on MRI; **SD** = *Stable Disease* according to RANO criteria on MRI; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain-ratio; **TTP** = time-to-peak

Supplemental Table 4: Diagnostic performance of static and dynamic FET PET parameters for predicting a PFS of 6 months or more

	MTV change	TBR_{mean} change	TBR_{max} change	TTP change
Threshold	≤ 0% vs. > 0%	≤ 0% vs. > 0%	≤ 0% vs. > 0%	> -7% vs. ≤ -7%
Sensitivity	92%	92%	83%	75%
Specificity	79%	58%	75%	54%
AUC ± standard deviation	0.830 ± 0.071	0.833 ± 0.067	0.785 ± 0.077	0.618 ± 0.098
P-value	0.001	0.001	0.006	0.254

AUC = area under the curve; **MTV** = metabolic tumor volume (mL); **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time to peak (minutes)

Supplemental Table 5: Diagnostic performance of static and dynamic FET PET parameters for predicting an OS of 12 months or more

	MTV change	TBR_{mean} change	TBR_{max} change	TTP change
Threshold	≤ 0% vs. > 0%	≤ -4.7% vs. > -4.7%	≤ 0% vs. > 0%	> -7% vs. ≤ -7%
Sensitivity	61%	44%	61%	61%
Specificity	72%	94%	72%	50%
AUC ± standard deviation	0.691 ± 0.088	0.659 ± 0.094	0.627 ± 0.095	0.580 ± 0.096
P-value	0.050	0.103	0.195	0.411

AUC = area under the curve; **MTV** = metabolic tumor volume; **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time to peak

Supplemental Table 6: Univariate survival analyses based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy

Parameter	Threshold	Univariate PFS analysis		Threshold	Univariate OS analysis	
		P-value	PFS (months)		P-value	OS (months)
RANO criteria	SD / PR / CR vs. PD	<0.001	8.0 vs. 2.9	SD / PR / CR vs. PD	0.002	26.5 vs. 8.8
TBR_{mean} change	≤ 0% vs. > 0%	0.002	6.0 vs. 2.9	≤ -4.7% vs. > -4.7%	0.035	17.1 vs. 9.7
TBR_{max} change	≤ 0% vs. > 0%	<0.001	6.5 vs. 2.6	≤ 0% vs. > 0%	0.015	13.7 vs. 9.1
MTV change	≤ 0% vs. > 0%	<0.001	6.5 vs. 2.6	≤ 0% vs. > 0%	0.045	12.8 vs. 8.8
TTP change	> -7% vs. ≤ -7%	0.212	4.6 vs. 2.9	> -7% vs. ≤ -7%	0.959	12.2 vs. 8.8
New FET hotspots at follow-up	no new hotspots vs. any new hotspot	0.005	4.0 vs. 2.1	no new hotspots vs. any new hotspot	<0.001	13.1 vs. 6.8

Abbreviations: **CR** = *Complete Response* according to RANO criteria; **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PD** = *Progressive Disease* according to RANO criteria; **PFS** = progression-free survival; **PR** = *Partial Response* according to RANO criteria; **SD** = *Stable Disease* according to RANO criteria; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak

Supplemental Table 7: Univariate survival analyses for patients with IDH-wildtype glioblastoma based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy

Parameter	Threshold	Univariate PFS analysis		Threshold	Univariate OS analysis	
		P-value	PFS (months)		P-value	OS (months)
RANO criteria	SD / PR / CR vs. PD	0.003	5.1 vs. 2.9	SD / PR / CR vs. PD	0.013	12.5 vs. 8.4
TBR_{mean} change	≤ -4.7% vs. > -4.7%	0.048	6.5 vs. 2.9	≤ 4.6% vs. > 4.6%	0.118	10.3 vs. 8.4
TBR_{max} change	≤ 16.4% vs. > 16.4%	0.006	4.0 vs. 2.6	≤ 21.1% vs. > 21.1%	0.085	11.6 vs. 8.0
MTV change	≤ 0% vs. > 0%	0.052	4.4 vs. 2.6	≤ 0% vs. > 0%	0.659	12.2 vs. 8.4
TTP change	> -1.5 vs. ≤ -1.5 minutes	0.014	4.4 vs. 2.3	> -4 vs. ≤ -4 minutes	0.365	10.3 vs. 7.6
New FET hotspots at follow-up	no new hotspots vs. any new hotspot	0.087	3.5 vs. 2.1	no new hotspots vs. any new hotspot	0.001	12.2 vs. 8.0

Abbreviations: **CR** = *Complete Response* according to RANO criteria; **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PD** = *Progressive Disease* according to RANO criteria; **PFS** = progression-free survival; **PR** = *Partial Response* according to RANO criteria; **SD** = *Stable Disease* according to RANO criteria; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak

Supplemental Table 8: Multivariate Survival Analysis based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy

Parameter	Multivariate PFS analysis			Multivariate OS analysis		
	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i> -value	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i> -value
RANO criteria	4.299	1.741 - 10.615	0.002**	3.424	1.296 - 9.044	0.013**
TBR_{mean} change	1.997	0.820 - 4.864	0.128*	1.418	0.491 - 4.095	0.519*
TBR_{max} change	2.909	1.118 - 7.570	0.029*	1.031	0.395 - 2.692	0.950*
MTV change	4.546	1.802 - 11.471	0.001*	1.397	0.620 - 3.148	0.420*
TTP change	1.760	0.774 - 4.003	0.177*	0.898	0.408 - 1.978	0.790*
New FET hotspots at follow-up	3.155	1.207 - 8.247	0.019*	8.578	2.662 - 27.645	<0.001*

Abbreviations: **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak; * = compared to the extent of resection, MGMT promoter methylation status, IDH mutation status, and MRI RANO Criteria; ** = compared to the extent of resection, MGMT promoter methylation status, and IDH mutation status

Supplemental Table 9: Multivariate survival analyses for patients with IDH-wildtype glioblastoma based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy

Parameter	Multivariate PFS analysis			Multivariate OS analysis		
	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i> -value	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i> -value
RANO criteria	5.348	1.613 - 17.732	0.006**	3.374	1.094 - 10.408	0.034**
TBR_{mean} change	3.718	0.962 - 14.367	0.057*	1.293	0.483 - 3.465	0.609*
TBR_{max} change	2.550	0.963 - 6.752	0.060*	1.289	0.479 - 3.466	0.615*
MTV change	2.705	1.056 - 6.926	0.038*	1.039	0.424 - 2.547	0.933*
TTP change	3.241	1.068 - 9.841	0.038*	1.579	0.636 - 3.918	0.325*
New FET hotspots at follow-up	2.509	0.869 - 7.241	0.089*	5.971	1.724 - 20.672	0.005*

Abbreviations: **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak; * = compared to the extent of resection, MGMT promoter methylation status, IDH mutation status, and MRI RANO Criteria; ** = compared to the extent of resection, MGMT promoter methylation status, and IDH mutation status

Supplemental Table 10: Univariate survival analyses regarding the prognostic value of absolute FET PET parameters at baseline

Parameter	Threshold	Univariate PFS analysis		Threshold	Univariate OS analysis	
		<i>P</i> -value	PFS (months)		<i>P</i> -value	OS (months)
TBR_{mean}	≤ 2.0 vs. > 2.0	0.219	4.2 vs. 2.6	≤ 1.9 vs. > 1.9	0.943	12.2 vs. 10.4
TBR_{max}	≤ 3.4 vs. > 3.4	0.184	4.2 vs. 3.2	≤ 3.2 vs. > 3.2	0.436	12.5 vs. 10.3
MTV	≤ 25 vs. > 25 mL	0.020	4.2 vs. 2.9	≤ 25.4 vs. > 25.4 mL	0.009	13.7 vs. 8.0
TTP	> 30 vs. ≤ 30 minutes	0.070	4.4 vs. 3.2	> 35 vs. ≤ 35 minutes	0.264	12.8 vs. 10.4
Number of FET hotspots	≤ 1 vs. > 1	0.717	3.7 vs. 2.6	≤ 1 vs. > 1	0.061	12.8 vs. 6.8

Abbreviations: **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak

Supplemental Table 11: Univariate survival analyses regarding the prognostic value of absolute FET PET parameters at follow-up

Parameter	Threshold	Univariate PFS analysis		Threshold	Univariate OS analysis	
		<i>P</i> -value	PFS (months)		<i>P</i> -value	OS (months)
TBR_{mean}	≤ 1.9 vs. > 1.9	0.003	6.5 vs. 2.9	≤ 2.0 vs. > 2.0	0.154	12.8 vs. 10.3
TBR_{max}	≤ 3.4 vs. > 3.4	<0.001	8.0 vs. 2.9	≤ 3.5 vs. > 3.5	0.008	13.7 vs. 8.8
MTV	≤ 23.8 vs. > 23.8 mL	<0.001	6.5 vs. 2.6	≤ 28.2 vs. > 28.2 mL	<0.001	13.7 vs. 7.6
TTP	> 35 vs. ≤ 35 minutes	0.124	5.1 vs. 2.9	> 35 vs. ≤ 35 minutes	0.883	12.5 vs. 10.4

Abbreviations: **MTV** = metabolic tumor volume; **OS** = overall survival; **PFS** = progression-free survival; **TBR_{max}**, **TBR_{mean}** = maximum and mean tumor-to-brain ratio; **TTP** = time-to-peak

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Patientenauswahl und -charakteristika

In der retrospektiven Studie *“Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET”* wurden insgesamt 36 Patient:innen untersucht, bei denen (1.) ein Gliom des WHO ZNS Grades 3 oder 4 histologisch bzw. molekularpathologisch nachgewiesen worden war, die (2.) zuvor bereits mindestens einmal mittels spezifischer neuroonkologischer Therapie (z.B. Resektion gefolgt von Radiotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie) behandelt worden waren, bei denen (3.) bildmorphologisch oder neuropathologisch ein Rezidiv festgestellt worden war, (4.) aufgrund des Rezidives eine lomustinbasierte Chemotherapie eingeleitet worden war und bei denen (5.) vor Beginn der lomustinbasierten Chemotherapie und nach dem 2. Zyklus jeweils eine kontrastmittelgestützte MRT und eine FET PET erfolgt war (siehe Abbildung 2).

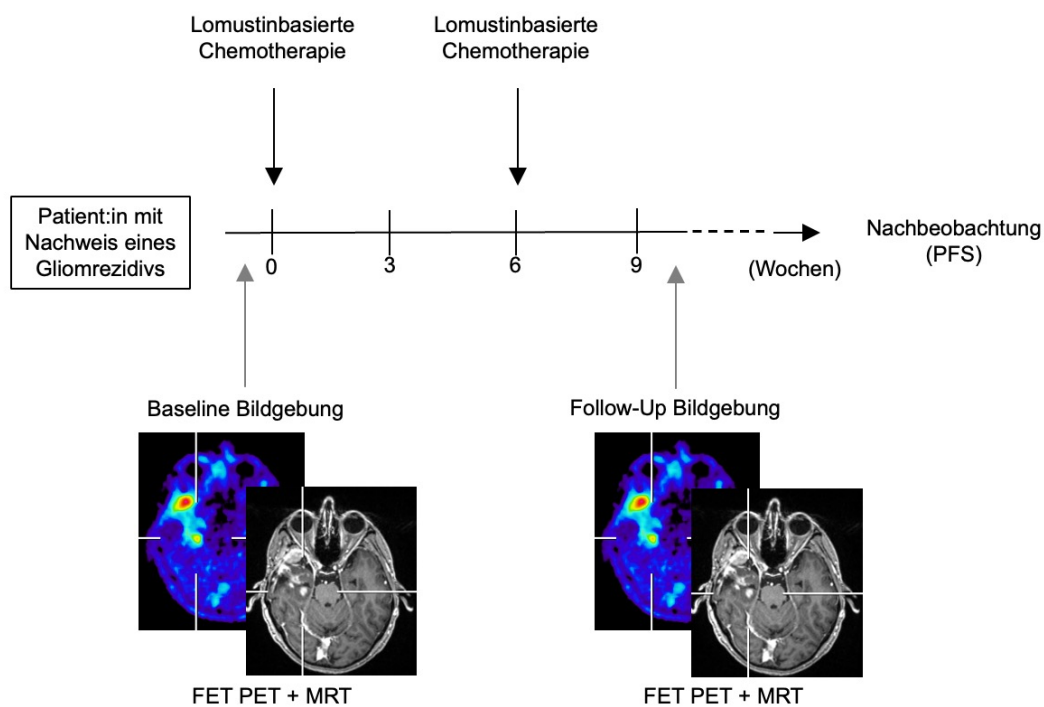


Abbildung 2: Behandlung und Bildgebungszeitpunkte. Alle in der Studie berücksichtigten Patient:innen wurden vor Beginn der lomustinbasierten Chemotherapie und nach 2 Zyklen mittels kontrastmittelgestützter MRT und FET PET untersucht.

Die in dieser Studie berücksichtigten 36 Patient:innen, von denen 16 weiblich waren, waren zwischen 21 und 82 Jahre alt (Durchschnittsalter 54 ± 13 Jahre). Bei den Gliomen von 26 Patient:innen wurde ein IDH-Wildtyp festgestellt, davon waren 25 Glioblastome und ein diffuses Mittelliniengliom. Die Gliome der anderen 10 Patient:innen wiesen Mutationen im IDH-Gen auf. Hierunter waren zwei WHO ZNS Grad 4 Astrozytome, zwei WHO ZNS Grad 3 Astrozytome und sechs WHO ZNS Grad 3 Oligodendrogliome. Die Patient:innen wurden nach Beginn der Chemotherapie über einen Zeitraum von 3-71 Monaten regelmäßig in dreimonatigen Intervallen weiter mittels kontrastmittelgestützter MRT und klinisch-neurologisch untersucht. Bei 32 Patient:innen war zum Zeitpunkt der Datenauswertung eine Tumorprogression oder ein erneutes Rezidiv unter der Iomustinbasierten Chemotherapie eingetreten, 31 Patient:innen waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. Nicht-Progression oder Überleben zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung wurden als zensierte Datenpunkte in die statistische Analyse aufgenommen. Weitere Einzelheiten zur Demografie, den neuropathologischen Diagnosen, der Vorbehandlung, den klinischen Nachsorgeparametern und dem Überleben der Patient:innen sind in den Supplemental Tables 1 und 2 aufgeführt. Die Ergebnisse der aus den MRT- und FET PET-Untersuchungen abgeleiteten Bildgebungsparameter sind in Supplemental Table 3 aufgeführt.

4.1.2 Voraussage des Therapieansprechens mittels statischer und dynamischer FET PET-Parameter

Anhand der in Supplemental Table 4 aufgeführten Ergebnisse der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse wurden die Grenzwerte zur Dichotomisierung der Patient:innen in metabolische Responder und Non-Responder ermittelt. Die ROC-Analyse ergab, dass sowohl unveränderte Werte als auch eine Abnahme entweder des MTV, des mittleren Tumor/Hirn-Quotienten (TBR_{mean}) oder des maximalen Tumor/Hirn-Quotienten (TBR_{max}) früh nach Beginn der Iomustinbasierten Chemotherapie vereinbar mit einem metabolisches Ansprechen waren. Patient:innen, bei denen eine Zunahme dieser Parameter beobachtet wurde, wurden als metabolische Non-Responder bezeichnet.

4.1.3 Uni- und multivariate Überlebensanalysen

Die univariate Überlebensanalyse zeigte, dass die Reduktion der statischen FET PET-Parameter TBR_{mean} , TBR_{max} und MTV nach zwei Zyklen der Iomustinbasierten Chemotherapie mit einem signifikant längeren PFS und OS der Patient:innen einherging (Supplemental Table

6; Figures 2 und 3). Veränderungen des dynamischen FET PET-Parameters Time-to-Peak (TTP) waren für die Prädiktion eines längeren PFS oder OS nicht signifikant.

Auch in der multivariaten Überlebensanalyse sagten relative Reduktionen der statischen FET PET-Parameter TBR_{max} und MTV ein signifikant längeres PFS voraus ($P = 0,029$ bzw. $P = 0,001$), unabhängig von anderen starken prognostischen oder prädiktiven Faktoren wie dem Ausmaß der Resektion bei der initialen Gliomdiagnose, dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, dem IDH-Mutationsstatus und MRT-Veränderungen gemäß den RANO-Kriterien (Supplemental Table 8). Im Gegensatz dazu war keiner der statischen FET PET-Parameter ein unabhängiger Prädiktor für das OS ($P > 0,05$).

In der univariaten Überlebensanalyse für die Untergruppe der Patient:innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen sagten relative Veränderungen der statischen FET PET-Parameter TBR_{mean} und TBR_{max} und des dynamischen Parameters TTP nach zwei Zyklen Iomustinbasierter Chemotherapie ein signifikant längeres PFS voraus (Supplemental Table 7).

4.1.4 FET PET - Hotspotanalyse

In der vorliegenden Studie wurde auch das Auftreten distanter bzw. neuer metabolisch aktiver Areale mit einem $TBR_{mean} > 1.6$ in der zweiten FET PET-Untersuchung, die nicht in räumlicher Korrespondenz mit dem Tumorareal in der initialen FET PET standen, untersucht. Das Neuaufreten solcher distanten Hotspots nach Beginn einer Chemotherapie auf Lomustinbasis hatte den höchsten Signifikanzgrad bei der Prädiktion eines Nicht-Ansprechens und sagte einen ungünstigen klinischen Verlauf mit einem signifikant kürzeren PFS und OS voraus (Supplemental Table 6; Figures 2 und 3). Darüber hinaus war der Vorhersagewert dieses FET PET-Parameters in der multivariaten Analyse unabhängig vom Ausmaß der Resektion, der MGMT-Promotor-Methylierung, dem IDH-Mutationsstatus und den MRT-Veränderungen gemäß den RANO-Kriterien (Supplemental Table 8).

In der multivariaten Überlebensanalyse für die Untergruppe der Patient:innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen sagte das Fehlen eines distanten FET-Hotspots nach zwei Zyklen Iomustinbasierter Chemotherapie ebenfalls ein signifikant längeres OS voraus ($P = 0,005$) und war auch dabei der Parameter mit der stärksten Signifikanz (RANO-Kriterien im Vergleich, $P = 0,034$) (Supplemental Table 9).

4.1.5 MRT-Veränderungen nach RANO-Kriterien

MRT-Veränderungen gemäß den RANO-Kriterien nach zwei Zyklen der lomustinbasierten Chemotherapie (d. h. MRT-Befunde, die als „Stable Disease“ (SD), „Partial Response“ (PR) oder „Complete Response“ (CR) im Vergleich zu einer „Progressive Disease“ (PD) bewertet wurden) sagten ein signifikant längeres PFS und OS voraus (Supplemental Table 6; Figures 3 und 4), und waren auch in der multivariaten Überlebensanalyse signifikante Prädiktoren sowohl für das PFS ($P = 0,002$) als auch für das OS ($P = 0,013$), unabhängig vom Ausmaß der Resektion, der MGMT-Promoter-Methylierung und dem IDH-Mutationsstatus (Supplemental Table 8).

4.2 Einordnung in den Forschungskontext und klinische Relevanz

4.2.1 Statische FET PET Parameter und metabolisches Ansprechen

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie in Hinblick auf die a priori formulierte Hypothese legt nahe, dass metabolische Veränderungen von Bildgebungsparametern, die aus der FET PET abgeleitet werden können, früh nach Beginn einer lomustinbasierten Chemotherapie zur Behandlung von Patient:innen mit rezidivierenden Gliomen des WHO-ZNS Grades 3 oder 4 von hoher klinischer Wichtigkeit für die Vorhersage des Ansprechens auf diese Therapieform zu sein scheinen. Insbesondere die relative Abnahme statischer FET PET-Parameter wie MTV oder TBR_{max} kann metabolische Responder identifizieren, die ein deutlich längeres PFS und OS aufweisen als Non-Responder.

4.2.2 Vergleich zu anderen FET PET-Studien zum Therapiemonitoring

Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien berichtet, in denen die FET PET zur Beurteilung des Ansprechens auf eine alkylierende Chemotherapie (vor allem Temozolomid) bei Patient:innen mit Gliomen, die keine Schrankenstörung in der MRT aufweisen (sog. „non-enhancing glioma“) und in der Regel mit einem WHO ZNS-Grad 2 klassifiziert wurden, eingesetzt wurde^{88,90,91}. Auch für die Beurteilung des Ansprechens bei Patient:innen mit erstdiagnostizierten Glioblastomen auf eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid⁹², eine adjuvante Temozolomid-Chemotherapie⁸² und bei Patient:innen mit rezidivierten Glioblastomen, die mit einer Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Lomustin⁸⁴ behandelt wurden, ist der prädiktive Wert zur Beurteilung des Therapieansprechens der von der FET PET abgeleiteten Parameter MTV und TBR_{max} beschrieben worden.

Trotzdem zeigen sich auch Unterschiede zur vorliegenden Studie. So war in diesen Studien, die hauptsächlich bei Patient:innen mit neu diagnostizierten Gliomen durchgeführt wurden, das Ansprechen in der MRT nach den RANO-Kriterien nicht signifikant für die Prädiktion eines signifikant längeren PFS oder OS. Weiterhin waren bei Patient:innen mit niedriggradigeren Gliomen (z.B. WHO ZNS Grad 2) oftmals erst stärkere metabolische Veränderungen (z.B. eine Reduktion des MTV um 10-25%) unter der Therapie mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert ^{88,90,91}.

Die Gründe für diese Unterschiede bleiben bislang unklar, hängen aber möglicherweise mit verschiedenen Faktoren zusammen. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass IDH-mutierte Gliome, vor allem mit niedrigeren WHO ZNS Graden, ein anderes Stoffwechselverhalten in der Aminosäure-PET aufweisen können als IDH-Wildtyp Gliome ⁹³⁻⁹⁶. Zudem wurden in den genannten Studien ^{88,90,91} Patient:innen mit neu diagnostizierten Gliomen untersucht, die in der Erstlinie behandelt wurden. Die unterschiedliche Ansprechrate bei Patient:innen mit erstdiagnostizierten und rezidivierten Gliomen verändert die Vortestwahrscheinlichkeit der diagnostischen Verfahren und könnte daher ebenfalls einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Eine mögliche Erklärung für den prädiktiven Wert der RANO-Kriterien in der vorliegenden Studie ist zudem, dass die Radiotherapie bei den untersuchten Rezidiv-Patient:innen nicht Teil der Behandlung war. Bei diesen Patient:innen wurde die Vorbehandlung mit Radiotherapie bereits mindestens sechs Monate vor dem Rezidiv durchgeführt. Daher waren radiotherapiebedingte Veränderungen wie z.B. die Pseudoprogression, die typischerweise innerhalb der ersten 12 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie ⁹⁷ auftritt und die MRT-basierte Beurteilung des Ansprechens erheblich erschweren kann, weniger wahrscheinlich.

4.2.3 Neue distante Hotspots in der FET PET als stärkster Prädiktor für Nicht-Ansprechen

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis dieser Studie ist der herausragende prädiktive Wert neuer distanter Hotspots in der FET PET nach Beginn der Iomustinbasierten Chemotherapie für ein ungünstiges PFS und OS. Mehr als 90% der Gliompatient:innen haben bei Erstdiagnose eine in der MRT lokal definierte, unilokuläre Erkrankung, auch wenn mit jedem Rezidiv die Wahrscheinlichkeit einer multilokulären Erkrankung zunimmt, vor allem bei Patient:innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen ³⁹. Eine multilokuläre Gliomerkrankung ist dabei

regelmäßig mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert⁴⁰. Darüber hinaus gilt der Nachweis eines neu aufgetretenen distanten Rezidivs, also einer nicht in unmittelbarer Nähe zum ursprünglichen Tumor aufgetretenen neuen Läsion, in der MRT als Progression gemäß den RANO-Kriterien^{54,85}. Bemerkenswerterweise traten in der vorliegenden Studie auch neue FET PET-Hotspots auf, die mittels MRT nicht nachzuweisen waren (Supplemental Table 3, Figure 6). Das Auftreten neuer FET PET-Hotspots blieb der signifikanteste Parameter auch in der multivariaten Analyse, was seinen Wert für die Bewertung des Therapieansprechens unterstreicht, insbesondere für die Identifizierung von Non-Respondern (Figure 6). Unseres Wissens ist der prädiktive Wert neuauftretender distanter Hotspots in der FET PET bislang noch nicht untersucht worden. Daher könnte das Auftreten dieser distanten Hotspots in der FET PET während der Behandlung dazu beitragen, dass notwendige Therapiewechsel früher vorgenommen werden.

4.3 Zusammenfassung - der komplementäre Wert der FET PET

RANO-Kriterien und relative Veränderungen statischer FET PET-Parameter wie MTV und TBR_{max} können zur Identifizierung von Respondern mit einem signifikant längeren Überleben herangezogen werden, während das Auftreten neuer Hotspots in der FET PET früh nach Beginn einer lomustinbasierten Chemotherapie stark mit einem Nicht-Ansprechen und einem signifikant kürzeren Überleben korreliert. MRT und FET PET bieten daher komplementäre Informationen zur Bewertung des Ansprechens auf eine lomustinbasierte Chemotherapie. Dieses Erkenntnis kann dazu beitragen, die klinische Entscheidungsfindung in Hinblick auf die Fortsetzung oder den Abbruch einer Chemotherapie auf Lomustinbasis bei Patient:innen mit Gliom-Rezidiven zu erleichtern.

4.4 Limitationen

Limitationen der vorliegenden Studie sind in erster Linie ihr retrospektiver Charakter, ein nicht vollständig homogenes Patientenkollektiv und die begrenzte Fallzahl. Die Zahl von insgesamt 36 Patient:innen kann die statistische Aussagekraft der Studie limitieren, insbesondere auch in Hinblick auf die Heterogenität der untersuchten Gliome, die sowohl IDH-Wildtyp Glioblastome und diffuse Mittelliniengliome als auch IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome einschließt. Allerdings konnten in der größten Subgruppe der Patient:innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen die Kerneergebnisse der Studie signifikant reproduziert werden.

Weiterhin wurden ausschließlich Patient:innen mit WHO ZNS Grad 3 und 4 Gliomen untersucht, für die einheitliche MRT-Bewertungskriterien (RANO, siehe Kapitel 1.5 und 1.5.1) vorliegen und bei denen auch die Aminosäure-PET bereits für verschiedene Fragestellungen validiert ist (siehe Kapitel 1.5.3). Zudem gelang es in dieser Studie alle Patient:innen zu einheitlichen Bildgebungszeitpunkten mit standardisierten Protokollen zu untersuchen. Ein wichtiger nächster Schritt ist daher die Bestätigung dieser Ergebnisse zur FET PET für die Beurteilung des Ansprechens auf eine Iomustinbasierte Chemotherapie bei einer größeren Anzahl von Gliompatient:innen, idealerweise im Rahmen einer prospektiven Studie.

4.5 Ausblick

Die FET PET hat sich als zusätzliche Bildgebung zur kontrastmittelgestützten MRT in vielen Bereichen der Neuroonkologie inzwischen etabliert und wird bei verschiedenen Fragestellungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs bei Patient:innen mit Gliomen und Hirnmetastasen eingesetzt (siehe Kapitel 1.5.2 und 1.5.3). Eine dieser klinisch relevanten Fragestellungen, wie auch in der vorliegenden Studie, ist das Monitoring und die Beurteilung des Ansprechens auf medikamentöse Tumorthérapien. Bislang gelten alkylierende Chemotherapien mit Wirkstoffen wie Temozolomid oder Lomustin weiterhin als Standard der medikamentösen Therapie von Patient:innen mit Gliomen, insbesondere wenn ein WHO ZNS Grad 3 oder 4 vorliegt (siehe Kapitel 1.2.3 und 1.3.3). Während zur Behandlung von anderen extrakraniellen Tumortypen wie malignen Melanomen Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren ⁹⁸ zum Standard geworden sind, und auch bei zerebraler Metastasierung eine erhebliche Wirksamkeit aufweisen ^{99,100}, sind vor allem bei Patient:innen mit Glioblastomen die Studienergebnisse bislang leider ernüchternd, wie beispielsweise die Ergebnisse der Checkmate-143 Studie zeigen ¹⁰¹.

Daher werden Forschungsaktivitäten zur Evaluation neuerer Therapieformen bei Patient:innen mit Gliomen vorangetrieben. Mit zunehmendem Verständnis über genetische Veränderungen wie Mutationen des IDH-Gens, distinkten Methylierungsprofilen wie bei diffusen Mittelliniengliomen oder Amplifikationen bestimmter Gene, z.B. des *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-Gens, werden weitere Therapien entwickelt und in klinischen Studien untersucht ^{42,52,102}. Ein zentraler Teil klinischer Studien ist die Beurteilung des Ansprechens auf die jeweilige Therapie. Primäre Endpunkte sind dabei oft Überlebenszeiten wie PFS und OS. Dennoch ist es insbesondere bei neuen Therapieansätzen ebenfalls wünschenswert, während der Behandlung Informationen über metabolische Veränderungen innerhalb des Tumors zu erhalten und Phänomene wie Pseudoprogression oder Pseudoresponse zu

erkennen und richtig zu deuten, da eine Fehlinterpretation zur Über- oder Unterschätzung eines Therapieeffekts führen und damit Studienergebnisse beeinträchtigen kann ⁶³. Eine wiederholte invasive Gewinnung von Gewebe zur neuropathologischen Analyse mittels stereotaktischer Biopsien ist zwar denkbar, der invasive Charakter aber häufig schwer zu rechtfertigen. Wie in Kapitel 1.5.1 ausgeführt, hat die strukturelle, kontrastmittelgestützte MRT ebenfalls Limitationen, insbesondere bei Behandlungen, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke verändern ^{85,86}. Stattdessen kann eine nicht-invasive Methode zur Darstellung metabolischer Veränderungen während der Behandlung wie die Aminosäure-PET möglicherweise wertvolle, zusätzliche Informationen bieten.

Zum Beispiel könnten bei einer Therapie, die die IDH-Mutation selbst zum Ziel hat, PET-Tracer, die Zellen mit dieser Mutation direkt darstellen, wie radioaktiv markierte Triazindiamin- oder Butylphenylsulfonamid-Analoga wertvolle Möglichkeiten sein ^{103,104}, molekulare oder metabolische Veränderungen durch diese zielgerichtete Therapie non-invasiv darzustellen.

Sowohl die Aminosäure-PET als auch die PET-Bildgebung mit anderen Tracern sind vielversprechende diagnostische Verfahren in der Neuroonkologie, insbesondere für die Beurteilung des Ansprechens auf medikamentöse Behandlungen. Der klinische Wert der Aminosäure-PET hat sich bereits in vielen Studien gezeigt und erlaubt eine Verbesserung des Patientenmanagements. Angesichts der Entwicklung neuerer Therapieansätze und dem zunehmenden, aber immer noch limitierten Verständnis unterschiedlicher Tumorbiologien und Bildgebungsphänomene ist eine ständige Reevaluation dieses bildgebenden Verfahrens sinnvoll.

5 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut ZfKi. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (25.07.2022). 2021.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; **23**(8): 1231-51.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; **114**(2): 97-109.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; **131**(6): 803-20.
5. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neurooncol Pract* 2022; **9**(3): 165-82.
6. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020; **139**(3): 603-8.
7. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; **360**(8): 765-73.
8. Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012; **18**(20): 5562-71.
9. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; **462**(7274): 739-44.

10. Wang YP, Lei QY. Metabolic recoding of epigenetics in cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2018; **38**(1): 25.
11. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; **174**(4): 1149-53.
12. van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003; **97**(5): 1276-84.
13. Felsberg J, Erkwow A, Sabel MC, et al. Oligodendroglial tumors: refinement of candidate regions on chromosome arm 1p and correlation of 1p/19q status with survival. *Brain Pathol* 2004; **14**(2): 121-30.
14. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004; **108**(1): 49-56.
15. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 2018; **136**(1): 153-66.
16. Jain SU, Rashoff AQ, Krabbenhoft SD, et al. H3 K27M and EZHIP Impede H3K27-Methylation Spreading by Inhibiting Allosterically Stimulated PRC2. *Mol Cell* 2020; **80**(4): 726-35 e7.
17. Jain SU, Do TJ, Lund PJ, et al. PFA ependymoma-associated protein EZHIP inhibits PRC2 activity through a H3 K27M-like mechanism. *Nat Commun* 2019; **10**(1): 2146.
18. Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol* 2017; **19**(8): 1127-34.
19. Lopez-Perez CA, Franco-Mojica X, Villanueva-Gaona R, Diaz-Alba A, Rodriguez-Florido MA, Navarro VG. Adult diffuse midline gliomas H3 K27-altered: review of a redefined entity. *J Neurooncol* 2022; **158**(3): 369-78.

20. Daoud EV, Rajaram V, Cai C, et al. Adult Brainstem Gliomas With H3K27M Mutation: Radiology, Pathology, and Prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; **77**(4): 302-11.
21. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 997-1003.
22. Ostrom QT, Shoaf ML, Cioffi G, et al. National-level overall survival patterns for molecularly-defined diffuse glioma types in the United States. *Neuro Oncol* 2022.
23. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; **18**(3): 170-86.
24. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; **7**(5): 392-401.
25. Beiko J, Suki D, Hess KR, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro Oncol* 2014; **16**(1): 81-91.
26. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncol* 2020; **6**(4): 495-503.
27. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 392-401.
28. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; **110**(1): 156-62.

29. Himes BT, Arnett AL, Merrell KW, et al. Glioblastoma Recurrence Versus Treatment Effect in a Pathology-Documented Series. *Can J Neurol Sci* 2020; **47**(4): 525-30.
30. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 987-96.
31. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; **376**(11): 1027-37.
32. Suchorska B, Ruge M, Treuer H, Sturm V, Voges J. Stereotactic brachytherapy of low-grade cerebral glioma after tumor resection. *Neuro Oncol* 2011; **13**(10): 1133-42.
33. Suchorska B, Hamisch C, Treuer H, et al. Stereotactic brachytherapy using iodine 125 seeds for the treatment of primary and recurrent anaplastic glioma WHO degrees III. *J Neurooncol* 2016; **130**(1): 123-31.
34. Kickingereider P, Hamisch C, Suchorska B, et al. 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; **120**(3): 615-23.
35. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; **17**(11): 1521-32.
36. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; **366**(9490): 985-90.
37. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; **22**(6): 813-23.

38. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10172): 678-88.
39. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; **374**(14): 1344-55.
40. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016; **375**(26): 2561-9.
41. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature* 2019; **565**(7738): 234-9.
42. Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 2021; **592**(7854): 463-8.
43. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**(23): 2306-16.
44. Farina Nunez MT, Franco P, Cipriani D, et al. Resection of recurrent glioblastoma multiforme in elderly patients: a pseudo-randomized analysis revealed clinical benefit. *J Neurooncol* 2020; **146**(2): 381-7.
45. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol* 2016; **18**(4): 549-56.
46. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* 2015; **17**(3): 332-42.

47. Navarra P, Pessina F, Clerici E, et al. Re-irradiation for recurrent high grade glioma (HGG) patients: Results of a single arm prospective phase 2 study. *Radiother Oncol* 2022; **167**: 89-96.
48. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; **377**(20): 1954-63.
49. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; **20**(1): 110-9.
50. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev* 2020; **87**: 102029.
51. Nikolova T, Roos WP, Kramer OH, Strik HM, Kaina B. Chloroethylating nitrosoureas in cancer therapy: DNA damage, repair and cell death signaling. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; **1868**(1): 29-39.
52. Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro Oncol* 2020; **22**(5): 684-93.
53. Kaina B, Christmann M. DNA repair in personalized brain cancer therapy with temozolomide and nitrosoureas. *DNA Repair (Amst)* 2019; **78**: 128-41.
54. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; **28**(11): 1963-72.
55. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 2015; **17**(9): 1293-300.

56. Werner JM, Stoffels G, Lichtenstein T, et al. Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; **46**(9): 1889-901.
57. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**(5): 685-95.
58. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; **9**(5): 453-61.
59. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 2009; **22**(6): 633-8.
60. Hygino da Cruz LC, Jr., Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; **32**: 1978-85.
61. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; **217**(2): 377-84.
62. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 2010; **9**(9): 906-20.
63. Reardon DA, Weller M. Pseudoprogression: fact or wishful thinking in neuro-oncology? *Lancet Oncol* 2018; **19**(12): 1561-3.
64. Langen KJ, Galldiks N. Update on amino acid PET of brain tumours. *Curr Opin Neurol* 2018; **31**(4): 354-61.

65. Werner JM, Lohmann P, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. Current Landscape and Emerging Fields of PET Imaging in Patients with Brain Tumors. *Molecules* 2020; **25**(6).
66. Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37**: 1521-8.
67. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol* 2013; **15**(3): 341-51.
68. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, et al. 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. *J Nucl Med* 2006; **47**: 776-82.
69. Hutterer M, Ebner Y, Riemenschneider MJ, et al. Epileptic Activity Increases Cerebral Amino Acid Transport Assessed by 18F-Fluoroethyl-L-Tyrosine Amino Acid PET: A Potential Brain Tumor Mimic. *J Nucl Med* 2017; **58**(1): 129-37.
70. Dunet V, Rossier C, Buck A, Stupp R, Prior JO. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2012; **53**(2): 207-14.
71. Unterrainer M, Galldiks N, Suchorska B, et al. (18)F-FET PET Uptake Characteristics in Patients with Newly Diagnosed and Untreated Brain Metastasis. *J Nucl Med* 2017; **58**(4): 584-9.
72. Zhao C, Zhang Y, Wang J. A meta-analysis on the diagnostic performance of (18)F-FDG and (11)C-methionine PET for differentiating brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; **35**(6): 1058-65.
73. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; **128**(Pt 3): 678-87.

74. Bette S, Gempt J, Delbridge C, et al. Prognostic Value of O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine-Positron Emission Tomography Imaging for Histopathologic Characteristics and Progression-Free Survival in Patients with Low-Grade Glioma. *World Neurosurg* 2016; **89**: 230-9.
75. Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; **11**: 1756286418759865.
76. Galldiks N, Lohmann P, Albert NL, Tonn JC, Langen K-J. Current status of PET imaging in neuro-oncology. *Neurooncol Adv* 2019; **1**(1).
77. Langen KJ, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**(5): 279-89.
78. Galldiks N, Kocher M, Ceccon G, et al. Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: Response, Progression, and Pseudoprogression. *Neuro Oncol* 2019.
79. Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, et al. PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro Oncol* 2019; **21**(5): 585-95.
80. Albert NL, Weller M, Suchorska B, 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 Oncol* 2016; **18**(9): 1199-208.
81. Galldiks N, Langen KJ, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med* 2012; **53**(7): 1048-57.
82. Ceccon G, Lohmann P, Werner JM, et al. Early Treatment Response Assessment Using (18)F-FET PET Compared with Contrast-Enhanced MRI in Glioma Patients After Adjuvant Temozolomide Chemotherapy. *J Nucl Med* 2021; **62**(7): 918-25.

83. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res* 2014; **20**(13): 3550-9.
84. Galldiks N, Dunkl V, Ceccon G, et al. Early treatment response evaluation using FET PET compared to MRI in glioblastoma patients at first progression treated with bevacizumab plus lomustine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(13): 2377-86.
85. Yang D. Standardized MRI assessment of high-grade glioma response: a review of the essential elements and pitfalls of the RANO criteria. *Neurooncol Pract* 2016; **3**(1): 59-67.
86. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**(1): 22-33.
87. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; **33**(5): 516-24.
88. Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M, et al. Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2016; **18**(5): 744-51.
89. Suchorska B, Giese A, Biczok A, et al. Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro Oncol* 2018; **20**(2): 279-88.
90. Suchorska B, Unterrainer M, Biczok A, et al. (18)F-FET-PET as a biomarker for therapy response in non-contrast enhancing glioma following chemotherapy. *J Neurooncol* 2018; **139**(3): 721-30.
91. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2009; **95**(1): 87-93.

92. Galldiks N, Langen K, Holy R, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using [18F]Fluoroethyl-L-Tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med* 2012; **53**(7): 1048-57.
93. Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, et al. Photopenic defects on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro Oncol* 2019; **21**(10): 1331-8.
94. Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med* 2013; **54**(2): 229-35.
95. Maurer GD, Brucker DP, Stoffels G, et al. (18)F-FET PET Imaging in Differentiating Glioma Progression from Treatment-Related Changes: A Single-Center Experience. *J Nucl Med* 2020; **61**(4): 505-11.
96. Skoblar Vidmar M, Doma A, Smrdel U, Zevnik K, Studen A. The Value of FET PET/CT in Recurrent Glioma with a Different IDH Mutation Status: The Relationship between Imaging and Molecular Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2022; **23**(12).
97. Galldiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother* 2017; **17**(11): 1109-15.
98. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; **381**(16): 1535-46.
99. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; **379**(8): 722-30.
100. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; **22**(12): 1692-704.

101. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; **6**(7): 1003-10.
102. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res* 2021; **27**(16): 4491-9.
103. Chitneni SK, Reitman ZJ, Gooden DM, Yan H, Zalutsky MR. Radiolabeled inhibitors as probes for imaging mutant IDH1 expression in gliomas: Synthesis and preliminary evaluation of labeled butyl-phenyl sulfonamide analogs. *Eur J Med Chem* 2016; **119**: 218-30.
104. Chitneni SK, Yan H, Zalutsky MR. Synthesis and Evaluation of a (18)F-Labeled Triazinediamine Analogue for Imaging Mutant IDH1 Expression in Gliomas by PET. *ACS Med Chem Lett* 2018; **9**(7): 606-11.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

S. 15, Abbildung 1	Organigramm zur Einteilung maligner Gliome nach der 5. Edition der WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralen Nervensystems von 2021.
S. 30, Figure 1	Waterfall plot of responses based on changes of the static FET uptake parameter TBR_{max} in relation to MRI responses according to RANO criteria.
S. 31, Figure 2	Kaplan-Meier curves for PFS and OS separated by relative changes of TBR_{max} , MTV and the occurrence of new hotspots on FET PET after two cycles of lomustine-based chemotherapy.
S. 32, Figure 3	Swimmer plots of each individual patient after initiation of lomustine-based chemotherapy.
S. 33, Figure 4	Kaplan-Meier curves for PFS and OS separated by MRI changes according to RANO criteria after two cycles of lomustine-based chemotherapy.
S. 34, Figure 5	Contrast-enhanced MRI and FET PET of a 31-years-old female patient with an astrocytoma (IDH-mutant, WHO CNS grade 3, MGMT promoter methylated) treated with lomustine-based chemotherapy.
S. 35, Figure 6	Contrast-enhanced MRI and FET PET of a Patient with a right parietal glioblastoma with an unfavorable survival.
S. 51, Abbildung 2	Studiendesign - Behandlung und Bildgebungszeitpunkte.

6.2 Tabellenverzeichnis

S. 37, Supplemental Table 1	Patient characteristics and pretreatment
S. 39, Supplemental Table 2	Treatment details, clinical parameters during follow up, and the patients' survival
S. 41, Supplemental Table 3	Neuroimaging findings at baseline and follow-up
S. 43, Supplemental Table 4	Diagnostic performance of static and dynamic FET PET parameters for predicting a PFS of 6 months or more
S. 44, Supplemental Table 5	Diagnostic performance of static and dynamic FET PET parameters for predicting an OS of 12 months or more
S. 45, Supplemental Table 6	Univariate survival analyses based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy
S. 46, Supplemental Table 7	Univariate survival analyses for patients with IDH-wildtype glioblastoma based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy
S. 47, Supplemental Table 8	Multivariate Survival Analysis based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy
S. 48, Supplemental Table 9	Multivariate survival analyses for patients with IDH-wildtype glioblastoma based on changes in imaging criteria (RANO criteria and FET PET metrics) following lomustine-based chemotherapy
S. 49, Supplemental Table 10	Univariate survival analyses regarding the prognostic value of absolute FET PET parameters at baseline
S. 50, Supplemental Table 11	Univariate survival analyses regarding the prognostic value of absolute FET PET parameters at follow-up

6.3 Liste publizierter Ergebnisse der Promotion

1. Wollring MM, Werner JM, Bauer EK, Tscherpel C, Ceccon GS, Lohmann P, Stoffels G, Kabbasch C, Goldbrunner R, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET.** *Neuro Oncol.* 2022, Oct 10 [online ahead of print]. Impact Factor: 13.029.

6.4 Publikationsverzeichnis (Stand 11/22)

6.4.1 Originalarbeiten und Review-Artikel

1. Rosen J, Stoffels G, Lohmann P, Bauer EK, Werner JM, Wollring M, Rapp M, Felsberg J, Kocher M, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Prognostic value of pre-irradiation FET PET in patients with not completely resectable IDH-wildtype glioma and minimal or absent contrast enhancement.** *Sci Rep.* 2021; 11: 20828. Impact Factor: 4.996.
2. Wollring MM, Werner JM, Bauer EK, Tscherpel C, Ceccon GS, Lohmann P, Stoffels G, Kabbasch C, Goldbrunner R, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET.** *Neuro Oncol.* 2022, Oct 10 [online ahead of print]. Impact Factor: 13.029.
3. Werner JM, Wolf L, Tscherpel C, Bauer EK, Wollring M, Ceccon G, Deckert M, Brunn A, Pappesch R, Goldbrunner R, Fink GR, Galldiks N. **Efficacy and tolerability of regorafenib in pretreated patients with progressive CNS grade 3 or 4 gliomas.** *J Neurooncol.* 2022;15: 309-317. Impact Factor: 4.506.
4. Galldiks N, Wollring M, Werner JM, Friedrich M, Fink GR, Langen KJ, Lohmann P. **An updated review on the diagnosis and assessment of post-treatment relapse in brain metastases using PET.** *Expert Rev Neurother.* In revision, 2022.
5. Wollring M, Werner JM, Ceccon G, Lohmann P, Filss C, Fink GR, Lange KJ, Galldiks N. **Clinical applications and prospects of PET imaging in patients with IDH-mutant gliomas.** *J Neurooncol.* Accepted, 2022.
6. Galldiks N, Albert NL, Wollring M, Werner JM, Lohmann P, Villanueva-Meyer JE, Fink GR, Langen KJ, Tonn JC. **Advances in PET imaging for meningioma patients.** *Neuroncol Adv.* Accepted, 2022. IF: n.a.
7. Wollring M, Werner JM, Lohmann P, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Diagnose von Hirnmetastasen-Rezidiven und therapiebedingten MRT-Veränderungen mittels PET.** *Neuro Aktuell.* 2022, Ausgabe 9/2022.

6.4.2 Case Reports

1. Ceccon G, Wollring M, Brunn A, Deckert M, Waldschmidt D, Fink GR, Galldiks N. **Leptomeningeal Carcinomatosis in a Patient with Pancreatic Cancer Responding to Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine.** *Case Rep Oncol.* 2020; 13: 35-42. Impact Factor: n.a.

6.4.3 Vorträge / Posterpräsentationen

1. Wollring MM, Werner JM, Bauer EK, Tscherpel C, Ceccon GS, Lohmann P, Stoffels G, Kabbasch C, Goldbrunner R, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET.** Posterpräsentation auf der *Jahrestagung der European Association of Neuro-Oncology (EANO)*, Wien, 16.09.22.
2. Wollring MM, Werner JM, Bauer EK, Tscherpel C, Ceccon GS, Lohmann P, Stoffels G, Kabbasch C, Goldbrunner R, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. **Prediction of response to lomustine-based chemotherapy in glioma patients at recurrence using MRI and FET PET.** Eingeladener Vortrag auf der *Jahrestagung der Society of Neuro-Oncology (SNO)*, Tampa, 18.11.22.