

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

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Prognostische Wertigkeit der
[¹⁸F]-Fluor-Ethyl-Tyrosin-Positronen-Emissions-
Tomographie
in der initialen Diagnostik von Gliomen der
WHO-Grade II-IV**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Mark Andre Drexler
aus Gräfelfing

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof Dr. med. Nathalie Albert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Maximilian Niyazi

Mitbetreuung durch: Dr. med. Marcus Unterrainer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2021

**Meinen Eltern
Michaela und Franz**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorwort	1
1.2	Histopathologische Kriterien zur Klassifizierung von Gliomen	6
1.3	Molekulargenetische Marker in der Diagnostik diffuser Gliome	10
1.3.1	Mutationen der Isozitatdehydrogenasen 1 und 2	10
1.3.2	Kodeletion auf den Chromosomenarmen 1p und 19q	11
1.3.3	Hypermethylierung des O ⁶ -Methylguanyl-DNA-Methyltransferase-Promoters	12
1.4	Revision der WHO-Klassifikation im Jahr 2016	12
1.5	Therapie der Gliome	14
1.6	Die MRT als Standardbildgebung in der Diagnostik von Gliomen	16
1.7	Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der Gliome	18
1.7.1	2-[¹⁸ F]-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose	18
1.7.2	Etablierte Aminosäure-Tracer	20
1.7.2.1	[¹¹ C]-Methionin	21
1.7.2.2	[¹⁸ F]-Fluorodopa	22
1.7.2.3	[¹⁸ F]-Fluor-Ethyl-Tyrosin	24
1.7.3	¹⁸ F-FET-PET in der initialen Diagnostik	24
1.7.4	¹⁸ F-FET-PET zur Bestimmung der Tumorausdehnung und Therapieplanung	26
1.7.5	¹⁸ F-FET-PET im Follow-up	27
1.7.6	¹⁸ F-FET-PET: Prognostische Wertigkeit	27
2	Material und Methodik	30
2.1	Studiendesign	30
2.2	MRT-Bildgebung	31
2.3	PET-Bildgebung	31
2.3.1	Statische ¹⁸ F-FET-PET-Parameter	32
2.3.2	Kinetik	34
3	Datenanalyse und Statistik	36
3.1	Deskriptive Statistik	36
3.2	Überlebenszeitanalysen	36
4	Ergebnisse	39
4.1	Langzeitanalyse innerhalb der gesamten Studienpopulation	39
4.1.1	Deskriptive Analyse der gesamten Studienpopulation	39
4.1.1.1	Deskriptive Analyse der durch ¹⁸ F-FET-PET-Parameter definierten Gruppen	45
4.1.1.2	TTP _{min} als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen	49
4.1.1.3	TTP _{min} und KM-Aufnahme als diagnostische Kriterien zur Detektion von IDHwt-Gliomen	50
4.1.2	Überlebenszeitanalyse innerhalb der gesamten Studienpopulation	52
4.1.2.1	Univariate Überlebenszeitanalysen	52
4.1.2.2	Multivariate Überlebenszeitanalysen	56
4.1.3	Überlebenszeitanalysen innerhalb aller ¹⁸ F-FET-negativen Gliome	57
4.1.3.1	Univariate Überlebenszeitanalysen	57
4.1.3.2	Multivariate Überlebenszeitanalysen	61
4.1.4	Überlebenszeitanalyse innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	62
4.1.4.1	Univariate Überlebenszeitanalysen	62
4.1.4.2	Multivariate Überlebenszeitanalysen	76
4.1.4.3	Explorative Analyse: Befundkombination aus KM-Aufnahme und TTP _{min}	77
4.1.4.4	Explorative Analyse: TTP _{min} innerhalb der Gliome mit einer TBR _{max} > 2,5	80

4.2	Langzeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHwt	84
4.2.1	Deskriptive Analyse der Gliome vom Typ IDHwt	84
4.2.1.1	Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸ F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen	85
4.2.2	Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHwt	87
4.2.2.1	Explorative Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	87
4.2.2.2	Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	89
4.2.2.2.1	Univariate Überlebenszeitsanalysen	89
4.2.2.2.2	Multivariate Überlebenszeitanalysen	96
4.3	Langzeitanalyse innerhalb der Gliome der vom Typ IDHmut	97
4.3.1	Deskriptive Analyse	97
4.3.1.1	Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸ F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen	99
4.3.2	Überlebenszeitanalyse	102
4.3.2.1	Explorative Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	102
4.3.2.2	Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	103
4.3.2.2.1	Univariate Analyse	104
4.3.2.2.2	Multivariate Analyse	113
4.3.2.2.3	Explorative Analyse: Befundkombination aus KM-Aufnahme und TTP _{min}	114
4.4	Langzeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion	116
4.4.1	Deskriptive Analyse	116
4.4.1.1	Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸ F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen	117
4.4.2	Überlebenszeitanalyse	120
4.4.2.1	Explorative Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	120
4.4.2.2	Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome	121
4.5	Zwischenanalysen	132
4.5.1	Zwischenanalyse in diffusen Astrozytomen WHO-Grad II	132
4.5.2	Zwischenanalyse in oligodendroglialen Gliomen WHO-Grad II	135
4.5.3	Zwischenanalyse in astrozytären Gliomen WHO-Grad III-IV	136
5	Diskussion	139
6	Zusammenfassung	170
7	Tabellenverzeichnis	172
8	Abbildungsverzeichnis	177
9	Quellenverzeichnis	181
10	Danksagung	195
11	Affidavit	196
12	Publikationsliste	197

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Gliome sind die häufigsten primären Tumore des zentralen Nervensystems und repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasmen mit multiplen histologischen Subtypen und Malignitätsgraden. Sie stellen die große Mehrheit der hirneigenen Tumore dar [1, 2] und gehen mit einer hohen Variabilität hinsichtlich Tumorbiologie und klinischem Verlauf [3-5] einher. Ihre tendenziell steigende Inzidenz ist in Industrienationen mit 6,24/100 000 als gering anzusehen, der nahezu immer letale Ausgang dieser Erkrankung ist jedoch bezeichnend für den dringenden Bedarf an effektiven Therapiestrategien [6]. Hinsichtlich der Tumorgenese wird die Entstehung aus einer glialen Progenitorzelle oder aus einer nach neoplastischer Transformation gliale Merkmale entwickelnden Stammzelle angenommen [7]. Als Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Gliom wurden vorrangig die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung [8] und das Vorliegen bestimmter vererbter Genvarianten [9-13] beschrieben. Patienten mit einer Allergie oder Atopie hingegen erkranken seltener an einem Gliom als Patienten ohne diese Störungen des Immunsystems [14, 15].

Die konservative Magnetresonanztomographie nach Kontrastmittelgabe (KM-MRT) gilt seit Jahrzehnten international als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik von Neoplasmen des zentralen Nervensystems. Durch die hervorragende Weichteildarstellung ist bei Anwendung dieser Methode die Detektion eines Glioms mit sehr hoher Sensitivität möglich, problematisch ist jedoch die Unsicherheit in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber nichtneoplastischen Läsionen und anderen Tumorentitäten [16, 17]. Allerdings geben klinische Informationen wie Patientenalter [18], Dauer und Qualität der klinischen Symptomatik [19] sowie Befunde aus ergänzenden bildgebenden Verfahren [20-22] weitere wichtige Hinweise hinsichtlich der vorliegenden Pathologie. Die Anwendung ergänzender bildgebender Verfahren führt diesbezüglich zu weiteren relevanten Erkenntnissen. Die Nutzung beispielsweise der statischen [¹⁸F]-Fluor-Ethyl-Tyrosin-Positronen-Emissions-Tomographie (¹⁸F-FET-PET) als eine die KM-MRT ergänzende nuklearmedizinische Methode

geht in der Detektion eines primären Hirntumors laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [22] mit einer Spezifität von 76% einher und ist außerdem hilfreich in der Differentialdiagnostik hinsichtlich unterschiedlicher ZNS-Tumorentitäten [20, 21]. In einer der Studien ließ eine oberhalb des Grenzwerts von 2,5 liegende maximale Tumor-to-Brain-Ratio (TBR_{max}) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen neoplastischen Gewebes schließen (positiv prädiktiver Wert [PPV] 98%, Spezifität [SP] 92%, negativ prädiktiver Wert [NPV] 27%, Sensitivität [SN] 57%) [20]. Eine weitere Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit in der Beurteilung von in der MRT gliomverdächtigen Läsionen durch Betrachtung der Kombination aus den erwähnten klinischen und radiologischen sowie nuklearmedizinischen Patientenmerkmalen ist anzunehmen, wenn auch in der Literatur hierzu keine Studienergebnisse zu finden waren.

Bei bildmorphologischem Verdacht auf ein Gliom wird derzeit zur Diagnosesicherung in aller Regel einer Gewebeprobe zur histopathologischen und molekulargenetischen Diagnostik entnommen, dies geschieht entweder durch stereotaktische Biopsie oder offene Resektion. Beide Verfahren gehen entsprechend Ihrer Invasivität mit gewissen Komplikationsrisiken einher. Insbesondere eine peri- oder postoperativ auftretende Blutung kann schwer zu beherrschen sein und bedingt mitunter fatale postoperative Verläufe [23].

Bei Patienten mit hereditärer sowie medikamentös oder sonstig erworbener Blutungsneigung wäre eine zuverlässige, nichtinvasive Methode zur Einschätzung der biologischen und klinischen Aggressivität eines etwaigen Glioms von Vorteil. Ein klinisches Beispielszenario wäre der starke Verdacht auf das Vorliegen eines diffus infiltrierenden Glioms bei einer 40 Jahre alten übergewichtigen Raucherin mit kürzlich stattgehabter höhergradiger Lungenembolie und entsprechender gerinnungshemmender Medikation im Rahmen der temporären Sekundärprophylaxe. Ein perioperatives Absetzen der medikamentösen Sekundärprophylaxe erhöht das Risiko für das erneute Auftreten einer Embolie, bei Durchführung einer zeitnahen Biopsie oder offenen Resektion ohne Pausierung der gerinnungshemmenden Medikation ist hingegen peri- und postoperativ von einem wesentlich erhöhtem Blutungsrisiko auszugehen [24]. Als weiteres Beispiel lässt sich der kardial stark vorbelastete 60-jährige arteriell hypertone Raucher mit persistierendem Vorhofflimmern sowie Zustand nach Implantation eines koronaren Stents aufgrund eines

Myokardinfarkts vor drei Monaten und einer entsprechenden medikamentösen Gerinnungshemmung nennen [25].

Insbesondere in Fällen wie diesen wäre eine hinsichtlich des zu erwartenden klinischen Verlaufs der im Erwachsenenalter am häufigsten auftretenden Gliome prognostisch aussagekräftige und gleichzeitig nichtinvasive Methode von wesentlichem Nutzen für die Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses im Hinblick auf eine zeitnahe Durchführung diagnostischer (stereotaktische Biopsie) oder therapeutischer (offene Resektion) neurochirurgischer Maßnahmen. Auch im initialen Management hämatologisch unauffälliger Patienten, deren Anamnese, klinische Untersuchung und radiologische beziehungsweise nuklearmedizinische Befunde in der Zusammenschau sehr stark auf das Vorliegen eines Glioms hindeuten, könnten diese zusätzlichen Informationen eine nützliche Grundlage für die Planung des weiteren kurz- und mittelfristigen Vorgehens bieten. Ein mittels ergänzender nichtinvasiver Methode ermittelter prognostisch ungünstiger Befund bei gleichzeitig in der MRT fehlenden Malignitätszeichen (z.B. intratumorale KM-Anreicherung) könnte die Entscheidung zur zeitnahen maximal möglichen Resektion des Gliomgewebes einerseits maßgeblich erleichtern und damit die Wahl einer zu zögerlichen Therapiestrategie für aggressive Gliome mit einem in der MRT harmlos wirkenden Befund verhindern.

Die statische ^{18}F -FET-PET als zum bildgebenden Goldstandard der Gliome komplementäre nuklearmedizinische Untersuchung hat sich in Deutschland mittlerweile etabliert und wird an vielen Zentren routinemäßig durchgeführt, für nicht wenige Zentren gilt letzteres auch für die dynamische ^{18}F -FET-PET [26]. Insbesondere für die in der dynamischen ^{18}F -FET-PET bestimmten ^{18}F -FET-Kinetik-Parameter wurde in mehreren Studien jüngerer Zeit, einschließlich zweier im Rahmen der Datensammlung für die vorliegende Dissertationsarbeit durchgeführter Zwischenanalysen [27, 28], eine wesentliche prognostische Wertigkeit hinsichtlich des klinischen Verlaufes neu diagnostizierter Astrozytome und Glioblastome demonstriert [29, 30]. Diese Studien bezogen sich allerdings jeweils auf durch die in der bis vor kurzem gültigen Referenzklassifikation [31] der World Health Organization (WHO) definierte Subgruppen der Gliome und zeichneten sich durch Verwendung von unterschiedlichen und teils mit subjektivem Charakter behafteten Kinetik-Maßen aus. Durch den kürzlich eingeleiteten und aktuell andauernden Paradigmenwechsel weg von einer

Klassifikation durch histomorphologische Kriterien [31] hin zu einer auf molekulargenetischen Befundmustern basierenden Stratifizierung der Gliome [32-38] erscheinen Ergebnisse aus Prognosestudien, deren Design sich allein an histomorphologischen Kriterien orientierte, bereits heute als für tägliche klinische Fragestellungen nur eingeschränkt wertbar [38]. Derzeit wird die routinemäßige molekularbiologische Testung des Isocitratdehydrogenase-1/2—Status (IDH-Status) und einer etwaigen 1p/19q-Kodeletion zur Definition prognostisch unterschiedlicher Gruppen empfohlen [37, 38], in der klinischen Forschung orientiert man sich ebenfalls zunehmend an diesen beiden Markern [39-41]. Vor diesem Hintergrund drängt sich die Frage auf, ob die ¹⁸F-FET-PET auch innerhalb der durch die erwähnten molekularbiologischen Marker definierten Subgruppen diffuser Gliome eine signifikante prognostische Aussagekraft aufweist.

Insbesondere innerhalb der molekulargenetischen Subgruppe der Befundkombination aus Isocitratdehydrogenase1/2-Mutation mit gleichzeitig vorliegender 1p/19q-Kodeletion (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) sowie für die mit diesem Merkmal stark korrelierende histomorphologisch definierte Gruppe der Gliome mit oligodendroglialer Komponente (Oligoastrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom mit oligodendroglialer Komponente) erscheint aufgrund der diesbezüglich bisher spärlichen Datenlage eine Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der ¹⁸F-FET-PET sinnvoll. Kinetische sowie statische ¹⁸F-FET-Parameter zeichnen sich bezüglich Ihrer Ausprägung in Astrozytomen sowie in oligodendroglialen beziehungsweise oligoastrozytären Gliomen durch eine starke intratumorale Heterogenität aus [42, 43]. Die initiale Resektion ist eine der drei wesentlichen Säulen der Standardtherapie für die Gliome mit der Befundkombination aus IDHmut+1p/19q-Kodeletion und WHO-Grad II oder III [44]. Sollte sich für die Gruppe der molekularen Oligodendrogliome (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine prognostische Wertigkeit für kinetische oder statische ¹⁸F-FET-PET-Parameter nachweisen lassen, so handelt es sich hierbei um eine sehr relevante Information für die Planung der initialen Resektion dieser Tumore. Hiervon würden insbesondere Patienten mit nahe funktionell essentieller Hirnregionen lokalisierten Gliomen profitieren.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, geblindete Überlebenszeitstudie. Untersucht wird primär die prognostische Aussagekraft des das ¹⁸F-

FET-Anreicherungsverhalten im Zeitraum von Minute 0 bis Minute 40 post injectionem (p.i.) beschreibenden dynamischen Parameters „minimal Time to Peak“ (TTP_{min}) für die progressionsfreie Überlebenszeit (PÜZ) und die gesamte Überlebenszeit (GÜZ) ab dem Zeitpunkt des ersten neurochirurgischen Eingriffs (stereotaktische Biopsie oder offene Resektion) zur Gewebeentnahme für die histopathologische und molekulargenetische Diagnostik. Primäre Endpunkte sind für die GÜZ das Eintreten eines Todesereignisses und für die PÜZ die erstmalige Diagnose eines Tumorprogresses. Die Überlebenszeitanalysen werden in folgenden Patientengruppen durchgeführt:

- Gesamtheit der histologisch astrozytären und oligodendroglialen Tumore der WHO-Grade II-IV mit bekanntem IDH-Status und 1p/19q-Status.
- Gliome des molekulargenetischen Subtyps IDH-Wildtyp ohne 1p/19q-Kodeletion (IDHwt) vom WHO-Grad II-IV.
- Gliome des molekulargenetischen Subtyps IDH1/2-Mutation ohne 1p/19q-Kodeletion (IDHmut) vom WHO-Grad II-IV.
- Gliome des molekulargenetischen Subtyps IDH-Mutation und 1p/19q-Kodeletion (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) vom WHO-Grad II-IV.

Sekundäre Studienziele sind die Untersuchung der prognostischen Aussagekraft der im Summationsbild von Minute 20 bis Minute 40 p.i. erhobenen statischen Parameter qualitativer ^{18}F -FET-Status (visuell pathologische Mehranreicherung vs. keine pathologische Mehranreicherung), maximale Tumor-to-Background-Ratio (TBR_{max}) und biologisches Tumolvolumen (BTV) in den soeben beschriebenen Patientengruppen, die Beschreibung etwaiger Zusammenhänge der ^{18}F -FET-Parameter mit den molekularbiologischen Markern IDHmut und 1p/19q-Kodeletion sowie die Detektion von für die Prognose des klinischen Verlaufes von visuell ^{18}F -FET-negativen Tumoren aussagekräftigen Prognosefaktoren.

Explorative Überlebenszeitanalysen sollen durchgeführt werden zur Untersuchung der

- prognostischen Relevanz der TTP_{min} innerhalb der Gliome mit einer TBR_{max} von mehr als 2,5.
- prognostischen Wertigkeit einer Befundkombination aus initialer TTP_{min} und KM-Aufnahme in der MRT.

Berichtet werden außerdem die Ergebnisse aus den in den Jahren 2012 [27] und 2013 [28] durchgeführten Zwischenanalysen.

Alle Untersuchungen beschränken sich auf Patienten mit einem Lebensalter von über 16 Jahren und auf die in dieser Altersgruppe bei weitem häufigsten Gliom-Subtypen (Astrozytome, Gliome mit oligodendroglialer Komponente, Glioblastome) der WHO-Grade II-IV [1].

1.2 Histopathologische Kriterien zur Klassifizierung von Gliomen

Gliome lassen sich nach Ihrem Wachstumsmuster primär in zwei sehr unterschiedliche Hauptkategorien einteilen. Es wird unterschieden zwischen umschriebenen Gliomen (z.B. pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I), die sich im Allgemeinen nicht zu histomorphologisch höhergradig malignen Läsionen weiterentwickeln und für die eine komplette chirurgische Entfernung als Therapiemaßnahme mit kurativer Intention angesehen werden kann, und diffuse Gliome der WHO-Grade II-IV, für welche die mikroskopisch komplette Resektion aufgrund des diffus infiltrativen Wachstums nicht kurativ wirksam ist. Neoplastische Zellen diffuser Gliome sind in der Lage, alleine oder in kleinen Gruppen entlang myelinisierter Gewebestränge weit in das gesunde Hirnparenchym einzuwandern und gelangen so unter Kreuzung des Corpus Callosum nicht selten auch in die kontralaterale Hemisphäre. Auf diese Weise kommt es zur Ausbildung des in der Literatur beschriebenen Schmetterlingsglioms [45].

Abhängig von Ihrer morphologischen Ähnlichkeit zu den Subtypen gesunder Gliazellen werden die diffusen Gliome mit einer Vielzahl von Namen belegt, wie z.B. infiltratives Astrozytom, Oligodendrogliom, Ependymom und andere (s.u.) sowie Mischformen wie beispielsweise das Oligoastrozytom [31, 37]. Es erfolgt hiermit eine erste Stratifizierung der Gliome in unterschiedliche Gruppen, die sich hinsichtlich Ihrer biologischen und klinischen Aggressivität sowie charakteristischer Lokalisationsorte teilweise deutlich unterscheiden. Bei

der großen Mehrheit der im Erwachsenenalter auftretenden Gliome handelt es sich histomorphologisch um Glioblastome, Astrozytome, Oligodendrogliome und Gliome mit sowohl astrozytären als auch oligodendrozytären Merkmalen (Oligoastrozytom) [1]. Als nahezu pathognomonisch für das Vorliegen eines Glioms gelten die „sekundären Strukturen nach Scherer“. So wird die Aggregation von Tumorzellen um Neuronen (perineuronale Satellitose), um Blutgefäße und unter der pialen Membran bezeichnet.

Oligodendrogliome zeigen im Vergleich mit Astrozytomen ein regelmäßigeres Gesamtbild und eher runde Kerne. Als Artefakt der Formalin-Fixierung beobachtet man den für oligodendrogliale Tumorzellen typischen klaren Halo um den runden bis ovalen Zellkern, welcher oligodendroglialen Zellen Ähnlichkeit zu einem Spiegelei verleiht und Ansammlungen dieser Zellen einem Honigbienenkorb ähneln lässt. Diese Merkmale können bei Anwendung alternativer, schnellerer Fixierungsmethoden und bei Beurteilung von Gefrierschnitten fehlen. Ein weiterer Anhalt für das Vorliegen eines Oligodendroglioms sind die charakteristischen verzweigten Kapillarnetze, in der englischsprachigen Literatur häufig beschrieben als „Chicken-Wire“. Verkalkungen sind häufig zu finden. Astrozytome zeichnen sich im Vergleich zu Oligodendrogliomen durch Kernunregelmäßigkeiten und Hyperchromasie aus. Begleitende Mikrokalzifizierungen sind hier viel seltener. Nicht selten finden sich Gliome mit sowohl oligodendroglialen als auch astrozytären Eigenschaften [46]. Die an unterschiedlichen Zentren verschieden häufig angewendete Behelfsdiagnose „Oligoastrozytom“ betrug im Patientengut einer großen epidemiologischen Studie immerhin 30% aller Gliom-Diagnosen [1].

Innerhalb der Gliom-Subtypen werden die histomorphologischen Malignitätskriterien evaluiert und der Tumor entsprechend des Befundes einem der drei WHO-Grade II-IV zugeteilt. Bei diesen Malignitätskriterien handelt es sich um erhöhte Zelldichte, Polymorphismus der Zellen und Zellkerne, gesteigerte Mitoserate, pathologische Mitosen, mikrovaskuläre Proliferation (MPV) und Nekrosen. Wesentlichstes Unterscheidungsmerkmal der Gliome des WHO-Grades III gegenüber solchen vom WHO-Grad II ist die gesteigerte Mitoserate, die anderen soeben beschriebenen histologischen Malignitätskriterien liegen dabei meist in stärkerer Ausprägung vor. Das abgrenzende Merkmal zwischen WHO-Grad-III-Astrozytomen und den als Glioblastome benannten Gliomen vom WHO-Grad IV ist das Vorliegen von intratumoralen Nekrosen und/oder mikrovaskulärer Proliferation [31, 46].

Ein vom Untersucher als reines Oligodendrogliom klassifiziertes Gliom hingegen wird auch bei Vorliegen von Nekrosen und/oder MPV dem WHO-Grad III zugeordnet. Im Gegensatz dazu werden Oligoastrozytome mit MPV dem WHO-Grad III, bei Vorliegen von Nekrosen dem WHO-Grad IV zugeordnet und als Glioblastom mit oligodendroglialer Komponente (GBM-O) benannt. [31, 47]

Es fällt auf, dass sich die Kriterien zur Bestimmung des histologischen Gliom-Subtyps mit denen zur Einschätzung des Malignitätsgrades teilweise überschneiden. Die Entscheidung, ob beispielsweise das Gesamtbild als regulär oder die Zellkerne als rund und uniform (Oligodendrogliom) oder deformiert und polymorph (Astrozytom) zu bezeichnen sind, fällt auf Basis der subjektiven Einschätzung des Betrachters und nicht auf Grundlage objektiv quantifizierter Parameter. Einem Oligodendrogliom vom WHO-Grad II werden jedoch im Allgemeinen mehr Mitosen zugestanden als dies für Astrozytome vom WHO-Grad II der Fall ist [48]. Allgemein gültige Grenzwerte für die Anzahl der im Mitosestadium befindlichen Tumorzellen oder die Gefäßdichte in einem vordefinierten Sichtfeld und somit eine klare Trennlinie zwischen den WHO-Graden II und III existieren jedoch weder für Oligodendrogliome noch für diffuse Astrozytome. Diese Schwächen im histomorphologischen Klassifikationsmodell bedingen die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und die häufig benannte untersucherabhängige Variabilität histopathologischer Gliom-Befunde [45, 46, 49].

Die WHO empfahl bis vor Kurzem die Klassifikation der Gliome allein nach histopathologischen Kriterien [31]. Seit 2016 wird jedoch ergänzend die routinemäßige Bestimmung der molekulargenetischen Marker IDH-Status und 1p/19q-Status nahegelegt und den Befunden eine wesentliche Bedeutung für die Klassifizierung des Gliom-Subtyps zugesprochen. An Kliniken ohne die Möglichkeit molekularbiologischer Untersuchungen soll man sich weiterhin an den histomorphologischen Kriterien orientieren [31, 37].

Histologischer Typ und WHO-Grad	Medianes OS	Primäre Therapie	Kommentar
Diffuses Astrozytom, NOS WHO-Grad II	4-5 Jahre [2]	RT [5] → PCV od. (TMZ)/RT → TMZ abgeleitet von Gliom WHO-Grad III [50]	
Anaplastisches Astrozytom, NOS WHO-Grad III	1-2 Jahre [2]	(TMZ)/RT → TMZ [50]	
Glioblastom WHO-Grad IV, NOS WHO-Grad IV	<1 Jahr [2, 51]	TMZ/RT → TMZ [52, 53]	
Oligoastrozytom, NOS WHO-Grad II NOS	<7 Jahre [54]	Engmaschige Beobachtung [55] od. RT → PCV [5], abgeleitet von Oligodendrogliom mit IDHmut+1p/19q-Kodeletion	Sehr starke untersucherabhängige Variabilität in der histopathologischen Befundung [56, 57]
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS WHO-Grad III	>5 Jahre [58]	RT → PCV [59, 60]	Sehr starke untersucherabhängige Variabilität in der histopathologischen Befundung [56, 57]
Oligodendrogliom, NOS WHO Grad II	>10 Jahre [2, 61]	Engmaschige Beobachtung [55] od. RT → PCV [5]	
Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS WHO Grad III	5-7 Jahre [2, 62]	RT → PCV [59, 60]	

Tabelle 1.1: Tabellarische Übersicht zur Therapie der Gliome unter Berücksichtigung der histopathologischen Kriterien; modifiziert aus [63]. RT=Radiatio, PCV= Chemotherapie-Schema (Procarbacin,Vincristin,CCNU), TMZ=Temozolomid

1.3 Molekulargenetische Marker in der Diagnostik diffuser Gliome

Die Entdeckung der prognostischen Wertigkeit insbesondere der molekulargenetischen Marker IDH1/2-Mutation und 1p/19q-Kodeletion leitete den aktuell andauernden Paradigmenwechsel in der Gliom-Diagnostik ein. Molekulargenetische Marker ermöglichen eine objektivere und schärfere Abgrenzung zwischen hinsichtlich des klinischen Verlaufes unterschiedlichen Gliom-Subgruppen als histomorphologische Befunde. Mehrere Studien demonstrierten die Eignung bestimmter molekulargenetischer Befundkombinationen zur Stratifizierung der Gliome in klinisch und biologisch unterschiedliche Subgruppen [33-36]. Mittlerweile wurde eine Vielzahl von genetischen, epigenetischen und chromosomalen Aberrationen mit diagnostischer und prognostischer Relevanz identifiziert [49]. Die routinemäßige Bestimmung des IDH1/2- und 1p/19q-Status im klinischen Alltag wird bereits heute von der WHO empfohlen [37, 38]. Der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus (MGMT-Status) wird an vielen Zentren, so auch an der neurochirurgischen Klinik der LMU in Großhadern, insbesondere bei Patienten mit Glioblastom mit einem Lebensalter von über 65 Jahren bestimmt und stellt für diese Patienten ein wesentliches Kriterium für die Wahl der Therapiestrategie dar.

Die folgenden Erläuterungen konzentrieren sich auf die soeben vorgestellten drei molekularbiologischen Marker, die sowohl für die Klinik (IDH-Status, 1p/19q-Status, MGMT-Status) als auch für die vorliegende retrospektive Analyse hochrelevant sind. Hinsichtlich weiterführender Informationen wird an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen [37, 38, 45, 49].

1.3.1 Mutationen der Isozitatdehydrogenasen 1 und 2

In 70-80 % der diffusen Gliome vom WHO-Grad II-III liegen Mutationen auf Codon 132 (IDH1) oder Codon 172 vor, bei Glioblastomen findet man diese Mutationen hingegen nur in 5-10% der Fälle. Bei 90 % der IDH1/2-Mutationen handelt es sich um eine IDH1-R132H-Mutation, welche sich immunhistochemisch detektieren lässt. Unter den primären Hirntumoren stellt

die IDH-Mutation ein gliomspezifisches Merkmal dar [38]. In Gliomen katalysieren die mutierten Formen der IDH1 und IDH2 unter Verbrauch von NADPH die Umwandlung von α -Ketoglutarat zu 2-Hydroxy- α -Ketoglutarat (2-HG) und senken damit den intrazellulären NADPH-Spiegel. Die hemmende Wirkung von 2-HG auf für die DNA- und Histon-Demethylierung relevante Enzyme führt wahrscheinlich zur Existenz multipler methylierter Cytosinphosphatguanin (CpG)-Dinukleotid-reicher Inseln im Bereich des gesamten Genoms, einschließlich des MGMT-Promoter-Gens [64]. Dieses als „Glioma-CpG-Island-Phenotype“ (G-CIMP) [65] bezeichnete Muster scheint neurale Stammzellen oder Progenitorzellen zur neoplastischen Entartung zu prädisponieren. Außerdem wurde die indirekte Reduzierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors und eine gesteigerte Proliferation humaner Astrozyten durch gesteigerte 2-HG-Aktivität beschrieben [66]. Ein gesenkter intrazellulärer NADPH-Spiegel erhöht den oxidativen Stress in der Zelle, welcher sowohl die Tumorgenese fördert als auch die Therapiesensitivität erhöht [67]. Die klinische Beobachtung eines im Vergleich zu IDHwt-Gliomen besseren Ansprechens auf Chemotherapie und längerer Überlebenszeiten IDH-mutierter Gliome sind mit den soeben beschriebenen Erkenntnissen vereinbar [5, 59, 60, 68]. IDH-Mutationen sind ein frühes Ereignis in der Tumorgenese und bleiben während einer Tumorprogression bestehen [69, 70]. Die Bestimmung des IDH-Status gelingt mit einer Sensitivität von 90% durch die immunhistochemische Testung, zum Ausschluss einer IDH-Mutation kann die DNA-Sequenzierung angewendet werden [38]. Die routinemäßige Bestimmung des IDH-Status bei Gliom-Patienten wird von der WHO seit 2016 ausdrücklich gefordert [37]

1.3.2 Kodeletion auf den Chromosomenarmen 1p und 19q

Die Bestimmung des 1p/19q-Status ist an vielen Kliniken bereits seit längerem Teil der Standarddiagnostik von Gliomen, so auch an der neurochirurgischen Klinik Großhadern. Es handelt sich um einen kombinierten Verlust der Allele auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q), Ursache ist eine ausbalancierte Translokation [t (1;19 ((q10; p10))] [71, 72]. Bereits 1994 wurde diese Chromosomenaberration als Charakteristikum der Oligodendrogliome beschrieben, in der Folge erkannte man das mit diesem molekularen Marker assoziierte gute Ansprechen auf

Chemotherapie [73] und die im Vergleich zu Gliomen ohne 1p/19q-Kodeletion merklich längere PÜZ und GÜZ [59, 60, 73]. Die 1p/19q-Kodeletion geht nahezu immer mit Mutationen der IDH1 oder IDH2 einher [74-77] und tritt vornehmlich bei jüngeren Erwachsenen auf. Selten findet man sie auch bei Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahren, noch seltener treten sie im Kindesalter auf [78]. Zur Bestimmung des 1p/19q-Status kommen die fluoreszierende in situ Hybridisierung (FISH) und Mikrosatelliten-Analysen zum Einsatz [63]. In IDH-mutierten Gliomen liegen eine 1p/19q-Kodeletion und Mutationen auf dem Alpha-Thalassämie-Geistige-Retardierung-Syndrom X-gebundenen (ATRX) – Gen scheinbar nahezu nie gleichzeitig vor und schließen sich so praktisch gegenseitig aus [33].

1.3.3 Hypermethylierung des O⁶-Methylguanyl-DNA-Methyltransferase-Promoters

Die O⁶-Methylguanyl-DNA-Methyltransferase (MGMT) als DNA-Reparaturprotein ist in der Lage, den durch alkylierende Agenzien wie Temozolomid (TMZ) angerichteten Schaden zu begrenzen. Eine inaktivierende Mutation auf dem MGMT-Promoter-Gen senkt die Aktivität dieses Reparaturenzyms und steigert somit die Sensitivität von Gliomen bei Anwendung alkylierender Chemotherapeutika [38]. MGMT-Promoter-Mutationen findet man in näherungsweise 50% der diffusen Gliome vom Genotyp IDHwt, in diffusen Gliomen mit der Befundkombination IDHmut+1p/19q-Kodeletion liegen sie beinahe immer vor [79]

1.4 Revision der WHO-Klassifikation im Jahr 2016

Die Erarbeitung der neuen WHO-Klassifikation war ein mehrjähriger Prozess, an dem eine Vielzahl anerkannter Experten aus mehr als 10 Ländern beteiligt war [32]. Hierbei wurde die Gruppe der diffusen Gliome neu definiert. Sie beinhaltet nun die diffusen (WHO-Grad II) und anaplastischen (WHO-Grad III) Astrozytome wie auch die Gliome mit oligodendroglialer Komponente der WHO-Grade II und III (d.h. Oligodendrogliome und Oligoastrozytome nach

[31]) sowie außerdem die Glioblastome. Neuerdings nicht mehr dieser Gruppe zugeordnet werden die Astrozytome mit weniger infiltrativem Wachstum wie das pilozytische Astrozytom, das pleomorphe Xanthoastrozytom und das subependymale Riesenzellastrozytom.

Nach Befunderstellung durch den Neuropathologen werden neuerdings die Entitäten diffuses Astrozytom, Oligodendrogliom sowie das Mischbild aus beiden vom WHO-Grad II sowie die WHO-Grad-III-Tumoren anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom und das Mischbild anaplastisches Oligoastrozytom zunächst dem IDH1/2-Status folgend in zwei Gruppen aufgeteilt. Im nächsten Schritt wird dem Tumor unter Berücksichtigung des molekularen Befundmusters die Diagnose „Oligodendrogliom“ (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) oder „Astrozytom“ (IDHmut) zugeteilt. Die in ihrer Sinnhaftigkeit häufig kritisierte Diagnose „Oligoastrozytom“ wird dadurch praktisch eliminiert und nur noch bei fehlendem oder inkongruenten molekularbiologischem Befund angewendet. Für die Diagnosestellung nicht zwingend geforderte und damit fakultativ bestimmbare Marker sind der Status des ATRX-Gens, dessen Mutation eine 1p/19q-Kodeletion und damit die Diagnose „Oligodendrogliom“ nahezu ausschließt, sowie des Tumorproteins 53, welches in 95% der diffusen Gliome des molekulargenetischen Typs IDHmut in mutierter Form vorliegt. Der IDH-Wildtyp schließt die Diagnose „Oligodendrogliom“ aus. Nicht IDH-mutierte Astrozytome der WHO-Grade II und III, Oligodendrogliome und die Oligoastrozytome werden nach Ausschluss anderer Entitäten als „diffuses Astrozytom vom IDH-Wildtyp“ beziehungsweise „Glioblastom vom IDH-Wildtyp“ bezeichnet. Sofern keine molekulargenetische Testung erfolgt ist oder die Befunde nicht schlüssig erscheinen, wird die allein auf histomorphologischen Kriterien basierende Diagnose mit dem Zusatz „not otherwise specified“ (NOS) versehen [37].

Im Jahr 2016 wurden somit erstmals molekulare Marker als wesentliche Merkmale für die Definition verschiedener Gliom-Typen in die WHO-Klassifikation implementiert. Die aktuelle Datenlage lässt molekulargenetische Marker als objektive Parameter zur scharfen Trennung biologisch und klinisch unterschiedlicher Gliom-Subgruppen erscheinen, die Worte „genotype trumps phenotype“ sind in der aktuellen englischsprachigen Literatur derzeit des Öfteren zu lesen. Die Sinnhaftigkeit der Beibehaltung histomorphologischer Merkmale als wesentliche Klassifikationskriterien wird angesichts des rasanten Wissenszuwachses über die Tumorbiologie von Gliomen immer stärker hinterfragt [63]. Allerdings hätten sofortige und

radikale Änderungen des Klassifikationssystems im Sinne einer extremen Abwertung der histomorphologischen Klassifikationskriterien und entsprechender Aufwertung molekularer Marker die Ergebnisse aus bisherigen Studien kaum noch anwendbar erscheinen lassen, das Gerüst für das aktuell weitgehend standardisierte Management von an einem Gliom erkrankten Patienten [80] wäre dann nicht mehr vorhanden. Abgesehen davon stehen die zur molekulargenetischen Befunderhebung nötigen Ressourcen aktuell besonders in Entwicklungsländern oft nicht zur Verfügung. Daher ist die aktuelle Version der WHO-Klassifikation als Übergangsversion zu betrachten. In einem aktuellen Review wird die WHO-Klassifikation sehr treffend als ein „moving target“ beschrieben [38]. Schon während die aktuelle Version der WHO-Klassifikation vorgestellt wurde, existierten starke Hinweise [81] auf die klinische Relevanz eines wiederum neuen relevanten molekularen Gliom-Subtyps (7+/LOH10q-Tumore). Aus diesen Gründen ist eine erneute Revision der WHO-Klassifikation mit vermutlich weiterer Aufwertung molekularer Marker innerhalb der nächsten fünf bis sieben Jahre alles andere als unwahrscheinlich.

1.5 Therapie der Gliome

Von hoher klinischer Relevanz ist neben histomorphologischen und molekularen Merkmalen die Lokalisation eines Glioms. Je nach Lokalität spricht man zum Beispiel von pontinen, supratentoriellen und infratentoriellen Tumoren. Ist die Raumforderung nahe funktionell wichtiger Areale, wie beispielsweise dem Sprachzentrum, gelegen, so kann dies die chirurgischen Möglichkeiten und somit das Resektionsausmaß erheblich einschränken.

Zu den allgemeinen Prinzipien in der Therapie von Gliomen zählen die interdisziplinäre Entscheidungsfindung zur tumorspezifischen Therapie und ein Abwägen des Risiko/Nutzen-Verhältnisses vor Therapie-Beginn. Hierzu miteinzubeziehen sind Allgemeinzustand, neurologischer Status und Alter des Patienten. Die in den letzten Jahrzehnten bestehenden drei wesentlichen Säulen der Gliom-Therapie sind aktuell weiterhin Resektion, adjuvante Bestrahlung und Chemotherapie. Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität [80].

Heute wird davon ausgegangen, dass sowohl Patienten mit Gliomen der WHO-Grade III und IV als auch Patienten mit solchen vom WHO-Grad II von einer maximalen Tumorresektion profitieren [82]. Der histologisch maligneste Anteil des Tumors scheint die Prognose wesentlich zu bestimmen, selbiger lässt sich durch Einsatz der dynamischen ¹⁸F-FET-PET detektieren. Die Kenntnis der Lokalisation dieser Foci ist hilfreich für die Planung von Biopsie und insbesondere bei ungünstiger Tumorlokalisierung für die Festlegung des Resektionsausmaßes [42]. In der Therapieplanung orientiert man sich, wie aus Tabelle 1.5.1 ersichtlich, mittlerweile bereits wesentlich an den beiden molekularen Markern IDH-Status und 1p/19q-Status [38, 63]. Die Aggressivität der Therapie von Gliomen mit den molekulargenetischen Befundmustern IDHmut+1p/19q-Kodeletion, IDHmut und IDHwt steigt in der Reihenfolge der gerade erfolgten Aufzählung. Die histologische Malignität spielt in der Therapiewahl offensichtlich eine zunehmend geringere Rolle. Die Therapie von Gliomen ohne erfolgte molekulardiagnostische Diagnostik oder mit inkongruenten Befunden richtet sich weiterhin hauptsächlich nach den histomorphologischen Kriterien.

Entität	Mediane GÜZ	Primärtherapie	Kommentar
IDHwt			
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	> 5 Jahre [5]	RT [5] → PCV od. TMZ/RT → TMZ (abgeleitet von GBM-IDHwt [52])	Seltene, behelfsmäßige Entität. Fast eine Vielzahl molekularer Subtypen zusammen, meist den GBM-IDHwt sehr ähnlich [35, 83]. Alleinige engmaschige Beobachtung nicht anzuraten.
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	2-4 Jahre [34, 61, 84]	TMZ/RT → TMZ (abgeleitet von GBM-IDHwt [52]), ggf. nur RT bei unmethyliertem MGMT-Status [85]	Ähneln auf molekularer Ebene stark dem GBM-IDHwt. TERT-Mutation ist assoziiert mit schlechterer Prognose [35, 83].
Glioblastom WHO-Grad IV	11-15 Monate [51, 84, 86]	TMZ/RT → TMZ [52, 53]; >65-70 Jahre nur RT (MGMT unmethyliert) oder nur TMZ (MGMT methyliert), falls Kombination nicht geeignet [87, 88]	
IDHmut			
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	> 10 Jahre [89]	Engmaschige Beobachtung [55] od. (TMZ)/RT [5] → TMZ (abgeleitet von Astrozytom WHO-Grad III [50])	
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	5-10 Jahre [84, 89]	(TMZ)/RT → TMZ [50]	
Glioblastom WHO-Grad IV	2-3 Jahre [84, 86]	(TMZ)/RT → TMZ, abgeleitet von Astrozytom WHO-Grad III-IDHmut [50]	
IDHmut+1p/19q-Kodeletion			
Oligodendrogliom WHO Grad II	> 10 Jahre [5]	Engmaschige Beobachtung [55] od. RT → PCV [5]	
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III	> 10 Jahre [59, 60, 86]	RT → PCV [59, 60]	

NOS			
Diffuses Astrozytom, NOS WHO-Grad II	4-5 Jahre [2]	RT [5] → PCV od. (TMZ)/RT → TMZ abgeleitet von Gliom WHO-Grad III [50]	
Anaplastisches Astrozytom, NOS WHO-Grad III	1-2 Jahre [2]	(TMZ)/RT → TMZ [50]	
Glioblastom WHO-Grad IV, NOS WHO-Grad IV	< 1 Jahr [2, 51]	TMZ/RT → TMZ [52, 53]	
Oligoastrozytom, NOS WHO-Grad II NOS	< 7 Jahre [54]	Engmaschige Beobachtung [55] od. RT → PCV [5], abgeleitet von Oligodendrogliom (IDHmut+1p/19q-Kodeletion)	Sehr starke untersucherabhängige Variabilität in der histopathologischen Befundung [56, 57]
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS WHO-Grad III	> 5 Jahre [58]	RT → PCV [59, 60]	Sehr starke untersucherabhängige Variabilität in der histopathologischen Befundung [56, 57]
Oligodendrogliom, NOS WHO Grad II	> 10 Jahre [2, 61]	Engmaschige Beobachtung [55] od. RT → PCV [5]	
Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS WHO Grad III	5-7 Jahre [2, 62]	RT → PCV [59, 60]	

Tabelle 1.2: Tabellarische Übersicht zur Therapie der Gliome unter Berücksichtigung sowohl des IDH-1p/19q-Status als auch der histopathologischen Kriterien; modifiziert nach [63]

1.6 Die MRT als Standardbildgebung in der Diagnostik von Gliomen

Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die KM-MRT [80]. Die morphologische Erscheinung der Läsion kann mithilfe dieser röntgenstrahlungsfreien Untersuchung in den verschiedenen Wichtungen und dem Kontrastmittelaufnahmeverhalten meist sehr gut dargestellt werden. Anhand Tumorlokalisierung, Binnenstruktur sowie Störungen der Blut-Hirn-Schranke ist eine Charakterisierung der meisten Tumore möglich. Mittels der T1-Wichtung wird die Beziehung des Tumors zur normalen Hirnanatomie dargestellt und nach Kontrastmittelgabe der eigentliche Tumor gegen Begleitreaktionen (Ödeme) abgegrenzt. Eine vorhandene KM-Anreicherung und ihr Ausmaß wird als differentialdiagnostisches Kriterium und Indikator für die Malignität eines Tumors sowie den Erfolg einer Therapie herangezogen [90], zugrunde liegt ihr hauptsächlich eine Kontinuitätsunterbrechung der Blut-Hirn-Schranke. Anhand der T2-gewichteten Sequenz (in der Regel ergänzt durch die FLAIR-Sequenz) soll die größte Ausdehnung der Raumforderung

erfasst werden, sie erlaubt allerdings keine sichere Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Nekrose, fibrotischem Gewebe oder Begleitödem [91].

In der Detektion von Gliomen zeigt diese Methode demzufolge eine hohe Sensitivität von ca. 90% bei jedoch geringer Spezifität von knapp über 50% [92], in Kombination mit Befunden ergänzender Bildgebungsmethoden lässt sich die Diagnose „Gliom“ jedoch mit deutlich höherer Sicherheit stellen [93, 94]. Ein zuverlässiges Grading sowie die sichere Zuordnung zu einem histologischen Subtyp ist mittels Beurteilung der Morphologie und der KM-Aufnahme nicht möglich [95-98]. Die große diagnostische Unsicherheit in diesen zwei wichtigen Fragestellungen erschwert die Auswahl einer adäquaten Therapieform maßgeblich, dies einhergehend mit dem Risiko einer unnötig aggressiven und belastenden Therapie bei Überschätzung und einer insuffizienten Therapiestrategie bei Unterschätzung des Malignitätsgrades. KM-negative, morphologisch in der MRT am ehesten dem WHO-Grad II zugehörige Tumoren zeigen in einem Drittel der Fälle anaplastische Foci [42, 96, 98, 99]. Areale mit einer höheren Malignität indizierenden histopathologischen Merkmalen innerhalb eines diesbezüglich heterogenen Tumors, welche die idealen Entnahmestellen für eine Biopsie darstellen, lassen sich in der MRT somit nicht mit ausreichender Sicherheit identifizieren [42, 96, 100]. Auch bezüglich der Bestimmung der Tumorausdehnung sowohl in der Primärdiagnostik als auch insbesondere nach Therapie wurden in mehreren Studien die Limitationen dieser Methode aufgezeigt [92, 101-103], dies beschränkt ihren Nutzen in der Planung von Resektion [104] und lokaler Tumorbestrahlung [105-108] wesentlich. In der Differenzierung eines tatsächlichen Tumorprogresses/-rezidivs gegenüber unspezifischen therapieinduzierten Veränderungen, insbesondere nach zytotoxischer Behandlung oder Radiatio, zeigt die konventionelle MRT eine unzureichende Performance. Innerhalb der ersten 12 Wochen nach Beginn einer Bestrahlung und/oder Chemotherapie kommt es in 15-30% der Fälle zu unspezifischen nicht neoplastischen Veränderungen, welche in der MRT-Beurteilung nicht sicher von neoplastischem Gewebe abgegrenzt werden können („Pseudoprogression“) [109]. Die Radionekrose manifestiert sich typischerweise später als das zuvor genannte Phänomen innerhalb von 6 Monaten nach Radiatio bei 5-25% der Patienten und ähnelt in der MRT ebenfalls stark einem Tumorprogress [110]. Unter Verwendung des antiangiogenetischen Wirkstoffes Bevacizumab kam es aufgrund dessen regenerierender Wirkung auf die BHS mitunter zu einer raschen Reduzierung der KM-Aufnahme im Tumorbereich, welche nicht zwangsweise mit einem tatsächlichen Ansprechen

des Tumors auf die Therapie einhergeht („Pseudoresponse“) [103]. Diese drei Phänomene können einen inadäquaten Abbruch einer erfolgreichen Therapieform (Pseudoprogress, Radionekrose) oder auch das Fortführen einer insuffizienten Therapie (Pseudoresponse) bedingen und damit das Outcome des Patienten verschlechtern.

1.7 Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der Gliome

Die Visualisierung spezifischer, pathophysiologischer metabolischer Prozesse innerhalb der Gliom-Zellen ermöglicht nun in Zusammenschau mit den aus der konventionellen MRT gewonnenen morphologischen Informationen die Überwindung mehrerer der im vorhergehenden Abschnitt genannten Limitationen der klassischen MRT.

1.7.1 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose

2-[¹⁸F]-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose (¹⁸F-FDG) ist ein mit dem Radioisotop Fluor-18 (Halbwertszeit 109,7 Minuten) markiertes Glucose-Analogon und wird als das in der PET-Diagnostik am häufigsten eingesetzte Tracer-Molekül beschrieben [111]. Der Glucose-Umsatz im gesunden Hirngewebe ist hoch, korreliert mit der neuronalen Aktivität und variiert deutlich in den unterschiedlichen Regionen des Gehirns. Regionen mit typischerweise höherem Glukose-Bedarf sind Kortex, Basalganglien und Thalamus. [112, 113]

¹⁸F-FDG gelangt nach intravenöser Injektion rasch aus den Blutgefäßen in das Interstitium und von dort durch aktiven Transport mittels spezieller intramembranöser Transportproteine (GLUTs) in die Zelle. Dort wird es im ersten Schritt der Glykolyse zu ¹⁸F-FDG-Phosphat metabolisiert und kann als solches nicht als Substrat der weiteren Glykolyse-Schritte fungieren, folglich kommt es zur Anreicherung in der Zelle.

Die meisten Tumorzellen zeichnen sich durch einen gegenüber gesunden Zellen deutlich erhöhten Glukose-Stoffwechsel aus, aufgrund des hohen physiologischen Glukosebedarfs im

gesunden Hirngewebe ist dieser Unterschied bei intrazerebralen Neoplasien jedoch geringer ausgeprägt. Hierdurch erklärt sich der geringe Tumor/Background-Kontrast (T/B-Kontrast) von Gliom-Gewebe gegenüber gesundem ZNS-Gewebe in der ^{18}F -FDG-PET, welcher die Sensitivität und Spezifität dieser Methode in der Diagnostik von Gliomen deutlich einschränkt. [113-115] Die Spezifität ist weiterhin durch die Mehranreicherung dieses Tracers in Makrophagen und entzündlich verändertem Gewebe limitiert.

Gliome der WHO-Grade III und IV zeigen sich meist als hypermetabole Läsion, können sich jedoch im Kortex auch als hypometabol präsentieren. WHO-Grad-II-Gliome treten in der weißen Substanz meist als isometabole, im Kortex als hypometabole Läsionen auf [116, 117]. Eine verzögerte Bildakquise (7h p.i.) soll den T/B-Kontrast erhöhen [118], diese Methode erscheint aber in der klinischen Routine kaum praktikabel. Die ^{18}F -FDG-PET lässt die Abgrenzung eines Glioms von Lymphomen [119, 120], nicht jedoch von Metastasen [22, 119, 121] oder entzündlich verändertem Gewebe (Abszess, MS-Herde etc.) [122], zu. Die ^{18}F -FDG-Anreicherung korreliert mit dem Malignitätsgrad [113, 123, 124] und der Prognose [125-131] von Gliomen. Zwischen den verschiedenen WHO-Graden sowie den zwischen den zytogenetischen Typen wurde eine signifikante Überlappung der Uptake-Ausmaße beobachtet [132, 133]. Der zur MRT additive Nutzen in der Detektion anaplastischer Foci und somit auch in der Therapieplanung ist gering [134]. Im Therapiemonitoring von HGG ist ein zusätzlicher Informationsgewinn vorhanden, wird aber insbesondere aufgrund der niedrigen Spezifität der Methode ebenfalls als eher gering eingestuft [103, 135-140]. LGG zeigen häufig einen im Vergleich zu gesundem Nachbargewebe identischen oder verminderten ^{18}F -FDG-Uptake, ein zusätzlicher Nutzen der ^{18}F -FDG-PET in der frühzeitigen Erkennung eines Therapie-Erfolgs beziehungsweise -Versagens im Follow-up dieser Tumoren ist daher nicht zu erwarten. In der Zusammenschau erscheint die ^{18}F -FDG-PET der Aminosäure (AS)-PET in Differentialdiagnostik und Einschätzung des histologischen Malignitätsgrades eines Glioms [121, 141], Biopsie- [42, 142] und Resektions-[143] sowie Radiatio-Planung [106, 107, 144, 145] und in der Erkennung von Therapieerfolg oder Rezidiv [139, 146] unterlegen und ist somit nicht als Tracer erster Wahl in der Diagnostik von Gliomen anzusehen [147].

1.7.2 Etablierte Aminosäure-Tracer

AS-Tracer werden seit 1982 in der Diagnostik von Hirntumoren eingesetzt [148]. Im Gegensatz zu Glukose werden Aminosäuren vom gesunden Hirngewebe homogen und in relativ geringen Mengen aufgenommen [149]. In Tumorzellen ist die Proteinbiosynthese und, zur Substratbereitstellung hierfür, die AS-Transportrate nach intrazellulär deutlich gesteigert [150]. Auf diesen Voraussetzungen beruht der im Vergleich zur ^{18}F -FDG-PET deutlich höhere T/B-Kontrast in der AS-PET [151]. Eine erhöhte Permeabilität der BHS ist keine Voraussetzung für eine pathologisch hohe AS-Tracer-Anreicherung [96, 152, 153], der bei geschädigter BHS eintretende passive Influx nach intrazellulär mindert jedoch deren Spezifität in der Erkennung von Gliom-Gewebe [154, 155]. Der gesteigerte Influx der AS-Tracer in die Tumorzellen muss demzufolge mittels einem oder mehreren selektiven Transportmechanismen erfolgen. Nach derzeitigem Kenntnisstand gelangen AS über reversiblen aktiven Na^+ -unabhängigen Austausch-Transport mittels intramembranöser spezifischer Transportproteine in die Tumorzellen und werden dort als Substrate für die Proteinsynthese genutzt. Diese Transportmoleküle wurden als „system L amino acid transporters“ (LAT) benannt und in vier Subtypen differenziert. LAT1 spielt eine essentielle Rolle für das Überleben sowie das Wachstum von Tumorzellen und wird daher in vielen primären Tumoren in hohem Maße exprimiert [156-158]. LAT2 wird vorwiegend in anderen Zelltypen exprimiert und transportiert kleine neutrale AS [159], während wiederum LAT3 und LAT4 Phenylalanine als Substrate bevorzugen [160] und in vielen Bereichen des gesunden menschlichen Organismus vorzufinden sind [161]. Es wird angenommen, dass hauptsächlich das LAT-System und insbesondere der LAT1 für den vermehrten Uptake aller drei der hier erwähnten AS-Tracer in Gliomzellen verantwortlich ist. Gestützt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse mehrerer experimenteller Studien [157, 158, 162-164], die genauen Transportmechanismen sind jedoch noch nicht geklärt. Nach Ankunft im intrazellulären Raum unterscheidet sich das weitere Schicksal der unterschiedlichen AS-Tracer. ^{11}C -Methionin (^{11}C -MET) verbleibt größtenteils in der Zelle, dient dort als Substrat der Proteinsynthese [165] und spielt außerdem eine Rolle in Transmethylierungsprozessen [166]. ^{18}F -FDOPA verlässt die Zelle mittels der reversiblen aktiven Austauschtransporter des LAT-Systems, ist allerdings auch ein Substrat der intrazellulär lokalisierten aromatischen AS-Decarboxylase [167, 168]. ^{18}F -FET wird intrazellulär weder in Proteine inkorporiert noch

anderweitig in der Zelle metabolisiert und scheint daher nahezu ausschließlich die AS-Transportrate zu messen [162, 169].

Übereinstimmend mit der Theorie eines identischen Transportmechanismus für alle diese drei AS-Tracer zeigten vergleichende Studien keine größeren Unterschiede im Anreicherungsmaß und T/B-Kontrast [170-175]. Die semiquantitativen Parameter der verschiedenen AS-Tracer unterscheiden sich daher theoretisch kaum in ihrer diagnostischen Wertigkeit. Die Analyse der Anreicherungskinetik von MET erbrachte in Konkordanz mit den Ergebnissen der oben erwähnten experimentellen Studien [165] anders als bei ^{18}F -FET [27, 176] und ^{18}F -FDOPA keinerlei zusätzlichen Informationsgewinn [177].

1.7.2.1 [^{11}C]-Methionin

^{11}C -MET ist eine mit dem Positron-emittierenden ^{11}C -Isotop markierte große, neutrale Aminosäure und wird seit den frühen 1980er Jahren in der Diagnostik von Hirntumoren eingesetzt [148, 178]. Es handelt sich neben ^{18}F -FET um einen der am eingehendsten erforschten Marker unter den AS-Tracern in klinischer Verwendung [178, 179].

Mehrere Studien belegen die deutliche Steigerung der diagnostischen Genauigkeit in der Abgrenzung nicht neoplastischer Läsionen gegenüber Gliomen bei Einsatz der additiven ^{11}C -MET-PET im Vergleich zur alleinigen MRT. Der sichere Ausschluss eines malignen Tumors beziehungsweise eines Glioms ist allerdings auch in der ^{11}C -MET-PET nicht möglich, ihr positiv prädiktiver Wert ist jedoch sehr hoch [178, 180-182]. Gliome der WHO-Grade III und IV zeigen tendenziell einen höheren ^{11}C -MET-Uptake als solche vom WHO-Grad II, ein individuelles Grading scheint nach aktueller Studienlage aufgrund der signifikanten Überlappung der Anreicherungsmengen von Gliomen unterschiedlichen Malignitätsgrades jedoch nicht möglich zu sein [128, 177, 178, 183]. Die Bestimmung der Tumorausdehnung sowie Delineation der Tumorgrenzen gelingt unter Einsatz der additiven ^{11}C -MET-PET mit bedeutend höherer Verlässlichkeit als mittels der alleinigen MRT [184]. Die Tumorumfangdefinition ließ sich durch Einsatz der ^{11}C -MET-PET in 88% der LGG und in 78% der HGG verbessern [185], mehrere andere Studien illustrierten die verlässlichere Bestimmung der Tumorausdehnung im Vergleich zur MRT [178]. Eine Analyse der

Tumorrezidiv-Lokalisationen nach Bestrahlung illustrierte die Eignung dieses Tracers für die Bestimmung des Zielvolumens vor Beginn einer Radiatio [107] sowie des zu resezierenden Volumens vor neurochirurgischer Tumorentfernung [185] und für die Planung stereotaktischer Biopsien [180]. Die Mehrheit der veröffentlichten Studienergebnisse spricht für eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit der ^{11}C -MET-PET in der Erkennung von Tumorrezidiven in Abgrenzung von unspezifischen therapieinduzierten Effekten [178, 186-190] und der Erkennung einer sekundären Malignisierung [191] im Vergleich zu konventionellen MRT oder ^{18}F -FDG-PET. ^{11}C -MET kann außerdem als relevanter prognostischer Marker angesehen werden [178]. In den meisten Studien zu dieser Thematik wurde das Ausmaß des ^{11}C -MET-Uptake beziehungsweise des BTV als prognostische Determinante insbesondere für WHO-Grad-II-Gliome beschrieben [128, 192, 193]. In einer weiteren Studie wiederum konnte keine Korrelation zwischen ^{11}C -MET-Parametern und dem klinischem Outcome festgestellt werden [183]. Die prognostische Wertigkeit der ^{11}C -MET-PET scheint in Zusammenschau der klinischen Studien zu diesem Thema der Aussagekraft des WHO-Grades nicht überlegen zu sein, wohl aber der KM-Aufnahme in der konventionellen MRT. Interessanterweise wurde auch in der Subgruppe der Oligodendrogliome ein Zusammenhang zwischen statischen ^{11}C -MET-Parametern und der Prognose beobachtet [192, 194], obwohl eben diese Subgruppe aufgrund ihres hohen AS-Uptake [123] neben anderen Faktoren für die ausgeprägte Überlappung der ^{11}C -MET-Anreicherungsmengen von Gliomen verschiedener WHO-Grade verantwortlich zu sein scheint und der ^{11}C -MET-Uptake laut [195] mit der Tumorgefäßdichte positiv korreliert. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C -Isotopes (20 min) ist der Einsatz dieses Tracers nur an Zentren mit eigenem Zyklotron möglich. Die Implementierung dieses Tracers in die klinische Routinediagnostik erschien daher trotz seiner hohen diagnostischen Aussagekraft aufgrund logistischer und finanzieller Aspekte als nicht praktikabel. Es folgte die Entwicklung langlebigerer AS-Tracer wie ^{18}F -FDOPA und ^{18}F -FET.

1.7.2.2 [^{18}F]-Fluorodopa

Die Synthese von ^{18}F -FDOPA als Tracer für die Morbus Parkinson-Diagnostik gelang erstmals in den 1980er Jahren [196]. Erst 1996 wurde sein Potential für die funktionelle Bildgebung

von Gliomen erkannt [197]. Zunächst war das Interesse an diesem Tracer aufgrund der komplexen Syntheseverfahren eher gering, mit der Entwicklung von Synthese-Sets zum einmaligen Gebrauch wurde kürzlich jedoch der Grundstein für eine breitere Verfügbarkeit dieses Tracers gelegt [198]. Die Halbwertszeit von ^{18}F -FDOPA beträgt 110 Minuten, eine kommerzielle Nutzung ist daher auch an Zentren ohne Zyklotron möglich [199].

^{18}F -FDOPA ist der für die Gliom-Diagnostik bisher am geringsten validierte der drei aufgeführten AS-Tracer [147, 179]. Hinsichtlich der Differenzierung zwischen Gliom und nicht neoplastischer Raumforderung sind die bisher erhobenen Studienergebnisse vergleichbar mit denen von ^{11}C -MET und ^{18}F -FET [170, 171, 175]. Uneinheitlich ist die Studienlage zur Eignung der ^{18}F -FDOPA-PET für die Detektion des histologischen Malignitätsgrades von Gliomen, diesbezüglich ist seine Wertigkeit am ehesten ähnlich der von ^{11}C -MET einzustufen [170, 171, 175, 200, 201]. Durch eine Kinetik-Analyse von ^{18}F -FDOPA ließ sich trotz Beobachtung charakteristischer TAC's für WHO-Grad-II-Gliome und WHO-Grad-III/IV-Gliome die diagnostische Genauigkeit des Tracers für diese Fragestellung nicht erhöhen [201]. In der Bestimmung der Tumorausdehnung sowie Delineation der Tumorgrenzen ist die ^{18}F -FDOPA-PET der alleinigen MRT überlegen bei ähnlicher Sensitivität und Spezifität wie der von ^{11}C -MET und ^{18}F -FET [202, 203]. Ein wesentlicher Nachteil dieses Tracers ist diesbezüglich allerdings die aufgrund seiner lokal physiologisch hohen Anreicherung eingeschränkte diagnostische Wertigkeit für Gliome im oder nahe des Striatums [202]. Auch in der Differenzierung zwischen Gliom-Rezidiv und therapieinduzierten Effekten erwies sich ^{18}F -FDOPA als sehr nützlicher Tracer mit im Vergleich zur MRT signifikant höherer diagnostischer Genauigkeit [146, 204-206]. Die Beurteilung der Therapieantwort unter Bevacizumab-Gabe gelingt mittels der ^{18}F -FDOPA-PET rascher und zuverlässiger als in der MRT [207] und war innerhalb dieses Patientenkollektivs prädiktiv für das weitere OS. Das initiale Ausmaß des ^{18}F -FDOPA-Uptakes erwies sich bei Patienten mit Grad-II-Gliomen als unabhängiger Prädiktor für Progress [208] und korreliert mit der Prognose nach Gliom-Rezidiv [209].

Ein Nachteil dieses Tracers gegenüber ^{18}F -FET ist die geringe Aussagekraft der ^{18}F -FDOPA-Kinetik in der Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades eines Gliomes und seiner Prognose. Ursache hierfür ist wohl hauptsächlich der zu geringe zeitliche Abstand der ^{18}F -FDOPA-Uptake-Peaks von LGG (ca. bei 8 Min.) und HGG (ca. bei 10 Min.) [170]. Weiterhin ist, wie bereits erwähnt, die Beurteilung von im oder in nächster Nähe des Striatums gelegenen

Gliomen durch den dort vorherrschenden physiologisch hohen ^{18}F -FDOPA-Uptake mit Einschränkungen behaftet [202]. Eine vergleichende Studie mit primären und rekurrenten WHO-Grad-III/IV-Gliome zeigte höhere SUV_{max} -Werte und T/B-Ratios für ^{18}F -FET als für ^{18}F -FDOPA [171], in einer vergleichenden Studie unter Einschluss von diffusen Gliomen der WHO-Grade II-IV zeigte sich dies jedoch vice versa [170].

1.7.2.3 [^{18}F]-Fluor-Ethyl-Tyrosin

In den späten 1990er Jahren wurde das Markermolekül ^{18}F -FET entwickelt. Eine relativ lange Halbwertszeit dieses Tracers (110 min) und effiziente Syntheseverfahren ermöglichen den Einsatz dieses Tracers auch an kleineren Zentren ohne eigenem Zyklotron [149, 162] und bedingen gemeinsam mit seiner überzeugenden Performance in der Diagnostik von Gliomen das zumindest in Europa ausgeprägte Interesse an diesem Radiopharmakon. ^{18}F -FET dient in vivo wie bereits erwähnt nicht als Substrat für biochemische Prozesse und scheint daher nahezu ausschließlich die AS-Transportrate zu messen [162, 169]. Dies ist eine Grundlage für die Aussagekraft der ^{18}F -FET-Kinetik-Analyse bezüglich Malignitätsgrad und Prognose und ein Alleinstellungsmerkmal für den AS-Tracer ^{18}F -FET. In experimentellen Studien ließ sich außerdem die Unabhängigkeit der für die ^{18}F -FET-Anreicherung verantwortlichen Transportmechanismen von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) darstellen [152, 153]. Aufgrund der relativ langsamen renalen Elimination des Tracers aus dem Blutpool verweilt ^{18}F -FET länger in venösen intrazerebralen Sinus und Gefäßmalformationen. Folglich kann sich die Differenzierung zwischen diesen Strukturen und in nächster Nähe lokalisiertem aktivem Gliomgewebe schwierig gestalten. Im Folgenden wird die Wertigkeit der ^{18}F -FET-PET für die gängigen klinischen Fragestellungen erläutert.

1.7.3 ^{18}F -FET-PET in der initialen Diagnostik

Bei in der konventionellen MRT vorliegendem Verdacht auf einen Hirntumor lässt sich mittels der additiven ^{18}F -FET-PET weder der sichere Ausschluss noch der definitive Nachweis eines Malignomes erbringen. Begründet ist dies einerseits durch den unter anderem auch in

entzündetem Gewebe (Hirnabszess, MS-Herde, Enzephalitiden, etc.) moderat erhöhten ^{18}F -FET-uptake sowohl bei Vorliegen als auch in Abwesenheit einer Störung der BHS-Integrität [21]. Andererseits findet man eine im Vergleich zum gesunden Gewebe unauffällige Tracer-Anreicherung bei bis zu einem Drittel der Gliome vom WHO-Grad II [21, 96, 155]. Besondere Vorsicht ist bei Verdacht auf Gliomatosis cerebri geboten, auch diese morphologische Subgruppe kann in der ^{18}F -FET-PET unauffällig erscheinen [155]. Hypermetabole Läsionen können histologisch höhergradig malignes Gewebe enthalten, eine Evaluation der ^{18}F -FET-Kinetik ist in diesen Fällen anzuraten [96]. Im Allgemeinen ist nach derzeitiger Datenlage bei einem unauffälligen ^{18}F -FET-Uptake das Vorliegen eines histologisch höhergradig malignen Tumors (WHO-Grad III-IV) jedoch sehr unwahrscheinlich, im Gegenzug spricht eine Mehranreicherung stark für das Vorliegen eines Gliomes vom WHO-Grad III oder IV und eine rasche histopathologische Verifizierung wird empfohlen [20, 21, 96, 155]. Ein ^{18}F -FET-negativer Befund soll nach [20-22, 96, 155] in der Initialdiagnostik ein Zuwarten unter engmaschiger Beobachtung des Befundes. Da sich jedoch in [27] bezüglich PÜZ und GÜZ kein Unterschied zwischen ^{18}F -FET-negativen und ^{18}F -FET-positiven WHO-Grad-II-Astrozytomen zeigte, wird das initiale Vorgehen bei Vorliegen von ^{18}F -FET-negativen Raumforderungen aktuell kontrovers diskutiert. Trotz der genannten Einschränkungen ist ^{18}F -FET als ein Vertreter der AS-Tracer für die Detektion und Differentialdiagnostik der Gliome deutlich besser geeignet als ^{18}F -FDG [121].

Ein zuverlässiges Grading im Sinne der WHO-Klassifikation von 2007 ist aufgrund der beachtlichen Überschneidung der Anreicherungsmaße von ^{18}F -FET in primären Hirntumoren des WHO-Grad-II und der WHO-Grade III bis IV nicht möglich, dies gilt auch für die Subgruppe der reinen Astrozytome [96]. Histologische Oligoastrozytome und Oligodendrogliome des WHO-Grad II wie auch III reichern typischerweise große Mengen von ^{18}F -FET an, WHO-Grad-II-Gliome dieser histologischen Subtypen zeigten sogar einen höheren Uptake als Glioblastome [21]. Somit trägt diese Entität zur eingeschränkten Aussagekraft der ^{18}F -FET-Mehranreicherung als Parameter für diese Fragestellung bei. Eine Unterscheidung der histologischen Gliom-Subtypen ist in der statischen wie auch der dynamischen ^{18}F -FET-PET nicht mit ausreichender Sicherheit möglich [176, 210, 211].

Mittels der dynamischen ^{18}F -FET-PET jedoch lassen sich WHO-Grad-II-Gliome von Gliomen der WHO-Grade III-IV mit vergleichsweise hoher diagnostischer Sicherheit abgrenzen [42, 176, 210, 211]. Niedriggradige Tumore zeigen dabei in der Regel einen über mindestens 35

Minuten stetig ansteigenden Verlauf der Aktivitätskurve, bei Tumoren der WHO-Grade III und IV lässt sich gewöhnlich zunächst ein relativ steiler Anstieg und nach einem Aktivitäts-Maximum innerhalb der ersten 25 Minuten (meistens sogar innerhalb der ersten 10-15 Minuten) ein kontinuierlicher Abfall der Aktivität beobachten [176]. Innerhalb der Subgruppe der Gliome mit oligodendroglialer Komponente scheint ein zuverlässiger Rückschluss auf den histopathologisch definierten Malignitätsgrad jedoch weder mittels statischer noch dynamischer ^{18}F -FET -PET mit ausreichender Zuverlässigkeit möglich zu sein, dies scheint ebenso für Gliome mit 1p/19q-Kodeletion zu gelten [43].

1.7.4 ^{18}F -FET-PET zur Bestimmung der Tumorausdehnung und Therapieplanung

Der mitunter sehr geringe Anteil malignerer Tumorzellen von bis zu weniger als 5% innerhalb eines vorwiegend niedriggradigen heterogenen Tumors hebt die Bedeutung einer ausreichend sensitiven Methode für die Planung einer Biopsie zur Vermeidung einer Unterschätzung des Malignitätsgrades eines Gliomes hervor [42]. Insbesondere bei in der MRT LGG-verdächtigen Läsionen ist die statische ^{18}F -FET-PET der ^{18}F -FDG-PET in der Detektion höhergradiger Tumoranteile mit einer mäßigen Sensitivität von 70% zwar deutlich überlegen [143]. Allerdings lassen sich mittels der dynamischen ^{18}F -FET-PET anaplastische Foci in histopathologisch heterogenen Gliomen mit noch deutlich höherer Sensitivität (92%) bei akzeptabler Spezifität (82%) erkennen [42]. Diese Methode kann, einbezogen in die Planung der Biopsie, folglich wesentlich zur Stellung einer korrekten Diagnose und Vermeidung einer möglicherweise zu wenig aggressiven Therapiestrategie beitragen. In der Bestimmung der Tumorausdehnung ist die ^{18}F -FET -PET der MRT aufgrund der deutlich höheren Spezifität (94% vs. 53%) bei vergleichbarer Sensitivität in der Erkennung von Gliom-Gewebe überlegen [92]. Die intraoperativ angewendete 5-ALA-Fluoreszenz zeigt in der Detektion von WHO-Grad-II-Gewebe eine um ein Vielfaches geringere Sensitivität im Vergleich zur statischen ^{18}F -FET-PET, der PPV eines erhöhten ^{18}F -FET-uptake für das Auftreten von intratumoraler 5-ALA-Fluoreszenz ist hoch [100]. Somit kann eine Planung der Resektion unter Einbeziehung der ^{18}F -FET-PET das Risiko einer operativen Schädigung nicht malignen Gewebes sowie das einer inkompletten Tumorsektion deutlich reduzieren.

Verschiedene prospektive Studien demonstrierten außerdem den signifikanten Einfluss des Resektionsausmaßes des in der ^{18}F -FET-PET festgestellten BTV auf den weiteren klinischen Verlauf, die Größe des postoperativen ^{18}F -FET-PET korrelierte hierbei negativ mit der PÜZ und der GÜZ [30, 212]. Aufgrund der genannten Eigenschaften der ^{18}F -FET-PET scheint sie den Ergebnissen mehrerer Studien nach auch für die Planung einer Radiotherapie ein sehr gut geeignetes diagnostisches Werkzeug zu sein [30, 108, 212-214].

1.7.5 ^{18}F -FET-PET im Follow-up

Die Differenzierung zwischen unspezifischen therapieinduzierten Veränderungen wie Ödem, Nekrose und Entzündungsreaktion gelingt unter Verwendung der ^{18}F -FET-PET [215, 216] im Gegensatz zur MRT [103, 109, 110] oder ^{18}F -FDG-PET [103, 135-140, 217] mit hoher diagnostischer Genauigkeit. Dies wurde in mehreren Studien zum Therapiemonitoring von Gliomen nach Radiochemotherapie mit TMZ [218-221], interstitieller Brachytherapie [222], Paclitaxel-Applikation [223] sowie Radioimmuntherapie [224] demonstriert. Die Beurteilung in der MRT unter Berücksichtigung der RANO-Kriterien [90] war der ^{18}F -FET-PET hierbei in den eben genannten Studien unterlegen. Die ^{18}F -FET-PET lässt eine deutlich zuverlässigere (s.o.) und auch frühere [218] Erkennung einer Therapieantwort im Follow-up von Gliomen zu. Dies ermöglicht bei Therapieversagen eine frühzeitige Korrektur des Therapieregimes und vermeidet eine übereilte Beendigung einer wirksamen Therapie. Die ^{18}F -FET-PET ermöglicht außerdem die Detektion einer im Verlauf auftretenden sekundären Malignisierung initial niedriggradiger Gliome [225, 226].

1.7.6 ^{18}F -FET-PET: Prognostische Wertigkeit

Hinsichtlich ihres Anreicherungsverhaltens in der ^{18}F -FET-PET lassen sich Gliome in ^{18}F -FET-negative und ^{18}F -FET-positive Tumore einteilen. Die prognostische Relevanz dieser Unterscheidung wird kontrovers diskutiert. Vor wenigen Jahren wurde die engmaschige Beobachtung von ^{18}F -FET-negativen Gliomen empfohlen. Mittlerweile wird dies unter anderem aufgrund der in [27] beschriebenen Untersuchungen, die keinen signifikanten

Unterschied im Outcome dieser beiden Gruppen ergaben. Galldiks et al. verfolgten kürzlich in einer multizentrischen retrospektiven Studie einen neuen Ansatz und unterteilten ^{18}F -FET-negative Gliome in solche mit im Vergleich zum gesunden Hirngewebe unverändertem ^{18}F -FET-Uptake und solche mit zumindest stellenweise gemindertem ^{18}F -FET-Uptake (photopen). Innerhalb der IDH-mutierten WHO-Grad-II-Gliome ergab sich dabei unabhängig von der angewendeten Therapieform ein photopener Status als ungünstiger Faktor hinsichtlich der zu erwartenden PÜZ. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob sich diese Ergebnisse in einer Langzeitanalyse auch hinsichtlich der GÜZ reproduzieren lassen.

Innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome wurden bereits mehrere Studien zur Frage der prognostischen Wertigkeit durchgeführt: In zwei kleineren prospektiven Studien wurden die Kombination aus morphologischen Kriterien in der MRT sowie dem Ausmaß des ^{18}F -FET-Uptake bei Erstdiagnose als prädiktiv für den klinischen Verlauf von LGG [227] sowie kleinen unspezifischen inzidentellen Läsionen [228] beschrieben. Eine kürzlich beendete größere prospektive Studie zeigte die hohe prognostische Wertigkeit der dynamischen ^{18}F -FET-PET in der Initialdiagnostik von in der MRT LGG-verdächtigen Läsionen auf [29]. In zwei prospektiven Studien an unterschiedlichen Zentren erwies sich ein 7-10 Tage nach Beendigung der adjuvanten RTX festgestellter Abfall des ^{18}F -FET-Uptake im Tumorbereich als prädiktiv für eine längere PÜZ und GÜZ von Patienten mit neu aufgetretenem GBM [219, 220]. In zwei weiteren prospektiven Studien zeigten Patienten mit GBM und kleinerem postoperativem vor Beginn der RCX erhobenem BTV ein deutlich günstigeren klinischen Verlauf im Sinne einer längeren PÜZ und GÜZ als solche mit höherem BTV [30, 212], die in [30] mitbeurteilte Kinetik korrelierte mit der PÜZ. Anhand von unterschiedlich verlaufenden TAC's ließen sich in einer retrospektiven Studie mit Rezidiv-Gliomen der WHO-Grade III-IV die Patienten mit besserer Prognose identifizieren [229]. Zur prognostischen Wertigkeit der ^{18}F -FET-PET hinsichtlich des klinischen Verlaufes von neu auftretenden Gliomen mit histologisch oligodendroglialer Komponente oder molekularer Oligodendrogliome mit dem Befund IDHmut+1p/19q-Kodeletion ließen sich in der Literaturrecherche keine validen Daten finden. Sollte die ^{18}F -FET-PET auch innerhalb dieser Subgruppe zur Differenzierung in Hochrisiko- und Niedrig-Risiko-Patienten in der Lage sein, so könnte diese Stratifizierung bei Verdacht auf Gliom vom WHO-Grad-II oder III mit oligodendroglialer Komponente beziehungsweise mit dem Befundmuster IDH-1p/19q-Kodeletion vor Kenntnis des histopathologischen oder molekularbiologischen Befundes als mögliches

Entscheidungskriterium u.a. für das Resektionsausmaß in der primären Operation dienen und eine unnötig ausgedehnte Resektion vermieden werden. Daher liegt ein Schwerpunkt dieser Dissertation auf der Klärung der Frage, ob die ^{18}F -FET-PET auch für diese Subgruppe der Gliome eine relevante prognostische Aussagekraft hat.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Grundlage dieser Dissertation ist eine retrospektive Studie, die in Zusammenarbeit zwischen nuklearmedizinischer und neurochirurgischer Klinik der LMU am Standort Großhadern durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien:

- Diagnose eines neu aufgetretenen supratentoriellen Astrozytoms, Oligodendroglioms oder Oligoastrozytoms vom WHO-Grad II, III oder IV im Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2013
- Diagnosesicherung durch stereotaktische Biopsie oder offene Resektion mit nachfolgender histopathologischer Beurteilung
- Bekannter Status des IDH-1/2-Gens sowie der Chromosomenarme 1p und 19q
- Präoperativ durchgeführte MRT und statische sowie dynamische ^{18}F -FET-PET
- Alter >16 Jahre
- Mindestens einmalig erneute Vorstellung in der neurochirurgischen oder nuklearmedizinischen Klinik der Universität München (LMU) zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs

Ausschlusskriterien:

- Jegliche im Vorfeld durchgeführte therapeutische Intervention (z. B. Resektion, Radiatio oder Chemotherapie, Steroidgabe etc.)
- Zeitlicher Abstand zwischen initialer ^{18}F -FET-PET und initialer Gewebeentnahme (stereotaktische Biopsie oder offene Resektion) länger als 15 Tage

2.2 MRT-Bildgebung

Die MRT-Bild-Akquise erfolgte entsprechend der Standardprotokolle [42, 230]. Diese beinhalteten die Erstellung von axialen T2-gewichteten Sequenzen und dreidimensionalen T1-gewichteten Sequenzen mit einer Schichtdicke von 1 mm. Die genannten Sequenzen wurden sowohl vor als auch nach der intravenösen Verabreichung eines Kontrastmittels [Gadobenat-Dimeglumin, 0,1 mmol/kg (MultiHance; BraccoImaging)] erstellt.

Wie in der klinischen Routine üblich, wurden die Befunde durch einen radiologischen Weiterbildungsassistenten erstellt und nach Überprüfung durch einen erfahrenen radiologischen Facharzt kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert oder alternativ direkt von letzterem erstellt.

2.3 PET-Bildgebung

Diese erfolgte an allen Patienten unter Verwendung des ECAT-Exact-HR+-Scanner (Siemens), hierbei wurde folgendes standardisiertes Protokoll berücksichtigt:

- Mindestens 4 Stunden Nahrungskarenz des Patienten zur Vermeidung einer kompetitiven Hemmung der Traceraufnahme
- Transmissionsscan (15 Minuten) mit ^{68}Ge -Strahlenquellen vor ^{18}F -FET-Injektion zur Schwächungskorrektur
- Intravenöse Injektion von ca. 180 MBq ^{18}F -FET
- Dynamische Bilderstellung über ein Zeitintervall von 40 Minuten p.i.; hierbei werden mehrere Frames erstellt. Der Zeitumfang dieser steigt mit fortschreitendem Erstellungszeitpunkt an (Frame 1-7: jeweils 10 Sek., 8-10: jeweils 30 Sek., 11: 2 Min., 12-14: jeweils 5 Min., 15-16: jeweils 10 Min.)

- Bildrekonstruktion durch gefilterte Rückprojektion (5mm-Hann-Filter), einschließlich Schwächungs- und Streustrahlenkorrektur.
- Weitere Bearbeitung des erhobenen Datensatzes unter Verwendung einer HERMES Work Station (Hermes Medical Solutions, Schweden)

Sämtliche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erstellten ^{18}F -FET-PET-Studien wurden geblindet bezüglich des klinischen Krankheitsverlaufs erneut und somit prospektiv analysiert. Bei Unsicherheit wurden die Befunde von Frau PD Dr. med. N. Albert und/oder Herrn Prof. Dr. med. C. La Fougère reevaluiert und im Zweifelsfall der Befund des erfahreneren Untersuchers für die Datenauswertung verwendet.

2.3.1 Statische ^{18}F -FET-PET-Parameter

Zur Erhebung der statischen Parameter wurde das Programm Hybrid Viewer von Hermes Medical Systems verwendet. In einem ersten Schritt wurde der qualitative Anreicherungsstatus bestimmt. Tumore mit im Vergleich zum korrespondierenden Areal der gesunden Hemisphäre visuell vermehrter ^{18}F -FET-Anreicherung wurden als ^{18}F -FET-positiv und alle anderen als ^{18}F -FET-negativ bezeichnet.

Nachfolgend wird die Erhebung der konventionellen semiquantitativen ^{18}F -FET-PET-Parameter im Summationsbild (20.-40 min p.i.) geschildert. Zunächst erfolgte die Quantifizierung der unspezifischen ^{18}F -FET-Anreicherung im gesunden Hirnparenchym [=Hintergrundaktivität („Background“; BG)]: Manuell wurden in jeweils fünf axialen Schichten der kontralateralen (meist) nicht betroffenen Hemisphäre regions of interest (ROI) definiert und das Ausmaß der in diesen Bereichen stattfindenden Tracer-Aufnahme im Summationsbild (20-40 min p.i.) gemessen. Dabei wurde auf eine geringe Varianz der Tracer-Aufnahme (<5%) in den verschiedenen Schichten geachtet. Bei der manuellen Festlegung der ROI-Grenzen wurden sowohl graue als auch weiße Substanz eingeschlossen; Basalganglien, größere Gefäße und Ventrikelräume wurden nicht in die ROI's einbezogen. Der Mittelwert der auf diese Weise erhaltenen Messergebnisse ($\text{SUV}_{\text{meanBG}}$) diente für die folgenden Berechnungen der tumorspezifischen ^{18}F -FET-Anreicherung als Referenzwert für die physiologische Tracer-Aufnahme im gesunden Hirngewebe.

Die maximale „Tumor to Brain-Ratio“ TBR_{max} erhielt man durch Bildung des Quotienten aus der maximalen intratumoralen Mehranreicherung (SUV_{maxTu}) und dem im ersten Schritt der Analyse ermittelten SUV_{meanBG} :

$$TBR_{max} = SUV_{maxTu} / SUV_{meanBG}$$

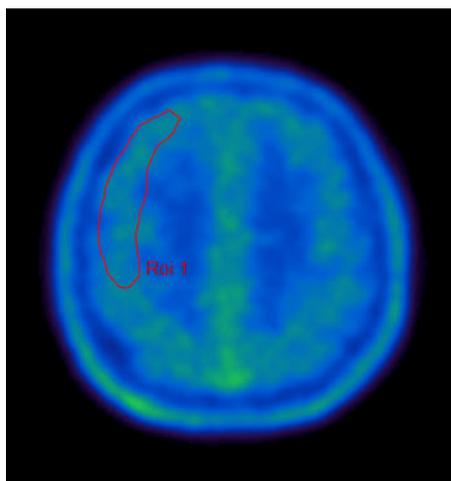


Abbildung 2.3-1: Manuelle Definition einer von fünf ROI's im Bereich des gesunden Hirnparenchyms zur Bestimmung der individuellen physiologischen Tracer-Aufnahme.

Das Tumervolumen wurde unter Anwendung eines semiautomatisierten Grenzwertbasierten Verfahrens bestimmt. Dieses wurde, falls notwendig, manuell angepasst. Vom Untersucher wurde dabei ein TBR-Schwellenwert zur Definition der pathologischen intratumoralen Tracer-Aufnahme festgelegt und vom Programm unter Maßgabe dieses Grenzwertes das Volumen mit pathologischer ^{18}F -FET-Anreicherung, im Folgenden bezeichnet als biologisches Tumervolumen (BTV), errechnet. Wie in vorhergehenden Studien der nuklearmedizinischen Klinik der LMU [96] wurde hier die Zahl 1,8 als Schwellenwert der TBR_{max} zur Abgrenzung gesunden Gewebes von neoplastischem Gewebe verwendet. Weiterhin wurde die durchschnittliche ^{18}F -FET-Anreicherung innerhalb des bereits zuvor wie oben beschrieben festgelegten BTV (SUV_{mean}) ermittelt und in Relation zur wie ebenfalls oben beschrieben individuell ermittelten Hintergrundaktivität im gesunden Hirngewebe (s. oben: BG) gesetzt (TBR_{mean}):

$$TBR_{mean} = SUV_{mean} / BG$$

2.3.2 Kinetik

Die Analyse des intratumoralen Zeit-Aktivitäts-Verlaufs von ^{18}F -FET erfolgte mit dem Programm „PET Display Dynamic“ (Hermes Medical Systems) und wurde bei allen visuell als ^{18}F -FET-positiv klassifizierten Tumoren durchgeführt. Vor Beginn der Auswertung wurden Bewegungsartefakte visuell ausgeschlossen. Im Summationsbild von Min. 10-30 wurde semiautomatisch für jede Schicht mit pathologisch erhöhter Tracer-Anreicherung eine Isokontur erzeugt, welche als ein 90%iger ^{18}F -FET-Uptake des Uptake-Maximums definiert ist. Für die Analyse der diffusen Astrozytome und oligodendroglialen Gliome vom WHO-Grad II [27] erfolgte im nächsten Schritt für jede Schicht innerhalb der festgelegten Isokontur die Erstellung einer Zeit-Aktivitätskurve („time-activity-curve“; TAC). Im Rahmen der Zwischenanalysen wurde nun für jede Schicht der TAC-Typ (Typ I: ansteigend bis Minute 40, Typ II: stabil bis Minute 40, Typ III: abfallend nach Peak vor Minute 40 p.i.) bestimmt. Bei allen in die aktuelle Analyse einbezogenen Tumoren wurde der zeitliche Abstand eines etwaigen Aktivitätsmaximums vom Zeitpunkt der Tracer-Injektion („Time to peak“; TTP) notiert. Stieg das Aktivitätsmaximum kontinuierlich bis Minute 40 p.i. an, so wurde die TTP in dieser Schicht als „ ≥ 35 Minuten“ notiert.

Für die erste Analyse innerhalb von WHO-Grad-II-Astrozytomen [27] nach der WHO-Klassifikation von 2007 [31] wurden Tumoren mit TAC`s vom Typ I in mehr als 50% der Schichten im PET-Summationsbild als Tumor mit TAC Typ I, Tumoren mit TAC`s vom Typ III in mehr als 50% der Schichten im PET-Summationsbild als Tumor mit TAC Typ III gewertet. In gleicher Weise wurden die Tumoren mit TAC Typ II identifiziert. Bei nicht eindeutigen Befunden wurde der Kurvenverlauf geblindet zusätzlich von mindestens einem erfahrenen Nuklearmediziner bewertet und im Falle unterschiedlicher Beurteilungen dessen Schlussfolgerung als Auswertungsergebnis verwendet.

Für eine nachfolgende Analyse in Astrozytomen der WHO-Grade III-IV wurden die Tumoren anhand der TTP_{\min} in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: Bei Vorliegen von mindestens zwei benachbarten Tumor-Schichten mit einer $\text{TTP} \leq 12,5$ Minuten wurde der Tumor als Gliom mit $\text{TTP}_{\min} \leq 12,5$ Minuten gewertet, ansonsten wurde er der Gruppe mit $\text{TTP}_{\min} > 12,5$ Minuten zugeteilt.

Für alle weiteren im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen erfolgte die Einteilung der TTP_{min} in zwei bis maximal vier Gruppen. Diese wurde weiterhin auf die wie im vorhergehenden Absatz beschriebene Weise definiert: Die TTP_{min} entspricht der niedrigsten in zwei benachbarten Tumorschichten visuell ^{18}F -FET-positiver Gliome gemessenen TTP.

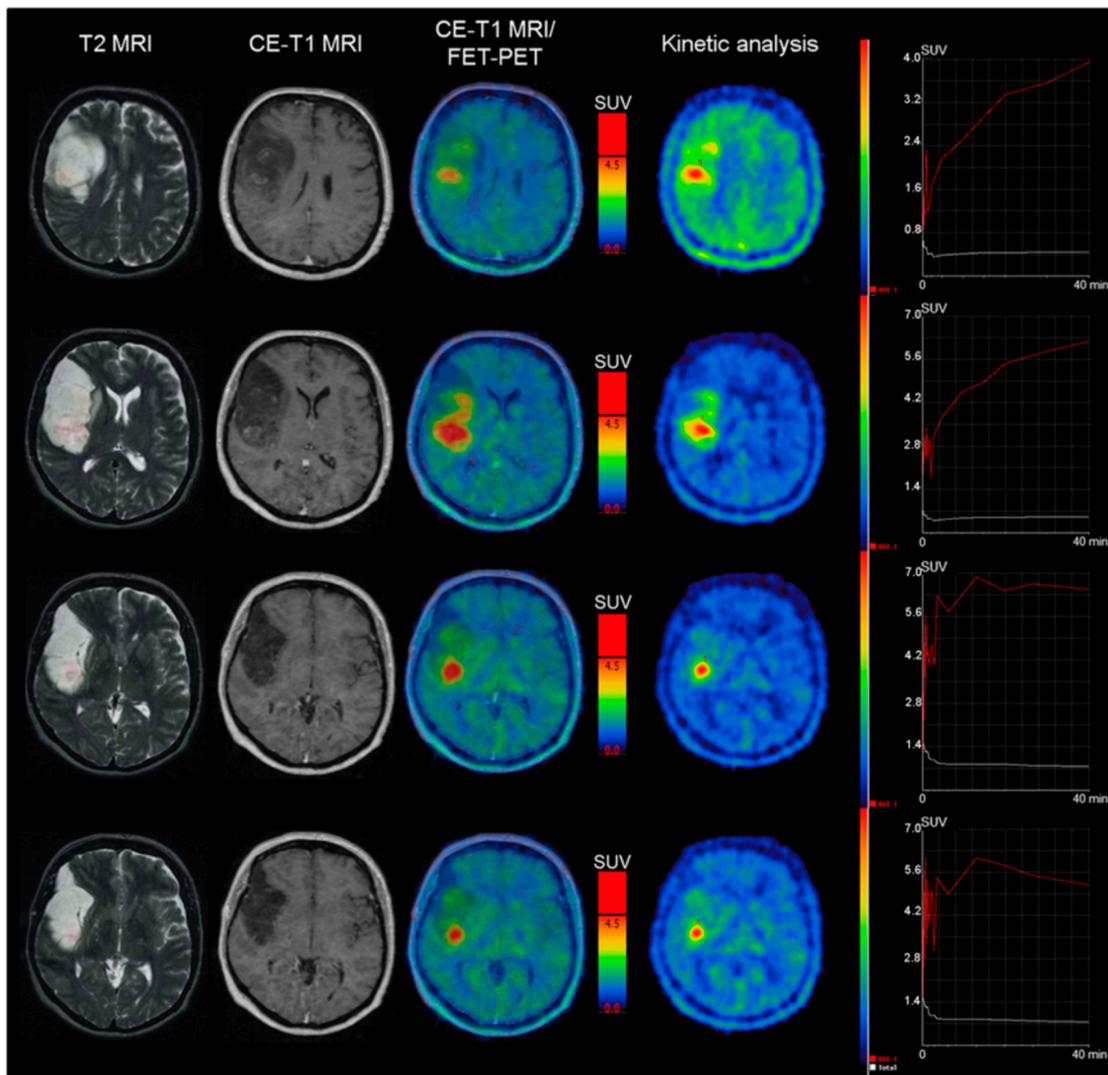


Abbildung 2.3-2: MRT-Bilder in axialer Schichtung mit korrespondierenden statischen ^{18}F -FET-PET-Bildern und graphischer Darstellung der ^{18}F -FET-Kinetik innerhalb der Areale mit pathologischer ^{18}F -FET-Mehranreicherung. Zu beachten ist die Heterogenität der ^{18}F -FET-Kinetik innerhalb des Tumors: Höhere TTP_{min} in kranialen, geringere TTP_{min} in kaudalen Tumorschichten (Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse [27] mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).

3 Datenanalyse und Statistik

Langzeitanalyse im Jahr 2017

Als Leitfaden für die statistische Auswertung dienten vorrangig: [231-235]. Die biometrische Promovierenden-Beratung durch einen qualifizierten Mitarbeiter des IBE am Klinikum Großhadern wurde in Anspruch genommen und freundlicherweise von Herr Dr. rer. nat. Roman Hornung, M.Sc., erbracht.

Für die statistische Auswertung wurde das SPSS 24.0 Software Package verwendet.

Zwischenanalysen in den Jahren 2012 und 2013

Die damalige statistische Auswertung wurde hauptsächlich von Frau Dr. med. Suchorska und Frau PD Dr. med. Albert durchgeführt, das Vorgehen wurde in den entsprechenden Publikationen erörtert [27, 28]

3.1 Deskriptive Statistik

Die Testung auf Unterschiede der kategorialen und ordinalen Variablen zwischen unterschiedlichen Gruppen erfolgte unter Anwendung des exakten Fischer-Tests. Vergleiche normal verteilter Daten erfolgten mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben, für Vergleiche nicht normal verteilter Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

3.2 Überlebenszeitanalysen

Als Referenzpunkt für den Beginn der PÜZ beziehungsweise GÜZ wurde das Datum der initialen chirurgischen Maßnahme (stereotaktische Biopsie oder Resektion) zur Gewinnung einer Gewebeprobe für die histopathologische und molekulargenetische Befundung

festgelegt. Zielereignisse waren für die PÜZ der erstmalig festgestellter Tumorprogress (Progress 1) und für die GÜZ das Todesereignis.

Zur Ermittlung möglicher prognostischer Faktoren für PÜZ und GÜZ wurden Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test sowie die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse angewendet. Bei einem unter 0,05 liegendem p-Wert wurde das Ergebnis als signifikant bewertet.

Bei Vorliegen kategorischer Daten wurde zunächst die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test angewendet.

Für alle metrischen sowie ordinalen Variablen wurde in einem ersten Schritt die univariate Cox-Regression sowie nach dichotomer Aufteilung der Daten (Median als Grenzwert) der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) mit Log-Rank-Test angewendet. Letzteres diente auch zur Überprüfung der Proportionalität der Hazard-Ratios (HR). Zur genaueren Betrachtung von einigen im Focus der vorliegenden Arbeit stehenden Variablen wurde zusätzlich eine weitere Unterteilung der jeweiligen Variablen in drei bis maximal vier Werte-Kategorien vorgenommen. Hierbei wurde stets eine möglichst gleiche oder ähnliche Patientenzahl in den einzelnen Kategorien angestrebt. Anschließend erfolgte die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer und die Testung auf signifikante Unterschiede mittels Log-Rank-Test über alle Gruppen und außerdem zwischen den einzelnen Wertekategorien.

Zusätzlich wurde grundsätzlich immer eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um mit der HR und deren 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) einen unkompliziert zu wertenden ersten Anhalt für das Ausmaß des festgestellten Unterschiedes zu erhalten. Außerdem wurden die KM-Schätzer und deren 95%-KI der signifikant unterschiedlichen Patientengruppen berechnet, sofern die hierfür nötigen Ereigniszahlen erreicht wurden.

Multivariate Überlebenszeitanalysen (multivariate Cox-Regression) wurden nur bei einer Ereigniszahl von mindestens 20 im analysierten Patientengut durchgeführt.

Auf Anraten von Herr Dr. Hornung wurde in SPSS stets die Testvariante „Einschluss: vorwärts, bedingt“ gewählt. Diese ist nach Aussage von Hr. Dr. Hornung robuster gegen Fehler durch zu geringe Ereigniszahlen. Es wurde stets auf eine im Vergleich zur Zahl der in der Analyse untersuchten Faktoren zehnmal so hohe Ereigniszahl geachtet. Soweit im Hinblick auf die Ereigniszahlen möglich, wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren in die multivariate Analyse einbezogen. War letzteres aufgrund zu geringer

Ereignishäufigkeit nicht möglich, so beschränkte man sich auf diejenigen Faktoren, für die sich in der univariaten Analyse die niedrigsten p-Werte ergaben.

4 Ergebnisse

Nach Auflistung aller Patienten, die im Zeitraum zwischen 2005 und 2013 eine ^{18}F -FET-PET am nuklearmedizinischen Institut der LMU erhalten hatten, wurden diese sorgfältig bezüglich der in Kapitel 3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Auf diese Weise konnten retrospektiv 240 für die geplante Studie geeignete Patienten identifiziert werden. Es folgte die Erstellung einer entsprechenden Datenbank und die Analyse der jeweiligen ^{18}F -FET-PET-Studien wie bereits in Kapitel 2 beschrieben. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

4.1 Langzeitanalyse innerhalb der gesamten Studienpopulation

4.1.1 Deskriptive Analyse der gesamten Studienpopulation

Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Studienpopulation erhobenen klinischen Daten und ^{18}F -FET-PET-Parameter

Tab. 4.1 stellt die Häufigkeiten beziehungsweise Lage und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Studienpopulation erhobenen klinischen Daten dar.

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen WHO-Grade innerhalb der molekularbiologischen Gliom-Subgruppen sind in Tab. 4.2 dargestellt. Im Vergleich zu den Gruppen IDHmut (60,0%) und IDHwt (12,4%) zeigte sich ein verhältnismäßig hoher Anteil an WHO-Grad-II-Tumoren innerhalb der Gruppe IDHmut+1p/19q-Kodeletion (87,2%).

Tabelle 4.3 stellt die Häufigkeiten beziehungsweise Lage und Streuungsmaße der innerhalb der Studienpopulation erhobenen ^{18}F -FET-Parameter dar.

n= 240

Klinische Daten

Alter (Jahre)			MGMT (n)	233	
<i>Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)</i>	48,1	± 14,7	<i>nicht methyliert</i>	64	27,5 %
Geschlecht (n)	240		<i>methyliert</i>	169	72,5 %
<i>männlich</i>	137	57,1 %	Initiale Resektion (n)	240	
<i>weiblich</i>	103	42,9 %	<i>nein</i>	174	72,5 %
Symptome bei ED (n)	197		<i>ja</i>	66	27,5 %
<i>keine</i>	10	5,1 %	Resektionsausmaß (n)	59	
<i>Cephalgie/Vertigo</i>	29	14,7 %	<i>Resttumor in situ</i>	18	30,5 %
<i>Neurologisches Defizit/Epilepsie</i>	158	80,2 %	<i>Komplett</i>	41	69,5 %
KPS (n)	240		Initiale Therapieform (n)	238	
<i>Median (Minimum; Maximum)</i>	90	(60;100)	<i>Keine</i>	39	16,4 %
KPS (n)	240		<i>Chemotherapie singulär</i>	58	24,4 %
<i><90</i>	77	32,1 %	<i>Bestrahlung singulär</i>	12	5,0 %
<i>≥90</i>	163	67,9 %	<i>Radiochemotherapie singulär</i>	47	
KM-MRT (n)	239		<i>Resektion singulär</i>	14	5,9 %
<i>Keine Kontrastmittel-Aufnahme</i>	101	42,3%	<i>Resektion + Chemotherapie</i>	16	6,7 %
<i>Kontrastmittel-Aufnahme</i>	138	57,7%	<i>Resektion + Bestrahlung</i>	2	0,6 %
Histologie (n)	240		<i>Resektion +Radiochemo- therapie</i>	33	13,9 %
<i>Astrozytom</i>	187	77,9 %	<i>Seed-Implantation</i>	17	7,1 %
<i>Oligokomponente</i>	53	22,1 %			
WHO-Grad (n)	240				
<i>II</i>	102	42,5 %			
<i>III</i>	77	32,1 %			
<i>IV</i>	61	25,4 %			
IDH-1p/19q-Status (n)	240				
<i>IDHwt</i>	113	47,1 %			
<i>IDHmut</i>	75	31,3 %			
<i>IDHmut+1p/19q-Kodeletion</i>	52	21,7 %			

Tabelle 4.1: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb des Gesamtkollektivs erhobenen klinischen Daten.

n=240

	IDHmut+1p/19q-Kodeletion (n=52)		IDHmut (n=75)		IDHwt (n=113)	
	n	%	n	%	n	%
WHO-Grad II (n=102)	43	82,7%	45	60,0%	14	12,4%
WHO-Grad III (n=77)	7	13,5%	27	36,0%	43	38,1%
WHO-Grad IV (n=61)	2	3,8%	3	4,0%	56	49,6%

Tabelle 4.2: Häufigkeiten der unterschiedlichen WHO-Grade innerhalb der 3 unterschiedlichen molekularbiologischen Gruppen innerhalb des Gesamtkollektivs.

¹⁸F-FET-PET-Parameter		
¹⁸F-FET qualitativ (n=240)		
positiv	206	85,8 %
negativ	34	14,2 %
TBR_{max} (n=206)		
Median (Minimum; Maximum)	2,92	(1,46; 7,92)
BTV (n=206)		
Median (Minimum; Maximum)	8,02	(0,00; 117,82)
TTP_{min} (n=206)		
Median (Minimum; Maximum)	17,5 min	(=4; ≥35) min
TTP_{min}-Kategorien (n=206)		
≤12,5 min (81)	81	39,3 %
=17,5 min (47)	47	22,8 %
=25 min (41)	41	19,9 %
≥35 min (37)	37	18,0 %

Tab. 4.3: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb des Gesamtkollektivs erhobenen ¹⁸F-FET-Parameter

Untersuchung der verschiedenen WHO-Grade auf Unterschiede hinsichtlich der ¹⁸F-FET-Parameter

Die Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungsparameter der erhobenen ¹⁸F-FET-PET-Parameter innerhalb der unterschiedlichen WHO-Grade lassen sich Tab. 4.1.4 entnehmen.

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen WHO-Grad und qualitativem ¹⁸F-FET-Status eines Glioms (p=0,000; n=240) mit geringer bis mäßig starker Ausprägung (Cramer's V=0,34) feststellen: WHO-Grad-II-Gliome präsentierten sich signifikant häufiger (27,5%) ohne ¹⁸F-FET -Mehranreicherung als Gliome des WHO-Grades III (7,8%); WHO-Grad-IV-Gliome hingegen zeigten ausnahmslos eine ¹⁸F-FET-Mehranreicherung in der PET.

WHO-Grad-III-Gliome zeigten im Vergleich zu WHO-Grad-II-Gliomen höhere TBR_{max}-Werte, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,281). Der Median des BTV für WHO-Grad-III-Tumore war größer als der für solche vom WHO-Grad II erhobene, dieser Unterschied war allerdings ebenfalls nicht signifikant (p=0,158). Gliome vom WHO-Grad II wiesen hingegen signifikant geringere Werte für TBR_{max} (p=0,000) sowie BTV (p=0,001) auf als Gliome vom WHO-Grad III-IV. Die beiden erwähnten semiquantitativen Parameter unterschieden sich auch zwischen Gliomen des WHO-Grades III und IV (TBR_{max}: p=0,005; BTV: p=0,000) sowie des WHO-Grades II und IV signifikant (p jeweils <0,00; Tab. 4.4, 4.5).

Gliome vom WHO-Grad II zeigten signifikant häufiger höhere TTP_{min}-Werte als solche vom WHO-Grad III (p=0,000), Gliome vom WHO-Grad III zeigten signifikant höhere TTP_{min}-Werte als Gliome vom WHO-Grad IV (p=0,005). Dieser inverse Zusammenhang zwischen WHO-Grad und TTP_{min}-Wert bestand auch bei Testung des WHO-Grad II im Vergleich zu WHO-Grad IV (p=0,000) und des WHO-Grad II im Vergleich zu Gliomen der WHO-Grade III/IV (p=0,000; Tab 4.4, 4.5).

	WHO-Grad II		WHO-Grad III		WHO-Grad IV		WHO-Grad III/IV	
	n (102)	%	n (77)	%	n (61)	%	n (138)	%
Keine ¹⁸F-FET-Mehranreicherung (n=34)	28	27,5 %	6	7,8 %	-	-	6	4,3 %
¹⁸F-FET-Mehranreicherung (n=206)	74	72,5%	71	92,2 %	61	100%	132	94,7 %
TBR_{max} (n=205)	Median (n=74)	Min.; Max.	Median (n=71)	Min.; Max.	Median (n=60)	Min.; Max.	Median (n=132)	Min.; Max.
	2,50	1,47; 5,23	2,74	1,46; 7,92	3,60	2,16; 6,03	3,15	1,46; 7,92
BTV (n=206)	Median (n=74)	Min.; Max.	Median (n=71)	Min.; Max.	Median (n=61)	Min.; Max.	Median (n=132)	Min.; Max.
	3,17	0,00; 37,48	6,62	0,00; 89,91	17,40	0,00; 117,82	12,89	0,00; 117,82
TTP_{min} (n=206)	Median (n=74)	Min.; Max.	Median (n=71)	Min.; Max.	Median (n=61)	Min.; Max.	Median (n=132)	Min.; Max.
	25 Min	≤12,5; ≥35 Min	17,5 Min	≤12,5; ≥35 Min	≤12,5 min	≤12,5; ≥35 Min	17,5 min	≤12,5; ≥35 Min
	n (74)	%	n (71)	%	n (61)	%	n (132)	%
≤12,5 Min (81)	6	8,1 %	33	46,5 %	42	68,9 %	75	56,8 %
=17,5 Min (47)	16	21,6 %	16	22,5 %	15	24,6 %	31	23,5 %
=25 Min (41)	23	31,1 %	15	21,1 %	3	4,9 %	18	13,6%
≥35 Min (37)	29	39,2 %	7	9,9 %	1	1,6 %	8	6,1%

Tabelle 4.4: Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungsparameter der erhobenen ¹⁸F-FET-PET-Parameter innerhalb der drei unterschiedlichen WHO-Grade innerhalb des Gesamtkollektivs.

	°II vs. °III	°III vs. °IV	°II vs. °IV	°II vs. °III/IV
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
TBR_{max}	0,281	0,005	0,000	0,000
BTV	0,158	0,000	0,000	0,001
TTP_{min}	0,000	0,005	0,000	0,000

Tabelle 4.5: p-Werte nach Testung auf Unterschiede hinsichtlich der erhobenen ¹⁸F-FET-Parameter in Abhängigkeit vom WHO-Grad innerhalb des Gesamtkollektivs.

Untersuchung der unterschiedlichen molekulargenetischen Kategorien auf Unterschiede und Zusammenhänge hinsichtlich der ¹⁸F-FET-Parameter

3,8 % der IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliome zeigten keine ¹⁸F-FET-Mehranreicherung. Für IDHmut-Tumore traf dies in 36% und für IDHwt-Tumore in 4,4% der Fälle zu. IDHmut-Gliome waren somit signifikant häufiger ¹⁸F-FET-negativ in der PET als Gliome vom Typ IDHwt ($p=0,000$) oder solche vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion ($p=0,000$), während diesbezüglich zwischen IDHwt-Tumoren und solchen vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion kein signifikanter Unterschied bestand ($p=0,613$; Tab. 4.6, 4.7).

Die Gesamtheit der Gliome ohne 1p/19q-Kodeletion (gleichzusetzen mit „molekulargenetischen Astrozytomen“) war in 17,5 % der Fälle und somit signifikant häufiger als Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion mit einem ¹⁸F-FET-negativen Befund einhergegangen ($p=0,013$).

Tumore vom Typ IDHwt gingen mit einer signifikant höheren TBR_{max} einher als solche vom Typ IDHmut ($p=0,002$). Zwischen Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion und solchen des Typs IDHmut ($p=0,088$) sowie solchen des Typs IDHwt ($p=0,091$) ließ sich jeweils ein Trend, aber kein signifikanter Unterschied feststellen. Tumore ohne 1p/19q-Kodeletion (entsprechend „molekulargenetischen Astrozytomen“) und solche vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion (entsprechend „molekulargenetischen Oligodendrogliomen“) zeigten ähnlich hohe TBR_{max} -Werte ($p=0,308$).

Hinsichtlich des BTV bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen molekularbiologischen Gruppen (p -Werte: s. Tab. 4.1.7).

Höhere TTP_{min} -Werte traten signifikant häufiger in IDHmut-Gliomen auf als in solchen vom Typ IDHwt ($p=0,000$), während zwischen Gliomen vom Typ IDHmut und solchen vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion diesbezüglich kein signifikanter Unterschied bestand ($p=0,112$). Der Befund IDHmut+1p/19q-Kodeletion ging signifikant häufiger mit höheren TTP_{min} -Werten einher als der Befund IDHwt ($p=0,000$). Auch zwischen Tumoren mit beziehungsweise ohne 1p/19q-Kodeletion bestand diesbezüglich ein Unterschied: Gliome mit 1p/19q-Kodeletion

wiesen signifikant häufiger höhere TTP_{min}-Werte auf als solche ohne 1p/19q-Kodeletion (p=0,000).

	IDHmut+1p/19q-Kodeletion		IDHmut		IDHwt	
	n (52)	%	n (75)	%	n (113)	%
Keine ¹⁸ F-FET-Mehranreicherung (n=34)	2	3,8%	27	36,0%	5	4,4%
¹⁸ F-FET-Mehranreicherung (n=206)	50	96,2%	48	64,0%	108	95,6%
TBR _{max} (n=205)	Median (n=50) Min.; Max. 2,72 1,60; 7,92		Median (n=48) Min.; Max. 2,43 1,46; 7,33		Median (n=108) Min.; Max. 3,13 0,00; 6,03	
BTV (n=206)	Median (n=50) Min.; Max. 9,49 0,00; 89,91		Median (n=48) Min.; Max. 3,36 0,00; 88,35		Median (n=108) Min.; Max. 10,48 0,00; 117,82	
TTP _{min} (n=206)	Median (n=50) Min.; Max. 25 Min. ≤12,5; ≥35 Min		Median (n=48) Min.; Max. 25 Min. ≤12,5; ≥35 Min		Median (n=108) Min.; Max. ≤12,5 min ≤12,5; ≥35 Min	
≤12,5 Min. (n=81)	7	14,0%	1	2,1%	73	67,6%
=17,5 Min. (n=47)	10	20,0%	14	29,2%	23	21,3%
=25 Min. (n=41)	18	36,0%	14	29,2%	9	8,3%
≥35 Min. (n=31)	15	30,0%	19	36,9%	3	2,8%

Tabelle 4.6: Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungsparameter der erhobenen ¹⁸F-FET-PET-Parameter innerhalb der drei unterschiedlichen molekularbiologischen Gruppen innerhalb des Gesamtkollektivs

	IDHmut+1p/19q-Kodeletion vs. IDHmut	IDHwt vs. IDHmut	IDHwt vs. IDHmut+1p/19q-Kodeletion	IDHwt vs. IDHwt / IDHmut
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
TBR _{max}	0,088	0,002	0,091	0,308
BTV	0,755	0,374	1,77	0,500
TTP _{min}	0,112	0,000	0,000	0,000

Tabelle 4.7: p-Werte nach Testung auf Unterschiede hinsichtlich der erhobenen ¹⁸F-FET-Parameter in Abhängigkeit vom molekularbiologischen Typ innerhalb des Gesamtkollektivs.

4.1.1.1 Deskriptive Analyse der durch ¹⁸F-FET-PET-Parameter definierten Gruppen

In Tab. 4.8 finden sich die klinischen Daten zu den mittels qualitativer und dynamischer ¹⁸F-FET-PET-Parameter definierten Gliom-Subgruppen und die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests zur Detektion von Zusammenhängen beziehungsweise Unterschieden und Quantifizierung von deren Ausmaß.

n=240

	¹⁸ F-FET-negativ				¹⁸ F-FET-positiv											
	Gesamt (n=34)		Gesamt (n=206)		p-Wert	Zusammen- hangsmaß	TTP _{min} ≤12,5 (n=81)		TTP _{min} =17,5 (n=47)		TTP _{min} =25 (n=41)		TTP _{min} ≥35 (n=37)		p-Wert	Zusammen- hangsmaß
Alter n=240					0,00	0,887									0,000	-0,41
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	38,2	11,41	49,8	14,50			55,8	13,77	51,5	15,71	44,7	11,69	40,3	10,37		
Geschlecht n=240					ns (0,879)										ns (0,098)	
männlich	19	55,9%	118	57,3%			46	56,8%	30	63,8%	27	65,9%	15	40,5%		
weiblich	15	44,1%	88	42,7%			35	43,2%	17	36,2%	14	34,1%	22	59,5%		
Symptome bei ED n=197					ns (0,463)										ns (0,230)	
keine	3	9,4%	7	4,2%			-	-	1	2,6%	3	8,1%	3	9,7%		
Cephalgie/Vertigo	5	15,6%	24	14,5%			11	18,6%	6	15,8%	3	8,1%	4	12,9%		
Neurologisches Defizit/Epilepsie	24	75,0%	134	81,2%			48	81,4%	31	81,6%	31	83,8%	24	77,4%		
KPS n=240					ns(0,098)										0,003	0,22
Median (Minimum: Maximum)	90	70;100	90	60;100			90	70;100	90	60;100	90	80;100	90	70;100		
KPS n=240					0,006	0,177									0,001	0,29
<90	4	11,8%	73	35,4%			39	48,1%	20	42,6%	6	14,6%	8	21,6%		
≥90	30	88,2%	133	64,6%			42	51,9%	27	57,4%	35	85,4%	29	78,4%		
KM-MRT n=239					0,000	0,476									0,000	0,34
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	34	100%	67	32,7%			16	20,0%	11	23,4%	17	41,5%	23	62,2%		
Kontrastmittel-Aufnahme	0	0%	138	67,3%			64	80,0%	36	76,6%	24	58,5%	14	37,8%		
Histologie n=240					ns (0,117)										0,011	0,23

Astrozytom	30	88,2%	157	76,2%			71	87,7%	35	74,5%	26	63,4%	25	67,6%		
Oligokomponente	4	11,8%	49	23,8%			10	12,3%	12	25,5%	15	36,6%	12	32,4%		
WHO-Grad n=240					0,000	0,34									0,000	0,426
II	28	82,4%	74	35,9%			6	7,4%	16	34,0%	23	56,1%	29	78,4%		
III	6	17,6%	71	34,5%			33	40,7%	16	34,0%	15	36,6%	7	18,9%		
IV	-	-	61	29,6%			42	51,9%	15	31,9%	3	7,3%	1	2,7%		
IDH-1p/19q-Status n=240					0,000	0,42									0,000	0,48
IDHwt	5	14,7%	108	52,4%			73	90,1%	23	48,9%	9	22,0%	3	8,1%		
IDHmut	27	79,4%	48	23,3%			1	1,2%	14	29,8%	14	34,1%	19	51,4%		
IDHmut+1p/19q-Kodeletion	2	5,9%	50	24,3%			7	8,6%	10	21,3%	18	43,9%	15	40,5%		
MGMT n=240					ns (0,654)										0,001	0,30
nicht methyliert	8	24,2%	56	28,0%			33	42,9%	13	27,7%	7	17,5%	3	8,3%		
methyliert	25	75,8%	144	72,0%			44	57,1%	34	72,3%	33	82,5%	33	91,7%		
Initiale Resektion n=240					ns (0,788)										ns (0,729)	
nein	24	70,6%	150	72,8%			56	69,1%	34	72,3%	31	75,6%	29	78,4%		
ja	10	29,4%	56	27,2%			25	30,9%	13	27,7%	10	24,4%	8	21,6%		
Resektionsausmaß n=59					ns (0,198)										ns (0,141)	
Resttumor in situ	4	50,0%	14	27,5%			4	16,7%	3	23,1%	4	57,1%	3	42,9%		
Komplett	4	50,0%	37	72,5%			20	83,3%	10	76,9%	3	42,9%	4	57,1%		
Initiale Therapieform n=238					NV										NV	
Keine	14	41,2%	25	12,3%			1	1,3%	4	8,7%	9	22,0%	11	29,7%		
Chemotherapie singulär	3	8,8%	55	27,0%			12	15,0%	15	32,6%	13	31,7%	15	40,5%		
Bestrahlung singulär	2	5,9%	10	4,9%			8	10,0%	2	4,3%	-	-	-	-		
Radiochemotherapie singulär	-	-	47	23,0%			29	36,3%	11	23,9%	6	14,6%	1	2,7%		
Resektion singulär	6	17,6%	8	3,9%			-	-	3	6,5%	1	2,4%	4	10,8%		
Resektion + Chemotherapie	4	11,8%	12	5,9%			3	3,8%	2	4,3%	5	12,2%	2	5,4%		
Resektion + Bestrahlung	-	-	2	1,0%			1	1,3%	-	-	1	2,4%	-	-		
Resektion + Radiochemotherapie	-	-	33	16,2%			21	26,3%	8	17,4%	3	7,3%	1	2,7%		
Seed-Implantation	5	14,7%	12	5,9%			5	6,3%	1	2,2%	3	7,3%	3	8,1%		

Tabelle 4.8: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ¹⁸F-FET-Status sowie innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome nach TTP_{min}-Werten innerhalb des Gesamtkollektivs. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ¹⁸F-FET-Status beziehungsweise des TTP_{min}-Wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer's V/ Korrelationskoeffizient (r)/ Cohen's d).

Der qualitative ^{18}F -FET-Status hing in geringem Maß mit dem dichotomen KPS-Wert ($p=0,006$, Cramer-V=0,18), stärker jedoch mit den Merkmalen KM-Aufnahme in der MRT ($p=0,000$, Cramer's V=0,48), WHO-Grad ($p=0,000$; Cramer's V=0,34) und IDH-1p/19q-Status ($p=0,000$, Cramer's V=0,42) sowie sehr stark mit dem Patientenalter ($p=0,000$, Cohen's d=0,887) zusammen. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und Tumorhistologie ($p=0,117$). Hinsichtlich der Häufigkeit einer initial durchgeführten Resektion ($n=66$) erwiesen sich die mittels qualitativen und dynamischen ^{18}F -FET-Parametern definierten Gruppen als nahezu homogen. Im Hinblick auf das Resektionsausmaß ließ sich ein eher gering ausgeprägter, nicht signifikanter Unterschied zwischen den genannten Gruppen feststellen ($p=0,198$): ^{18}F -FET-negative Gliome wurden initial tendenziell weniger aggressiv therapiert als ^{18}F -FET-positive Gliome (Tab. 4.8).

Unter den ^{18}F -FET-negativen Tumoren fanden sich ausschließlich Gliome der WHO-Grade II ($n=28$) und III ($n=6$). Innerhalb der ^{18}F -FET-negativen Gliome ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen WHO-Grad und molekulargenetischem Befundmuster feststellen, die Verteilung der WHO-Grade in Gliomen vom Typ IDHmut/IDHmut+1p/19q-Kodeletion und solchen vom Typ IDHwt zeigte sich nahezu homogen ($p=0,647$; Tab. 4.9). Vier (80%) der fünf ^{18}F -FET-negativen IDHwt-Gliome wurden histomorphologisch dem WHO-Grad II zugeordnet.

	IDH-1p/19q- Status	IDHwt	IDHmut /IDHmut+1p/19q-Kodeletion
WHO-Grad	p-Wert: ns (0,647)		
II		4 (80%)	27 (79 %)
III		1 (25%)	5 (15 %)

Tabelle 4.9: ^{18}F -FET-negative Gliome: Verteilung der WHO-Grade innerhalb der molekulargenetischen Gruppen

Initial wurde keiner der ^{18}F -FET-negativen Gliome des Typs IDHwt einem Resektionsversuch unterzogen, in der Gruppe der ^{18}F -FET-negativen IDHmut-Tumore wurde hingegen in 10 Fällen (37%; davon 4 mit adjuvanter Chemotherapie) der Versuch einer Tumorresektion unternommen. Ansonsten ließen sich hinsichtlich der Aggressivität der initialen Therapiestrategie keine wesentlichen Unterschiede erkennen.

Initiale Therapie	IDHwt (n=5)	IDHmut (n=29)	IDHmut+1p/19q-Kodeletion (n=2)
“Watch and wait”	2 (40%)	10 (37%)	2 (100%)
Chemotherapie		3 (11%)	
Radiatio	2 (40%)		
Resektion		6 (22%)	
Resektion + Chemotherapie		4 (15%)	
Brachytherapie	1(20%)	4 (15%)	

Tabella 4.10: Angewendete Therapiestrategien für ^{18}F -FET-negative Gliome, aufgeschlüsselt nach molekulargenetischen Subtypen

Alle fünf Patienten mit dem prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befundmuster IDHwt waren männlich. Die beiden anderen Befundmuster waren nahezu gleichmäßig auf die Geschlechter verteilt. Die Testung auf einen Zusammenhang zwischen IDH-Status und Geschlecht ergab einen p-Wert an der Signifikanzgrenze ($p=0,053$; Tab 4.11).

	IDHwt	IDHmut/ IDHmut+1p/19q-Kodeletion	p-Wert
Geschlecht			0,053
männlich	5 (100%)	14 (48%)	
weiblich	0	15 (52%)	

Tabella 4.11: Geschlechterverteilung innerhalb molekulargenetischer Gruppen in ^{18}F -FET-negativen Gliomen

Zwischen Geschlecht und WHO-Grad ließ sich kein wesentlicher Zusammenhang feststellen ($p=0,548$; Tab. 4.12).

	WHO-Grad II	WHO-Grad III	p-Wert
Geschlecht			ns (0,548)
männlich	16 (47%)	3 (9%)	
weiblich	12 (35%)	3 (9%)	

Tabella 4.12: Geschlechterverteilung der WHO-Grade in ^{18}F -FET-negativen Gliomen

Innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome interkorrelierte die TTP_{\min} in geringem Maß mit dem KPS-Wert ($p=0,003$, Cramer's $V=0,22$) und der Histologie ($p=0,001$, Cramer's $V=0,23$), etwas ausgeprägter hingegen mit der KM-Aufnahme in der MRT ($p=0,000$, Cramer's $V=0,34$) und am stärksten mit dem WHO-Grad ($p=0,000$, Cramer's $V=0,43$), dem IDH-1p/19q-Status ($p=0,000$, Cramer's $V=0,48$) sowie dem Patientenalter ($p=0,000$, $r=-0,41$; Tab. 4.8).

Patienten mit höheren TTP_{\min} -Werten wurden tendenziell weniger aggressiv therapiert als solche mit geringeren TTP_{\min} -Werten (Tab. 4.8).

Mit 81 Patienten stellte die Gruppe mit einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Min. die mit Abstand größte der vier durch TTP_{\min} -Werte definierten Gruppen dar, die anderen drei Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Patientenzahl (Tab. 4.8).

4.1.1.2 TTP_{\min} als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen

Unter den 81 Gliomen mit einer $\text{TTP}_{\min} \leq 12,5$ Min. zählten sieben (8,6%) zum Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion, ein einziger (1,3%) zum Typ IDHmut und 74 (90,1%) zum Typ IDHwt (Tab. 4.8, 4.13).

Bei Verwendung des Befundes „ $\text{TTP}_{\min} \leq 12,5$ Min.“ als auf das Vorliegen eines IDHwt-Glioms weisendes diagnostisches Kriterium erhält man die in Tab. 4.15 dargestellten Maße für die Aussagekraft dieses diagnostischen Tests.

Unter den 37 Gliomen mit einer $\text{TTP}_{\min} \geq 35$ Min. fanden sich 15 (40,5%) vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion, 19 (51,4%) vom Typ IDHmut und 3 (8,1%) vom Typ IDHwt (Tab. 4.8, 4.14).

Bei Verwendung des Befundes „ $\text{TTP}_{\min} \geq 35$ Min.“ als das Vorliegen eines IDHwt-Glioms ausschließendes diagnostisches Kriterium erhält man die in Tab. 4.15 dargestellten Maße für die Aussagekraft dieses diagnostischen Tests.

	IDHwt	IDHmut oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion	Gesamt
TTP_{min} ≤12,5 Min.	73	8	81
TTP_{min} >12,5 Min.	35	90	125
Gesamt	108	98	206

Tabelle 4.13: ¹⁸F-FET-positive Gliome (n=206): „TTP_{min} ≤12,5 Min.“ als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen; Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.

	IDHwt	IDHmut oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion	Gesamt
TTP_{min} <35 Min.	105	64	169
TTP_{min} ≥35 Min.	3	34	37
Gesamt	108	98	206

Tabelle 4.14: ¹⁸F-FET-positive Gliome (n=206): TTP_{min} ≥35 Min. als diagnostisches Kriterium zum Ausschluss eines IDHwt-Glioms; Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle

n=206	TTP _{min} ≤12,5 Min. als auf IDHwt hinweisendes Testkriterium	TTP _{min} ≥35 Min. als IDHwt ausschließendes Testkriterium
Spezifität (%)	91,8	34,7
Sensitivität (%)	67,6	97,2
Positiv prädiktiver Wert (%)	90,1	62,1
Negativ prädiktiver Wert (%)	72,0	91,9

Tabelle 4.15: Diagnostische Testung basierend auf extremen TTP_{min}-Werten zur Detektion des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome (n=206); Maße für die Aussagekraft des jeweiligen diagnostischen Tests.

4.1.1.3 TTP_{min} und KM-Aufnahme als diagnostische Kriterien zur Detektion von IDHwt-Gliomen

Bei Verwendung der Befundkombination „TTP_{min} ≤12,5 Min. und KM-positiv“ als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen erhält man die in Tab. 4.18 dargestellten Maße für die Aussagekraft dieses diagnostischen Tests (zugehörige Kreuztabelle: Tab. 4.16).

Bei Verwendung der Befundkombination „TTP_{min} ≥35 Min. und KM-negativ“ als diagnostisches Kriterium zum Ausschluss eines IDHwt-Glioms erhält man die in Tab 4.18

dargestellten Maße für die Aussagekraft dieses diagnostischen Tests (zugehörige Kreuztabelle: Tab. 4.17).

	IDHwt	IDHmut oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion	Gesamt
TTP_{min} ≤12,5 Min. und KM-positiv	57	7	64
Alle übrigen Befundkombinationen	50	91	141
Gesamt	107	98	205

Tabelle 4.16: Befundkombination „TTP_{min} ≤12,5 Min. und KM-positiv“ als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205); Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.

	IDHwt	IDHmut oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion	Gesamt
TTP_{min} ≥35 Min. und KM-negativ	1	22	23
Alle übrigen Befundkonstellationen	106	76	183
Gesamt	107	98	205

Tabelle 4.17: Befundkombination „TTP_{min} ≥35 Min. und KM-negativ“ als diagnostisches Kriterium zum Ausschluss des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205); Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.

n=205	„TTP _{min} ≤12,5 Min. und KM-positiv“ als auf IDHwt hinweisendes Testkriterium	„TTP _{min} ≥35 Min. und KM-negativ“ als IDHwt ausschließendes Testkriterium
Spezifität (%)	92,3	22,4
Sensitivität (%)	53,2	99,1
Positiv prädiktiver Wert (%)	89,1	58,5
Negativ prädiktiver Wert (%)	64,5	95,7

Tabelle 4.18: Diagnostische Testung basierend auf extremen TTP_{min}-Werten in Kombination mit KM-Status in der MRT zur Detektion des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205); Maße für die Aussagekraft des jeweiligen diagnostischen Tests.

4.1.2 Überlebenszeitanalyse innerhalb der gesamten Studienpopulation

Die signifikant mit zumindest einer der untersuchten Überlebenszeiten (PÜZ, GÜZ) zusammenhängenden Faktoren sind in der tabellarischen Übersicht auf der nachfolgenden Seite aufgeführt (Tab. 4.19).

	PÜZ (univariat)	PÜZ (multivariat)	GÜZ (univariat)	GÜZ (multivariat)
Alter (n=240)				
metrisch	0,000	ns	0,000	0,002
KPS (n=240)				
metrisch	0,000	0,034	0,000	ns
Histologie (n=240)				
Astro (187) vs. Oligo (53)	0,000	ns	0,000	ns
WHO (n=240)				
Über alle drei Kategorien	0,000	0,013	0,000	0,000
MGMT-Methylierung (n=233)				
ja (169) vs. nein (64)	0,000	ns	0,000	0,000
IDH-1p/19q-Status				
Über alle drei Kategorien	0,000	0,000	0,000	0,000
MRT (KM-Aufnahme) (n=239)				
positiv (138) vs. negativ (101)	0,000	ns	0,000	ns
¹⁸F-FET qualitativ (n=240)				
positiv (206) vs. negativ (34)	ns (0,092)	NV	0,040	ns

Tabelle 4.19: Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ in der Gesamtstichprobe.

4.1.2.1 Univariate Überlebenszeitanalysen

In der univariaten Analyse der insgesamt 240 Patienten zeigten sich Alter, KPS-Wert (metrisch und dichotom), Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status, MGMT-Status und KM-Aufnahme in der MRT als signifikante prognostische Faktoren für die PÜZ. Details hierzu finden sich in Tab. 4.20.

Als prädiktiv für die Dauer der GÜZ erwiesen sich in der univariaten Analyse die Faktoren Alter, KPS-Wert, Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status, intratumorale KM-Aufnahme in der MRT sowie der qualitative ¹⁸F-FET-Status. Details hierzu finden sich in Tab. 4.21.

Die Tabellen 4.20. und 4.21 sind auf den nachfolgenden Seiten dargestellt.

Univariate Analyse (PÜZ)

n=240

Mediane Beobachtungszeit: 79,6 Monate

Ereignisrate: 77,9 % (187/240)

Mediane PÜZ: 22,1 Monate (95%-KI=18,2-26,0)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=240)				
metrisch	0,000		1,03	1,02-1,04
Geschlecht (n=240)				
m (137) vs. w (103)	ns (0,388)	20,5(15,7-25,2) vs. 25,3(16,-34,6)	0,88	0,66-1,18
KPS (n=240)				
metrisch	0,000		0,95	0,93-0,97
KPS (n=240)				
<90 (77) vs. ≥90 (163)	0,000	12,0(8,53 vs. 15,4) vs. 33,6(23,9 vs. 43,3)	0,40	0,28-0,57
Symptome bei ED (n=197)				
Keine (10) vs. Cephalgie/Vertigo (29) vs. Neurologie/Epilepsie (158)	ns (0,466)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=240)				
ja (66) vs. nein (174)	ns (0,989)	22,8(13,9-31,7) vs. 21,9(16,1-27,7)	0,99	0,72-1,37
Resektionsausmaß (n=59)				
Komplett (41) vs. partiell (18)	ns (0,661)	19,3(11,1-27,5) vs. 26,9(8,6-45,2)	1,15	0,62-2,11
Histologie (n=240)				
Oligo (53) vs. Astro (187)	0,000	65,2(23,5-106,8) vs. 19,2(14,7-23,7)	0,37	0,24-0,55
WHO-Grad (n=240)				
LGG (102) vs. HGG (138)	0,000	55,8(39,1-72,3) vs. 12,5(8,8-16,3)	3,19	2,33-4,36
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,18	1,82-2,62
II (102) vs. III (77)	0,000	55,7(39,1-72,3) vs. 17,2(13,9-20,4)	2,66	1,87-3,78
III (77) vs. IV (61)	0,001	17,2(13,9-20,4) vs. 9,8(7,9-11,7)	1,83	1,28-2,62
MGMT-Methylierung (n=233)				
ja (169) vs. nein (64)	0,000	32,1(22,7-42,1) vs. 10,0(8,8-11,3)	0,48	0,35-0,66
IDH-1p/19q-Status				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,32	0,25-0,40
IDHmut (75) vs. IDHwt (113)	0,000	41,2(33,3-49,1) vs. 9,8(8,4-11,3)	0,24	0,17-0,34
IDHmut+1p/19q-Kodeletion(52) vs. IDHmut (75)	0,01	78,5(50,0-107,1) vs. 41,2(33,3-49,1)	0,52	0,32-0,83
MRT (KM-Aufnahme) (n=239)				
positiv (138) vs. negativ (101)	0,000	15,9(12,5-19,3) vs. 43,0(29,4-56,7)	1,80	1,34-2,43
¹⁸F-FET qualitativ (n=240)				
positiv (206) vs. negativ (34)	ns (0,092)	19,3(15,3-23,3) vs. 43,3(19,7-67,0)	1,43	0,94-2,16

Tabelle 4.20: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe.

Univariate Analyse (GÜZ)

n=240

Mediane Beobachtungszeit: 77,73 Monate

Ereignisrate: 52,9% (127/240)

Mediane GÜZ: 63,7 Monate (95%-KI=41,5-86,0)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=240)				
metrisch	0,000		1,05	1,03-1,06
Geschlecht (n=240)				
m (137) vs. w (103)	ns (0,437)	59,3(38,9-79,7) vs. 85,4(29,6-141,3)	0,87	0,61-1,24
KPS (n=240)				
metrisch	0,000		0,95	0,93-0,97
KPS (n=240)				
< 90 (77) vs. ≥ 90 (163)	0,000	26,3(14,2-38,3) vs. 93,2(72,8-113,5)	0,46	0,32-0,65
Symptome bei ED (n=197)				
Keine (10) vs. Cephalgie/Vertigo (29) vs. Neurologie/Epilepsie (158)	ns (0,611)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=240)				
ja (66) vs. nein (174)	ns (0,395)	56,5(36,9-76,1) vs. 74,9(45,9-104,0)	1,18	0,81-1,71
Resektionsausmaß (n=59)				
Komplett (41) vs. partiell (18)	ns (0,094)	41,6(27,4-55,7) vs. 59,3(52,4-66,3)	1,87	0,89-3,96
Histologie (n=240)				
Oligo (53) vs. Astro (187)	0,000	110,8(NV) vs. 41,3(29,9-57,7)	0,24	0,13-0,44
WHO (n=240)				
LGG (102) vs. HGG (138)	0,000	NV vs. 24,7(19,9-31,5)	7,16	4,46-11,49
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	3,23	2,56-4,05
II (102) vs. III (77)	0,000	NV vs. 38,9(19,5-58,3)	5,54	3,31-9,26
III (77) vs. IV (61)	0,001	38,9(19,5-58,3) vs. 13,9(10,9-16,8)	2,37	1,61-3,49
MGMT-Methylierung (n=233)				
ja (169) vs. nein (64)	0,000	102,5(69,5-135,5) vs. 18,8(11,8-25,8)	0,29	0,20-0,43
IDH-1p/19q-Status				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	1,45	0,10-0,21
IDHmut (75) vs. IDHwt (113)	0,000	110,8(NV) vs. 20,5(15,3-25,1)	0,12	0,17-0,34
IDHmut+1p/19q-Kodeletion(52) vs. IDHmut (75)	0,01	NV vs. 110,8(NV)	0,12	0,12-0,83
MRT (KM) (n=239)				
positiv (138) vs. negativ (101)	0,000	31,8(20,9-42,7) vs. NV	2,92	1,96-4,35
¹⁸F-FET qualitativ (n=240)				
positiv (206) vs. negativ (34)	0,040	52,9(30,9-75,0) vs. 100,6(64,8-136,4)	1,78	1,02-3,10

Table 4.21: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe.

Patienten mit initial ^{18}F -FET-negativem Gliom erlitten später einen Progress [mediane PÜZ: 39 Monate, ER=77%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 43,3(95%-KI=19,7-67,0)] als Patienten mit initial ^{18}F -FET-positivem Gliom [mediane PÜZ: 19,3 Monate, ER=78%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 19,3(95%-KI 15,3-23,3); HR=1,43 (95%-KI=0,94-2,16)]. Dieser Unterschied war allerdings, wie auch in der Zwischenanalyse, nicht signifikant ($p=0,092$). Aus der Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 4.1-1) resultiert außerdem ein falsch-niedriger p-Wert im Log-Rank-Test, weiterhin ist eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung einer Cox-Regressionsanalyse (Proportionalität der Hazards) damit nicht gegeben. Der beobachtete Unterschied kann also trotz eines p-Wertes $<0,10$ nicht als Trend bezeichnet werden und die berechnete Hazard-Ratio ist als nicht aussagekräftig zu werten.

Patienten mit ^{18}F -FET-positivem Gliom überlebten signifikant kürzer [mediane GÜZ: 47 Monate, ER=55%, KM-Schätzer: 52,9 Monate (95%-KI=30,9-75,0)] als Patienten mit ^{18}F -FET-negativem Gliom [ER=41%; KM-Schätzer: 100,6 Monate (95%-KI=64,8-136,4); HR=1,78 (95%-KI=1,02-3,10); $p=0,040$]. Während der ersten Hälfte der Beobachtungsperiode war dieser Unterschied stärker ausgeprägt, danach reduzierte sich der Abstand zwischen den Kaplan-Meier-Kurven zum Ende der Beobachtungszeit hin allerdings deutlich (Abb. 4.1-1).

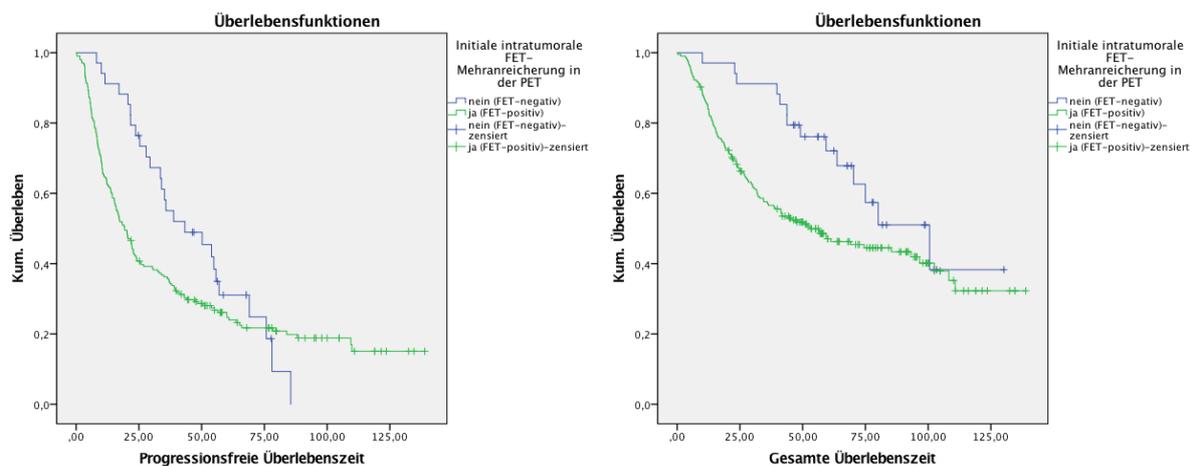


Abbildung 4.1-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ^{18}F -FET-Status innerhalb der Gesamtstichprobe.

4.1.2.2 Multivariate Überlebenszeitanalysen

In die multivariate Analyse zur Identifizierung unabhängiger prognostischer Faktoren für die PÜZ wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren (Alter, KPS, Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status, MGMT-Status, MRT-KM-Status) eingeschlossen. Von 232 Patienten waren alle erforderlichen Daten verfügbar, die Anzahl der Ereignisse betrug 181 (78%). Es ergaben sich signifikante Werte für die Faktoren IDH-1p/19q-Status, WHO-Grad und KPS-Wert (Tab. 4.22).

Multivariate Cox-Regression für PÜZ (Forward Step Conditioned)			
n=232			
Ereignisrate: 78,0 % (181/232)			
	p-Wert	HR	95%-KI
IDH-1p/19q-Status	0,000	0,423	0,32-0,55
(IDHmut+1p/19q-Kodeletion vs. IDHmut vs. IDHwt)			
WHO-Grad	0,013	1,34	1,06-1,68
(II vs. III vs. IV)			
KPS-Wert	0,034	0,98	0,96-0,99
(metrisch)			

Tabelle 4.22: Multivariate PÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe

In die multivariate Analyse zur Identifizierung unabhängiger prognostischer Faktoren für die GÜZ wurden alle in der univariaten Analyse als signifikant bewerteten Faktoren einbezogen. Von 232 Patienten waren alle erforderlichen Daten verfügbar, die Anzahl der Ereignisse betrug 121 (50%). Als Faktoren mit eigenständigem Informationsgehalt hinsichtlich der zu erwartenden Prognose identifiziert wurden IDH-1p/19q-Status, WHO-Grad, MGMT-Status und Alter (Tab. 4.23).

Multivariate Cox-Regression für GÜZ (Forward Step Conditioned)			
n=232			
Ereignisrate: 50,0 % (121/232)			
	p-Wert	HR	95%-KI
IDH-1p/19q-Status	0,000	0,30	0,19-0,45
(IDHmut+1p/19q-Kodeletion vs. IDHmut vs. IDHwt)			
WHO-Grad	0,000	1,65	1,28-2,14
(II vs. III vs. IV)			
MGMT-Methylierung	0,000	0,48	0,32-0,71
(ja vs. nein)			
Alter	0,002	1,02	1,01-1,04
(metrisch)			

Tabelle 4.23: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe

4.1.3 Überlebenszeitanalysen innerhalb aller ¹⁸F-FET-negativen Gliome

4.1.3.1 Univariate Überlebenszeitanalysen

Univariate Analyse (PÜZ)				
n=34				
Mediane Beobachtungszeit: 67,75 Monate				
Ereignisrate: 26/34 (76,5 %)				
Mediane PÜZ: 19,3 Monate (95%-KI=15,3-23,3)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=34)				
metrisch	ns (0,100)		-	-
Geschlecht (n=34)				
m (19) vs. w (15)	ns (0,315)	35,7(29,2-42,3) vs. 66,0(46,0-63,7)	0,66	0,30-1,48
KPS (n=34)				
metrisch	0,015		0,92	0,86-0,98
KPS (n=34)				
<90 (4) vs. ≥90 (30)	ns (0,162)	21,6(0,01-54,2) vs. 50,2(21,1-79,3)	0,47	0,16-1,39
Initiale Resektion (n=34)				
ja (10) vs. nein (24)	ns (0,558)	50,2(19,4-81,0) vs. 38,8(26,4-51,2)	0,77	0,32-1,86
Resektionsausmaß (n=8)				
Komplett (4) vs. partiell (4)	ns (0,886)	33,9(17,7-50,3) vs. 29,4(0,1-45,0)	0,89	0,17-4,56
Symptome bei ED (n=32)				
Keine (3) vs. Cephalgie/Vertigo (5) vs. Neurologie/Epilepsie (24)	ns (0,188)	NV	NV	NV
Histologie (n=34)				
Oligo (4) vs. Astro (30)	ns (0,370)	29,4(8,1-50,8) vs. 50,2(19,9-80,6)	1,76	0,50-6,13
WHO (n=34)				
LGG (28) vs. HGG (6)	ns (0,452)	43,3(13,7-72,9) vs. 33,6(13,6-53,5)	1,46	0,54-3,97
Über alle drei Kategorien	ns (0,452)	s. Folgezeilen	-	-
II (28) vs. III (6)	ns (0,452)	43,3(13,7-72,9) vs. 33,6(13,6-53,5)	1,46	0,54-3,97
III (6) vs. IV (0)	-	-	-	-
MGMT-Methylierung (n=33)				
ja (25) vs. nein (8)	ns (0,762)	23,3(21,2-65,4) vs. 53,9(7,9-100,0)	0,87	0,36-2,14
IDH-1p/19q-Status (n=34)				
Über alle drei Kategorien	0,006	s. Folgezeilen	0,25	0,78-0,80
IDHmut (27) vs. IDHwt (5)	0,003	53,9(35,5-72,4) vs. 11,5(8,4-14,6)	0,20	0,06-0,63
IDHmut+1p/19q-Kodeletion (2) vs. IDHmut (27)	ns (0,918)	38,8(NV) vs. 53,9(35,5 vs. 72,4)	0,90	0,12-6,93
MRT (KM) (n=34)				
positiv (0) vs. negativ (34)	-	-	-	-

Tabelle 4.24: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ¹⁸F-FET-negativen Gliome.

Eine multivariate Analyse war in dieser Gruppe nicht zielführend, da sich in der univariaten Analyse mit dem IDH-1p/19q-Status nur ein signifikanter Faktor identifizieren ließ.

Univariate Analyse (GÜZ)

n=34

Mediane Beobachtungszeit: 78,16 Monate

Ereignisrate: 14/34 (41,2 %)

KM-Schätzer für mediane GÜZ: 100,6 Monate (95%-KI=64,8-136,4)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=34)				
metrisch	ns (0,286)			
Geschlecht (n=34)				
m (19) vs. w (15)	0,026	75,0(50,2-99,8) vs. NV	0,25	0,07-0,93
KPS (n=34)				
metrisch	ns (0,812)			
KPS (n=34)				
<90 (4) vs. ≥90 (30)	ns (0,983)	49,1(NV) vs. 80,1(61,5-98,7)	0,99	0,92-1,07
Initiale Resektion (n=34)				
ja (10) vs. nein (24)	ns (0,677)	NV vs. 100,6(70,1-131,0)	0,78	0,24-2,50
Resektionsausmaß (n=8)				
Komplett (4) vs. partiell (4)	ns (0,943)	70,3(30,6-110,0) vs. 63,7(NV)	1,07	0,15-7,66
Symptome bei ED (n=32)				
Keine (3) vs. Cephalgie/Vertigo (5) vs. Neurologie/Epilepsie (24)	ns (0,698)	NV	NV	NV
Histologie (n=34)				
Oligo (4) vs. Astro (30)	ns (0,931)	59,3(NV) vs. 18,3(64,7-136,4)	0,91	0,11-7,33
WHO (n=34)				
LGG (28) vs. HGG (6)	0,045	100,6(58,9-142,2) vs. 59,3(15,6-28,8)	3,30	0,99-11,38
Über alle drei Kategorien	0,045	s. Folgezeilen	3,30	0,99-11,38
II (28) vs. III (6)	0,045	100,6(58,9-142,2) vs. 59,3(15,6-28,8)	3,30	0,99-11,38
III (6) vs. IV (0)	-			
MGMT-Methylierung (n=33)				
ja (25) vs. nein (8)	ns (0,313)	NV vs. 80,1(24,3-135,9)	0,56	0,18-1,76
IDH-1p/19q-Status (n=34)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,08	0,02-0,34
IDHmut (27) vs. IDHwt (5)	0,000	100,6(58,1-142,0) vs. 40,9(2,2-80,0)	0,08	0,02-0,36
IDHmut+1p/19q-Kodeletion (2) vs. IDHmut (27)	ns (0,600)	38,8(NV) vs. 100,6(58,1-142,0)	0,05	0,0- >10 ⁵
MRT (KM) (n=34)				
positiv (0) vs. negativ (34)	-	-	-	-

Tabelle 4.25: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ¹⁸F-FET-negativen Gliome.

Die univariate Analyse ergab im Hinblick auf die GÜZ signifikante Ergebnisse für die Faktoren IDH-1p/19q-Status, WHO-Grad und Geschlecht.

Der KPS-Wert wurde in der Cox-Regression als signifikanter Faktor für die PÜZ identifiziert (p=0,015). Nach Aufteilung der Stichprobe in zwei Gruppen anhand des KPS-Median ließ sich diese Aussage allerdings nicht bestätigen (p=0,162).

	PÜZ (univariat)	GÜZ (univariat)
KPS (n=34)		
metrisch	0,015	ns (0,812)
WHO (n=34)		
Über alle drei Kategorien	ns (0,452)	0,045
IDH-1p/19q-Status (n=34)		
Über alle drei Kategorien	0,006	0,000
Geschlecht		
männlich vs. weiblich	ns (0,315)	0,026

Tabelle 4.26 Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für die progressionsfreie beziehungsweise gesamte Überlebenszeit ¹⁸F-FET-negativer Gliome.

Unter den ¹⁸F-FET-negativen Tumoren fanden sich ausschließlich Gliome der WHO-Grade II (n=28) und III (n=6).

Patienten mit Gliom vom WHO-Grad II zeigten später einen Progress [mediane PÜZ: 39 Monate, ER=75%; KM-Schätzer 43,3(95%-KI 13,7-72,9) als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III [34 Monate, ER=83%; KM-Schätzer: 33,6 Monate (95%-KI 13,6-53,5); p=0,452]. Der Unterschied war quantitativ kaum relevant und zudem nicht signifikant (Abb.4.1-2, Tab. 4.24).

Patienten mit Gliom vom WHO-Grad II [mediane GÜZ: NV bei ER=36%; KM-Schätzer: 100,6 Monate (95%-KI 58,9-142,2)] verstarben hingegen signifikant später als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III [mediane GÜZ: 46 Monate, ER=67%; KM-Schätzer: 59,3 Monate (95%-KI 15,6-28,8); HR=3,30 (95%-KI 0,99-11,38); p=0,045; Abb. 4.1-2, Tab. 4.25], wobei sich der p-Wert nur knapp unterhalb der Signifikanzgrenze befand bei quantitativ deutlichem Unterschied.

Patienten mit IDHwt-Gliomen [mediane PÜZ: 12 Monate, ER=80%; KM-Schätzer: 11,5 Monate (95%-KI=8,4-14,6)] erlebten signifikant früher einen Progress als solche vom Typ IDHmut [mediane PÜZ: 50 Monate, ER=78%; KM-Schätzer: 53,9 Monate (95%-KI=35,5-72,4), HR=0,20 (95%-KI=0,06-0,63); p=0,003]. Kein signifikanter Unterschied bestand diesbezüglich zwischen IDHwt-Gliomen und IDHwt+1p/19q-Kodeletion-Gliomen [n=2; mediane PÜZ: 39

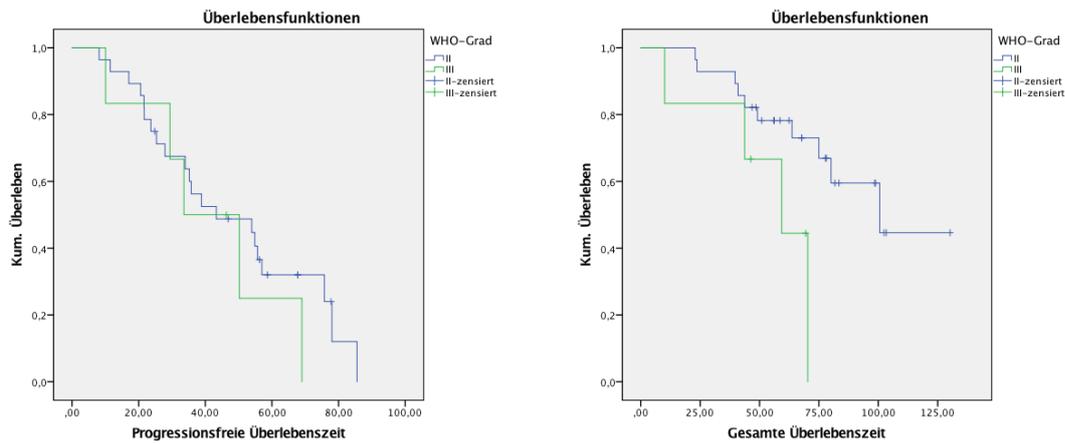


Abbildung 4.1-2: ¹⁸F-FET-negative Gliome: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.

Monate, ER=50%,; KM-Schätzer: 38,8 Monate (95%-KI=NV); p=0,981].

Die GÜZ war bei Vorliegen des Typs IDHwt [mediane GÜZ: 41 Monate, ER=80%; KM-Schätzer: 40,9 Monate (95%-KI=2,2-80,0) deutlich geringer als bei Vorliegen des Typs IDHmut [mediane GÜZ: NV, ER=47%; KM-Schätzer: 100,6 Monate (95%-KI=58,1-142,0), HR=0,08 (95%-KI=0,02-0,36); p=0,000]. Die geschätzte mediane GÜZ für Patienten mit Gliom vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion betrug nur 38,8 Monate (95%-KI=NV; ER=0%). Wie in Abb. 4.1-3 zu erkennen lag dieser molekulargenetische Typ nur bei zwei Patienten vor. Diese schieden vor einem Todesereignis aus der Nachbeobachtungszeit aus. Der Log-Rank-Test über alle drei molekulargenetischen Befundkonstellationen ergab ein signifikantes Ergebnis (p=0,000; HR=0,08 (95%-KI=0,02-0,34), ist allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße und der ereignisfreien kurzen Nachbeobachtungszeit in der Gruppe mit dem Merkmal IDHmut+1p/19q-Kodeletion nur eingeschränkt wertbar.

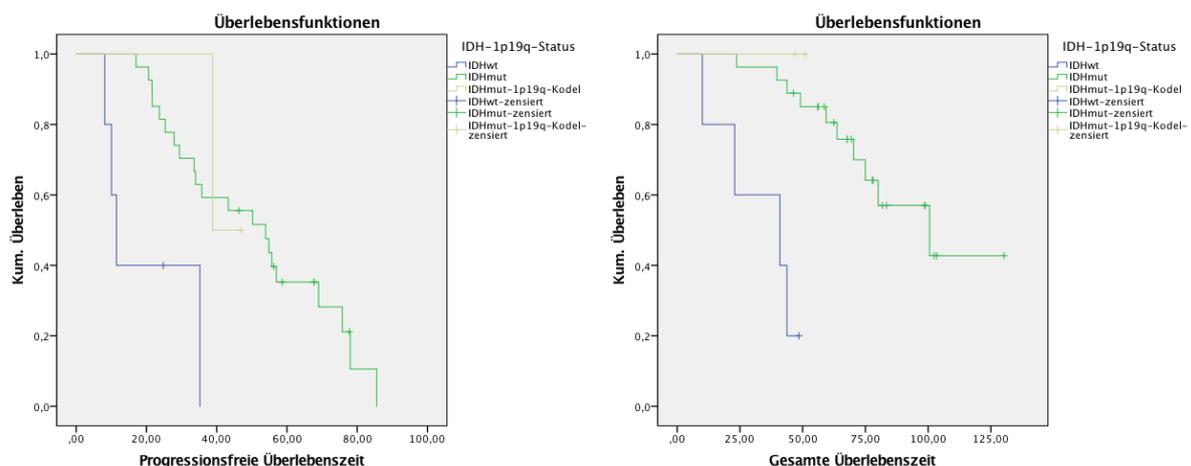


Abbildung 4.1-3: ¹⁸F-FET-negative Gliome: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand IDH-1p/19q-Status.

Auch das Patientengeschlecht erwies sich in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor für die GÜZ. Frauen [mediane GÜZ: NV, ER=20%; KM-Schätzer: NV] überlebten signifikant länger als Männer [mediane GÜZ: 59 Monate, ER=58%; KM-Schätzer: 75,0 Monate (95%-KI=50,2-99,8); HR=0,25 (95%-KI=0,07-0,93); p=0,026; Abb.4.1-4].

Für die Dauer der PÜZ erschien das Geschlecht hingegen nicht relevant (p=0,315).

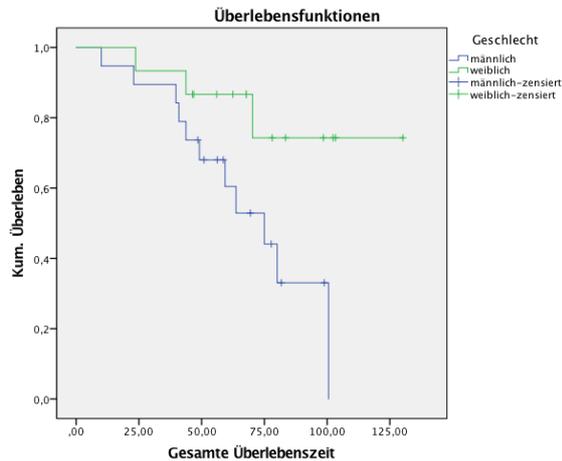


Abbildung 4.1-4: ¹⁸F-FET-negative Gliome: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand Geschlecht.

4.1.3.2 Multivariate Überlebenszeitanalysen

Eine multivariate Analyse wurde hinsichtlich der GÜZ aufgrund der zu geringen Ereigniszahl und hinsichtlich der PÜZ aufgrund Identifikation nur eines signifikanten Prognosefaktors nicht durchgeführt.

4.1.4 Überlebenszeitanalyse innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome

	PÜZ (univariat)	PÜZ (multivariat)	GÜZ (univariat)	GÜZ (multivariat)
Alter (n=206)				
metrisch	0,000		0,000	0,027
KPS (n=206)				
metrisch	0,000		0,000	
Histologie (n=206)				
Astro (157) vs. Oligo (49)	0,000		0,000	
WHO (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000		0,000	
MGMT-Methylierung (n=200)				
ja (144) vs. nein (56)	0,000		0,000	0,000
IDH-1p/19q-Status (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000	0,000	0,000	0,000
MRT (KM) (n=205)				
positiv (138) vs. negativ (67)	0,001		0,000	
TBR_{max} (n=206)				
metrisch	0,001		0,004	
Über alle drei Kategorien	0,044		0,027	
BTV (n=206)				
metrisch			0,004	0,034
Median-Split				
Terzil-Split			0,049	
TTP_{min} (n=206)			0,000	
Über alle vier Kategorien	0,000	0,012	0,000	0,000

Tabelle 4.27: Gesamtheit der ¹⁸F-FET-positiven Gliome: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ aller (univariate und multivariate Analysen).

4.1.4.1 Univariate Überlebenszeitanalysen

In der univariaten Analyse der insgesamt 206 ¹⁸F-FET-positiven Patienten zeigten sich bei einer Ereignishäufigkeit von 161 (78,2%) neben den bereits in der Gesamtstichprobe festgestellten Faktoren (Alter, KPS-Wert, Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status, MGMT-Status intratumorale KM-Aufnahme in der MRT) die ¹⁸F-FET-Parameter TBR_{max} sowie TTP_{min} als prognostische Faktoren für die PÜZ.

Univariate Analyse (PÜZ)

n=206

Mediane Beobachtungszeit: 79,8 Monate

Ereignisrate: 78,2 % (161/206)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=206)				
metrisch	0,000		1,03	1,02-1,04
Geschlecht (n=206)				
m (118) vs. w (88)	ns (0,585)	17,0(12,3-21,6) vs. 21,9(13,9-29,9)	0,92	0,67-1,25
KPS (n=206)				
metrisch	0,000		0,953	0,93-0,97
KPS (n=206)				
<90 (73) vs. ≥90 (133)	0,001	10,5 (6,5-14,6) vs. 23,9 (13,2-34,6)	0,60	0,43-0,82
Symptome bei ED (n=165)				
Keine (7) vs. Cephalgie/Vertigo (24) vs. Neurologie/Epilepsie (134)	ns (0,865)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=206)				
ja (56) vs. nein (150)	ns (0,787)	19,3(13,5-25,1) vs. 19,2(14,2-24,1)	1,05	0,74-1,49
Resektionsausmaß (n=59)				
Komplett (37) vs. partiell (14)	ns (0,660)	17,3(12,3-22,4) vs. 20,5(0,0-46,8)	1,17	0,58-2,33
Histologie (n=206)				
Oligo (49) vs. Astro (157)	0,000	78,5 (NV) vs. 14,4 (10,8-18,0)	0,32	0,20-0,49
WHO (n=206)				
LGG (74) vs. HGG (132)	0,000	63,7 (35,5-92,0) vs. 12,1 (9,1-15,2)	3,55	2,46-5,13
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,20	1,80-2,68
II (74) vs. III (71)	0,000	63,7 (35,5-92,0) vs. 17,0 (13,4-20,5)	2,99	2,00-4,49
III (71) vs. IV (61)	0,003	17,0 (13,4-20,5) vs. 9,8 (7,9-11,7)	1,73	1,21-2,49
MGMT-Methylierung (n=200)				
ja (144) vs. nein (56)	0,000	24,2 (14,9-33,5) vs. 9,4 (7,2-11,6)	0,45	0,32-0,63
IDH-1p/19q-Status (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,34	0,27-0,43
IDHmut (48) vs. IDHwt (108)	0,000	37,4 (30,6-44,2) vs. 9,4 (7,9-10,9)	0,26	0,17-0,40
IDHmut+1p/19q-Kodeletion (50) vs. IDHmut (48)	0,006	78,5 (50,0-107,0) vs. 37,4 (30,6-44,2)	0,43	0,23-0,79
MRT (KM) (n=205)				
positiv (138) vs. negativ (67)	0,001	15,9 (12,5-19,3) vs. 39,2 (23,2-55,2)	1,77	1,25-2,52
TBR_{max} (n=206)				
metrisch	0,001		1,26	1,11-1,45
Median-Split				
≤ 2,92 (103) vs. > 2,92 (103)	0,000	34,9 (21,4-48,5) vs. 13,1 (8,6-17,3)	1,80	1,31-2,46
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,044	s. Folgezeilen	1,27	1,05-1,54
≤ 2,46 (69) vs. [>2,46 und ≤ 3,51] (68)	ns (0,250)	25,9(9,9-41,9) vs. 19,3 (13,7-24,9)	1,26	0,85-1,86
>2,46 und ≤ 3,51 (70) vs. > 3,51(69)	ns (0,164)	19,3 (13,7-24,9) vs. 14,4 (10,9-17,8)	1,23	0,90-1,88
BTV (n=206)				
metrisch	0,002		1,01	1,00-1,02
Median-Split				
≤ 8,02 (103) vs. > 8,02 (103)	ns (0,120)	24,0(17,7-33,3) vs. 15,3(11,3-19,3)	1,28	0,94-1,79
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	ns (0,059)	s. Folgezeilen	1,24	1,02-1,50
≤ 3,14 (69) vs. [>3,14 und ≤ 15,98] (68)	ns (0,892)	24,2(5,54-42,5) vs. 21,7(8,5-34,8)	1,04	0,71-1,54

>3,14 und ≤ 15,98] (68) vs. > 18,61 (69)	ns (0,059)	21,7(8,5-34,8) vs. 14,3(11,1-17,4)	1,43	0,98-2,08
TTP_{min}: binär (n=206)				
≤ 12,5(81) vs. > 12,5 (125)	0,000	10,1 (8,2-11,9) vs. 39,1 (28,5-50,4)	3,70	2,63-5,00
TTP_{min}: drei Kategorien (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,64	2,04-3,49
≤12,5 (81) vs. 17,5-25 (88)	0,000	10,1 (8,2-11,9) vs. 35,0 (19,7-50,2)	3,13	2,17-4,35
17,5-25 (88) vs. ≥35 (37)	0,009	35,0 (19,7-50,2) vs. 88,1 (NV)	2,00	1,18-3,33
TTP_{min}: vier Kategorien (n=206)				
Über alle vier Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	1,85	1,59-2,17
≤12,5 (81) vs. 17,5 (47)	0,013	10,1 (8,2-11,9) vs. 22,2 (16,9-27,5)	5,26	1,25-20,00
17,5 (47) vs. 25 (41)	ns (0,098)	22,2 (16,9-27,5) vs. 44,0 (33,6-54,3)	1,52	0,92-2,51
25 (41) vs. ≥35 (37)	ns (0,096)	44,0 (33,6-54,3) vs. 88,1 (NV)	1,66	0,91-3,01

Tabelle 4.28: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome

In der univariaten Analyse der insgesamt 206 ¹⁸F-FET-positiven Patienten zeigten sich bei einer Ereignishäufigkeit von 113 (54,6 %) neben den bereits in der Gesamtstichprobe festgestellten Faktoren (Alter, KPS-Wert, Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status, MGMT-Status intratumorale KM-Aufnahme in der MRT) die ¹⁸F-FET-Parameter TBR_{max}, BTV sowie TTP_{min} als prognostische Faktoren für die GÜZ.

Univariate Analyse (GÜZ)

n=206

Mediane Beobachtungszeit: 76,9 Monate

Ereignisrate: 113/206 (54,6%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=206)				
metrisch	0,000		1,04	1,03-1,06
Geschlecht (n=206)				
m (118) vs. w (88)	ns (0,982)	56,6(34,9-28,3) vs. 41,8(0,0-85,1)	1,00	0,69-1,46
KPS (n=206)				
metrisch	0,000		0,95	0,92-0,97
KPS (n=206)				
< 90 (73) vs. ≥ 90 (133)	0,000	24,5 (12,9-36,5) vs. 93,2 (NV)	0,46	0,32-0,67
Symptome bei ED (n=165)				
Keine (7) vs. Cephalgie/Vertigo (24) vs. Neurologie/Epilepsie (134)	ns (0,581)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=206)				
ja (56) vs. nein (150)	ns (0,295)	41,6(28,9-54,3) vs. 69,3(29,1-109,4)	1,24	0,83-1,84
Resektionsausmaß (n=59)				
Komplett (37) vs. partiell (14)	ns (0,116)	34,5(20,9-47,9) vs. 59,3(32,5-86,1)	1,92	0,84-4,41
Histologie (n=206)				
Oligo (49) vs. Astro (157)	0,000	110,8 (NV) vs. 31,9 (23,3-40,5)	0,20	0,11-0,40
WHO (n=206)				

LGG (74) vs. HGG (132)	0,000	NV vs. 23,9 (17,5-30,4)	9,62	4,25-17,62
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	3,39	2,63-4,37
II (74) vs. III (71)	0,000	NV vs. 32,1 (11,9-52,3)	7,28	3,81-13,95
III (71) vs. IV (61)	0,003	32,1 (11,9-52,3) vs. 13,9 (10,9-16,8)	2,32	1,56-3,46
MGMT-Methylierung (n=200)				
ja (144) vs. nein (56)	0,000	102,5 (68,2-136,7) vs. 15,4 (9,8-21,0)	0,27	0,18-0,40
IDH-1p/19q-Status (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,15	0,10-0,23
IDHmut (48) vs. IDHwt (108)	0,000	NV vs. 18,9 (14,0 -23,8)	0,11	0,06-0,20
IDHmut+1p/19q-Kodeletion (50) vs. IDHmut (48)	0,036	NV vs. NV	0,33	0,11-0,98
MRT (KM) (n=205)				
positiv (138) vs. negativ (67)	0,000	31,8 (20,9-42,7) vs. NV	3,20	1,95-5,24
TBR_{max} (n=206)				
metrisch	0,004		1,23	1,06-1,46
Median-Split				
≤ 2,92 (103) vs. > 2,92 (103)	0,000	96,6 (NV) vs. 30,8 (15,8 -45,7)	2,10	1,43-3,07
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,027	s. Folgezeilen	1,36	1,08-1,70
≤ 2,46 (69) vs. >2,46 und ≤ 3,51 (68)	ns (0,095)	102,4 (NV) vs. 44,6 (0,0-99,7)	1,51	0,93-2,46
>2,46 und ≤ 3,51 (68) vs. > 3,51(69)	ns (0,314)	44,6 (0,0-99,7) vs. 41,3 (20,1-61,7)	1,25	0,81-1,92
BTV (n=206)				
metrisch	0,004		1,02	1,01-1,02
Median-Split				
≤ 8,02 (103) vs. > 8,02 (103)	0,040	85,4 (52,5-118,3) vs. 41,4 (21,9-61,0)	1,47	1,02-2,15
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,049	s. Folgezeilen	1,33	1,05-1,67
≤ 3,14 (69) vs. >3,14 und ≤ 15,98 (68)	ns (0,086)	102,5 (NV) vs. 47,4 (19,5-73,6)	1,52	0,98-2,47
>3,14 und ≤ 15,98 (68) vs. > 18,61 (69)	ns (0,414)	47,4 (19,5-73,6) vs. 41,4 (19,7-63,2)	1,19	0,78-1,83
TTP_{min} binär (n=206)				
≤ 12,5 (81) vs. >12,5 (125)	0,000	NV vs. 20,2 (15,0-25,4)	6,25	4,17-9,10
TTP_{min}: drei Kategorien (n=206)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	4,15	3,33-6,67
≤ 12,5 (81) vs. 17,5-25 (88)	0,000	20,2 (15,0-25,4) vs. 96,6 (77,7-115,5)	4,35	2,94-6,67
17,5-25 (88) vs. ≥35 (37)	0,000	96,6 (77,7-115,5) vs. NV	6,67	2,08-20,0
TTP_{min}: vier Kategorien (n=206)				
Über alle vier Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,94	2,32-3,70
≤ 12,5 (81) vs. 17,5 (47)	0,000	20,2 (15,0-25,4) vs. 61,3 (20,9-101,7)	2,86	1,79-4,55
=17,5 (47) vs. =25 (41)	0,003	61,3 (20,9-101,7) vs. NV	2,86	1,37-5,88
=25 (41) vs. ≥ 35 (37)	ns (0,051)	NV vs. NV	3,33	0,92-12,34

Tabelle 4.29: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome

Die histologische Einteilung der Gliome in Astrozytome [mediane PÜZ: 14 Monate, ER=87%; KM-Schätzer: 14,4 Monate (95%-KI=10,8-18,0)] und Gliome mit oligodendroglialer Komponente entsprechend Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen nach [31] [mediane PÜZ: NV, ER=49%; KM-Schätzer: 78,5 Monate (95%-KI=NV)] ergab zwei hinsichtlich der PÜZ signifikant unterschiedliche Gruppen bei sehr deutlicher Ausprägung des erkannten [HR=0,32 (95%-KI=0,20-0,49); p=0,000; Abb. 4.1-5].

Patienten mit Vorliegen einer oligodendroglialen Komponente entsprechend Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen nach [31] [mediane GÜZ: NV, ER=20%; KM-Schätzer: 110,8 Monate (95%-KI=NV)] verstarben später als Patienten mit Astrozytom [mediane GÜZ: 29 Monate, ER=66%; KM-Schätzer: 31,9 (Monate (95%-KI=23,3-40,5)] Der Unterschied war quantitativ deutlich ausgeprägt und signifikant [HR=0,20 (95%-KI=0,11-0,40); p=0,000; Abb. 4.1-5].

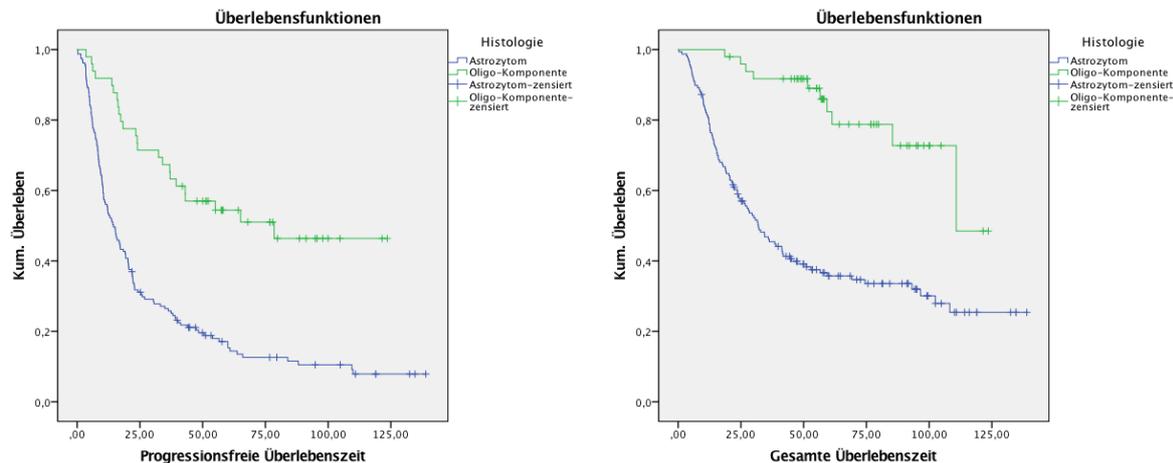


Abbildung 4.1-5: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorphistologie innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Die Zuordnung der Patienten zu drei verschiedenen histopathologischen Malignitätsgraden (WHO-Grad II-IV) ergab eine inverse Korrelation zwischen WHO-Grad und PÜZ [(HR=2,20 (95%-KI=1,80-2,68; p=0,000)].

Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III [mediane PÜZ: 17 Monate, ER=89%; KM-Schätzer 17,0 Monate (95%-KI=13,4-20,5)] zeigten früher einen Progress als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad II [mediane PÜZ: 50 Monate, ER=54%; KM-Schätzer: 63,7 Monate (95%-KI=35,5-92,0)]. Der Unterschied war quantitativ deutlich ausgeprägt und signifikant [HR=2,99 (95%-KI=2,00-4,49); p=0,000; Abb.4.1-6]. WHO-Grad-IV-Gliome [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=95%; KM-Schätzer: 9,8 Monate (95%-KI=7,9-11,7)] zeigten früher einen Progress als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III (s.o.). Der Unterschied war signifikant und quantitativ weniger deutlich ausgeprägt [HR=1,73 (95%-KI=1,21-2,49); p=0,003; Abb. 4.1-6].

Die Zuordnung der Patienten zu drei verschiedenen histopathologischen Malignitätsgraden (WHO-Grad II-IV) ergab außerdem eine inverse Korrelation zwischen WHO-Grad und GÜZ [HR=3,39 (95%-KI=2,63-4,37); p=0,000].

Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III [mediane GÜZ: 31 Monate, ER=63%; KM-Schätzer: 32,1 Monate (95%-KI=11,9-52,3)] verstarben früher als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad II [mediane GÜZ NV, ER=16%, KM-Schätzer NV] Der Unterschied war quantitativ stark ausgeprägt und signifikant [HR=7,28 (95%-KI=3,81-13,95); p=0.000; Abb. 4.1-6].

WHO-Grad-IV-Gliome verstarben wiederum früher [mediane GÜZ: 14 Monate, ER=92%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 13,9 Monate (95%-KI=10,9-16,8)] als Patienten mit Gliom vom WHO-Grad III (s.o.). Der Unterschied war signifikant und quantitativ deutlich schwächer ausgeprägt [HR=2,32 (95%-KI=1,56-3,46); p=0,003; Abb. 4.1-6].

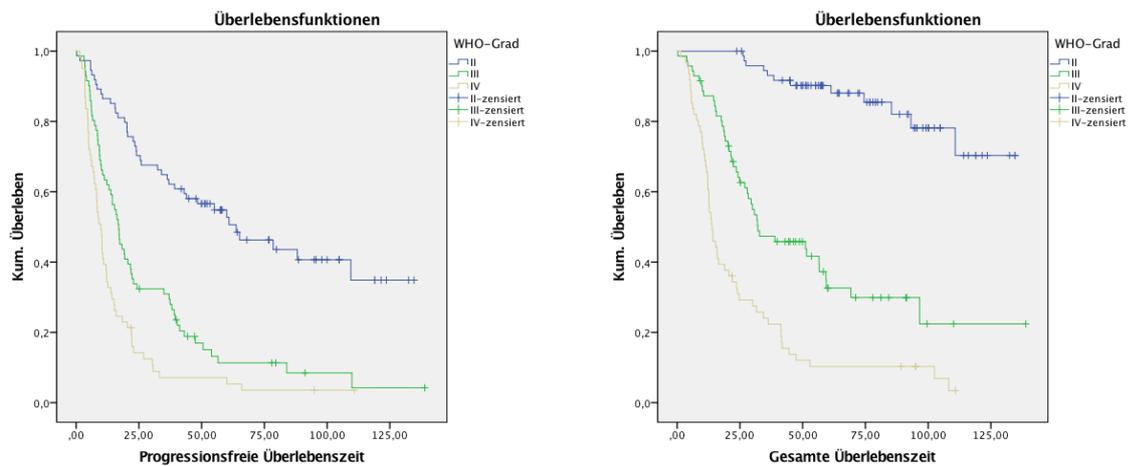


Abbildung 4.1-6: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Die Stratifizierung der Patienten nach drei molekulargenetischen Befundkombinationen aus IDH-Status und 1p/19q-Status ergab hinsichtlich der PÜZ signifikant unterschiedliche Gruppen [HR=0,34 (95%-KI=0,27-0,43; p=0,000; Abb. 4.1-7).

Gliome vom Typ IDHmut [mediane PÜZ: 37 Monate, ER=77%; 37,4 Monate (95%-KI=30,6-44,2)] erlebten signifikant später einen Progress als solche vom Typ IDHwt [mediane PÜZ: 9 Monate, ER=96%; KM-Schätzer: 9,4 Monate (95%-KI=7,9-10,9); HR=0,26 (95%-KI=0,17-0,40); p=0,006]. Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion [mediane PÜZ: 57 Monate, ER=50%; KM-Schätzer: 78,5 Monate (95%-KI=50,0-107,0)] zeigten wiederum eine längere PÜZ als solche vom Typ IDHmut (s.o.; HR=0,43 (95%-KI=0,23-0,79); p=0,006]. Die Ausprägung der beobachteten Unterschiede war von ähnlicher Stärke wie zwischen den mittels TTP_{min} definierten drei Gruppen.

Die Stratifizierung der Patienten nach drei molekulargenetischen Befundkombinationen aus

IDH-Status und 1p/19q-Status ergab außerdem hinsichtlich der GÜZ signifikant unterschiedliche Gruppen [HR=0,15 (95%-KI=0,10-0,23; p=0,000; Abb. 4.1-7).

Gliome vom Typ IDHmut [mediane GÜZ: NV, ER=23%; KM-Schätzer: NV] verstarben signifikant später als solche vom Typ IDHwt [mediane GÜZ: 19 Monate, ER=90%; KM-Schätzer: 18,9 Monate (95%-KI=14,0-23,8)], dieser Unterschied war signifikant und sehr deutlich ausgeprägt [HR=0,11 (95%-KI=0,06-0,20); p=0,000]. Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion [mediane GÜZ: NV, ER=10%; KM-Schätzer NV] überlebten wiederum signifikant länger als solche vom Typ IDHmut [s.o.; HR=0,33 (95%-KI=0,11-0,98); p=0,036], der beobachtete Unterschied war hier weniger stark ausgeprägt.

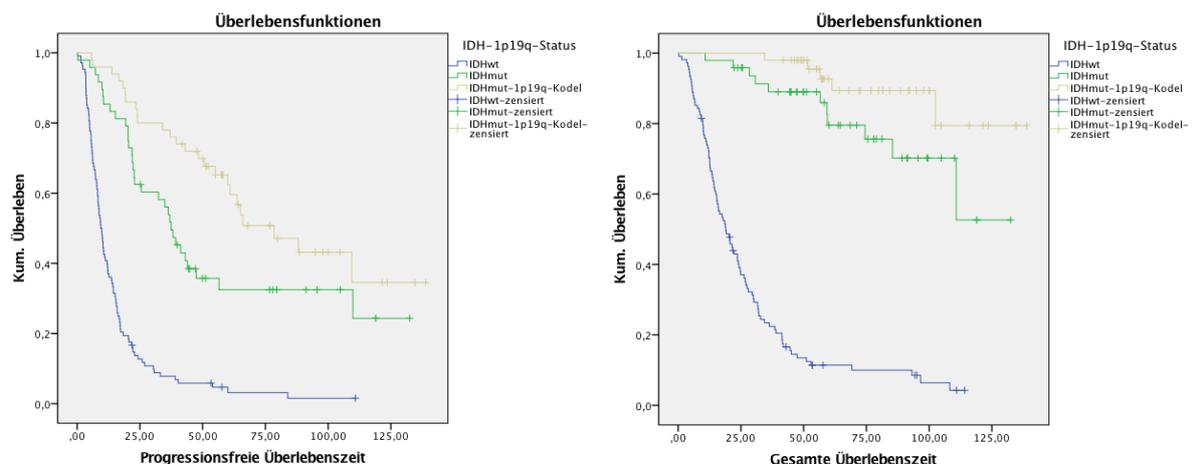


Abbildung 4.1-7: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand IDH-1p/19q-Status innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Ebenfalls prognostisch signifikant für die PÜZ war der MGMT-Methylierungsstatus, wobei Gliome mit MGMT-Promoter-Methylierung länger progressionsfrei überlebten als in dieser Region nicht methylierte Tumore [mediane PÜZ: 24 Monate, ER=75% vs. 9 Monate, ER=88%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 24,2 Monate (95%-KI=14,9-33,5) vs. 9,4 Monate (95%-KI=7,2-11,6); HR=0,45 (95%-KI=0,32-0,63); p=0,000; Abb. 4.1-8].

Der MGMT-Methylierungsstatus war außerdem signifikant assoziiert mit der GÜZ, wobei Gliome mit MGMT-Promoter-Methylierung deutlich später verstarben als an dieser Region nicht methylierte Tumore [mediane GÜZ: NV, ER=44% vs. 14 Monate, ER=80%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 102,5 Monate (95%-KI=68,2-136,7) vs. 15,4 Monate (95%-KI=9,8-21,0); HR=0,27 (95%-KI=0,18-0,40); p=0,000; Abb.4.1-8].

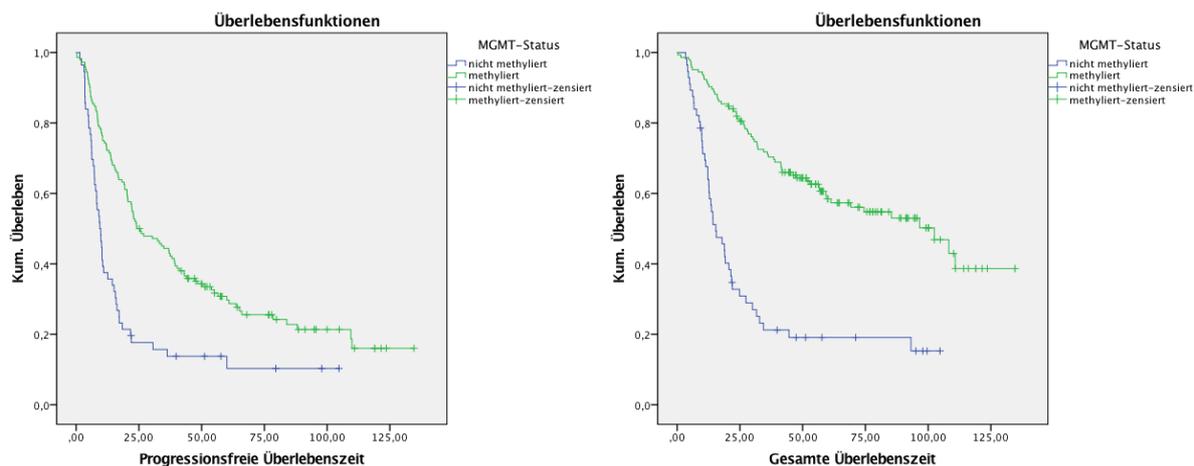


Abbildung 4.1-8: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand MGMT-Promoter-Status innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Patienten mit intratumoraler KM-Aufnahme in der MRT erlebten signifikant früher einen Progress als solche ohne dieses Merkmal [mediane PÜZ: 16 Monate, ER=84% vs. 39 Monate, ER=66%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 15,9 Monate (95%-KI=12,5-19,3) vs. 39,2 Monate (95%-KI=23,2-55,2); HR=1,77 (95%-KI=1,25-2,52); p=0,001; Abb. 4.1-9].

Patienten mit intratumoraler KM-Aufnahme in der MRT verstarben außerdem deutlich früher als solche ohne dieses Merkmal [mediane GÜZ: 30 Monate, ER=67% vs. NV, ER=28%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 31,8 Monate (95%-KI=20,9-42,7) vs. NV; HR=3,20 (95%-KI=1,95-5,24); p=0,000; Abb. 4.1-9].

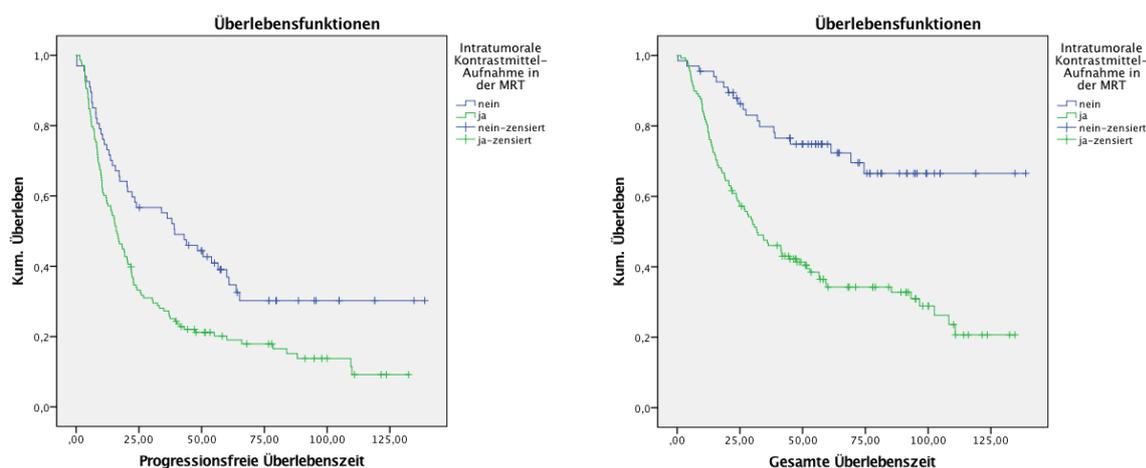


Abbildung 4.1-9: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand intratumoraler KM-Aufnahme in der MRT innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Im untersuchten Patientenkollektiv erlitten Patienten mit höherer TBR_{max} signifikant früher einen Progress [HR=1,26 (95%-KI=1,11-1,45); $p=0,001$; Abb. 4.1-10]. Nach Aufteilung der 206 Patienten in drei gleich große Gruppen (Terzile) ergab der Log-Rank-Test mit 2 Freiheitsgraden einen p -Wert nahe der Grenze zur Signifikanz ($p=0,044$), wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen weniger stark ausgeprägt waren (HR=1,26 (95%-KI=1,11-1,45)). Das Terzil mit den niedrigsten TBR_{max} -Werten zeigte die längste [mediane PÜZ: 24 Monate, ER=69%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 25,9 Monate (95%-KI=9,9-41,9)], das Terzil mit den höchsten TBR_{max} -Werten die kürzeste [mediane PÜZ: 14 Monate, ER=85%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 14,4 Monate (95%-KI=10,9-17,8)] und das mittlere Terzil eine dazwischen liegende PÜZ [mediane PÜZ: 19 Monate, ER=79%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 19,3 Monate (95%-KI=13,7-24,9)]. Die Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad zwischen den hinsichtlich der medianen Länge des progressionsfreien Überlebens aufeinander folgenden Terzil-Gruppen ergaben keine signifikanten p -Werte ($p=0,250$ und $p=0,165$; Tab. 4.28).

Im untersuchten Patientenkollektiv korrelierte die TBR_{max} außerdem negativ mit der GÜZ [HR=1,23 (95%-KI=1,06-1,46); $p=0,004$]. Nach Aufteilung der 206 Patienten in drei gleich große Gruppen (Terzile) ergab der Log-Rank-Test mit 2 Freiheitsgraden ein signifikantes Ergebnis ($p=0,027$), wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sich ebenfalls nur mäßig stark ausgeprägt zeigten (Abb. 4.1-10; HR=1,36 (95%-KI=1,08-1,70)). Das Terzil mit den niedrigsten TBR_{max} -Werten zeigte die längste [mediane GÜZ: NV, ER=41%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 102,4 Monate (95%-KI=NV)], das Terzil mit den höchsten TBR_{max} -Werten die kürzeste [mediane GÜZ: 32 Monate, ER=68%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 41,3 Monate (95%-KI=20,1-61,7)] und das mittlere Terzil eine dazwischen liegende GÜZ [mediane GÜZ: 42 Monate, ER=54%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 44,6 Monate (95%-KI=0,0-99,7)]. Der tendenzielle Unterschied ($p=0,095$) zwischen dem Terzil mit den niedrigsten und dem hinsichtlich des TBR_{max} -Werts folgenden Terzil war quantitativ nur mäßig ausgeprägt [Abb.4.1-10; HR=1,51 (95%-KI=0,93-2,46)]. Der Unterschied zwischen zuletzt genanntem Terzil und dem Terzil mit der höchsten TBR_{max} war nicht signifikant ($p=0,314$).

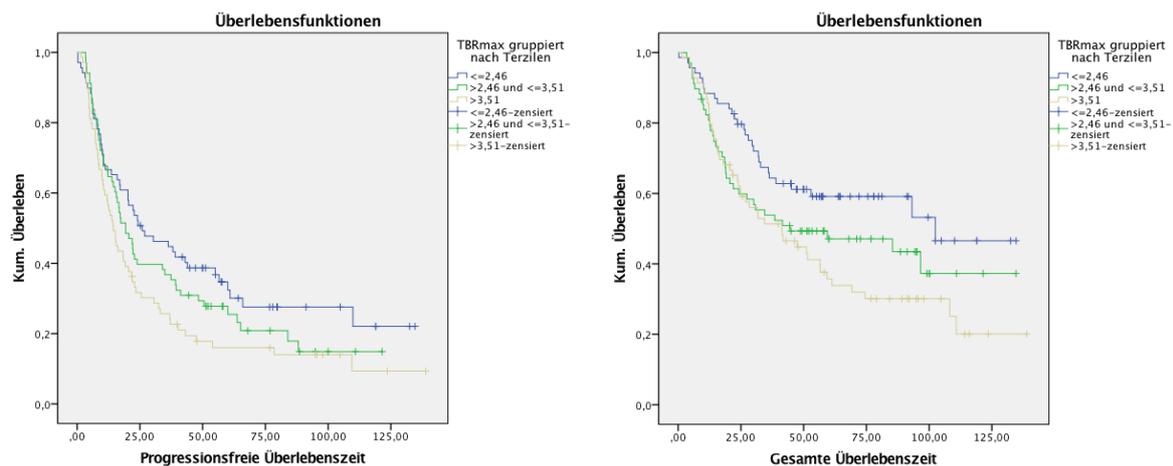


Abbildung 4.1-10: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR_{max}-Terzilen innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

Das BTV als Prognosefaktor zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse zwar signifikant für die PÜZ. Allerdings ließ sich nach dichotomer Aufteilung der Patienten unter Verwendung der medianen TBR_{max} als Trennwert und Beurteilung der beiden resultierenden Kaplan-Meier-Kurven die Annahme proportionaler Hazards nicht bestätigen. Daher kann das Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse nicht als wertig und somit das BTV nicht als signifikanter Prognosefaktor für die PÜZ angesehen werden (Abb. 4.1-11).

Das BTV zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse für die GÜZ signifikant [HR=1,02 (95%-KI=1,01-1,02); p=0,004]. Die Patienten mit einem BTV unterhalb des Median überlebten signifikant länger als Patienten mit einem BTV oberhalb des Median [mediane GÜZ: NV, ER=46% vs. 38 Monate, ER=63 %; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 85,4 Monate (95%-KI=52,5-118,3) vs. 41,4 Monate (95%-KI=21,9-61,0); HR=1,47 (95%-KI=1,02-2,15); p=0,040; Abb. 4.1-11]. Der Log-Rank-Test (2 Freiheitsgrade) über die drei anhand der BTV-Terzile definierten Gruppen ergab einen p-Wert an der Grenze zur Signifikanz [HR=1,33 (95%-KI=1,05-1,67); p=0,049; Abb. 4.1-11]. Das Terzil mit den niedrigsten BTV-Werten zeigte die längste [mediane GÜZ: NV, ER=41%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 102,5 Monate (95%-KI=NV)], das Terzil mit den höchsten BTV-Werten die kürzeste [mediane GÜZ: 38 Monate, ER=65%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 41,4 Monate (95%-KI=19,7-63,2)] und das mittlere Terzil eine dazwischen liegende mediane GÜZ [mediane GÜZ: 42 Monate, ER=59%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 47,4 Monate (95%-KI=19,5-73,6)]. Der tendenzielle Unterschied (p=0,086) zwischen dem Terzil mit den niedrigsten und dem hinsichtlich der BTV-Größe folgenden Terzil war mäßig ausgeprägt [HR=1,52 (95%-KI=0,98-2,47)]. Der Unterschied zwischen

mittlerem Terzil und dem Terzil mit den höchsten biologischen Tumorumfängen in der ^{18}F -FET-PET war nicht signifikant ($p=0,414$) und außerdem in seiner Ausprägung nur sehr gering (Abb. 4.1-12).

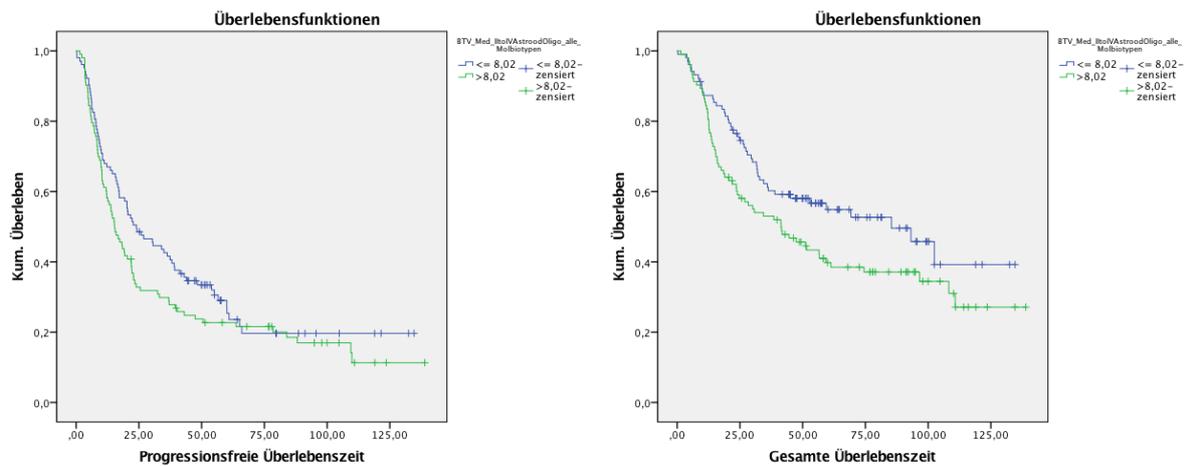


Abbildung 4.1-11: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.

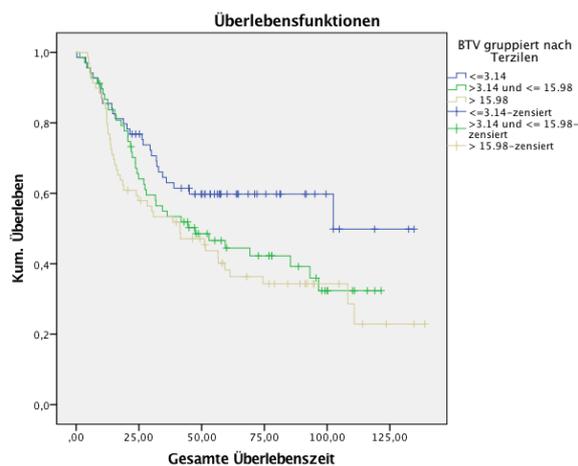


Abbildung 4.1-12: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Terzilen innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.

Die PÜZ korrelierte stark mit der TTP_{min} . Sowohl nach Aufteilung der Stichprobe in zwei TTP_{min} -Gruppen (Abb. 4.1-13) anhand des Median [(HR=3,70 (95%-KI=2,63-5,00); $p=0,000$)] als auch nach Aufteilung in drei (Abb. 4.1-14) TTP_{min} -Gruppen [(HR=2,64 (95%-KI=2,04-3,49); $p=0,000$)] ergaben sich jeweils signifikante Unterschiede mäßig starker Ausprägung [Drei Kategorien: mediane PÜZ für $\text{TTP}_{\text{min}} \leq 12,5$ Min.: 10 Monate bei ER=98%; mediane PÜZ für $\text{TTP}_{\text{min}} 17,5$ -25 Min.: 31 Monate bei ER=73%; mediane PÜZ für $\text{TTP}_{\text{min}} \geq 35$ Min.: NV mit KM-Schätzer 88,1 Monate (95%-KI=NV) bei ER=49%; Tab. 4.28], welche in etwa der Ausprägung

der Unterschiede zwischen den durch den IDH-1p/19q-Status definierten Gruppen entsprachen (s.o.). Auch die Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad zwischen den hinsichtlich der TTP_{min}-Dauer aufeinander folgenden Gruppen ergaben jeweils signifikante Unterschiede (Tab. 4.1.28).

Der Log-Rank-Test mit drei Freiheitsgraden über vier TTP_{min}-Gruppen ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p=0,000$; Abb. 4.1-15). In den Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad zwischen den hinsichtlich der Länge des progressionsfreien Überlebens aufeinander folgenden vier Gruppen zeigte sich nur der Unterschied zwischen der Gruppe mit der niedrigsten (TTP_{min} $\leq 12,5$ Min.) und derjenigen mit der nächsthöheren TTP_{min} (17,5 Min.) signifikant [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=98% vs. 22 Monate, ER=77%; KM-Schätzer: 10,1 Monate (95%-KI=8,2-11,9) vs. 22,2 Monate (95%-KI=16,9-27,5); HR=5,26 (95%-KI=1,25-20,00); $p=0,013$]. Gliome mit einer TTP_{min} von 17,5 Min. (s.o.) zeigten tendenziell früher einen Progress als solche mit einer TTP_{min} von 25 Min. [mediane PÜZ: 43 Monate, ER=68%; KM-Schätzer: 44,0 Monate (95%-KI=33,6-54,3); $p=0,098$], im Vergleich zu letztgenannter Gruppe war die PÜZ für Gliome mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Min. wiederum tendenziell länger [mediane PÜZ: NV, ER=49%; KM-Schätzer: 88,1 Monate (95%-KI=NV); $p=0,096$].

Die GÜZ korrelierte bedeutend stärker mit der TTP_{min}. Sowohl nach Aufteilung der Stichprobe in zwei TTP_{min} Gruppen anhand des Median [HR=6,25 (95%-KI=4,17-9,10; $p=0,000$; Abb. 4.1-13] als auch nach Aufteilung in drei TTP_{min}-Gruppen [HR=4,15 (95%-KI=3,33-6,67; $p=0,000$)] ergaben sich jeweils signifikante Unterschiede mit starker Ausprägung (Abb. 4.1-14, Tab. 4.29).

Auch die Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad zwischen den drei hinsichtlich der TTP_{min}-Länge aufeinander folgenden Gruppen ergaben jeweils signifikante Unterschiede (jeweils $p=0,000$). Hierbei waren die festgestellten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen jeweils ähnlich stark ausgeprägt (Tab. 4.29, Abb. 4.1-14).

Auch der Log-Rank-Test mit 3 Freiheitsgraden über vier TTP_{min}-Gruppen (Abb. 4.1-15) ergab ein signifikantes Ergebnis [HR=2,94 (95%-KI=2,32-3,70); $p=0,000$]. In den Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad zwischen den hinsichtlich der medianen Länge der GÜZ aufeinander folgenden vier Gruppen zeigte sich der Unterschied zwischen der Gruppe mit der niedrigsten ($\leq 12,5$ Min.) und derjenigen mit der nächsthöheren TTP_{min} (17,5 Min.) signifikant [mediane

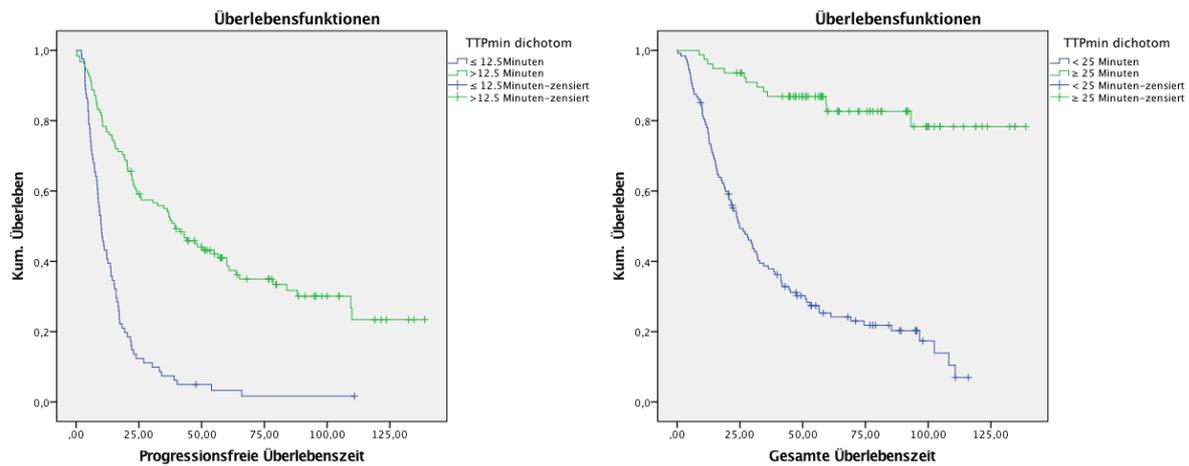


Abbildung 4.1-13: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.

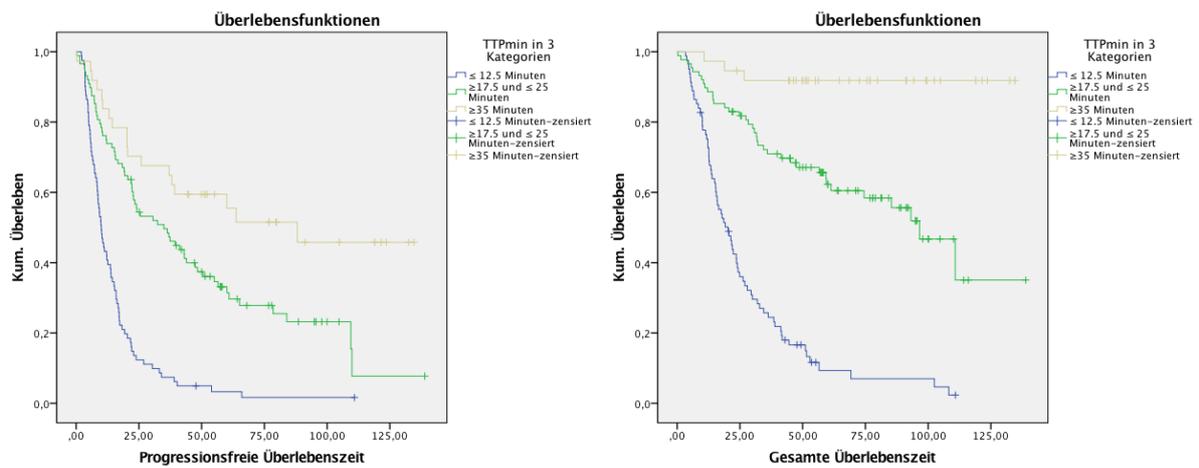


Abbildung 4.1-14: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in drei Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.

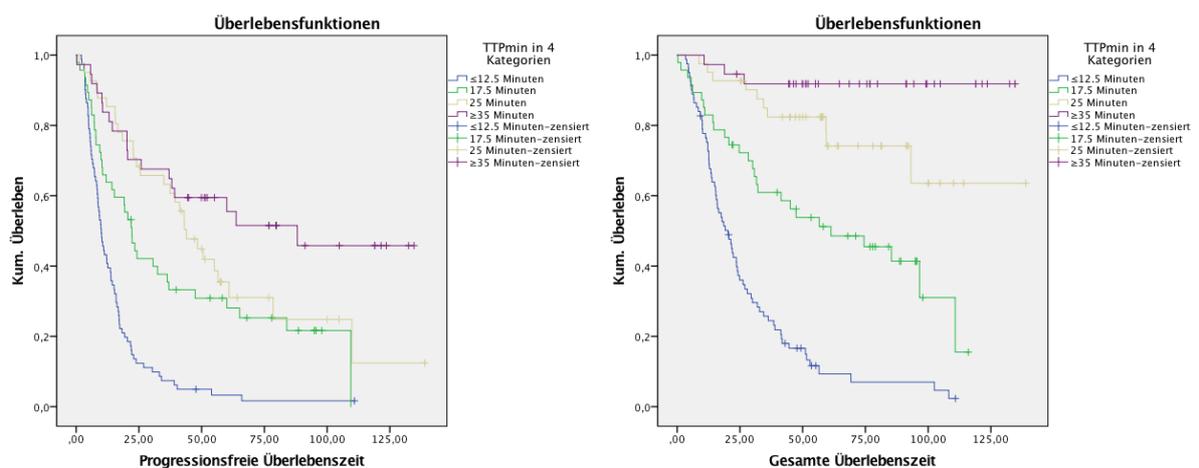


Abbildung 4.1-15: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in vier Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.

GÜZ: 19 Monate, ER=90% vs. 47 Monate, ER=57%; KM-Schätzer: 20,2 Monate (95%-KI=15,0-25,4) vs. 61,3 Monate (95%-KI=(20,9-101,7); HR=2,86 (95%-KI=1,79-4,55); p=0,000]. Gliome mit einer TTP_{min} von 17,5 Min (s.o.) verstarben signifikant früher als solche mit einer TTP_{min} von 25 Min. [mediane GÜZ: NV, ER=24%; KM-Schätzer: NV; HR=2,86 (95%-KI=1,37-5,88); p=0,003]. Der Unterschied zwischen letztgenannter Gruppe und Tumoren mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Min. ging mit einem p-Wert an der Signifikanzgrenze einher [mediane GÜZ: NV, ER=24% vs. NV, ER=8%; KM-Schätzer: NV vs. NV; HR=3,33 (95%-KI=0,92-12,34); p=0,051]. Wie den eben angegebenen Gesamtüberlebenszeiten sowie den Hazard-Ratios und der Abb. 4.1-15 zu entnehmen ist, waren die Unterschiede zwischen den vier TTP_{min}-Gruppen jeweils von annähernd gleicher Ausprägung. Auffallend war, dass alle drei innerhalb der Gruppe „TTP_{min} ≥35 Min.“ festgestellten Todesereignisse sehr früh in der Beobachtungsperiode auftraten. Die innerhalb dieser TTP_{min}-Gruppe als erste verstorbene Patientin (GÜZ=10,7 Monate) war an einem als astrozytären diagnostizierten Glioblastom mit dem molekulargenetischen Befundmuster IDHmut ohne 1p/19q-Kodeletion mit Methylierung der MGMT-Promoter-Region erkrankt. Details zu den beiden weiteren in dieser Gruppe frühzeitig verstorbenen Patienten finden sich in Tab. 4.30.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
GÜZ	10,7 Monate	18,8 Monate	26,7 Monate
Alter bei ED	40	47	76
Geschlecht	w	m	w
Klinisches Symptom	unbekannt	Kopfschmerz	keine (Zufallsbefund)
Karnofsky	90	90	90
Histologie	astrozytär	astrozytär	astrozytär
WHO-Grad	IV	III	II
IDH-Status	IDHmut	IDHwt	IDHwt
1p/19q-Kodeletion	keine	keine	keine
MGMT-Status	methyliert	nicht methyliert	methyliert
KM-Aufnahme	ja	ja	ja
TBR _{max}	3,70	2,74	1,60
BTV	15,36	0,93	nicht messbar (0,00)
Therapieform initial	RCX	Seed	keine initiale Therapie

Tabelle 4.30: Charakterisierung der drei frühzeitig verstorbenen Patienten mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome. In allen drei Fällen fand sich eine intratumorale KM-Anreicherung.

4.1.4.2 Multivariate Überlebenszeitanalysen

In die multivariate Analyse bezüglich der PÜZ wurden alle in der univariaten Analyse als signifikant bewerteten Faktoren einbezogen (Tab. 4.31). Von 199 Patienten waren alle erforderlichen Daten verfügbar, die Anzahl der Ereignisse betrug 156 (75,0%). Als Faktoren mit eigenständigem Informationsgehalt hinsichtlich der zu erwartenden PÜZ identifiziert wurden IDH-1p/19q-Status, TTP_{min} und TBR_{max}.

Multivariate Cox-Regression für PÜZ (Forward Step Conditioned)

n=199

Ereignisrate: 156/199 (75,0 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
IDH-1p/19q-Status (IDHmut+1p/19q-Kodeletion vs. IDHmut vs. IDHwt)	0,000	0,43	0,33-0,56
TTP_{min} (≤12,5 vs. 17,5 vs. 25 vs. ≥35 Min.)	0,012	1,28	1,05-1,54
TBR_{max} (metrisch)	0,029	1,17	1,02-1,34

Tabelle 4.31: Multivariate PÜZ-Analyse innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=9): Alter (metrisch), KPS-Wert (metrisch), Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status, MRT-KM-Status, TBR_{max} (metrisch), TTP_{min} (4 Kategorien). Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet; der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.

Multivariate Cox-Regression für GÜZ (Forward Step Conditioned)

n=199

Ereignisrate: 108/199 (51,9 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
IDH-1p/19q-Status (IDHmut+1p/19q-Kodeletion vs. IDHmut vs. IDHwt)	0,000	0,31	0,20-0,49
TTP_{min} (≤12,5 vs. 17,5 vs. 25 vs. ≥35 Min.)	0,000	1,75	1,33-2,33
MGMT (Methyliert vs. nicht methyliert)	0,000	0,40	0,26-0,61
Alter (metrisch)	0,027	1,02	1,00-1,04
BTV (metrisch)	0,034	1,01	1,00-1,02

Tabelle 4.32: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=9): Alter (metrisch), KPS-Wert (metrisch), Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status, MRT-KM-Status, TBR_{max} (metrisch), BTV (metrisch), TTP_{min} (4 Kategorien). Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet; der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.

In die multivariate Analyse bezüglich der GÜZ wurden alle neun in der univariaten Analyse als signifikant bewerteten Faktoren einbezogen (Tab. 4.32). Von 199 Patienten waren alle erforderlichen Daten verfügbar, die Anzahl der Ereignisse betrug 108 (51,9%). Als Faktoren mit eigenständigem Informationsgehalt hinsichtlich der zu erwartenden Prognose identifiziert wurden IDH-1p/19q-Status, TTP_{min}, MGMT-Status, Alter und BTV.

4.1.4.3 Explorative Analyse: Befundkombination aus KM-Aufnahme und TTP_{min}

Unter Verwendung zweier dichotomer Merkmale (KM-Aufnahme in der MRT positiv vs. negativ; TTP_{min} <35 Min. vs. ≥35 Min.) wurden drei Gruppen gebildet:

Die Gruppe „0 Risikofaktoren“ (n=23) ist gekennzeichnet durch eine TTP_{min} von mindestens 35 Min. ohne Vorliegen einer intratumoralen KM-Aufnahme.

Die Gruppe „2 Risikofaktoren“ (n=124) wird repräsentiert durch Gliome mit einer TTP_{min} von weniger als 35 Min. mit Vorliegen einer intratumoralen KM-Aufnahme.

Die Gruppe „1 Risikofaktor“ (n=59) beinhaltet die Patienten mit den beiden anderen möglichen Befundkombinationen aus KM-Aufnahme und TTP_{min}-Dauer (KM-negativ, TTP_{min} <35 Min./ KM-positiv, TTP_{min} ≥35 Min.).

Die Kombination aus den in der univariaten Analyse jeweils für PÜZ wie GÜZ signifikanten Prognosefaktoren KM-Aufnahme in der MRT (dichotom) und TTP_{min} (dichotom mit Grenzwert 35 Minuten) ergab drei hinsichtlich Dauer der PÜZ (p=0,000) wie auch der GÜZ (p=0,000) signifikant unterschiedliche Gruppen.

n=205	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Mediane Beobachtungszeit: 79,8 Monate Ereignisrate: 78,2 % (161/206)				
Kombination ¹⁸F-FET-Kinetik und KM-Aufnahme in der MRT				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,54	0,42-0,70
0 Risikofaktoren (n=23) vs. 1 Risikofaktor (n=59)	0,086	63,7(NV) vs. 36,3(13,2-59,3)	0,56	0,29-1,09
1 Risikofaktor (n=59) vs. 2 Risikofaktoren (n=124)	0,000	36,3(13,2-59,3) vs. 15,2(11,6-18,8)	0,52	0,36-0,75

Tabelle 4.33: Univariate Analyse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Befundkombination aus TTP_{min} und KM-Aufnahme mit der PÜZ innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome.

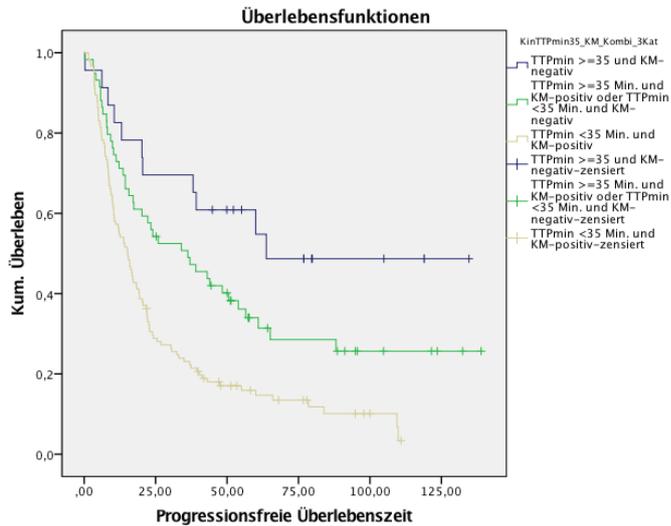


Abbildung 4.1-16: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Status in der MRT und TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome.

Patienten ohne Risikofaktor erlitten tendenziell später einen Progress [mediane PÜZ: NV, ER=48% vs. 34 Monate, ER=69%; KM-Schätzer: 63,7(95%-KI=NV) vs. 36,3(95%-KI=13,2-59,3); HR=0,56 (95%-KI=0,29-1,09); p=0,086] als Patienten mit einem Risikofaktor. Patienten mit einem Risikofaktor (s.o.) wiederum erlebten signifikant später einen Progress als solche mit zwei Risikofaktoren [mediane PÜZ: 15 Monate, ER=88%; KM-Schätzer: 15,2 (95%-KI=11,6-18,8); HR=0,52 (95%-KI=0,36-0,75); p=0,000; Abb. 4.1-16].

n=205	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Mediane Beobachtungszeit: 76,9 Monate Ereignisrate: 113/206 (54,6%)				
Kombination ^{18}F-FET-Kinetik und MRT-KM-Aufnahme				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	0,30	0,20-0,45
0 Risikofaktoren (n=23) vs. 1 Risikofaktor (n=59)	0,001	NV vs. NV	0,02	0,0007-0,92
1 Risikofaktor (n=59) vs. 2 Risikofaktoren (n=124)	0,000	NV vs. 30,0(21,5-38,5)	0,40	0,64-2,56

Tabelle 4.34: Univariate Analyse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Befundkombination aus TTP_{min} und KM-Aufnahme mit der GÜZ innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome.

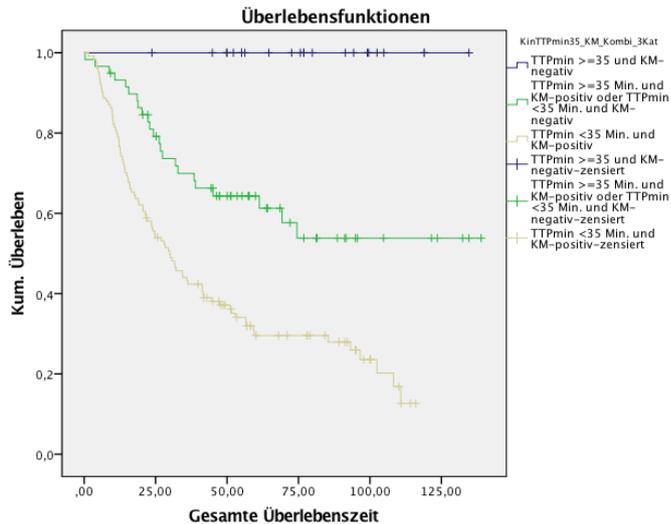


Abbildung 4.1-17: Kaplan-Meier-Kurven zu GÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Status in der MRT und TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome.

Unter den 23 Patienten ohne Risikofaktor kam es während der Beobachtungszeit zu keinem Todesfall; diese Gruppe unterschied sich hinsichtlich der medianen GÜZ signifikant von der Gruppe mit einem Risikofaktor [mediane GÜZ/KM-Schätzer: jeweils NV; ER=0% vs. ER=39%; HR=0,02 (95%-KI=0,0007-0,92); p=0,001]. Die Patienten mit einem Risikofaktor (s.o.) überlebten wiederum signifikant länger als solche mit zwei Risikofaktoren [mediane GÜZ: 28 Monate, ER=73%; KM-Schätzer: 30,0 (95%-KI=(21,5-38,5); HR=0,40 (95%-KI=0,64-2,56); p=0,000; Abb. 4.1-17].

Unter den Gliomen ohne KM-Aufnahme und einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten fand sich nur eines vom Typ IDHwt (1/23), wobei histopathologisch in diesem Fall der WHO-Grad II festgestellt wurde. Die Typen IDHmut und IDHmut+1p/19q-Kodeletion waren in etwa gleich häufig vertreten. In der intermediären Gruppe war der Anteil an IDHwt-Gliomen (24/59) geringer als in der Gruppe mit KM-Aufnahme und einer TTP_{min} von weniger als 35 Min. (83/124).

4.1.4.4 Explorative Analyse: TTP_{min} innerhalb der Gliome mit einer TBR_{max} > 2,5

Innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit einer TBR_{max} über 2,5 wurde eine explorative Analyse zur Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Überlebenszeiten und ¹⁸F-FET-Parametern durchgeführt.

Univariate Analyse (PÜZ)

n=133

Mediane Beobachtungszeit: 94,9 Monate

Ereignisrate: 110/133 (82,7%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
TTP_{min} dichotom (n=133)				
≤12,5 (60) vs. >12,5 (73)	0,000	9,8(7,5-12,1) vs. 35,0(18,3-51,6)	3,13	2,13-4,76
TTP_{min}: drei Kategorien (n=133)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,56	1,85-3,57
≤12,5 (60) vs. 17,5-25 (58)	0,000	9,8(7,5-12,1) vs. 23,4(10,7-36,1)	2,78	1,82-4,17
17,5-25 (58) vs. ≥35 (15)	ns (0,080)	23,4(10,7-36,1) vs. 63,7(13,6-113,9)	1,96	0,91-4,17
TTP_{min}: vier Kategorien (n=133)				
Über alle vier Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	1,79	1,43-2,22
≤12,5 (60) vs. 17,5 (36)	0,000	9,8(7,5-12,1) vs. 21,9(16,1-27,6)	2,44	1,52-3,85
17,5 (36) vs. 25 (22)	ns (0,591)	21,9(16,1-27,6) vs. 35,0(13,8-56,1)	1,12	0,64-2,17
≥25 (22) vs. ≥35 (15)	ns (0,189)	35,0(13,8-56,1) vs. 63,7(13,6-56,1)	1,75	0,75-4,00

Tabelle 4.35: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit einer TBR_{max} > 2,5.

Patienten mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. erlitten signifikant früher einen Progress als solche mit einer TTP_{min} von mehr als 12,5 Min. [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=97% vs. 32 Monate, ER=71%; KM-Schätzer: 9,8 Monate (95%-KI=(7,5-12,1) vs. 35,0 Monate (95%-KI=(18,3-51,6); HR=3,13 (95%-KI=2,13-4,76); p=0,000; Abb. 4.1-18].

Nach Einteilung in drei Kategorien wie in Tab. 4.35 geschildert zeigte sich auch in diesem Patientenkollekt die signifikante Korrelation der TTP_{min} mit der PÜZ (p=0,000; Abb. 4.1-19).

Patienten mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. erlitten signifikant früher einen Progress als solche mit einer TTP_{min} von 17,5 oder 25 Minuten [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=97% vs. 23 Monate, ER=76%; KM-Schätzer: 9,8 (95%-KI=(7,5-12,1) vs. 23,4 Monate (95%-KI=(10,7-36,1); HR=2,78 (95%-KI=1,82-4,17); p=0,000], während die Patienten in der intermediären TTP_{min}-Gruppe (17,5 bis 25 Min.) lediglich tendenziell früher einen Progress erlebten als

solche mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten [mediane PÜZ: 51 Monate, ER=53%; KM-Schätzer: 63,7 Monate (95%-KI=(13,6-113,9); HR=1,96 (95%-KI=0,91-4,17); p=0,080].

Nach Einteilung in vier Kategorien war der Log-Rank-Test mit drei Freiheitsgraden signifikant bzgl. der PÜZ (p=0,000; Abb. 4.1-20). Eine TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. ging mit einer signifikant kürzeren PÜZ einher als eine TTP_{min} von 17,5 Min. [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=97% vs. 22 Monate, ER=75%; KM-Schätzer: 9,8 (7,5-12,1) vs. 21,9 Monate (16,1-27,6); HR=2,44 (95%-KI=1,52-3,85); p=0,000]. Zwischen Patienten mit einer TTP_{min} von 17,5 Min. (s.o.) und solchen mit einer TTP_{min} von 25 Min. [mediane PÜZ: 35 Monate, ER=77%; KM-Schätzer: 35,0 Monate (13,8-56,1)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PÜZ [HR=1,12 (95%-KI=0,64-2,17); p=0,591]. Patienten mit einer TTP_{min} von 25 Min. zeigten in der beobachteten Kohorte eine kürzere PÜZ als solche mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Min [mediane PÜZ: 51 Monate, ER=53%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 63,7 Monate (13,6-113,9)], der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,189).

Patienten mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. verstarben signifikant früher als solche mit einer TTP_{min} von mehr als 12,5 Minuten [mediane GÜZ: 16 Monate, ER=88% vs. NV, ER=40%; KM-Schätzer: 16,0 Monate (95%-KI=12,9-19,2) vs. 110,8 Monate (95%-KI=Nv); HR=5,00 (95%-KI=3,03-7,69); p=0,000; Abb. 4.1-18].

Univariate Analyse (GÜZ)

n=133

Mediane Beobachtungszeit: 84,3 Monate

Ereignisrate: 61,7 % (82/133)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
TTP_{min} dichotom (n=133)				
≤12,5 (60) vs. >12,5 (73)	0,000	16,0(12,9-19,2) vs. 110,8 (NV)	5,00	3,03-7,69
TTP_{min}: drei Kategorien (n=133)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	4,00	2,70-6,25
≤12,5 (60) vs. 17,5-25 (58)	0,000	16,0(12,9-19,2) vs. 96,6(61,2-132,0)	4,17	2,50-6,67
17,5-25 (58) vs. ≥35 (15)	0,031	96,6(61,2-132,0) vs. NV	4,35	1,01-16,67
TTP_{min}: vier Kategorien (n=133)				
Über alle vier Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	2,78	2,00-3,85
≤12,5 (60) vs. 17,5 (36)	0,000	16,0(12,9-19,2) vs. 74,4(31,2-117,7)	3,13	1,72-5,26
17,5 (36) vs. 25 (22)	0,039	74,4(31,2-117,7) vs. NV	2,50	1,02-6,25
25 (22) vs. ≥35 (15)	0,345	NV vs. NV	2,13	0,43-10,00

Tabelle 4.36: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$

Nach Einteilung in drei Kategorien wie in Tab. 4.36 geschildert zeigte sich auch in diesem Patientenklientel der signifikante Zusammenhang der TTP_{\min} mit der GÜZ [HR=4,00 (95%-KI=2,70-6,25); $p=0,000$; Abb. 4.1-19].

Patienten mit einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten verstarben signifikant früher als solche mit einer TTP_{\min} mit 17,5 bis 25 Minuten [mediane GÜZ: 16 Monate, ER=88% vs. NV, ER=47%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 16,0 (95%-KI=(12,9-19,2) vs. 96,6 Monate (95%-KI=(61,2-132,0); HR=4,17 (95%-KI=2,50-6,67); $p=0,000$], während die Patienten in der intermediären TTP_{\min} -Gruppe (17,5 bis 25 Min.) signifikant früher verstarben als solche mit einer TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten [mediane GÜZ: NV, ER=13%; KM-Schätzer: NV); HR=4,35(95%-KI=1,01-16,67); $p=0,031$].

Nach Einteilung in vier Kategorien war der Log-Rank-Test mit drei Freiheitsgraden positiv [HR=2,78 (95%-KI=2,0-3,85); $p=0,000$; Abb. 4.1-20].

Eine TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten ging mit einer signifikant kürzeren PÜZ einher als eine TTP_{\min} von 17,5 Minuten [mediane GÜZ: 16 Monate, ER=88% vs. 53 Monate, ER=58 %; KM-Schätzer: 16,0 (95%-KI=12,9-19,2) vs. 74,4 Monate (95%-KI=31,2-117,7); HR=3,13 (95%-KI=1,72-5,26); $p=0,000$]. Patienten mit einer TTP_{\min} von 17,5 Min. (s.o.) und solche mit einer TTP_{\min} von 25 Min. [mediane GÜZ: NV, ER=27%; KM-Schätzer: NV] zeigten sich ebenfalls mit signifikantem Unterschied hinsichtlich der GÜZ [HR=2,50 (95%-KI=1,02-6,25); $p=0,039$]. Zwischen Patienten mit einer TTP_{\min} von 25 Minuten (s.o.) und solchen mit einer TTP_{\min} von mindestens 35 Min [mediane GÜZ: NV, ER=13%; KM-Schätzer: NV] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,345$). In den beiden zuletzt genannten Gruppen war die Ereignishäufigkeit zu gering zur Schätzung der medianen GÜZ. Die Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 4.1-20) und die unterschiedlichen Ereignisraten der beiden Gruppen (6/22=27% bei $TTP_{\min} = 25$ Min. vs. 2/15=13% bei $TTP_{\min} \geq 35$ Min.) lassen jedoch vermuten, dass die fehlende Signifikanz des Ergebnisses auf der geringen Ereignisrate innerhalb der zwei verglichenen Gruppen (8/37=22%) beruht.

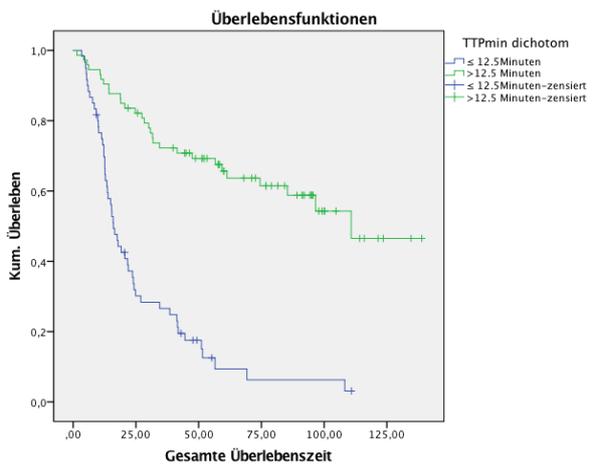
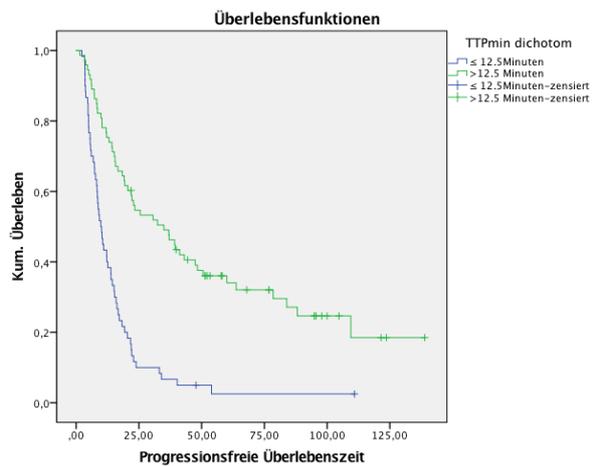


Abbildung 4.1-18: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$.

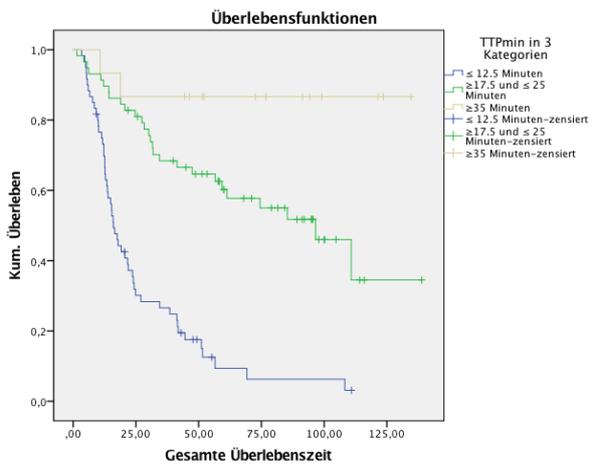
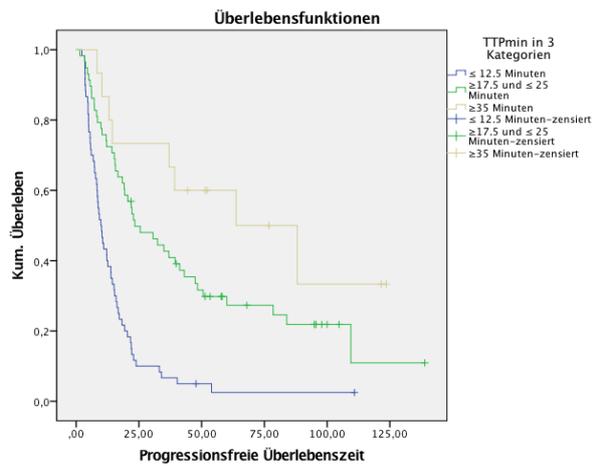


Abbildung 4.1-19: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in drei Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$.

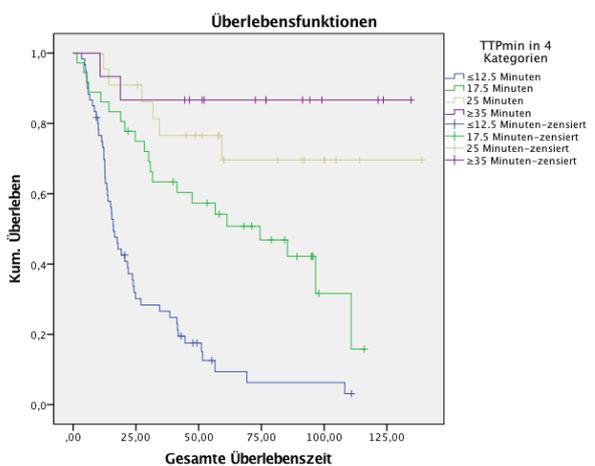
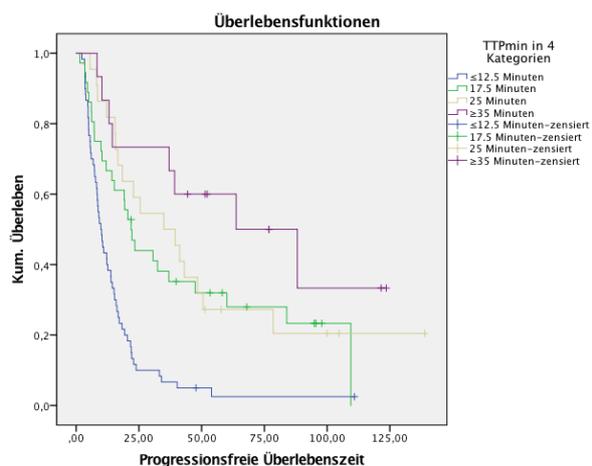


Abbildung 4.1-20: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in vier Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$.

4.2 Langzeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHwt

4.2.1 Deskriptive Analyse der Gliome vom Typ IDHwt

In Tab. 4.37 finden sich die Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHwt erhobenen klinischen Daten.

n=113			
Klinische Daten			
Alter (n=113)		MGMT (n=108)	
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	56,50	13,20	<i>methyliert</i> 52 48,1%
Geschlecht (n=113)		<i>nicht methyliert</i> 56 51,9%	
<i>männlich</i>	66	58,4%	Initiale Resektion (n=113)
<i>weiblich</i>	47	41,6%	<i>nein</i> 81 71,7%
Symptome bei ED (n=86)		<i>ja</i> 32 28,3%	
<i>keine</i>	2	2,3%	Resektionsausmaß (n=30)
<i>Cephalgie/Vertigo</i>	13	15,1%	<i>Resttumor in situ</i> 6 20,0%
<i>Neurologisches Defizit/Epilepsie</i>	71	82,6%	<i>Komplett</i> 24 80,0%
KPS (n=113)		Initiale Therapieform (n=111)	
Median (Minimum; Maximum)	90,00	60; 100	<i>Keine</i> 9 8,1%
KPS (n=113)		<i>Resektion singulär</i> 0 0,0%	
<90	55	48,7%	<i>Chemotherapie singulär</i> 11 9,9%
≥90	58	51,3%	<i>Bestrahlung singulär</i> 10 9,0%
KM-MRT (n=112)		<i>Radiochemotherapie singulär</i> 42 37,8%	
<i>Keine Kontrastmittel-Aufnahme</i>	27	24,1%	<i>Resektion + Chemotherapie</i> 2 1,8%
<i>Kontrastmittel-Aufnahme</i>	85	75,9%	<i>Resektion + Bestrahlung</i> 1 ,9%
Histologie (n=113)		<i>Resektion + Radiochemotherapie</i> 29 26,1%	
<i>Astrozytom</i>	108	95,6%	<i>Seed-Implantation</i> 7 6,3%
<i>Oligokomponente</i>	5	4,4%	
WHO-Grad (n=113)			
<i>II</i>	14	12,4%	
<i>III</i>	43	38,1%	
<i>IV</i>	56	49,6%	

Tabelle 4.37: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHwt erhobenen klinischen Daten.

4.2.1.1 Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen

In Tab. 4.38 finden sich die klinischen Daten zu den innerhalb der Gruppe IDHwt mittels qualitativer und dynamischer ¹⁸F-FET-PET-Parameter definierten Gliom-Subgruppen.

n=113

	¹⁸ F-FET-negativ				¹⁸ F-FET-positiv											
	Gesamt (n=5)		Gesamt (n=108)		p-Wert	Zusammen- hangsmaß	TTP _{min} ≤12,5 (n=73)		TTP _{min} =17,5 (n=23)		TTP _{min} =25 (n=9)		TTP _{min} ≥35 (n=3)		p-Wert	Zusammen- hangsmaß
Alter n=113					ns (0,234)										ns (0,358)	
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	49,6	14,86	56,8	13,10			57,1	13,30	58,8	12,31	50,8	10,92	53,1	21,18		
Geschlecht n=113					ns (0,075)										ns (0,792)	
männlich	5	100,0%	61	56,5%			41	56,2%	13	56,5%	6	66,7%	1	33,3%		
weiblich	0	0,0%	47	43,5%			32	43,8%	10	43,5%	3	33,3%	2	66,7%		
Symptome bei ED n=86					ns (1,0)										NV	
keine	0	0,0%	2	2,5%			0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	1	33,3%		
Cephalgie/Vertigo	0	0,0%	13	16,0%			10	18,9%	2	11,1%	0	0,0%	1	33,3%		
Neurologisches Defizit/Epilepsie	5	100,0%	66	81,5%			43	81,1%	16	88,9%	6	85,7%	1	33,3%		
KPS n=113					ns (0,621)										ns (0,324)	
Median (Minimum: Maximum)	90,00	80; 90	85,00	60; 100			80,00	70; 100	80,00	80;90	90,00	80,; 90	90,00	70; 90		
KPS n=113					ns (0,365)										ns (0,035)	
< 90	1	20,0%	54	50,0%			38	52,1%	13	56,5%	2	22,2%	1	33,3%		
≥ 90	4	80,0%	54	50,0%			35	47,9%	10	43,5%	7	77,8%	2	66,7%		
KM-MRT n=112					0,001	0,38									ns (0,573)	
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	5	100,0%	22	20,6%			15	20,8%	3	13,0%	3	33,3%	1	33,3%		
Kontrastmittel-Aufnahme	0	0,0%	85	79,4%			57	79,2%	20	87,0%	6	66,7%	2	66,7%		
Histologie n=113					ns (1,0)										ns (0,473)	
Astrozytom	5	100,0%	103	95,4%			68	93,2%	23	100,0%	9	100,0%	3	100,0%		
Oligokomponente	0	0,0%	5	4,6%			5	6,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		

WHO-Grad n=113					0,000	0,45							0,000	0,36
II	4	80,0%	10	9,3%			2	2,7%	2	8,7%	4	44,4%	2	66,7%
III	1	20,0%	42	38,9%			31	42,5%	8	34,8%	2	22,2%	1	33,3%
IV	0	0,0%	56	51,9%			40	54,8%	13	56,5%	3	33,3%	0	0,0%
MGMT n=108					ns (0,051)	0,20							ns (0,536)	
nicht methyliert	4	100,0%	48	46,2%			32	46,4%	9	39,1%	6	66,7%	1	33,3%
methyliert	0	0,0%	56	53,8%			37	53,6%	14	60,9%	3	33,3%	2	66,7%
Initiale Resektion n=113					ns (0,319)								ns (0,652)	
nein	5	100,0%	76	70,4%			50	68,5%	16	69,6%	7	77,8%	3	100,0%
ja	0	0,0%	32	29,6%			23	31,5%	7	30,4%	2	22,2%	0	0,0%
Resektionsausmaß n=30					NV								ns (0,735)	
Resttumor in situ	0	0,0%	6	20,0%			4	18,2%	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%
Komplett	0	0,0%	24	80,0%			18	81,8%	5	71,4%	1	100,0%	0	0,0%
Initiale Therapieform n=111					NV								NV	
Keine	2	40,0%	7	6,6%			1	1,4%	3	13,6%	2	22,2%	1	33,3%
Resektion singulär	0	0,0%	0	0,0%			0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Chemotherapie singulär	0	0,0%	11	10,4%			9	12,5%	1	4,5%	0	0,0%	1	33,3%
Bestrahlung singulär	2	40,0%	8	7,5%			8	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Radiochemotherapie singulär	0	0,0%	42	39,6%			27	37,5%	11	50,0%	4	44,4%	0	0,0%
Resektion + Chemotherapie	0	0,0%	2	1,9%			1	1,4%	1	4,5%	0	0,0%	0	0,0%
Resektion + Bestrahlung	0	0,0%	1	,9%			1	1,4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Resektion + Radiochemotherapie	0	0,0%	29	27,4%			21	29,2%	6	27,3%	2	22,2%	0	0,0%
Seed-Implantation	1	20,0%	6	5,7%			4	5,6%	0	0,0%	1	11,1%	1	33,3%

Tabelle 4.38: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ^{18}F -FET-Status sowie innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome nach TTP_{min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ^{18}F -FET-Status beziehungsweise des TTP_{min} -Wertes mit klinischen Parametern. Für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer's V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen's d).

Keiner der fünf ^{18}F -FET-negativen Tumore zeigte eine intratumorale KM-Aufnahme (0%), unter den 108 ^{18}F -FET-positiven Tumoren fanden sich hingegen 85 Gliome (79,4%) mit intratumoraler KM-Anreicherung in der MRT. Allerdings fanden sich unter den ^{18}F -FET-positiven auch 22 (20,6%)

nicht KM-anreichernde Tumoren. Der Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und KM-Aufnahme in der MRT war signifikant bei mäßig starker Ausprägung ($p=0,001$; Cramer's $V=0,38$).

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang von mäßiger Stärke zwischen WHO-Grad und qualitativem ^{18}F -FET-Status festgestellt ($p=0,000$; Cramer's $V=0,45$). Unter den ^{18}F -FET-negativen Gliomen befanden sich vier (80%) vom WHO-Grad II, eines vom WHO-Grad III und kein einziges vom WHO-Grad IV. Hingegen war der WHO-Grad IV unter den 108 ^{18}F -FET-positiven Gliomen mit 51,9% ($n=56$) am häufigsten vertreten, darauf folgte der WHO-Grad III mit 38,9% ($n=42$). Dem WHO-Grad II waren hingegen nur 9,3% ($n=10$) zugehörig.

Für vier der fünf ^{18}F -FET-negativen IDHwt-Gliome konnte der MGMT-Status erhoben werden, in allen Fällen (100%) lag keine Methylierung der MGMT-Promoter-Region vor. In der ^{18}F -FET-positiven Gruppe fanden sich 48 (46,2%) Tumore ohne und 52 (53,8%) mit Methylierung der MGMT-Promoter-Region vor. Die Testung auf einen Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und MGMT-Status ergab einen p-Wert an der Signifikanzgrenze bei geringer Ausprägung ($p=0,051$; Cramer's $V=0,20$).

Keines (0%) der fünf ^{18}F -FET-negativen Gliome wurde initial einem Resektionsversuch unterzogen, von den ^{18}F -FET-positiven Gliomen wurden 32 (29,6%) initial operativ komplett oder partiell reseziert ($p=0,319$). Generell wurden ^{18}F -FET-negative Gliome initial tendenziell weniger aggressiv therapiert als ^{18}F -FET-positive Gliome (s. Tab. 4.38).

4.2.2 Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHwt

4.2.2.1 Explorative Analyse innerhalb der ^{18}F -FET-negativen und ^{18}F -FET-positiven Gliome

^{18}F -FET-positive Gliome unterschieden sich hinsichtlich der PÜZ nicht signifikant von ^{18}F -FET-negativen Gliomen [mediane PÜZ: 10 Monate, ER=96% vs. 12 Monate, ER=80%; KM-Schätzer: 9,4 Monate (95%-KI=8,0-10,9) vs. 11,5 Monate (95%-KI=8,4-14,6); HR=1,67 (95%-KI=0,61-4,54); $p=0,311$; Abb. 4.2-1].

Univariate Analyse (PÜZ)

n=113

Mediane Beobachtungszeit: 110,1 Monate

Ereignisrate: 108/113 (95,6%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸F-FET qualitativ (n=113)				
positiv (108) vs. negativ (5)	ns (0,311)	9,4(8,0-10,9) vs. 11,5(8,4-14,6)	1,67	0,61-4,54

Univariate Analyse (GÜZ)

n=113

Mediane Beobachtungszeit: 95,11 Monate

Ereignisrate: 101/113 (89,4%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸F-FET qualitativ (n=113)				
positiv (108) vs. negativ (5)	ns (0,340)	18,9(14,0-23,8) vs. 40,9(2,2-79,7)	1,62	0,59-4,24

Tabelle 4.39: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliomen hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.

Der Vergleich ¹⁸F-FET-positiver mit ¹⁸F-FET-negativen Gliomen hinsichtlich der GÜZ [mediane GÜZ: 20 Monate, ER=90% vs. 41 Monate, ER=80%; KM-Schätzer: 18,9 Monate (95%-KI=14,0-23,8) vs. 40,9 Monate (95%-KI=2,2-79,7); HR=1,62 (95%-KI=0,59-4,24); p=0,340; Abb. 4.2-1] ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Die Aussagekraft der eben beschriebenen Beobachtungen ist durch die geringe Anzahl der ¹⁸F-FET-negativen Patienten (n=5) eingeschränkt.

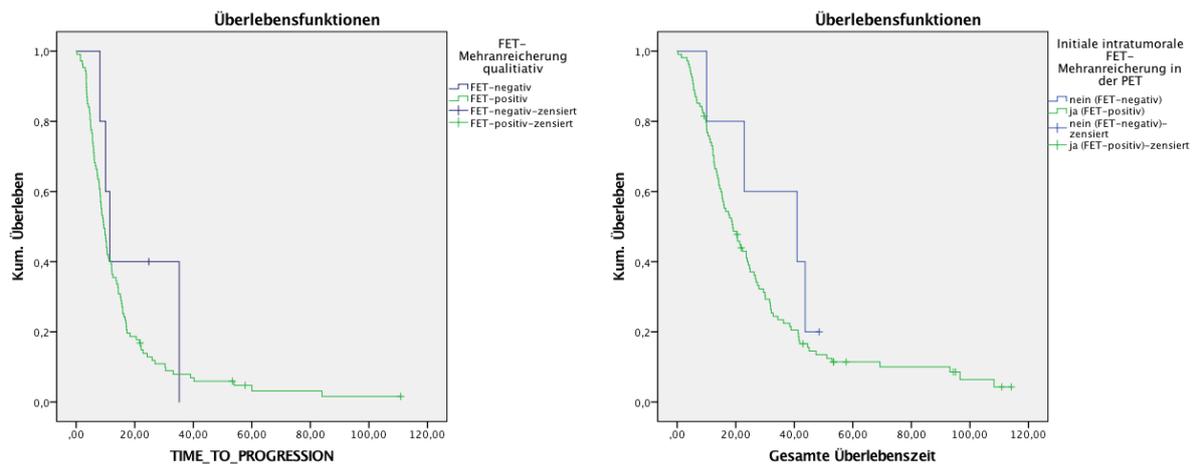


Abbildung 4.2-1: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸F-FET-Status.

4.2.2.2 Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome

	PÜZ (univariat)	PÜZ (multivariat)	GÜZ (univariat)	GÜZ (multivariat)
Alter metrisch	ns (0,166)		0,028	0,001
WHO (n=206)	ns (0,312)		0,002	0,004
Über alle drei Kategorien				
MGMT-Methylierung (n=104) ja (56) vs. nein (48)	ns (0,108)		0,002	0,000
TTPmin(n=108) ≤12,5 (73) vs., >12,5 (35)	ns (0,142)		(0,051)	

Tabelle 4.40: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ (univariate und multivariate Analysen)

4.2.2.2.1 Univariate Überlebenszeitanalysen

In der univariaten Analyse der insgesamt 108 Patienten zeigten sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 110,8 Monaten bei einer Ereignishäufigkeit von 104/108 (96,3 %) ausschließlich der KPS-Wert und das BTV in der Cox-Regression signifikant mit der PÜZ assoziiert. Dies bestätigte sich jedoch für beide Faktoren nicht nach jeweiliger Aufteilung der Stichprobe in zwei gleich große Gruppen anhand des jeweiligen Median-Wertes (s.u.), weshalb die beiden genannten Faktoren nicht in der Übersichtstabelle 4.40 aufgeführt wurden.

In der univariaten Analyse der insgesamt 108 ¹⁸F-FET-positiven Patienten zeigten sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 95,1 Monaten bei einer Ereignishäufigkeit von 97/108 (89,9 %) die Faktoren Alter (metrisch), MGMT-Status (dichotom) und WHO-Grad als signifikant mit der GÜZ assoziiert. Hinsichtlich der TTP_{min} wurde zwar keine Signifikanz, jedoch eine deutliche Tendenz festgestellt.

Univariate Analyse (PÜZ)

n=108

Mediane Beobachtungszeit : 110,8 Monate

Ereignisrate: 104/108 (96,3%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=108)				
metrisch	ns (0,166)			
Geschlecht (n=108)				
m (60) vs. w (47)	ns (0,998)	9,3(7,3-11,3) vs. 16,3(7,5-12,1)	1,00	0,67-1,48
KPS (n=108)				
metrisch	0,005		0,96	0,94-0,99
KPS (n=108)				
<90 (54) vs. ≥90 (54)	ns (0,107)	8,5(7,3-9,7) vs. 10,3(7,6-13,1)	0,73	0,49-1,07
Symptome bei ED (n=82)				
Keine (2) vs. Cephalgie/Vertigo (13) vs. Neurologie/Epilepsie (67)	ns (0,475)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=108)				
ja (32) vs. nein (76)	ns (0,515)	9,03(3,2-14,9) vs. 9,4(7,8-11,1)	0,87	0,57-1,33
Resektionsausmaß (n=30)				
Komplett (24) vs. partiell (6)	ns (0,616)	8,3(7,2-9,4) vs. 11,9(2,6-21,3)	1,26	0,51-3,16
Histologie (n=108)				
Oligo (5) vs. Astro (103)	ns (0,813)	15,9(12,7-19,1) vs. 9,3(7,8-10,8)	0,90	0,36-3,22
WHO (n=108)				
LGG (10) vs. HGG (98)	ns (0,155)	13,6(2,5-24,8) vs. 9,3(7,8-10,8)	1,68	0,82-3,47
Über alle drei Kategorien	ns (0,312)	s. Folgezeilen	1,24	0,92-1,66
II (10) vs. III (42)	ns (0,243)	13,6(2,5-24,8) vs. 9,8(7,7-11,8)	1,57	0,73-3,37
III (42) vs. IV (56)	ns (0,592)	9,8(7,7-11,8) vs. 8,5(6,4-10,5)	1,12	0,74-1,68
MGMT-Methylierung (n=104)				
ja (56) vs. nein (48)	ns (0,108)	10,5(14,6) vs. 8,3(6,4-10,2)	0,72	0,48-1,01
MRT (KM) (n=107)				
positiv (85) vs. negativ (22)	ns (0,914)	8,3(4,5-12,2) vs. 9,8(8,2-11,4)	0,97	0,60-1,57
TBR_{max} (n=108)				
metrisch	ns (0,060)		1,18	0,99-1,41
Median-Split				
≤3,12 (54) vs. >3,12 (54)	ns (0,138)	10,1(8,9-11,2) vs. 8,3(5,3-11,3)	1,34	0,91-1,99
BTV (n=108)				
metrisch	0,036		1,01	1,00-1,02
Median-Split				
≤10,48 (54) vs. >10,48 (54)	ns (0,208)	9,8(7,8-11,8) vs. 8,6(6,2-10,9)	1,28	0,87-1,89
TTP_{min} binär (108)				
≤12,5 (73) vs. >12,5 (35)	ns (0,142)	9,3(7,8-10,7) vs. 10,5(6,1-14,9)	1,28	0,40-4,00
TTP_{min}: vier Kategorien (n=108)				
Über alle vier Kategorien	ns (0,524)	s. Folgezeilen	1,18	0,90-1,54
≤12,5 (73) vs. 17,5 (23)	ns (0,161)	9,3(7,8-10,7) vs. 10,3(6,2-14,4)	1,43	0,87-2,33
17,5 (23) vs. 25 (9)	ns (0,240)	10,3(6,2-14,4) vs. 12,1(0,6-23,6)	0,86	0,37-2,00
25 (9) vs. ≥35 (3)	ns (0,775)	12,1(0,6-23,6) vs. 14,4 (4,7-24,1)	1,22	0,32-4,76

Tabelle 4.41: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHwt

Univariate Analyse (GÜZ)

n=108

Mediane Beobachtungszeit: 95,1 Monate

Ereignisrate: 97/108 (89,9%)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=108)				
metrisch	0,028		1,02	1,00-1,04
Geschlecht (n=108)				
m (60) vs. w (47)	ns (0,314)	20,6(15,4-25,7) vs. 17,5(11,2-23,9)	1,23	0,82-1,84
KPS (n=108)				
metrisch	ns (0,106)			
KPS (n=108)				
<90 (54) vs. ≥90 (54)	ns (0,104)	15,9(11,1-20,7) vs. 23,6(19,0-28,1)	0,72	0,48-1,07
Symptome bei ED (n=82)				
Keine (2) vs. Cephalgie/Vertigo (13) vs. Neurologie/Epilepsie (67)	ns (0,668)	NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=108)				
ja (32) vs. nein (76)	ns (0,756)	18,9(6,9-30,9) vs. 18,8(14,0-23,7)	0,93	0,61-1,44
Resektionsausmaß (n=30)				
Komplett (24) vs. partiell (6)	ns (0,801)	16,0(3,5-28,6) vs. 18,9(0,0-47,3)	1,12	0,45-2,78
Histologie (n=108)				
Oligo (5) vs. Astro (103)	ns (0,764)	26,9(19,9-33,8) vs. 18,8(14,3-23,3)	0,86	0,31-2,35
WHO (n=108)				
LGG (10) vs. HGG (98)	0,002	45,1(0,0-108,6) vs. 16,6(13,1-20,1)	3,76	1,63-8,65
Über alle drei Kategorien	0,002	s. Folgezeilen	1,63	1,21-2,20
II (10) vs. III (42)	0,002	45,1(0,0-108,6) vs. 21,4(17,6-25,2)	3,78	1,56-9,14
III (42) vs. IV (56)	ns (0,338)	21,4(17,6-25,2) vs. 13,4(11,4-15,4)	1,23	0,81-1,87
MGMT-Methylierung (n=104)				
ja (56) vs. nein (48)	0,002	26,3(21,1-31,4) vs. 13(11,2-15,6)	0,51	0,34-0,78
MRT (KM) (n=107)				
positiv (85) vs. negativ (22)	ns (0,099)	27,4(16,6-38,2) vs. 16,6(12,5-20,6)	1,55	0,92-2,63
TBR_{max} (n=108)				
metrisch	ns (0,413)			
Median-Split				
≤3,12 (54) vs. >3,12 (54)	ns (0,329)	21,4(15,6-21,1) vs. 16,6(12,3-20,8)	1,22	0,82-1,82
BTV (n=108)				
metrisch	ns (0,072)		1,01	1,00-1,02
Median-Split				
≤10,48 (54) vs. >10,48 (54)	ns (0,622)	23,6(17,9-29,2) vs. 14,9(12,0-17,8)	1,11	0,74-1,66
TTP_{min} binär (n=108)				
≤12,5 (73) vs. >12,5 (35)	ns (0,051)	17,5(13,6-21,5) vs. 26,7(14,2-39,1)	1,54	0,99-2,38
TTP_{min}: vier Kategorien (n=108)				
Über alle vier Kategorien	ns (0,162)	s. Folgezeilen	1,37	1,04-1,82
≤12,5 (73) vs. 17,5 (23)	ns (0,356)	17,5(13,6-21,4) vs. 20,5(5,1-36,0)	1,27	0,76-2,08
17,5 (23) vs. 25 (9)	ns (0,304)	20,5(5,1-36,0) vs. 31,8(18,9-44,7)	1,56	0,66-3,70
25 (9) vs. ≥35 (3)	ns (0,846)	31,8(18,9-44,7) vs. 26,7(14,0-23,8)	1,16	0,24-5,56

Tabelle 4.42: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHwt

Die Unterscheidung der Tumore anhand des Vorliegens einer oligodendrogialen Komponente war unerheblich im Hinblick auf die Länge der medianen PÜZ ($p=0,813$; Tab. 4.41) wie auch GÜZ ($p=0,764$; Tab. 4.42, Abb. 4.2-2).

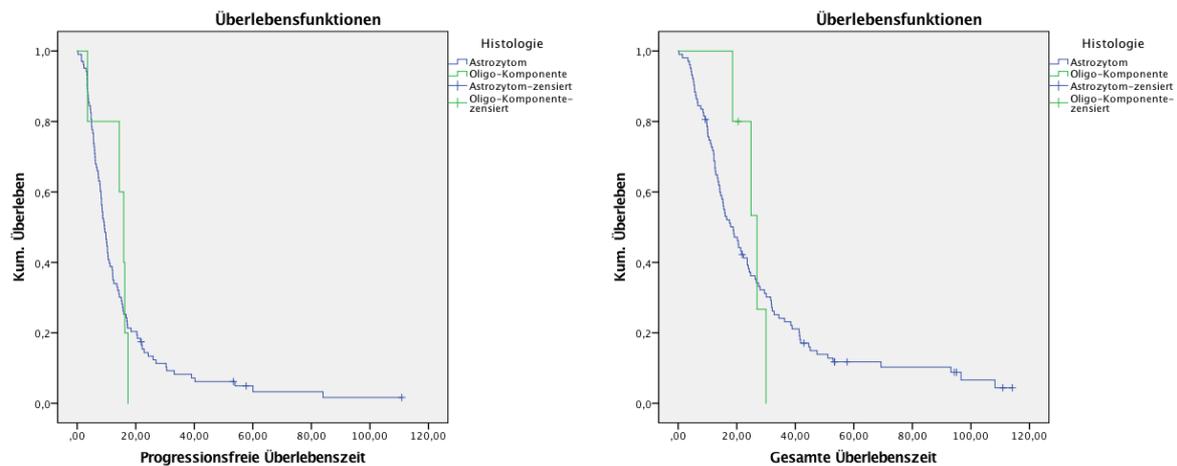


Abbildung 4.2-2: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorhistologie.

Der WHO-Grad erwies sich im Hinblick auf die PÜZ nicht als prognostisch aussagekräftig ($p=0,312$; Tab. 4.41, Abb. 4.2-3).

Der WHO-Grad korrelierte invers mit der GÜZ, wobei Patienten mit WHO-Grad-II-Gliomen im Median signifikant später verstarben als solche mit Gliomen vom WHO-Grad III [mediane GÜZ: 45 Monate, ER=64% vs. 21 Monate, ER= 91%; KM-Schätzer: 45,1 (95%-KI=0,1-108,6) vs. 21,4 Monate (95%-KI=17,6-25,2); HR=3,78 (95%-KI=1,56-9,14); $p=0,002$]. Allerdings bestand in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied zwischen den WHO-Graden III und IV [mediane GÜZ: 21 Monate, ER=91% vs. 13 Monate, ER=95%; KM-Schätzer: 21,4 (95%-KI=17,6-25,2) vs. 13,4 Monate (95%-KI=11,4 vs. 15,4); HR=1,22 (95%-KI=0,81-1,87); $p=0,338$; Abb. 4.2-3].

Der MGMT-Status war kein signifikanter Prognosefaktor für die PÜZ ($p=0,108$). Gliome mit MGMT-Promoter-Methylierung überlebten insgesamt allerdings signifikant länger als solche ohne dieses Merkmal [mediane GÜZ: 25 Monate, ER=87% vs. 13 Monate, ER=92%; KM-Schätzer: 26,3 Monate (95%-KI=21,1-31,4) vs. 13,4 (95%-KI=11,2-15,6); HR=0,51 (95%-KI=0,34-0,78); $p=0,002$; Abb. 4.2-4].

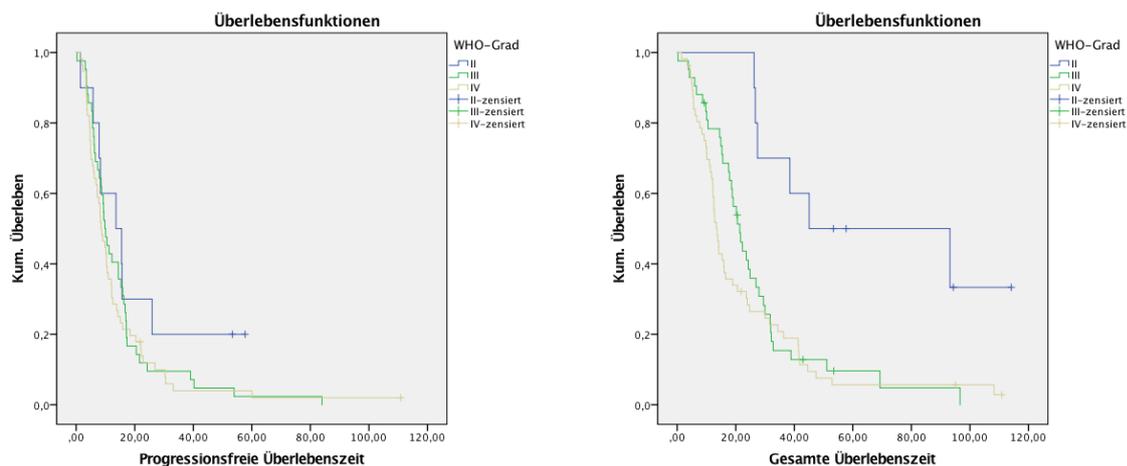


Abbildung 4.2-3: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.

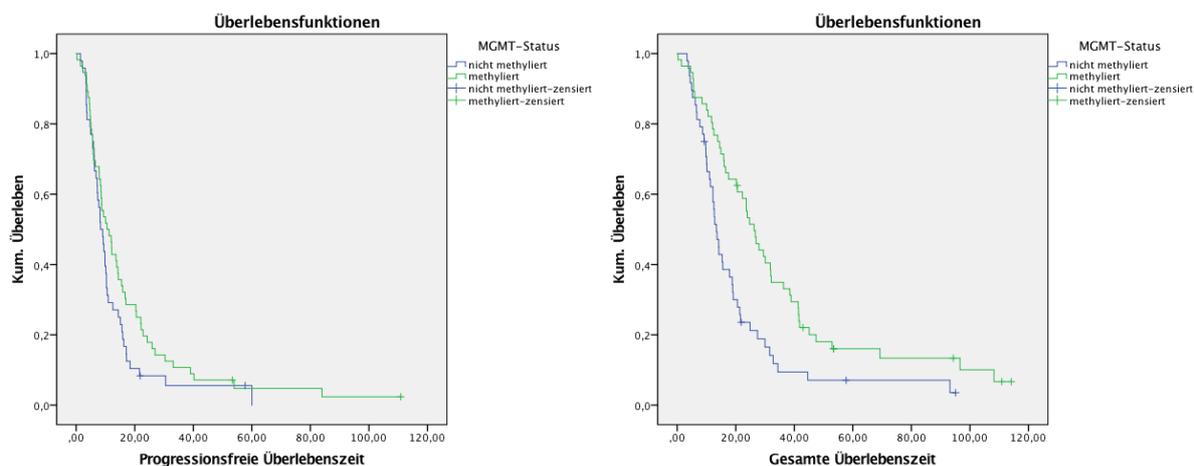


Abbildung 4.2-4: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand MGMT-Promoter-Status.

Auch die KM-Aufnahme in der MRT war von keinerlei Relevanz für die Dauer der PÜZ ($p=0,914$). Patienten mit intratumoraler KM-Aufnahme überlebten jedoch tendenziell ($p=0,099$) kürzer als solche ohne KM-Aufnahme [17 Monate, ER=77% vs. mediane GÜZ: 24 Monate, ER=93%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 16,6 Monate (95%-KI=12,5-20,6) vs. 27,4 (95%-KI=16,6-38,2); HR=1,55 (95%-KI=0,92-2,63); Abb. 4.2-5].

In der Cox-Regressionsanalyse ergab sich ein Trend hin zu einer längeren PÜZ bei niedrigerem TBR_{max} -Wert ($p=0,060$). Nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand der medianen TBR_{max} zeigte sich jedoch ein quantitativ unbedeutender Unterschied hinsichtlich der PÜZ

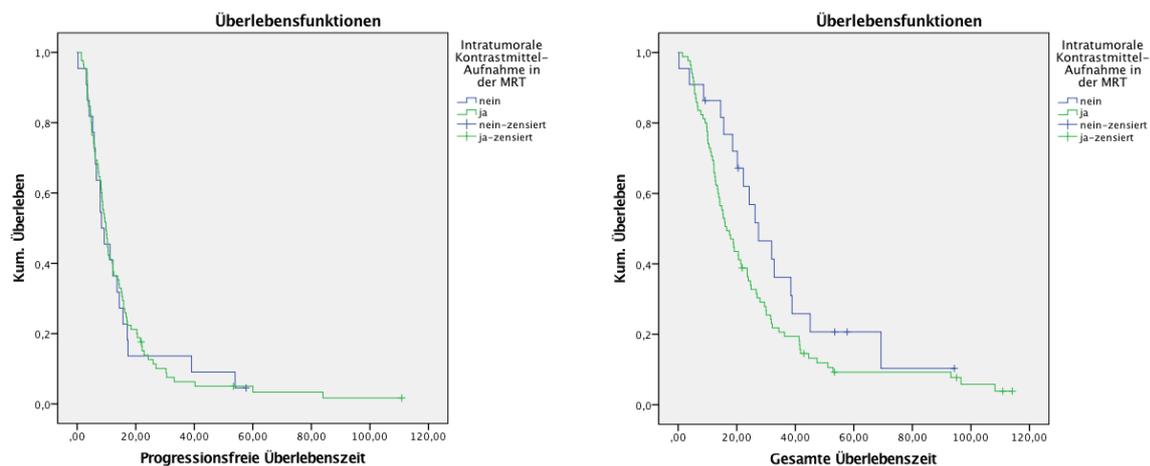


Abbildung 4.2-5: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT.

(Tab. 4.41, Abb. 4.2-6), welcher trotz hoher Ereigniszahl nicht signifikant war ($p=0,138$).

Die TBR_{max} hatte in der Cox-Regressionsanalyse keine signifikante Aussagekraft hinsichtlich der zu erwartenden GÜZ ($p=0,413$). Nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des medianen TBR_{max} -Wertes zeigte sich die Gruppe mit höheren TBR_{max} -Werten mit einer nur geringfügig kürzeren medianen GÜZ als die Gruppe mit geringeren TBR_{max} -Werten, der Unterschied war trotz der hohen Ereignishäufigkeit nicht signifikant [mediane GÜZ: 17 Monate, ER=93% vs. 20 Monate, ER=87%; KM-Schätzer für mediane GÜZ 16,6 Monate (95%-KI=12,3-20,8) vs. 21,4 (95%-KI=15,6-21,1); HR=1,22 (95%-KI=0,82-1,82); $p=0,329$].

In der Cox-Regressionsanalyse ergab sich eine signifikante inverse Korrelation des BTV mit der PÜZ ($p=0,036$). Nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des medianen BTV zeigte sich ein quantitativ unbedeutender Unterschied hinsichtlich der PÜZ (Tab. 4.41, Abb. 4.2-7), welcher trotz hoher Ereigniszahl nicht signifikant war ($p=0,208$).

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein Trend hin zu einer negativen Korrelation zwischen BTV und GÜZ [HR=1,01 (95%-KI=1,0-1,02); $p=0,072$]. Nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des medianen BTV-Wertes zeigten sich die beiden Gruppen jedoch ohne signifikante Differenz der medianen GÜZ [mediane GÜZ: 15 Monate, ER=91% vs. 22 Monate, ER=89 %; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 14,9 Monate (95%-KI=12,0-17,8) vs. 23,6 (95%-KI=17,9-29,2); HR=1,11 (95%-KI=0,74-1,66); $p=0,622$; Abb. 4.2-7].

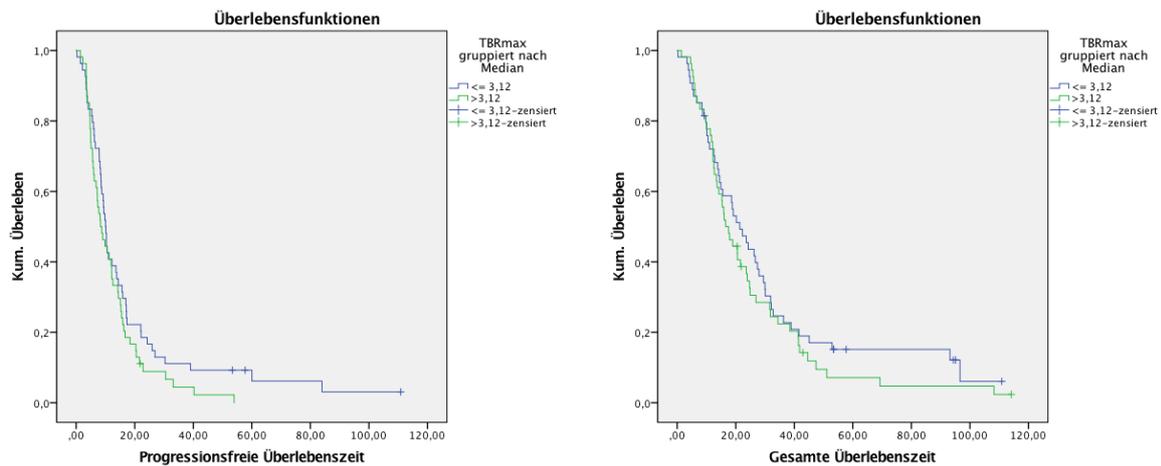


Abbildung 4.2-6: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR_{max} -Median.

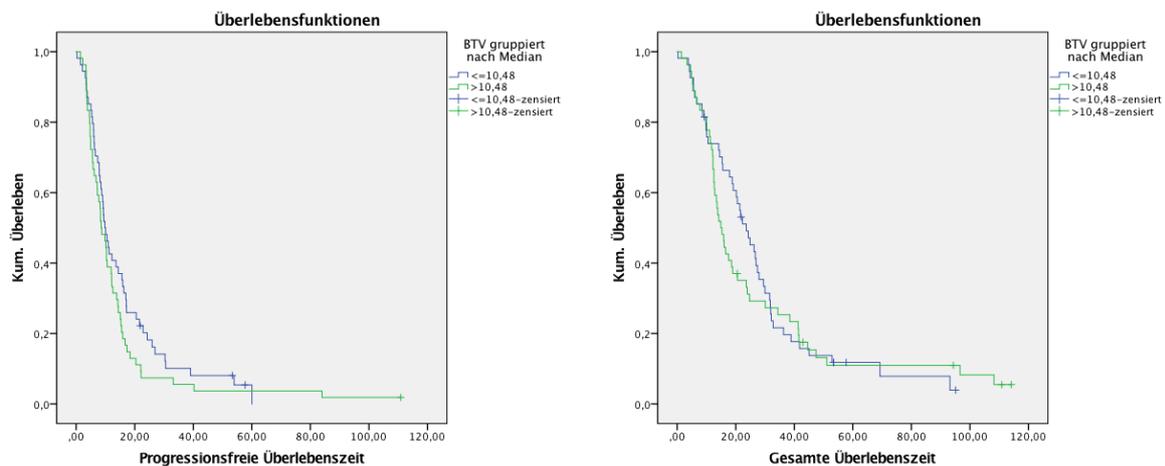


Abbildung 4.2-7: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median.

Die TTP_{min} war nach dichotomer Aufteilung anhand des Median-Wertes trotz hoher Ereignishäufigkeit nicht signifikant mit der Länge der PÜZ assoziiert ($p=0,142$; Tab. 4.41, Abb. 4.2-8)

Die Aufteilung in zwei Gruppen anhand des medianen TTP_{min} -Wertes ergab geringfügig kürzere Gesamtüberlebenszeiten für Tumore mit einer $\text{TTP}_{\text{min}} \leq 12,5$ Min., der p-Wert lag bei 0,051 und damit an der Grenze zur Signifikanz [mediane GÜZ: 17 Monate, ER=93% vs. 25 Monate, ER=83%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 17,5 (95%-KI=13,6-21,5) vs. 26,7 Monate (95%-KI=14,2-39,1); HR=1,54 (95%-KI=0,99-2,38)]. Der Log-Rank-Test über drei Freiheitsgrade ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,126$; Tab. 4.42, Abb. 4.2.9).

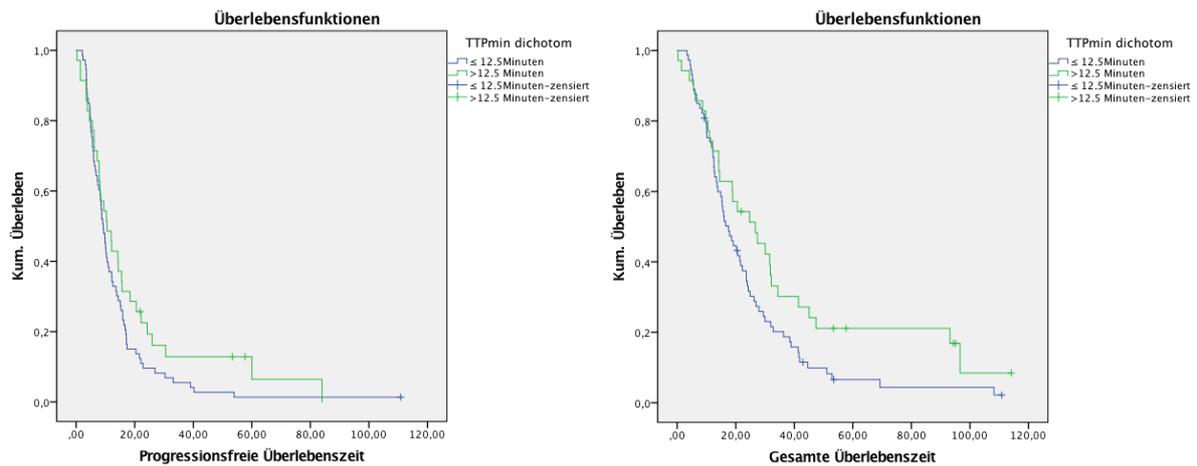


Abbildung 4.2-8: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min}.

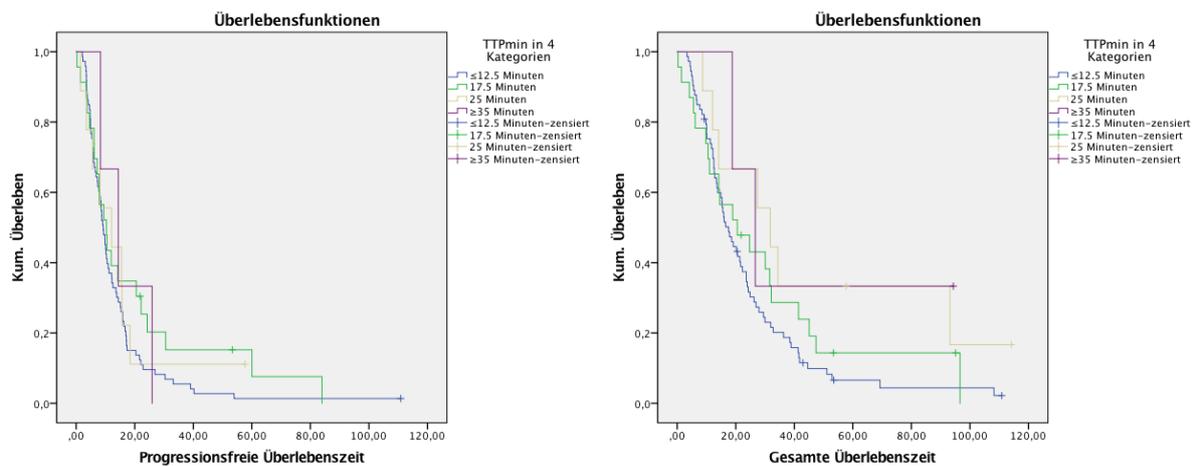


Abbildung 4.2-9: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von vier Kategorien anhand TTP_{min}.

4.2.2.2.2 Multivariate Überlebenszeitanalysen

In der univariaten Analyse der insgesamt 108 Patienten zeigte sich ausschließlich der KPS-Wert und das BTV signifikant sowie die TBR_{max} tendenziell in der Cox-Regression mit der PÜZ zusammenhängend. Dies bestätigte sich jedoch nicht nach jeweiliger Aufteilung der Stichprobe in zwei gleich große Gruppen anhand des Median-Wertes. Somit war eine multivariate Analyse im Hinblick auf die PÜZ in dieser Gruppe nicht möglich, da sich in der univariaten Analyse keine signifikanten Faktoren identifizieren ließen.

In die multivariate Analyse hinsichtlich der GÜZ wurden alle drei in der univariaten Analyse als signifikant bewerteten Faktoren einbezogen. Von 104 Patienten waren alle erforderlichen Daten verfügbar, die Anzahl der Ereignisse betrug 93 (89,4%). Als Faktoren mit eigenständigem Informationsgehalt hinsichtlich der zu erwartenden Prognose identifiziert wurden Alter, MGMT und WHO-Grad (Tab. 4.43).

Multivariate Cox-Regression für GÜZ (Forward Step Conditioned)			
n=104			
Ereignisrate: 93/104 (89,4%)			
	p-Wert	HR	95%-KI
MGMT	0,000	0,44	0,28-0,68
(Methyliert vs. nicht methyliert)			
Alter	0,001	1,03	1,20-2,20
metrisch			
WHO-Grad	0,004	1,55	1,14-2,08
(II vs. III vs. IV)			

Tabelle 4.43: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven IDHwt-Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=3): Alter (metrisch), WHO-Grad, MGMT-Status. Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet, der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.

4.3 Langzeitanalyse innerhalb der Gliome der vom Typ IDHmut

4.3.1 Deskriptive Analyse

In Tab. 4.44 auf der nachfolgenden Seite finden sich die Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHmut erhobenen klinischen Daten.

n=75				
Klinische Daten				
Alter (n=75)			MGMT (n=74)	
<i>Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)</i>	38,58	10,82	<i>methyliert</i>	10 13,5%
Geschlecht (n=75)			<i>nicht methyliert</i>	
<i>männlich</i>	44	58,7%	Initiale Resektion (n=75)	
<i>weiblich</i>	31	41,3%	<i>nein</i>	50 66,7%
Symptome bei ED (n=66)			<i>ja</i>	
<i>keine</i>	6	9,1%	Resektionsausmaß (n=21)	
<i>Cephalgie/Vertigo</i>	10	15,2%	<i>Resttumor in situ</i>	8 38,1%
<i>Neurologisches Defizit/Epilepsie</i>	50	75,8%	<i>Komplett</i>	13 61,9%
KPS (n=75)			Initiale Therapieform (n=75)	
<i>Median (Minimum; Maximum)</i>	90,00	70; 100	<i>Keine</i>	18 24,0%
KPS (n=75)			<i>Resektion singulär</i>	
<i><90</i>	14	18,7%	<i>Chemotherapie singulär</i>	21 28,0%
<i>≥90</i>	61	81,3%	<i>Bestrahlung singulär</i>	2 2,7%
KM-MRT (n=75)			<i>Radiochemotherapie singulär</i>	
<i>Keine Kontrastmittel-Aufnahme</i>	47	62,7%	<i>Resektion + Chemotherapie</i>	10 13,3%
<i>Kontrastmittel-Aufnahme</i>	28	37,3%	<i>Resektion + Bestrahlung</i>	1 1,3%
Histologie (n=75)			<i>Resektion + Radiochemotherapie</i>	
<i>Astrozytom</i>	66	88,0%	<i>Seed-Implantation</i>	5 6,7%
<i>Oligokomponente</i>	9	12,0%		
WHO-Grad (n=75)				
<i>II</i>	45	60,0%		
<i>III</i>	27	36,0%		
<i>IV</i>	3	4,0%		

Tabelle 4.44: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHmut erhobenen klinischen Daten.

4.3.1.1 Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen

In Tab. 4.45 finden sich die klinischen Daten zu den innerhalb der Gruppe IDHmut mittels qualitativer und dynamischer ¹⁸F-FET-PET-Parameter definierten Gliom-Subgruppen.

n=75

Parameter	¹⁸ F-FET-negativ		¹⁸ F-FET-positiv													
	Gesamt (n=27)		Gesamt (n=48)		p-Wert	Zusammenhangsmaß	TTP _{min} ≤12,5 (n=1)		TTP _{min} = 17,5 (n=14)		TTP _{min} =25 (n=14)		TTP _{min} ≥35 (n=19)		p-Wert	Zusammenhangsmaß
Alter n=75					ns (0,180)										0,040	-0,30
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	36,33	9,83	39,84	11,24			43,50	44,87	15,28	38,94	8,31	36,60	8,89			
Geschlecht n=75					ns (0,165)										ns (0,207)	
männlich	13	48,1%	31	64,6%			0	0,0%	10	71,4%	11	78,6%	10	52,6%		
weiblich	14	51,9%	17	35,4%			1	100,0%	4	28,6%	3	21,4%	9	47,4%		
Symptome bei ED n=66					ns (0,834)										ns (0,896)	
keine	3	12,0%	3	7,3%			0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	2	13,3%		
Cephalgie/Vertigo	4	16,0%	6	14,6%			0	0,0%	2	16,7%	2	15,4%	2	13,3%		
Neurologisches Defizit/Epilepsie	18	72,0%	32	78,0%			1	100,0%	9	75,0%	11	84,6%	11	73,3%		
KPS n=75					ns (0,605)										ns (0,568)	
Median (Minimum: Maximum)	90,00	70; 100	90,00	70;100			90,00	90;90	90,00	70;90	90,00	80;100	90,00	70;100		
KPS n=75					ns (0,355)										ns (0,143)	
< 90	3	11,1%	11	22,9%			0	0,0%	6	42,9%	1	7,1%	4	21,1%		
≥ 90	24	88,9%	37	77,1%			1	100,0%	8	57,1%	13	92,9%	15	78,9%		
KM-MRT n=75					0,000	0,58									0,016	0,45
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	27	100%	20	41,7%			0	0,0%	4	28,6%	3	21,4%	13	68,4%		
Kontrastmittel-Aufnahme	0	0%	28	58,3%			1	100,0%	10	71,4%	11	78,6%	6	31,6%		
Histologie n=75					ns (0,475)										ns (0,093)	
Astrozytom	25	92,6%	41	85,4%			1	100,0%	9	64,3%	13	92,9%	18	94,7%		
Oligokomponente	2	7,4%	7	14,6%			0	0,0%	5	35,7%	1	7,1%	1	5,3%		

WHO-Grad n=75				0,009	0,34							0,019	0,48	
II	22	81,5%	23	47,9%			0	0,0%	6	42,9%	4	28,6%	13	68,4%
III	5	18,5%	22	45,8%			0	0,0%	7	50,0%	10	71,4%	5	26,3%
IV	0	0,0%	3	6,3%			1	100,0%	1	7,1%	0	0,0%	1	5,3%
MGMT n=74					ns (1,00)								0,049	0,46
nicht methyliert	4	14,8%	6	12,8%			1	100,0%	3	21,4%	0	0,0%	2	11,1%
methyliert	23	85,2%	41	87,2%			0	0,0%	11	78,6%	14	100,0%	16	88,9%
Initiale Resektion n=75					ns (0,620)								ns (0,749)	
nein	17	63,0%	33	68,8%			1	100,0%	10	71,4%	8	57,1%	14	73,7%
ja	10	37,0%	15	31,3%			0	0,0%	4	28,6%	6	42,9%	5	26,3%
Resektionsausmaß n=21					ns (0,649)								ns (0,273)	
Resttumor in situ	4	50,0%	4	30,8%			0	0,0%	0	0,0%	3	60,0%	1	25,0%
Komplett	4	50,0%	9	69,2%			0	0,0%	4	100,0%	2	40,0%	3	75,0%
Initiale Therapieform n=75	27		48		0,010	0,50	1		14		15		19	ns (0,324)
Keine	10	37,0%	8	16,7%			0	0,0%	1	7,1%	1	7,1%	6	31,6%
Resektion singulär	6	22,2%	5	10,4%			0	0,0%	2	14,3%	1	7,1%	2	10,5%
Chemotherapie singulär	3	11,1%	18	37,5%			0	0,0%	7	50,0%	4	28,6%	7	36,8%
Bestrahlung singulär	0	0,0%	2	4,2%			0	0,0%	2	14,3%	0	0,0%	0	0,0%
Radiochemotherapie singulär	0	0,0%	4	8,3%			1	100,0%	0	0,0%	2	14,3%	1	5,3%
Resektion + Chemotherapie	4	14,8%	6	12,5%			0	0,0%	1	7,1%	3	21,4%	2	10,5%
Resektion + Bestrahlung	0	0,0%	1	2,1%			0	0,0%	0	0,0%	1	7,1%	0	0,0%
Resektion + Radiochemotherapie	0	0,0%	3	6,3%			0	0,0%	1	7,1%	1	7,1%	1	5,3%
Seed-Implantation	4	14,8%	1	2,1%			0	0,0%	0	0,0%	1	7,1%	0	0,0%

Tabelle 4.45: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ^{18}F -FET-Status sowie innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome nach TTP_{min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ^{18}F -FET-Status beziehungsweise des TTP_{min} -Wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer's V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen's d).

Es fand sich ein mäßig starker und hochsignifikanter Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und KM-Aufnahme in der MRT ($p=0,000$; Cramer's V=0,58). Unter den 27 ^{18}F -FET-negativen Gliomen zeigte sich keines mit KM-Aufnahme, letztere wurde unter den 48 ^{18}F -FET-positiven Gliomen hingegen in 28 Fällen (58,3%) beobachtet.

Der WHO-Grad interkorrelierte signifikant und in mäßigem Ausmaß mit dem qualitativen ^{18}F -FET-Status ($p=0,009$; Cramer's $V=0,34$). Unter den ^{18}F -FET-negativen Gliomen war der WHO-Grad II mit 81,5% ($n=22$) mit Abstand am häufigsten vertreten, darauf folgend der WHO-Grad III mit 18,5% ($n=5$). Gliome vom WHO-Grad IV waren in der ^{18}F -FET-negativen Gruppe nicht vertreten (0%). In der Gruppe aus ^{18}F -FET-positiven Gliomen hingegen waren in etwa gleich viele Gliome vom WHO-Grad II (47,9%; $n=23$) wie solche vom WHO-Grad III (45,8%; $n=22$) zu finden, Gliome vom WHO-Grad IV traten mit 6,3% ($n=3$) mit Abstand am seltensten auf.

Hinsichtlich der Häufigkeit einer initialen Resektion ($p=0,620$) sowie deren Ausmaß ($p=0,649$) fand sich kein relevanter Unterschied zwischen ^{18}F -FET-negativen und ^{18}F -FET-positiven Gliomen. Allgemein wurden die ^{18}F -FET-negativen Gliome jedoch initial weniger aggressiv behandelt als ^{18}F -FET-positiv Gliome ($p=0,010$; Cramer's $V=0,50$).

Die TTP_{\min} korrelierte unter den ^{18}F -FET-positiven Gliomen ($n=48$) in geringem bis mäßigem Ausmaß invers mit dem Patientenalter ($p=0,040$; $r=-0,030$).

Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen TTP_{\min} und KM-Anreicherung in der MRT mit mäßiger Ausprägung ($p=0,016$; Cramer's $V=0,45$). Nur ein einziges Gliom vom Typ IDHmut ging mit einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten einher, in diesem Fall zeigte sich in der MRT eine KM-Aufnahme (100%). Dies war hingegen nur bei sechs (31,6%) der 19 Gliome mit einer TTP_{\min} von mindestens 35 Min. der Fall, in 13 (68,4%) dieser Gliome wurde keine KM-Aufnahme gesehen. Allerdings zeigten Gliome mit einer TTP_{\min} von 17,5 Min. geringgradig seltener ($n=10/14$; 71,4%) eine KM-Aufnahme als solche mit einer TTP_{\min} von 25 Min. ($n=11/14$; 78,6%).

Weiterhin fand sich ein signifikanter Zusammenhang mäßig starker Ausprägung zwischen WHO-Grad und TTP_{\min} ($p=0,016$; Cramer's $V=0,48$):

Höhere WHO-Grade traten häufiger auf in Gliomen mit niedriger TTP_{\min} , für Gliome niedrigeren WHO-Grades war das Gegenteil der Fall (Tab. 4.45).

Es ergab sich außerdem ein Zusammenhang mittelstarker Ausprägung (Cramer's V=0,46) mit einem knapp unter der Signifikanzgrenze liegenden p-Wert zwischen MGMT-Status und TTP_{min}. Gliome mit höherer TTP_{min} zeigten häufiger eine methylierte MGMT-Promoter-Region als solche mit geringerer TTP_{min} (Tab. 4.45).

Hinsichtlich der Therapie wurden folgende nicht signifikante Unterschiede festgestellt. Das einzige Gliom mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. wurde initial einer Radiatio ohne vorherigem Resektionsversuch und damit einer mäßig aggressiven Therapieform unterzogen. In den verbleibenden Gruppen hingegen wurde eine Tumorsektion in jeweils ca. einem Drittel der Fälle durchgeführt, teilweise auch mit adjuvanter Radiatio, Chemotherapie oder Radiochemotherapie. Unter diesen drei erwähnten Gruppen ließen sich hinsichtlich der Therapieaggressivität keine wesentlichen Unterschiede ausmachen.

4.3.2 Überlebenszeitanalyse

4.3.2.1 Explorative Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliome

Univariate Analyse (PÜZ)				
n=75				
Mediane Beobachtungszeit: 78,0 Monate				
Ereignisrate: 53/75 (70,1 %)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸ F-FET qualitativ (n=75)				
positiv (48) vs. negativ (27)	ns (0,953)	54,0(35,5-72,4) vs. 37,4(30,6-44,2)	1,02	0,58-1,78
Univariate Analyse (GÜZ)				
n=75				
Mediane Beobachtungszeit: 78,0 Monate				
Ereignisrate: 21/75 (28,0%)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸ F-FET qualitativ (n=75)				
positiv (48) vs. negativ (27)	ns (0,356)	NV vs. 100,6(58,1-143,0)	0,67	0,28-1,58

Tabelle 4.46: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliomen vom Typ IDHmut hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.

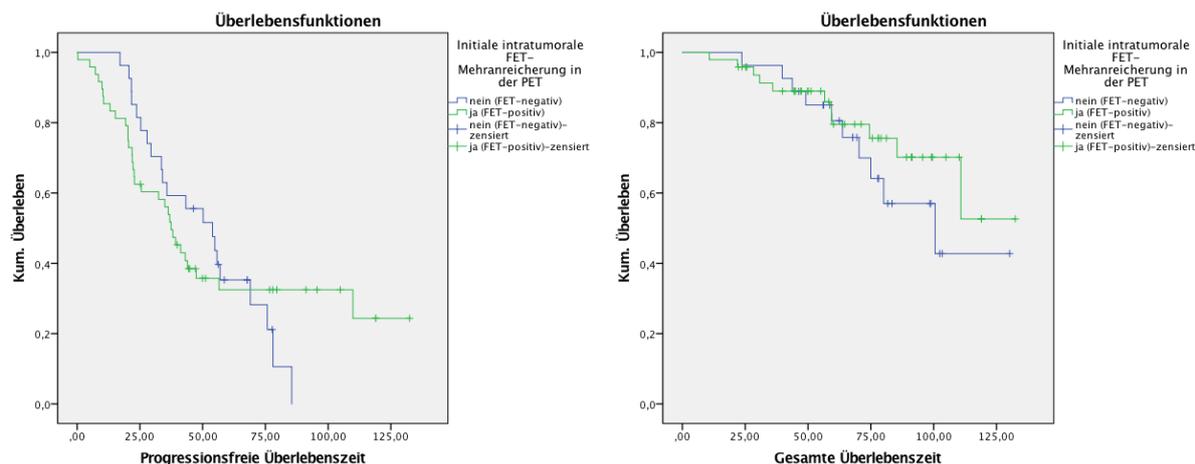


Abbildung 4.3-1: Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸F-FET-Status.

¹⁸F-FET-positive Gliome wichen sowohl hinsichtlich der PÜZ [mediane PÜZ: 50 Monate, vs. 37 Monate; KM-Schätzer: 54,0 (95%-KI=35,5-72,4) vs. 37,4 (95%-KI=30,6-44,2) Monate; HR=1,02 (95%-KI=0,58-1,78); p=0,953; Abb. 4.3-1] als auch hinsichtlich der GÜZ [mediane GÜZ: NV, ER=37% vs. NV, ER=23%; KM-Schätzer: NV vs. 100,6 (95%-KI=58,1-143,0) Monate; HR=0,67 (95%-KI=0,28-1,58); p=0,356; Abb. 4.3-1] nicht signifikant von den ¹⁸F-FET-negativen Tumoren ab (Tab. 4.46).

4.3.2.2 Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome

	PÜZ (univariat)	PÜZ (multivariat)	GÜZ (univariat)	GÜZ (multivariat)
Resektionsausmaß (n=13)				
Komplett (9) vs. partiell (4)	0,036		ns (0,670)	
WHO (n=48)				
Über alle drei Kategorien	0,019		0,025	
MRT (KM) (n=48)				
positiv (28) vs. negativ (20)	ns (0,472)		0,018	
TBR_{max} (n=48)				
metrisch	0,044	0,044	0,031	
BTV (n=48)				
metrisch	ns (0,234)		0,005	
TTP_{min} (n=48)				
<35 (19) vs. ≥35 (29)	ns (0,065)		0,013	

Tabelle 4.47: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für die progressionsfreie und/oder gesamte Überlebenszeit

4.3.2.2.1 Univariate Analyse

Als signifikant für die PÜZ erwiesen sich in der univariaten Analyse von 48 Patienten bei einer Ereignisrate von 66,7% (n=32/48) und einer medianen Beobachtungszeit von 79,6 Monaten die Faktoren Resektionsausmaß, WHO-Grad sowie TBR_{max}.

Als signifikant für die GÜZ erwiesen sich in der univariaten Analyse von 48 Patienten bei einer Ereignisrate von 66,7% (n=32/48) und einer medianen Beobachtungszeit von 79,6 Monaten die Faktoren, WHO-Grad, KM-Aufnahme in der MRT, TBR_{max}, BTV sowie TTP_{min}.

Univariate Analyse (PÜZ)				
n=48				
Mediane Beobachtungszeit: 79,6 Monate				
Ereignisrate: 32/48 (66,7 %)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=48)				
metrisch	ns (0,841)		1,01	0,97-1,04
Geschlecht (n=48)				
m (31) vs. w (17)	ns (0,528)	43,1(19,7-66,4) vs. 37,4(29,7-45,1)	1,26	0,62-2,55
KPS (n=48)				
metrisch	ns (0,736)		1,01	0,95-1,07
KPS (n=48)				
<90 (11) vs. ≥90 (37)	ns (0,964)	36,9(8,3-65,6) vs. 38,1(30,9-45,2)	1,02	0,44-2,37
Symptome bei ED (n=43)				
Keine (3) vs. Cephalgie/Vertigo (6) vs. Neurologie/Epilepsie (32)	ns (0,746)		1,22	0,62-2,41
Initiale Resektion (n=48)				
ja (15) vs. nein (33)	ns (0,429)	36,2(14,8-57,7) vs. 41,2(30,7-51,7)	0,73	0,34-1,59
Resektionsausmaß (n=13)				
Komplett (9) vs. partiell (4)	0,036	47,4(27,5-67,3) vs. 20,5(0,0-46,4)	0,25	0,06-1,01
Histologie (n=48)				
Oligo (7) vs. Astro (41)	ns (0,467)	43,1(27,3-58,8) vs. 37,4(20,8-53,9)	0,70	0,24-2,00
WHO (n=48)				
LGG (45) vs. HGG (30)	ns (0,139)			
Über alle drei Kategorien	0,019	s. Folgezeilen	1,57	0,83-2,96
II (23) vs. III (22)	ns (0,758)	36,9(26,2-47,6) vs. 41,2(33,4-49,0)	1,12	0,54-2,33
III (22) vs. IV (3)	0,005	41,2(33,4-49,0) vs. 15,2(7,3-23,1)	6,35	1,48-27,32
MGMT-Methylierung (n=47)				
ja (41) vs. nein (6)	ns (0,574)	36,3(NV) vs. 37,4 (29,1-45,6)	1,41	0,42-4,63
MRT (KM) (n=48)				
positiv (28) vs. negativ (20)	ns (0,472)	39,2(28,6-49,8) vs. 34,9(19,6-50,3)	1,30	0,64-2,66
TBR_{max} (n=48)				
metrisch	0,044		1,27	1,01-1,60
Median-Split				

≤ 2,42 (24) vs. > 2,42 (24)	0,000	109,9(0,79-219,0) vs. 22,8(10,4-35,5)	3,73	1,71-8,14
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,009		1,97	1,24-3,13
≤ 2,23 (16) vs. [> 2,23 und ≤ 2,83] (16)	ns (0,251)	56,5(NV) vs. 37,3(31,6-43,1)	1,73	0,67-4,49
> 2,23 und ≤ 2,83] (16) vs. > 2,83 (16)	ns (0,051)	37,3(31,6-43,1) vs. 21,9(15,1 vs. 28,7)	2,21	0,97-5,01
BTV (n=48)				
metrisch	ns (0,234)			
Median-Split				
≤ 3,36 (24) vs. > 3,36 (24)	ns (0,246)	41,2(32,3-50,1) vs. (32,4(15,4-49,4)	1,51	0,75-3,04
TTP_{min} binär (n=48)				
<35 (19) vs. ≥35 (29)	ns (0,065)	36,3(21,9-50,6) vs. NV	2,04	0,94-4,55
TTP_{min}: drei Kategorien (n=48)				
Über alle drei Kategorien	ns (0,122)	s. Folgezeilen	2,04	1,00-4,20
≤12,5 (1) vs. 17,5-25 (28)	ns (0,215)	21,9(NV) vs. 36,3(30,1-42,5)	3,57	0,43-2,86
17,5-25 (28) vs. ≥35 (19)	ns (0,073)	36,3(30,1-42,5)vs. NV	2,04	0,92-4,35
TTP_{min}: vier Kategorien (n=48)				
Über alle vier Kategorien	ns (0,158)	s. Folgezeilen	1,59	1,05-2,41
≤12,5 (1) vs. 17,5 (14)	ns (0,59)	21,9(NV) vs. 22,3(3,0-41,6)	1,79	0,21-16,67
17,5 (14) vs. 25 (14)	ns (0,29)	22,3(3,0-41,6) vs. 41,2 (31,4-51,0)	1,59	0,67-3,70
25(14) vs. ≥ 35(19)	ns (0,23)	41,2 (31,4-51,0) vs. NV	1,72	0,70-4,12

Tabelle 4.48: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut

Univariate Analyse (GÜZ)

n=48

Mediane Beobachtungszeit: 75,6 Monate

Ereignisrate: 11/48 (22,9 %)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=48)				
metrisch	ns (0,783)		0,99	0,95-1,04
Geschlecht (n=48)				
m (31) vs. w (17)	ns (0,539)	NV vs. 110,8(18,8-73,8)	1,45	0,44-4,79
KPS (n=48)				
metrisch	ns (0,377)			
KPS (n=48)				
<90 (11) vs. ≥90 (37)	ns (0,235)	NV vs. NV	2,58	0,52-12,90
Symptome bei ED (n=43)				
Keine (3) vs. Cephalgie/Vertigo (6) vs. Neurologie/Epilepsie (32)	ns (0,698)	NV	2,10	0,34-12,99
Initiale Resektion (n=48)				
ja (15) vs. nein (33)	ns (0,688)	110,8(NV) vs. NV	0,76	0,20-2,88
Resektionsausmaß (n=13)				
Komplett (9) vs. partiell (4)	ns (0,670)	110,8(NV) vs. 59,3 (NV)	0,59	0,52-6,79
Histologie (n=48)				
Oligo (7) vs. Astro (41)	ns (0,644)	110,8(NV) vs. NV	1,37	0,36-5,23
WHO (n=48)				
LGG (45) vs. HGG (30)	ns (0,139)			
Über alle drei Kategorien	0,025	NV vs. NV	2,84	1,07-7,54
II (23) vs. III (22)	ns (0,272)	NV vs. NV	2,19	0,52 -9,23
III (22) vs. IV (3)	0,040	NV vs. 21,9(4,0-39,9)	4,83	0,92-25,32

MGMT-Methylierung (n=47)				
ja (41) vs. nein (6)	ns (0,992)	110,8(NV) vs. NV	0,99	0,12-7,90
MRT (KM) (n=48)				
positiv (28) vs. negativ (20)	0,018	110,8 (74,1-147,5) vs. NV	8,12	1,04-63,52
TBRmax (n=48)				
metrisch	0,031		1,55	1,04-2,30
Median-Split				
≤ 2,42 (24) vs. > 2,42 (24)	0,004	NV vs. 110,8 (NV)	12,62	1,45-91,61
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,033	s. Folgezeilen	1,97	1,23-8,86
≤ 2,23 (16) vs. > 2,23 und ≤ 2,83 (16)	ns (0,070)	NV vs. NV	54,98	0,16-184796,5
> 2,23 und ≤ 2,83 (16) vs. > 2,83 (16)	ns (0,280)	NV vs. 110,8 (NV-NV)	1,95	0,57-6,66
BTV (n=48)				
metrisch	0,005		1,03	1,00-1,05
Median-Split				
≤ 3,36 (24) vs. > 3,36 (24)	0,009	NV vs. 110,784(69,7-151,9)	9,39	1,20-73,54
Tertial-Split				
Über alle drei Kategorien	0,007	s. Folgezeilen	3,42	1,37-8,53
≤ 1,03 (16) vs. >1,03 und ≤ 10,48 (16)	ns (0,138)	NV vs. NV	49,83	0,00-634676,12
>1,03 und ≤ 10,48 (16) vs. > 10,48 (16)	ns (0,061)	NV vs. 74,4(50,6-98,2)	3,32	0,88-12,54
TTP_{min} binär (n=48)				
<35 (19) vs. ≥35 (29)	0,013	110,8 (NV) vs. NV	9,09	1,15-100
TTP_{min}: drei Kategorien (n=48)				
Über alle drei Kategorien	0,000		14,29	2,13-100
≤12,5 (1) vs. 17,5-25 (28)	0,000	22,0 (NV) vs. 110,8 (NV)	1,00	0,00-45454,5
17,5-25 (28) vs. ≥35 (19)	0,020	110,8 (NV) vs. NV	8,33	0,01-100
TTP_{min}: vier Kategorien (n=48)				
Über alle vier Kategorien	0,000		3,19	1,37-7,14
≤12,5 (1) vs. 17,5 (14)	0,000	21,95(NV) vs. 85,4(65,8-105,1)	1,00	0,00-2583,98
17,5 (14) vs. 25 (14)	ns (0,634)	85,4 (65,8-105,1) vs. NV	1,43	0,33-5,88
25(14) vs. ≥ 35(19)	ns (0,17)	NV vs. NV	4,35	0,45-50,0

Tabelle 4.49: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut

Für 13 der 15 initial einer offenen Resektion unterzogenen Patienten ließ sich das Resektionsausmaß erheben: Die neun initial komplett resezierten Gliome zeigten dabei signifikant später einen Progress als die vier initial partiell resezierten Gliome [mediane PÜZ: 40 Monate, ER=57%, n=9 vs. 20 Monate, ER=100%, n=4; KM-Schätzer: 47,4 (95%-KI=27,5-67,3) vs. 20,5 (95%-KI=0,1-46,4) Monate; HR=0,25 (95%-KI=0,06-1,01); p=0,036; Abb. 4.3-3]. Die initiale Durchführung eines Resektionsversuchs verbesserte die Prognose hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses oder Rezidivs hingegen nicht signifikant (0,429; Abb. 4.3-2). Keiner der beiden genannten Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Initiale Resektion: p=0,688; Resektionsausmaß: p=0,670; Abb. 4.3-2, 4.3-3).

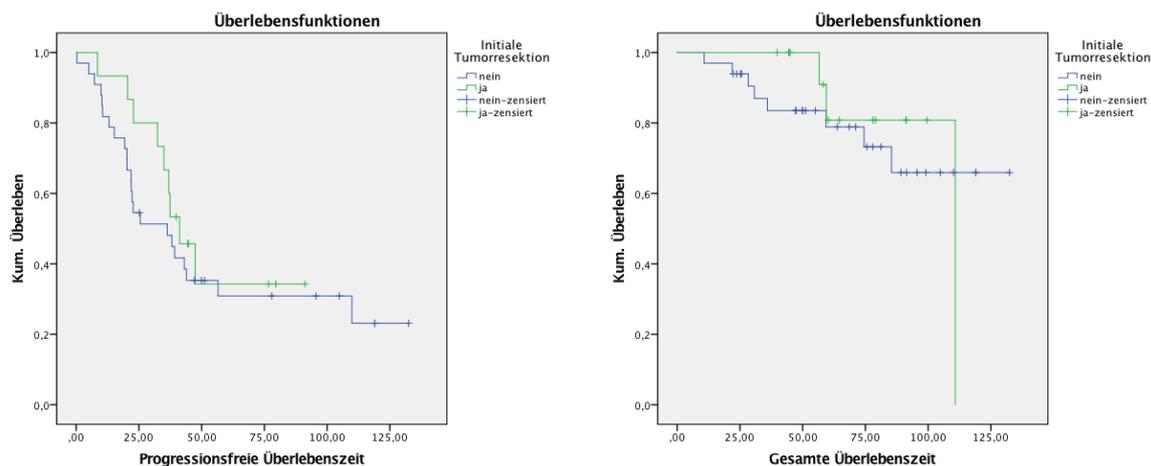


Abbildung 4.3-2: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand initialer Tumorresektion.

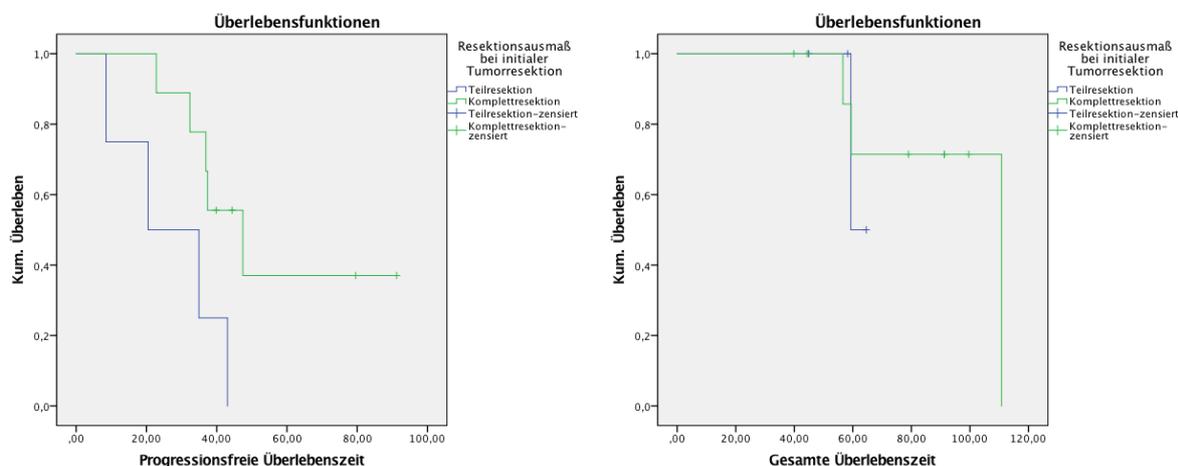


Abbildung 4.3-3: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Resektionsausmaß.

Das Vorhandensein einer oligodendroglialen Komponente war kein entscheidendes Kriterium für die zu erwartende Prognose (PÜZ: $p=0,467$; GÜZ: $p=0,644$; Abb. 4.3-4).

Im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden über alle drei WHO-Grade erwies sich der WHO-Grad als signifikanter Faktor für die Dauer der PÜZ ($p=0,019$) als auch der GÜZ ($p=0,025$; Abb. 4.3-5). Hierbei war die Unterschiede zwischen WHO-Grad-II- und WHO-Grad-III-Tumoren sowohl hinsichtlich der PÜZ [mediane PÜZ: 37 Monate, ER=61% vs. 38 Monate, ER=68%; KM-Schätzer: 36,9 (95%-KI=26,2-47,5) vs. 41,2 (95%-KI=33,4-49,0) Monate; HR=1,12 (95%-KI=0,54-2,33); $p=0,758$] als auch hinsichtlich der GÜZ [mediane GÜZ: NV,

ER=17% vs. NV, ER=23%; KM-Schätzer: NV vs. NV; HR=2,19 (95%-KI=0,52 -9,23); p=0,272] jedoch nicht signifikant und außerdem quantitativ in nur geringem Ausmaß zu beobachten. Jedoch bestand zwischen Gliomen vom WHO-Grad III und solchen vom WHO-Grad IV ein deutlicher und signifikanter Unterschied sowohl bezüglich der PÜZ [mediane PÜZ: 38 Monate, ER=68% vs. 15 Monate, ER=100%; KM-Schätzer: 41,2 (95%-KI=33,4-49,0) vs. 15,2 (95%-KI=7,3-23,1) Monate; HR=6,35 (95%-KI=1,48-27,32); p=0,005] als auch im Hinblick auf die GÜZ [mediane GÜZ: NV, ER=23% vs. 23 Monate, ER=67%; KM-Schätzer: NV vs. 21,9 (95%-KI=4,0-39,9) Monate; HR=4,83 (95%-KI=0,92-25,32); p=0,040]. Hier ist bei der Interpretation die geringe Anzahl der Gliome vom WHO-Grad IV zu berücksichtigen (n=3).

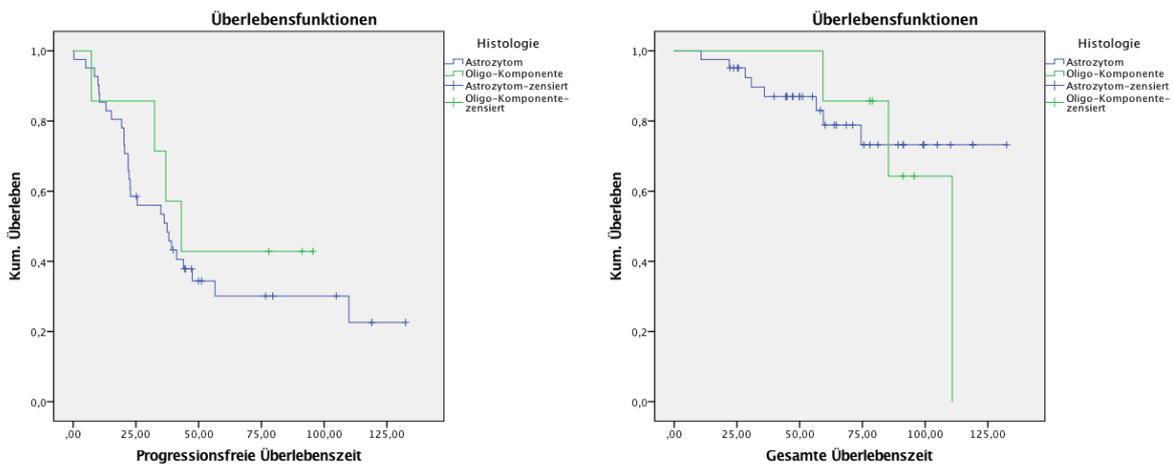


Abbildung 4.3-4: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorhistologie.

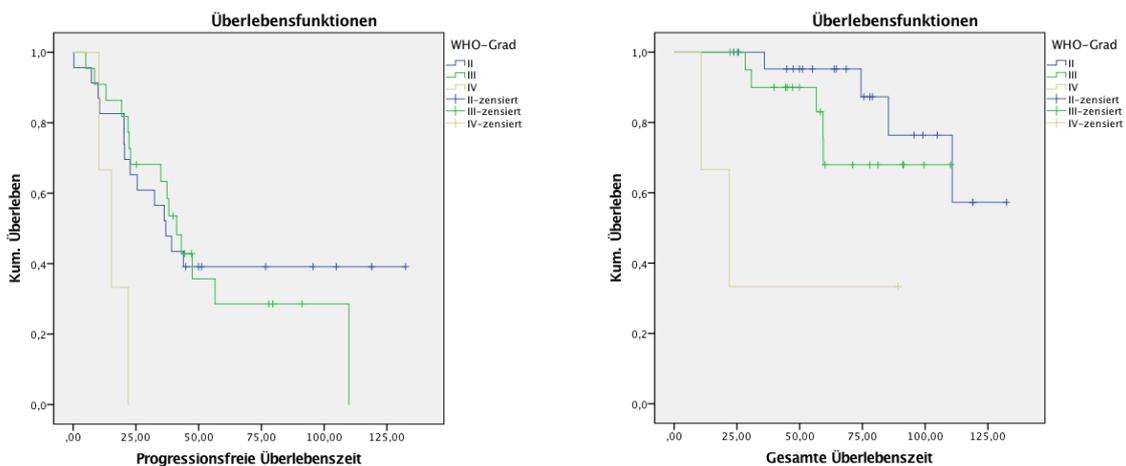


Abbildung 4.3-5: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.

Hinsichtlich der Dauer der PÜZ ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen KM-negativen und KM-positiven Gliomen (0,472). KM-negative Gliome (mediane GÜZ: NV, ER=5%; KM-Schätzer: NV) überlebten jedoch signifikant länger als KM-positive Gliome bei deutlicher Ausprägung des Unterschieds [mediane GÜZ: NV, ER=36%; KM-Schätzer: 110,8 Monate (95%-KI=74,1-147,5); HR=8,12 (95%-KI=1,04-63,52); p=0,018; Abb. 4.3-6].

Die TBR_{max} zeigte sich sowohl in der Cox-Regressionsanalyse als auch nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Median [mediane PÜZ: NV, ER=46% vs. 23 Monate, ER=88%; KM-Schätzer: 109,9 (95%-KI=0,79-219,0) vs. 22,8 Monate (95%-KI=10,4-35,5); HR=3,73 (95%-KI=1,71-8,14); p=0,000; Abb. 4.3-7] und nach Aufteilung in drei Gruppen anhand der Terzile (Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden: p=0,009; Abb. 4.3-8) als signifikanter Prognosefaktor für die PÜZ. Die Unterschiede hinsichtlich der PÜZ zwischen den drei mittels TBR_{max}-Terzilen definierten Gruppen waren dabei von ähnlicher Ausprägung, jedoch nicht signifikant (Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad: p=0,250; p=0,051; KM-Schätzer für mediane PÜZ und Hazard-Ratio s. Tab. 4.48).

Die TBR_{max} zeigte sich sowohl in der Cox-Regressionsanalyse als auch nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Median [mediane GÜZ: NV, ER=4% vs. NV, ER=42%; KM-Schätzer: NV vs. 110,8 Monate (95%-KI=NV); HR=12,6(95%-KI=1,45-91,61); p=0,004] und nach Aufteilung in drei Gruppen anhand der Terzile (Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden: p=0,033) als signifikanter Prognosefaktor für die GÜZ. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Terzil-Gruppen waren nicht signifikant (Log-Rank-Tests mit einem Freiheitsgrad: p=0,070; p=0,280;

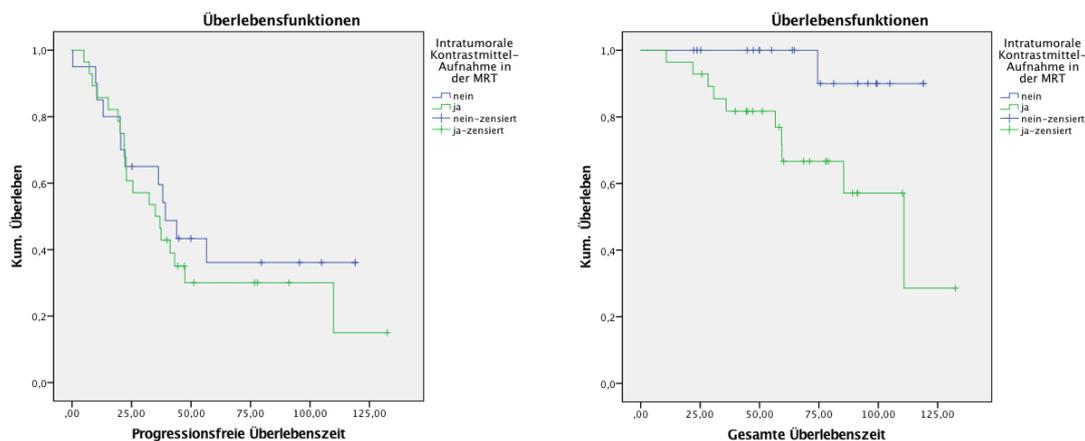


Abbildung 4.3-6: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT.

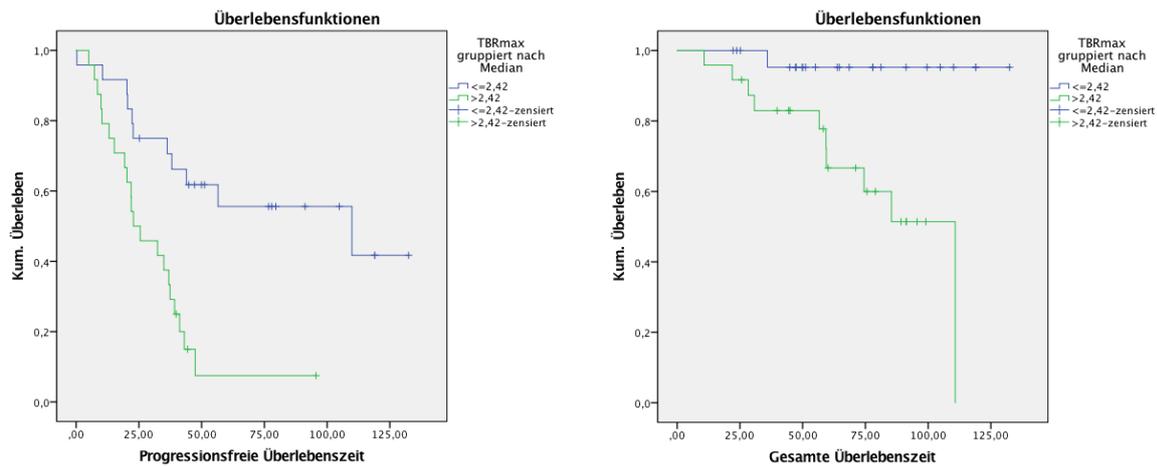


Abbildung 4.3-7: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TBR_{max}.

KM-Schätzer für Überlebenszeiten und Hazard-Ratios s. Tab. 4.49), der Unterschied zwischen dem Terzil mit den niedrigsten TBR_{max}-Werten und der in dieser Hinsicht mittig liegenden Gruppe war jedoch deutlich prominenter als der zwischen letzterem Terzil und dem Terzil mit den höchsten TBR_{max}-Werten (Abb. 4.3-8).

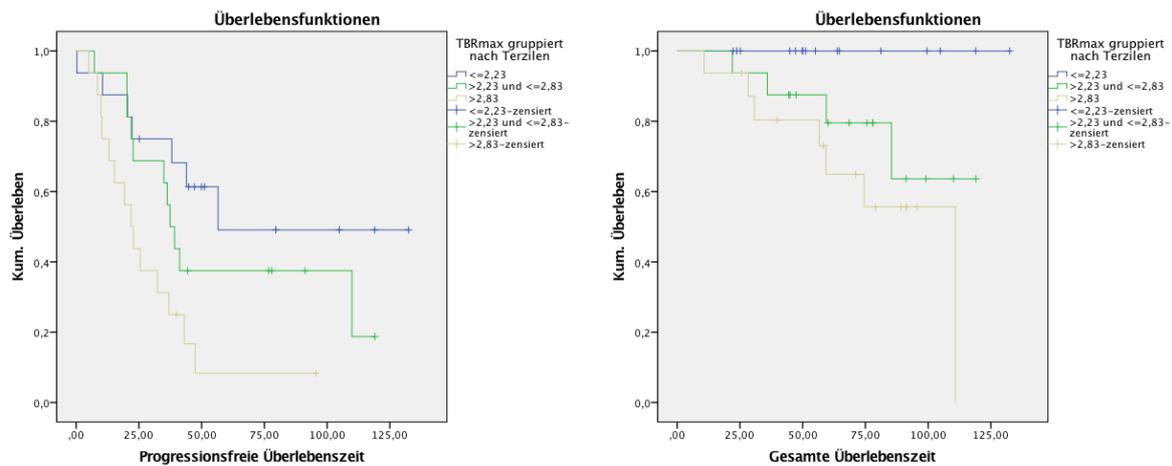


Abbildung 4.3-8: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR_{max}-Terzilen.

Das BTV war kein signifikanter prognostischer Faktor für die PÜZ ($p=0,234$; Abb. 4.3-9; weitere Details s. Tab. 4.48). Für die GÜZ präsentierte es sich hingegen als signifikant in der Cox-Regression [HR=1,03 (95%-KI=1,00-1,05); $p=0,005$], die GÜZ korrelierte negativ mit dem BTV. Nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Median [mediane GÜZ: NV, ER=4% vs. NV, ER=42 %; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV vs. 110,7 Monate (95%-KI=69,7-151,9); HR=9,39

(95%-KI=1,20-73,54); $p=0,009$] sowie auch nach Aufteilung in drei Gruppen [mediane GÜZ: NV, ER=0% vs. NV, ER=19% vs. 58 Monate, ER=50%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV vs. NV vs. 74,4 Monate (95%-KI=50,6-98,24); HR=3,32 (95%-KI=0,88-12,54); $p=0,007$; Abb. 4.3-10] anhand der BTV-Terzile zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der GÜZ. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Terzilen waren nicht signifikant ($p=0,138$; $p=0,061$).

Die dichotome Aufteilung der Patienten anhand der medianen TTP_{min} ergab einen Trend hinsichtlich der PÜZ [mediane PÜZ: 35 Monate, ER=79% vs. NV, ER=47%; KM-Schätzer: 36,3 (95%-KI=21,9-50,6) vs. NV; HR=2,04 (95%-KI=0,94-4,55); $p=0,065$] sowie einen signifikanten Unterschied bezüglich der GÜZ [mediane GÜZ: NV, ER=34% vs. NV, ER=5 %; KM-Schätzer: 110,8 (95%-KI=NV) vs. NV; HR=9,09 (95%-KI=1,15-100,1); $p=0,013$]. Der beobachtete Unterschied war sehr deutlich ausgeprägt (Abb. 4.3-11).

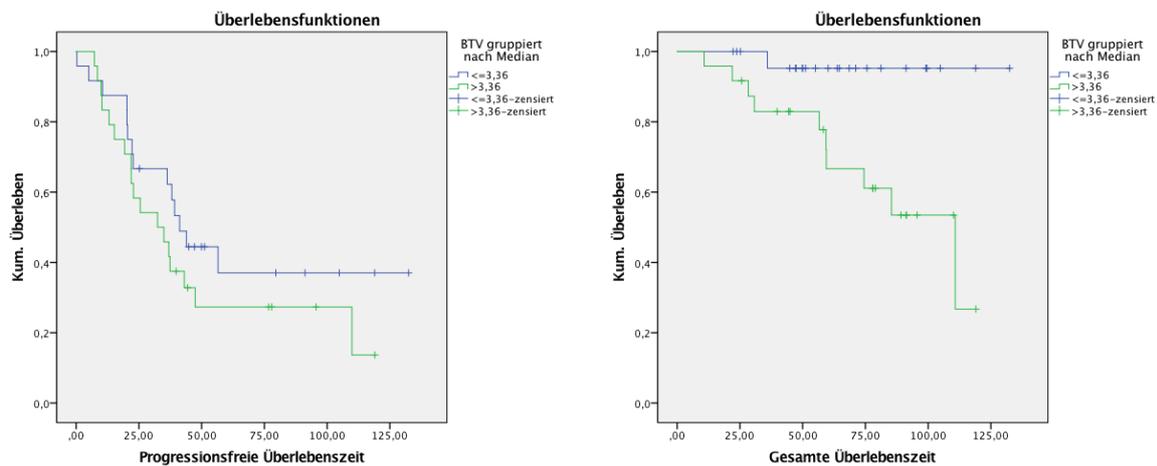


Abbildung 4.3-9: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median.

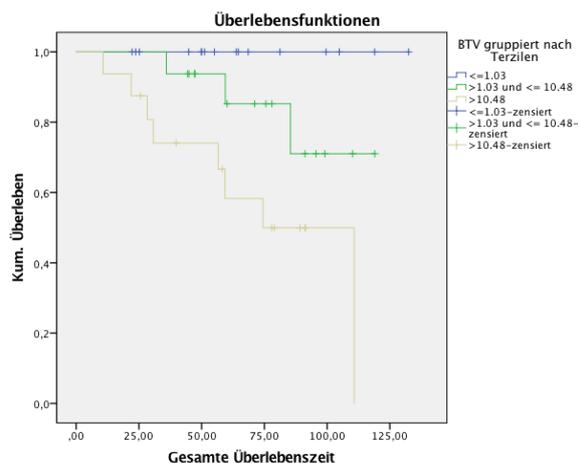


Abbildung 4.3-10: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Terzilen.

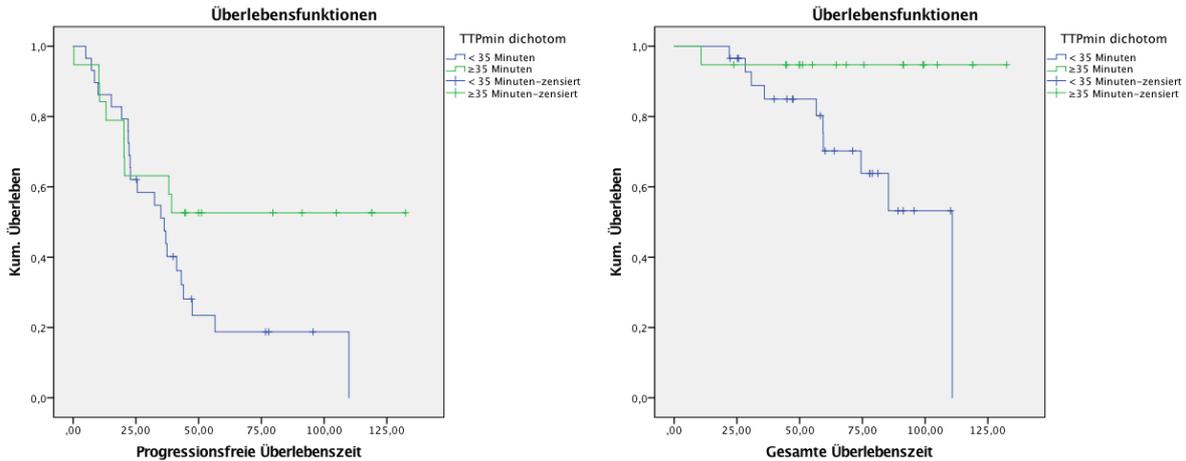


Abbildung 4.3-11: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min} .

Auch der Log-Rank-Test über drei Gruppen ergab ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf die GÜZ [GÜZ (n=1): 22 Monate ER=100% vs. mediane GÜZ: NV, ER=32% vs. NV, ER=5%; KM-Schätzer: 22,0 (95%-KI=NV) vs. 110,8 (95%-KI=NV) vs. NV; HR=1,00 (95%-KI=0,00-4545); $p=0,000$], nicht jedoch für die PÜZ [PÜZ (n=1): 22 Monate vs. mediane PÜZ: 35 Monate, ER=79% vs. 44 Monate, ER=47%; KM-Schätzer: 21,9(95%-KI=NV) vs. 36,3 (95%-KI=30,1-42,5) vs. NV; HR=2,04 (95%-KI=1,00-4,20); $p=0,122$; Abb. 4.3-12]. An dieser Stelle ist die unterschiedliche Größe der verglichenen Gruppen zu erwähnen. Es fand sich nur ein Gliom mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min., hingegen 28 Gliome mit einer TTP_{min} von 17,5 bis 25 Min. und 19 Gliome mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten.

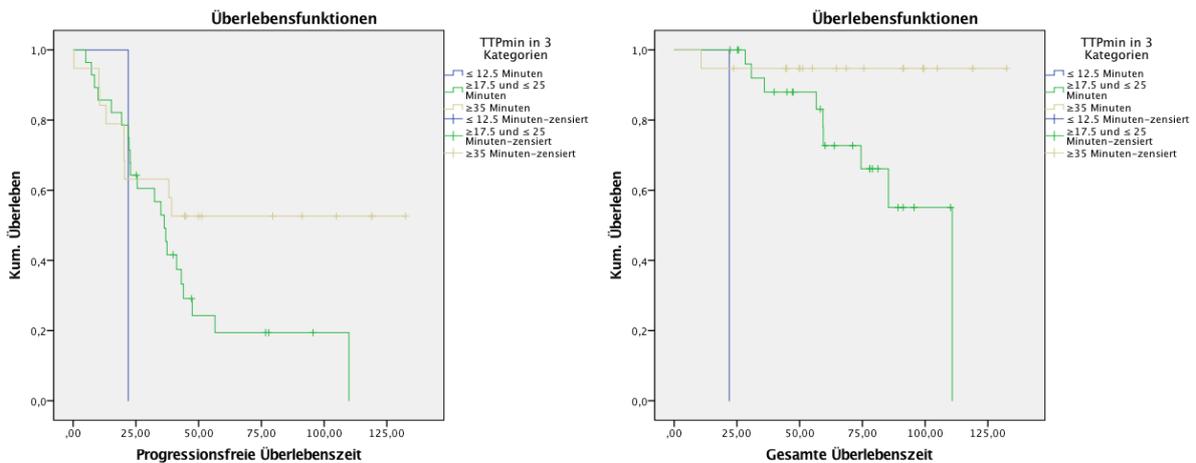


Abbildung 4.3-12: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP_{min} .

Die Einteilung in vier Gruppen anhand der TTP_{min} ergab für die PÜZ kein signifikantes Ergebnis ($p=0,158$), für die GÜZ hingegen schon ($p=0,000$). Allerdings kann der p-Wert sowohl aus der Cox-Regressionsanalyse als auch aus dem Log-Rank-Test aufgrund der in Abb. 4.3-13 dargestellten mehrfachen Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven nicht als verwertbar angesehen werden. Zwischen Gliomen mit einer TTP_{min} von 17,5 Min. und solchen mit einer TTP_{min} von 25 Min. ließ sich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich PÜZ ($p=0,29$) oder GÜZ ($p=0,634$) erkennen (Tab. 4.48,4,49).

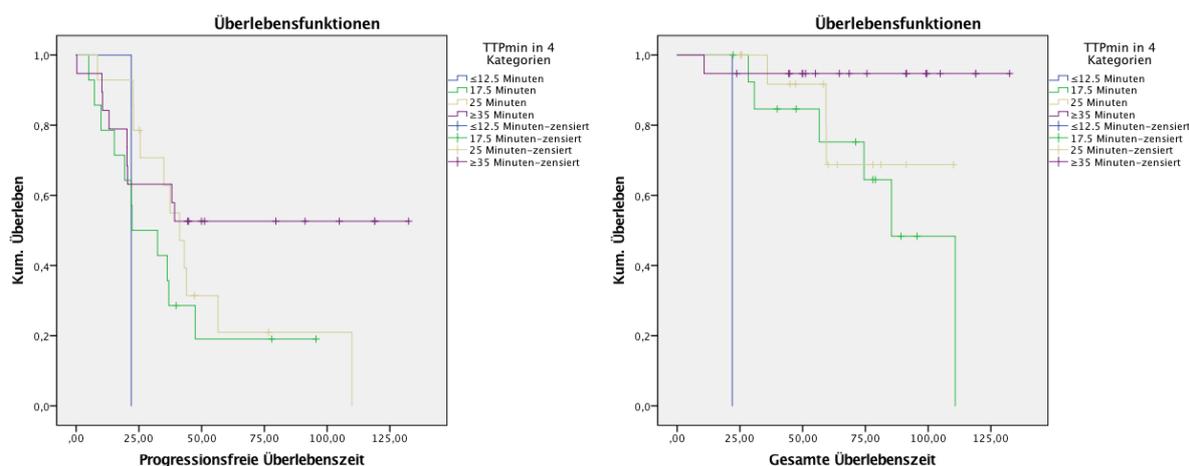


Abbildung 4.3-13: ¹⁸F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von vier Gruppen anhand TTP_{min} .

4.3.2.2.2 Multivariate Analyse

In der univariaten Analyse als signifikant für die PÜZ hatten sich der WHO-Grad, die TBR_{max} sowie das Resektionsausmaß erwiesen. Da der Einschluss des Resektionsausmaßes in die multivariate Analyse die Zahl der in die multivariate Analyse einbeziehbaren Patienten auf 13 und die Ereigniszahl auf neun beschränkt hätte, wären in diesem Fall keine verwertbaren Ergebnisse zu erwarten gewesen. Somit wurde die multivariate Analyse unter Ausschluss des Kriteriums „Resektionsausmaß“ durchgeführt. Eingeschlossen wurden die Faktoren WHO-Grad und TBR_{max} . Die TBR_{max} zeigte sich als signifikanter Prognosefaktor für die PÜZ mit eigenständigem Informationsgehalt, dies bei einem p-Wert knapp unter der Signifikanzgrenze ($p=0,044$). Der WHO-Grad war in der multivariaten Analyse kein signifikanter Prognosefaktor für die PÜZ.

Multivariate Cox-Regression für PÜZ (Forward Step Conditioned)

n=32

Ereignisrate: 32/48 (66,7%)

	p-Wert	HR	95%-KI
TBR_{max}			
metrisch	0,044	1,27	1,01-1,60

Tabelle 4.50: Multivariate Analyse unter Berücksichtigung der univariaten Faktoren WHO-Grad und TBR_{max}.

Eine multivariate Analyse hinsichtlich der GÜZ ließ aufgrund der zu geringen Ereigniszahl (n=11) keine aussagekräftigen Ergebnisse erwarten und wurde daher innerhalb dieser Gruppe nicht durchgeführt.

4.3.2.2.3 Explorative Analyse: Befundkombination aus KM-Aufnahme und TTP_{min}

Für die Kombination mit dem dichotomen Merkmal „intratumorale KM-Aufnahme“ wurde als TTP_{min}-Grenzwert der Median gewählt. Es wurden drei Gruppen gebildet:

Die Gruppe „0 Risikofaktoren“ (n=13) ist gekennzeichnet durch eine TTP_{min} von mindestens 35 Min. ohne Vorliegen einer intratumoralen KM-Aufnahme.

Die Gruppe „2 Risikofaktoren“ (n=22) wird repräsentiert durch Gliome mit einer TTP_{min} von weniger als 35 Min. mit Vorliegen einer intratumoralen KM-Aufnahme.

Die Gruppe „1 Risikofaktor“ (n=13) beinhaltet die Patienten mit den beiden anderen möglichen Befundkombinationen aus KM-Aufnahme und TTP_{min}-Dauer [KM-negativ, TTP_{min} <35 Min / KM-positiv, TTP_{min} ≥35 Min].

n=48

Mediane Beobachtungszeit: 79,6 Monate

Ereignisrate: 32/48 (66,7 %)

Kombination ¹⁸ F-FET-Kinetik und MRT-KM-Aufnahme	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Über alle drei Kategorien	ns (0,216)		1,42	0,90-2,22
0 Risikofaktoren (13) vs. 1 Risikofaktor (13)	ns (0,932)	39,2 (NV) vs. 56,5 (28,0-85,1)	0,97	0,34-2,18
1 Risikofaktor (13) vs. 2 Risikofaktoren (22)	ns (0,127)	56,5 (28,0-85,1) vs. 32,4 (16,2-48,6)	1,96	0,81-4,73

Tabelle 4.51: Univariate Analyse betreffend Korrelation Befundkombination TTP_{min} und KM-Aufnahme und PÜZ.

Es fand sich keine signifikante Assoziation zwischen PÜZ und der Befundkombination aus TTP_{min} und KM-Aufnahme ($p=0,216$; Abb. 4.3-14).

n=48

Mediane Beobachtungszeit: 75,6 Monate

Ereignisrate: 11/48 (22,9 %)

Kombination ^{18}F -FET-Kinetik und MRT-KM-Aufnahme	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Über alle drei Kategorien	0,019	NV	4,51	1,26-16,13
0 Risikofaktoren (13) vs. 1 Risikofaktor (13)	ns (0,123)	NV	79,6	0,00-7580127
1 Risikofaktor (13) vs. 2 Risikofaktoren (22)	ns (0,187)	NV vs. 110,8 (NV)	2,70	0,58-12,57

Tabelle 4.52: Univariate Analyse betreffend Korrelation Befundkombination TTP_{min} und KM-Aufnahme und GÜZ.

Die GÜZ und die Befundkombination aus TTP_{min} und KM-Aufnahme korrelierten signifikant miteinander, im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden ergab sich ein signifikantes Ergebnis [HR=4,51 (95%-KI=1,26-16,13); $p=0,019$; Abb. 4.3-14]. In der Gruppe ohne Risikofaktor war von den 13 beobachteten Patienten bis zum Ende der Beobachtungsperiode kein Patient (ER=0%) verstorben. Die Ereignisrate für die Gruppe mit einem Risikofaktor beträgt 15% und für die Gruppe mit 2 Risikofaktoren 41% [(KM-Schätzer für mediane GÜZ: 111 Monate (NV)]. Im Log-Rank-Test mit einem Freiheitsgrad ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen feststellen ($p=0,123$ und $p=0,187$).

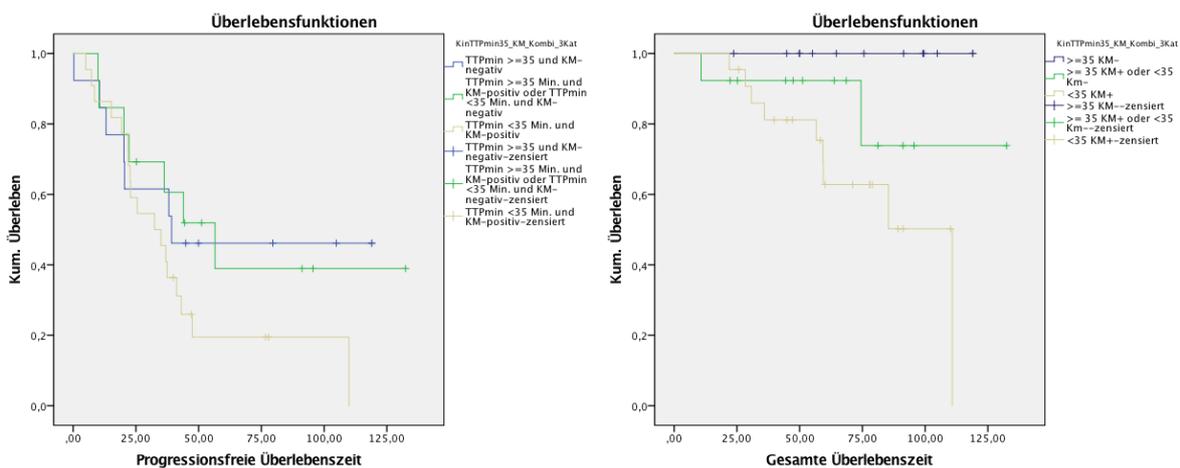


Abbildung 4.3-14: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Aufnahme in der MRT und TTP_{min} .

4.4 Langzeitanalyse innerhalb der Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion

4.4.1 Deskriptive Analyse

In Tab. 4.53 finden sich die Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekulargenetischen Befund IDHmut+1p/19q-Kodeletion erhobenen klinischen Daten.

n=52					
Klinische Daten					
Alter (n=52)			WHO-Grad (n=52)		
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	43,79	12,24	II	43	82,7%
Geschlecht (n=52)			III	7	13,5%
männlich	27	51,9%	IV	2	3,8%
weiblich	25	48,1%	MGMT (n=51)		
Symptome bei ED (n=45)			nicht methyliert	2	3,9%
keine	2	4,4%	methyliert	49	96,1%
Cephalgie/Vertigo	6	13,3%	Initiale Resektion (n=52)		
Neurologisches Defizit/Epilepsie	37	82,2%	nein	43	82,7%
KPS (n=54)			ja	9	17,3%
Median (Minimum; Maximum)	90,00	80; 100	Resektionsausmaß (n=8)		
KPS (n=54)			Resttumor in situ	4	50,0%
<90	8	15,4%	Komplett	4	50,0%
≥90	44	84,6%	Initiale Therapieform (n=51)		
KM-MRT (n=52)			Keine	12	23,1%
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	27	51,9%	Resektion singulär	3	5,8%
Kontrastmittel-Aufnahme	25	48,1%	Chemotherapie singulär	26	50,0%
Histologie (n=52)			Bestrahlung singulär	-	-
Astrozytom	13	25,0%	Resektion + Chemotherapie	4	7,7%
Oligokomponente	39	75,0%	Resektion + Bestrahlung	-	-
			Resektion + Radiochemotherapie	1	1,9%
			Seed-Implantation	5	9,6%

Tabelle 4.53: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekulargenetischen Befund IDHmut+1p/19q-Kodeletion erhobenen klinischen Daten.

4.4.1.1 Deskriptive Analyse der mittels ¹⁸F-FET-PET-Parametern definierten Gruppen

In Tab. 4.54 finden sich die klinischen Daten zu den innerhalb der Gruppe IDHmut+1p/19q-Kodeletion mittels qualitativer und dynamischer ¹⁸F-FET-PET-Parameter definierten Gliom-Subgruppen.

	¹⁸ F-FET-negativ		¹⁸ F-FET-positiv									
	Gesamt (n=2)		Gesamt (n=50)		p-Wert	Zusammenhangsmaß	TTP _{min} <25 (n=17)		TTP _{min} ≥25 (n=33)		p-Wert	Zusammenhangsmaß
Alter n=52					ns (0,293)						ns(0,888)	
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	34,78	11,57	44,15	12,24			43,80	15,20	43,33	10,68		
Geschlecht n=52					ns (1,0)						ns (0,059)	
männlich	1	50,0%	26	52,0%			12	70,6%	14	42,4%		
weiblich	1	50,0%	24	48,0%			5	29,4%	19	57,6%		
Symptome bei ED n=45					ns (0,322)						ns(0,215)	
keine	0	0%	2	4,7%			0	0%	2	3,8%		
Cephalgie/Vertigo	1	50,0%	5	11,6%			3	23,1%	2	3,8%		
Neurologisches Defizit/Epilepsie	1	50,0%	36	83,7%			10	76,9%	26	83,3%		
KPS n=52					ns (1,0)						ns (0,615)	
Median (Minimum: Maximum)	90,00	90, 90	90,00	80, 100			90,00	80, 100	90,00	80, 100		
KPS n=52			50		ns (0,713)						ns (0,669)	
< 90	0	0%	8	16,0%			2	11,8%	6	18,2%		
≥ 90	2	100%	42	84,0%			15	88,2%	27	81,2%		
KM-MRT n=52					ns (0,491)						0,037	0,296
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	2	100%	25	50,0%			5	29,4%	20	60,6%		
Kontrastmittel-Aufnahme	0	0%	25	50,0%			12	70,6%	13	39,4%		
Histologie n=52					ns (0,559)						ns (0,741)	
Astrozytom	0	0%	13	26,0%			5	29,4%	8	24,2%		
Oligokomponente	2	100,0%	37	74,0%			12	70,6%	25	75,8%		
WHO-Grad n=52					ns (0,804)						ns (0,134)	
II	2	100,0%	41	82,0%			12	70,6%	29	87,9%		

III	0	0 %	7	14,0%			3	17,6%	4	12,1%		
IV	0	0%	2	4,0%			2	11,8%	0	0%		
MGMT n=51					ns (0,771)						ns (1,000)	
nicht methyliert	0	0%	2	4,1%			1	5,9%	1	3,1%		
methyliert	2	100,0%	47	95,9%			16	94,1%	31	96,9%		
Initiale Resektion n=52					ns (0,681)						ns (0,467)	
nein	2	100,0%	41	82,0%			13	76,5%	28	84,8%		
ja	0	0,0%	9	18,0%			4	23,5%	5	15,2%		
Resektionsausmaß n=8					NV						ns (0,486)	
Resttumor in situ	0	0%	4	50,0%			1	25%	3	75,0%		
Komplett	0	0%	4	50,0%			3	75,0%	1	25,0%		
Initiale Therapieform n=52					ns (0,274)						0,049	0,44
Keine	2	100,0%	10	20,0%			0	0%	10	30,3%		
Resektion singulär	0	0%	3	6,0%			1	0%	2	6,1%		
Chemotherapie singulär	0	0%	26	52,0%			10	58,8%	16	48,5%		
Bestrahlung singulär	0	0%	0	0%			0	0%	0	0%		
Radiochemotherapie singulär	0	0%	1	2,0%			1	5,9%	0	0%		
Resektion + Chemotherapie	0	0%	4	8,0%			2	11,8%	2	6,1%		
Resektion + Bestrahlung	0	0%	0	0%			0	0%	0	0%		
Resektion + Radiochemotherapie	0	0%	1	2,0%			1	5,9%	0	0%		
Seed-Implantation	0	0%	5	10,0%			2	11,8%	3	9,1%		

Tabelle 4.54: Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ^{18}F -FET-Status sowie innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome nach TTP_{\min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ^{18}F -FET-Status beziehungsweise des TTP_{\min} -wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer's V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen's d).

Nur zwei der untersuchten 52 Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion zeigten einen ^{18}F -FET-negativen Befund. Diese beiden Patienten zeigten ein im Mittel geringeres Alter als die ^{18}F -FET-positiven Gliome dieses Typs, der Unterschied war nicht signifikant (34,8 Jahre vs. 44,2 Jahre; $p=0,293$). Eine KM-Aufnahme in der MRT ließ sich in 50% ($n=25/50$) der ^{18}F -FET-positiven Gliome feststellen, hingegen zeigte keines der beiden ^{18}F -FET-negativen Gliome eine KM-Aufnahme. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,491$). Die beiden ^{18}F -FET-negativen Gliome zeigten die

histopathologischen Malignitätskriterien eines Glioms vom WHO-Grad II (100%), unter den ^{18}F -FET-positiven Gliomen fanden sich neben 41 Tumoren vom WHO-Grad II (82,0%) auch sieben WHO-Grad-III-Tumore (14,0%) und zwei Gliome vom WHO-Grad IV (4,0%; $p=0,804$). Beide ^{18}F -FET-negative Gliome zeigten sich mit hypermethylierter MGMT-Promoter-Region (100%), unter den 50 ^{18}F -FET-positiven lag dieses Phänomen in 95,9% ($n=47$) der Fälle vor ($p=0,771$). Eine initiale Resektion wurde nur bei ^{18}F -FET-positiven Gliomen durchgeführt, dies geschah allerdings auch hier nur selten (18%; $p=0,681$). Hierbei wurde in 50% der acht in dieser Hinsicht dokumentierten Fälle ($n=4/8$) von einer kompletten Resektion berichtet. Bei beiden ^{18}F -FET-negativen Gliomen wurde initial die Strategie des Zuwartens und der engmaschigen Beobachtung gewählt (100%), dies war bei ^{18}F -FET-positiven Gliomen hingegen deutlich seltener der Fall (20% der Fälle; $n=10/50$; $p=0,274$). ^{18}F -FET-positive Tumore wurden demnach initial aggressiver therapiert als die beiden ^{18}F -FET-negativen Gliome.

Hinsichtlich des mittleren Patientenalters erschienen die verschiedenen TTP_{min} -Gruppen homogen ($p=0,835$). Das männliche Geschlecht trat mit sinkender TTP_{min} häufiger auf, dieser Unterschied bestand allerdings nur tendenziell ($p=0,104$). Der KPS-Wert stand in keinerlei Zusammenhang mit der TTP_{min} ($p=0,615$ beziehungsweise $p=0,950$). Eine KM-Aufnahme trat häufiger auf in Gliomen mit niedriger TTP_{min} , der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,157$). Hinsichtlich der Tumorhistologie zeigten sich die TTP_{min} -Gruppen homogen ($p=0,969$). In der Stichprobe ließ sich eine Häufung der WHO-Grad-II-Gliome mit zunehmender TTP_{min} erkennen, umgekehrtes war für Gliome der höheren WHO-Grade zu beobachten. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,242$). Von den beiden ^{18}F -FET-positiven Gliomen ohne Hypermethylierung der MGMT-Promoter-Region ging eines mit einer TTP_{min} von 17,5 Min. und eines mit einer TTP_{min} von 25 Min. einher. Somit war hier kein Zusammenhang des MGMT-Status mit der TTP_{min} zu erkennen ($p=0,789$). Hinsichtlich der Häufigkeit einer initial durchgeführten Resektion zeigten sich die TTP_{min} -Gruppen nahezu homogen ($p=0,729$), eine komplette Resektion wurde häufiger für Gliome mit niedrigerer TTP_{min} berichtet ($p=0,657$). Tendenziell wurden Gliome mit niedrigerer TTP_{min} aggressiver therapiert als solche mit längerer TTP_{min} ($p=0,084$).

4.4.2 Überlebenszeitanalyse

4.4.2.1 Explorative Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliome

Univariate Analyse (PÜZ)

n=52

Mediane Beobachtungszeit: 78,5 Monate

Ereignisrate: 26/52 (50,0 %)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸ F-FET qualitativ (n=52)				
positiv (50) vs. negativ (2)	ns (0,624)	38,8 (NV) vs. 78,5(50,0-107,3)	0,61	0,08-4,61

Univariate Analyse (GÜZ)

n=52

Mediane Beobachtungszeit: 72,6 Monate

Ereignisrate: 5/52 (9,6 %)

	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
¹⁸ F-FET qualitativ (n=52)				
positiv (50) vs. negativ (2)	ns (0,841)	NV vs. NV	NV	NV

Tabelle 4.55: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.

Es ließ sich weder für die PÜZ (p=0,624) noch für die GÜZ (p=0,841; Abb. 4.4-1) ein signifikanter Effekt des qualitativen ¹⁸F-FET-Status feststellen. Es fanden sich in der untersuchten Stichprobe allerdings nur zwei ¹⁸F-FET-negative Gliome.

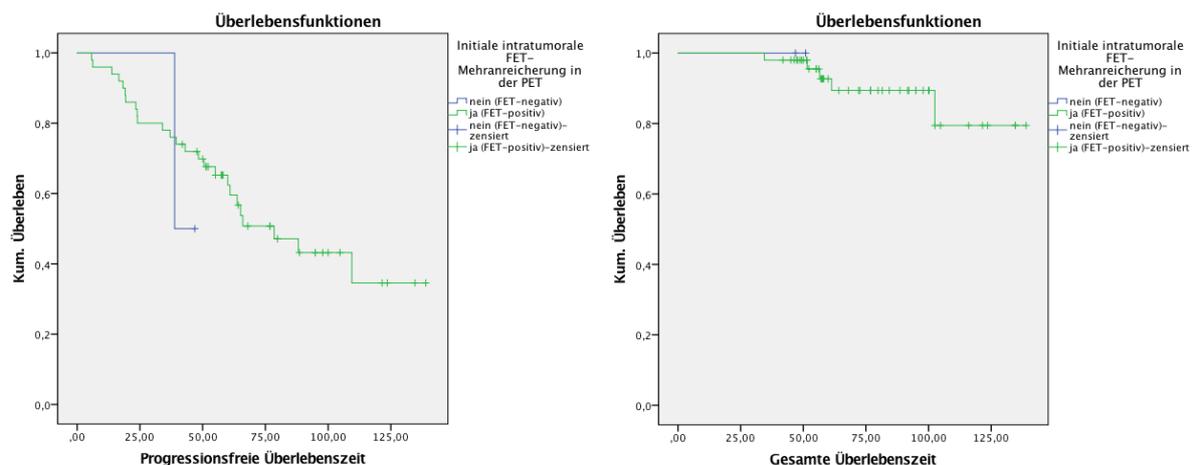


Abbildung 4.4-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸F-FET-Status innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸F-FET-negativen und ¹⁸F-FET-positiven Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

4.4.2.2 Analyse innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome

Univariate Analyse (PÜZ)				
n=50				
Mediane Beobachtungszeit: 78,2 Monate				
Ereignisrate: 25/50 (50,0 %)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane PÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=50)				
metrisch	ns (0,977)		0,977	0,95-1,01
Geschlecht (n=50)				
w (24) vs. m (26)	ns (0,107)	88,15(NV) vs. 65,2(41,4-88,8)	0,521	0,23-1,16
KPS (n=50)				
metrisch	0,036		1,08	1,01-1,63
KPS (n=50)				
<90 (8) vs. ≥90 (42)	ns (0,078)	85,5(52,9-74,5) vs. 135,9(NV)	2,90	0,84-9,96
Symptome bei ED (n=50)				
Keine (2) vs. Cephalgie/Vertigo (5) vs. Neurologie/Epilepsie (36)	ns (0,437)	NV	0,58	0,25-1,35
Initiale Resektion (n=50)				
nein (41) vs. ja (9)	ns (0,981)	78,5(52,8-104,3) vs. NV	0,98	0,34-2,88
Resektionsausmaß (n=8)				
Komplett (4) vs. partiell (4)	ns (0,619)	NV vs. 19,3(NV)	1,82	0,17-20,2
Histologie (n=50)				
Oligo (37) vs. Astro (13)	ns (0,366)	NV vs. 63,7(56,7-70,8)	0,69	0,31-1,55
WHO (n=50)				
LGG (41) vs. HGG (9)	ns (0,069)	88,1(49,9-126,4) vs. 39,5(32,4-46,5)	2,21	0,92-5,31
Über alle drei Kategorien	0,031	s. Folgezeilen	1,38	0,75-2,51
II (41) vs. III (7)	0,011	88,2 (49,9-126,4) vs. 37,0(0,0-82,9)	3,21	1,25-8,22
III (7) vs. IV (2)	ns (0,176)	37,0(0,0-82,9) vs. 66,0(NV)	0,24	0,27-2,16
MGMT-Methylierung (n=49)				
ja (47) vs. nein (2)	ns (0,170)	NV vs. NV	23,3	0,23-23126,2
MRT (KM) (n=50)				
positiv (25) vs. negativ (25)	ns (0,413)	65,1(NV) vs. 78,5 (40,3-116,7)	1,39	0,63-3,08
TBR_{max} (n=50)				
metrisch	ns (0,751)		1,06	0,73-1,56
Median-Split				
≤ 2,72 (25) vs. >2,72 (25)	ns (0,119)	63,7(57,0-70,3) vs. 109,5(NV)	0,53	0,23-1,19
BTV (n=50)				
metrisch	ns (0,075)		1,02	0,99-1,04
Median-Split				
≤9,49 (25) vs. >9,49 (25)	ns (0,253)	60,9(51,2-70,7) vs. 109,5(64,6-154,4)	0,63	0,28-1,41
TTP_{min} binär (n=50)				
<25 (17) vs. ≥25 (33)	ns (0,402)	66,0(11,8-120,2) vs. 78,5(47,1-110,0)	1,41	0,63-3,15
TTP_{min} : Drei Kategorien (n=50)				
Über alle drei Kategorien	0,003	s. Folgezeilen	2,29	1,45-4,59
≤12,5 (7) vs. 17,5-25 (28)	0,002	23,9 (12,2-35,6) vs. 78,5 (48,0-109,1)	4,52	1,63-12,5
17,5-25 (28) vs. ≥35 (15)	ns (0,623)	78,5 (48,0-109,1) vs. 88,1 (NV)	1,28	0,48-3,39

TTP_{min} : Vier Kategorien (n=50)				
Über alle vier Kategorien	0,006		1,47	0,98-2,22
≤12,5 (7) vs. 17,5 (10)	0,013	23,9 (12,2-35,6) vs. 109,5 (NV)	5,26	1,25-20,00
17,5 (10) vs. 25 (18)	ns (0,363)	109,5(NV) vs. 60,9(32,1-89,7)	0,58	0,17-1,92
25 (18) vs. ≥35 (15)	ns (0,427)	60,9(32,1-89,7) vs. 88,1 (NV)	1,52	0,54-4,35

Tabelle 4.56: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Univariate Analyse (GÜZ)				
n=50				
Mediane Beobachtungszeit: 76,1 Monate				
Ereignisrate: 5/50 (10,0 %)				
	p-Wert	KM-Schätzer für mediane GÜZ (95%-KI)	HR	95%-KI
Alter (n=50)				
metrisch	ns (0,488)		0,97	0,90-1,05
Geschlecht (n=50)				
w (24) vs. m (26)	0,014	NV vs. NV	0,01	0,0-17,38
KPS (n=50)				
metrisch	ns (0,248)			
KPS (n=50)				
<90 (8) vs. ≥90 (42)	ns (0,561)	NV vs. NV	2,00	0,19-21,4
Symptome bei ED (n=50)				
Keine (2) vs. Cephalgie/Vertigo (5) vs. Neurologie/Epilepsie (36)	ns (NV)	NV vs. NV	NV	NV
Initiale Resektion (n=50)				
nein (41) vs. ja (9)	ns (0,92)	NV vs. NV	4,15	0,69-25,17
Resektionsausmaß (n=8)				
Komplett (4) vs. partiell (4)	ns (0,116)	NV vs. NV	83,6	0,00-8305340,24
Histologie (n=50)				
Oligo (37) vs. Astro (13)	ns (0,985)	NV vs. NV	0,98	0,15-6,37
WHO (n=50)				
LGG (41) vs. HGG (9)	0,014	(NV) vs. 102 (35,3-169,7)	6,91	1,14-41,6
Über alle drei Kategorien	0,049	s. Folgezeilen	2,76	1,01-7,62
II (41) vs. III (7)	0,019	NV vs. NV	7,48	1,03-54,09
III (7) vs. IV (2)	ns (0,885)	NV vs. 102,5(NV)	0,84	0,73-9,61
MGMT-Methylierung (n=49)				
ja (47) vs. nein (2)	ns (0,535)	NV vs. NV	22,9	0,00-89389733,5
MRT (KM) (n=50)				
positiv (25) vs. negativ (25)	ns (0,133)	NV vs. NV	4,63	0,51-41,75
TBR_{max} (n=50)				
metrisch	ns (0,092)		1,80	0,91-3,56
Median-Split				
≤2,72 (25) vs. >2,72 (25)	ns (0,251)	NV vs. NV	3,35	0,37-30,02
BTV (n=50)				
metrisch	0,017		1,04	1,01-1,08
Median-Split				
≤9,49 (25) vs. >9,49 (25)	ns (0,928)	NV vs. NV	1,09	0,18-6,58
TTP_{min} binär (n=50)				

<25 (17) vs. ≥25 (33)	0,001	NV vs. NV	200,0	0,05-10 ⁵
TTP_{min}: Drei Kategorien (50)				
Über alle drei Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	33,33	3,51-333,3
≤12,5 (7) vs. 17,5-25 (28)	0,002	56,54(48,9-64,2) vs. NV	31,25	3,18-333,3
17,5-25 (28) vs. ≥35 (15)	ns (0,480)	NV vs. NV	38,46	0,00- >10 ⁵
TTP_{min}: Vier Kategorien (n=50)				
Über alle vier Kategorien	0,000	s. Folgezeilen	16,67	2,02-125
≤12,5 (7) vs. 17,5 (10)	0,008	56,54(48,9-64,2) vs. NV	13,33	1,33-142,9
17,5 (10) vs. 25 (18)	ns (0,317)	NV vs. NV	66,67	0,00- >10 ⁵
25 (18) vs. ≥35 (15)	ns (NV)	NV vs. NV	NV	NV

Tabelle 4.57: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

	PÜZ (univariat)	PÜZ (multivariat)	GÜZ (univariat)	GÜZ (multivariat)
Geschlecht (n=50)				
m (26) vs. w (24)	ns (0,107)		0,014	
WHO (n=50)				
Grad II (41) vs. Grad III-IV (9)	ns (0,069)		0,014	
Grad II (41) vs. III (7)	0,011		0,019	
TTP_{min} binär (n=50)				
<25 (17) vs. ≥25 (33)	ns (0,402)		0,001	
≤12,5 (7) vs. 17,5-25 (28)	0,002		0,002	

Tabelle 4.58: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ (univariate und multivariate Analysen) innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

In der univariaten Analyse der insgesamt 50 ¹⁸F-FET-positiven Patienten zeigte sich bei einer Ereignishäufigkeit von 25 (50%) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer TTP_{min} von 17,5 bis 25 Minuten im Vergleich zu solchen mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Minuten sowie zwischen Patienten mit WHO-Grad II im Vergleich zu solchen mit WHO-Grad III.

In der univariaten Analyse der insgesamt 50 ¹⁸F-FET-positiven Patienten zeigten sich bei einer Ereignishäufigkeit von 5 (10%) das Patientengeschlecht, der WHO-Grad (WHO-Grad II vs. WHO-Grad III-IV) sowie die TTP_{min} als prognostische Faktoren für die GÜZ.

Für die PÜZ war das Geschlecht in der univariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor (p=0,107), ein Progress trat unter Frauen geringfügig später auf als bei Männern [mediane PÜZ: NV, ER=42% vs. 51 Monate, ER=58%; KM-Schätzer: 88,15 Monate (95%-KI=NV) vs. 65,2

(95%-KI=41,4-88,8); HR=0,52 (95%-KI=0,23-1,16); Abb. 4.4-2]. Unter den 24 weiblichen Patienten kam es bis zum Ende der Beobachtungsperiode zu keinem einzigen Todesereignis, jedoch verstarben innerhalb dieser Zeit fünf von 26 männlichen Patienten [KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV; ER=19%, HR=0,01 (95%-KI=0,0-17,38)]. Das Geschlecht war somit ein signifikanter Faktor im Hinblick auf die GÜZ ($p=0,014$).

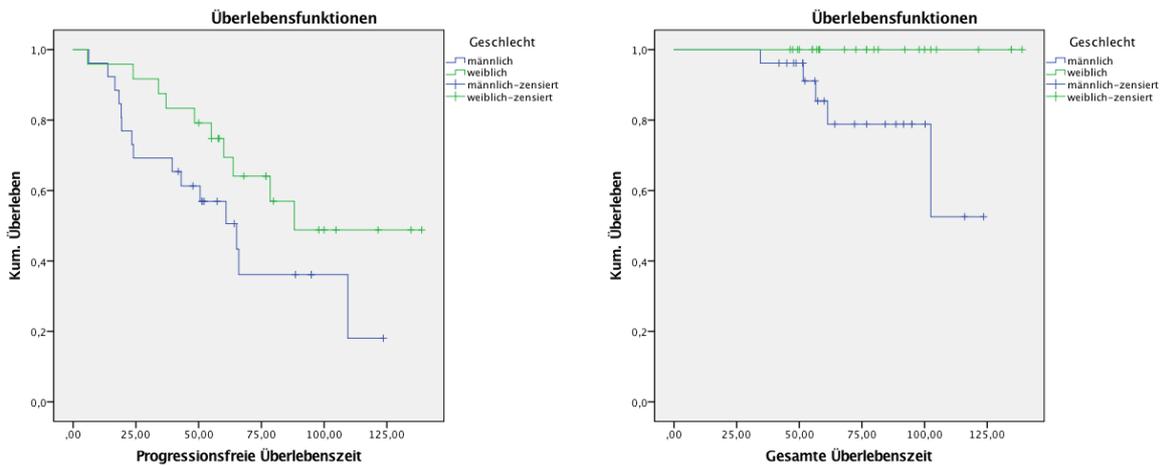


Abbildung 4.4-2: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Geschlecht innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Der KPS-Wert korrelierte in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant mit der PÜZ [HR=1,08 (95%-KI=1,01-1,63); $p=0,036$]. Die Aufspaltung in zwei Gruppen anhand des KPS-Median [mediane PÜZ: 88 Monate, ER=37% vs. NV, ER=52%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 85,5 Monate (95%-KI=52,9-74,5) vs. 135,9 Monate (95%-KI=NV); HR=2,90 (95%-KI=0,84-9,96)] ergab jedoch kein signifikantes Ergebnis ($p=0,078$). Für die GÜZ war der KPS-Wert ohne Relevanz ($p=0,248$; Abb. 4.4-3).

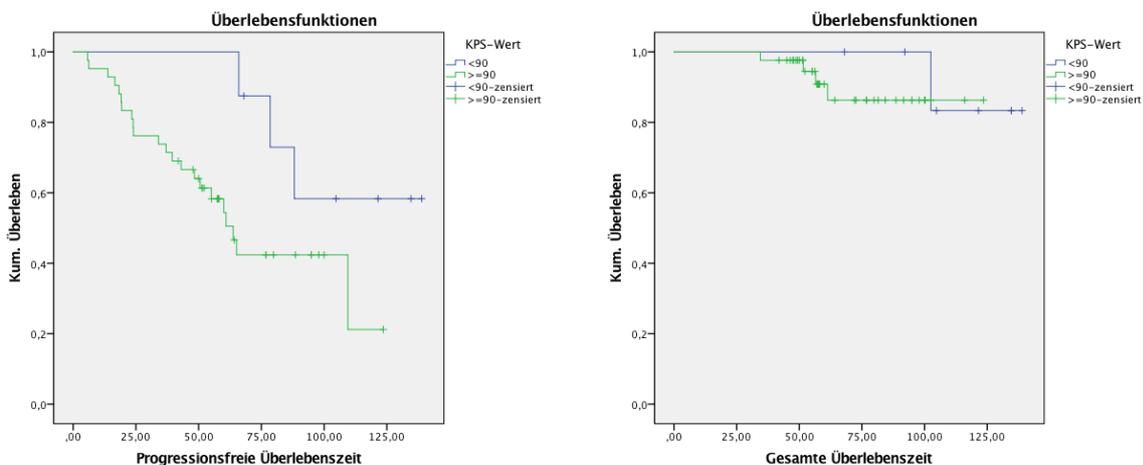


Abbildung 4.4-3 Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KPS-Wert innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Die initiale Tumorresektion war für die PÜZ ohne jegliche Relevanz ($p=0,981$). Für die GÜZ zeigte sich hingegen ein Trend hin zu längerem Überleben ohne initialer Tumorresektion [mediane GÜZ: NV, ER=22% vs. NV, ER=7%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV vs. NV Monate; HR=4,15 (95%-KI=0,69-25,17); $p=0,092$; Abb. 4.4-4]. Das Resektionsausmaß war kein signifikanter Faktor (PÜZ: $p=0,619$; GÜZ: $p=0,112$).

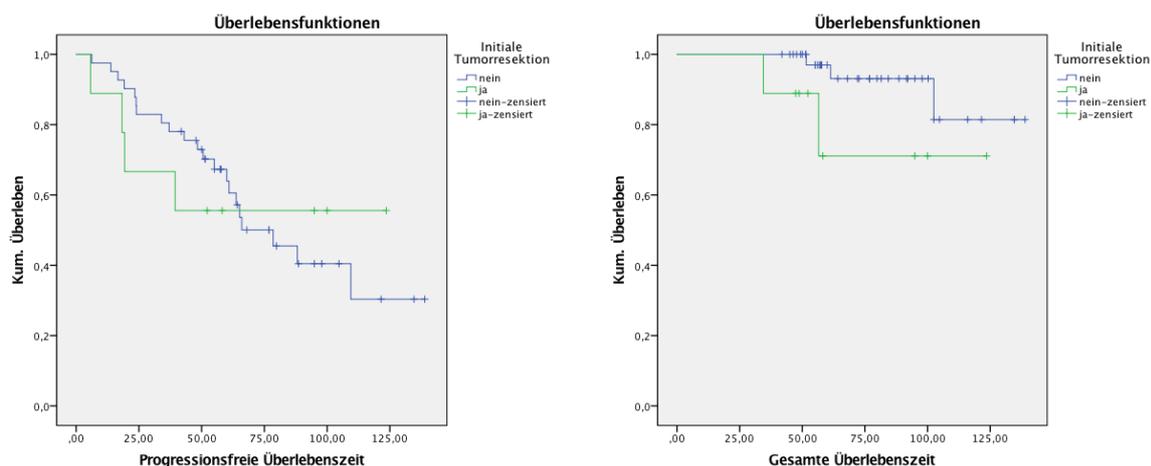


Abbildung 4.4-4: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorresektion innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Die histologische Unterscheidung zwischen Gliomen mit oligodendroglialer Komponente und solchen ohne oligodendrogliale Komponente (Abb. 4.4-5) hatte keinerlei Relevanz für die PÜZ ($p=0,366$) oder die GÜZ ($p=0,985$).

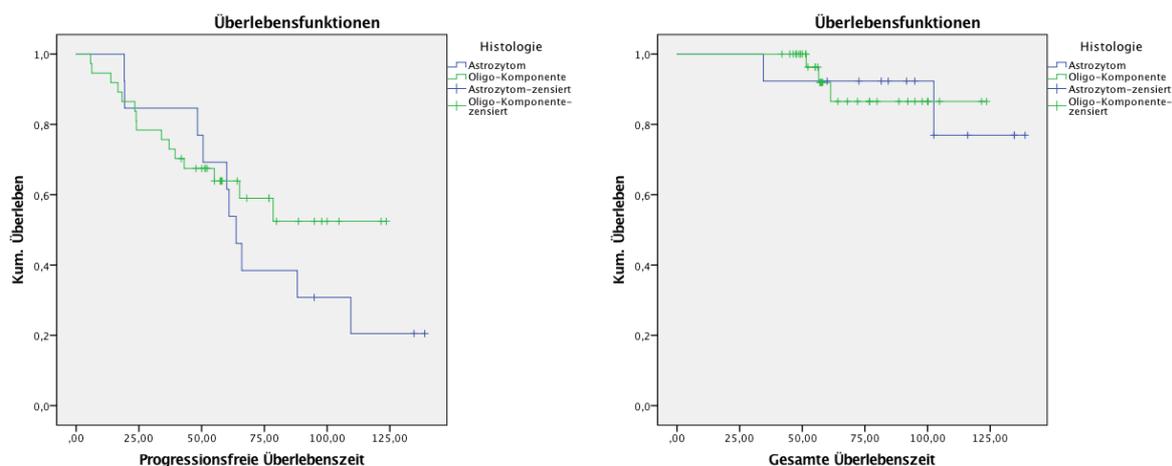


Abbildung 4.4-5 Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorphistologie innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Die Unterscheidung zwischen Gliomen vom WHO-Grad II und solchen vom WHO-Grad III bis IV ergab einen Trend hinsichtlich der PÜZ [mediane PÜZ: NV, ER=44% vs. 39 Monate, ER=78%; KM-Schätzer: 88,1 (95%-KI=49,9-126,4) vs. 39,5 Monate (95%-KI=32,4-46,5); HR=2,21 (95%-KI=0,92-5,31); p=0,069; Abb. 4.4-6] und einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der GÜZ [mediane GÜZ: NV, ER=5% vs. NV, ER=33%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV vs. 102,5 Monate (95%-KI=35,3-169,7); HR=6,91 (95%-KI=1,14-41,6); p=0,014; Abb. 4.4-6], wobei der WHO-Grad jeweils invers mit den Überlebenszeiten korrelierte.

Auch der Log-Rank Test über zwei Freiheitsgrade ergab ein signifikantes Ergebnis für die PÜZ [mediane PÜZ: NV, ER=44% vs. 37 Monate, ER=86% vs. 66 Monate, ER=50%; KM-Schätzer: 88,2 (95%-KI=49,9-126,4) vs. 37,0 (95%-KI=0,01-82,9) vs. 66,0 (95%-KI=NV) Monate; HR=1,38 (95%-KI=0,75-2,51); p=0,031; Abb. 4.4-7] und ein Ergebnis an der Signifikanzgrenze für die GÜZ [mediane GÜZ: NV, ER=5% vs. NV, ER=29 % vs. 95 Monate, ER=50 %; KM-Schätzer: NV vs. NV vs. 102,5 Monate (95%-KI=NV); HR=2,76 (95%-KI=1,01-7,62); p=0,049; Abb. 4.4-7].

Auffallend ist an dieser Stelle die lange PÜZ und GÜZ der beiden als WHO-Grad IV klassifizierten Gliome, welche in der vergleichenden Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven als die Gliome mit den längsten Überlebenszeiten erscheinen. Die Signifikanz des eben beschriebenen Log-Rank-Tests mit zwei Freiheitsgraden ist demzufolge nicht im Sinne einer der Höhe des WHO-Grades folgenden Reduzierung der PÜZ beziehungsweise GÜZ zu interpretieren. Die bei Prüfung der GÜZ zu beobachtende mehrfache Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven lässt den für die GÜZ errechneten p-Wert ohnehin als nicht wertbar erscheinen (Proportionalität der Hazards als Voraussetzung für Log-Rank-Test nicht erfüllt).

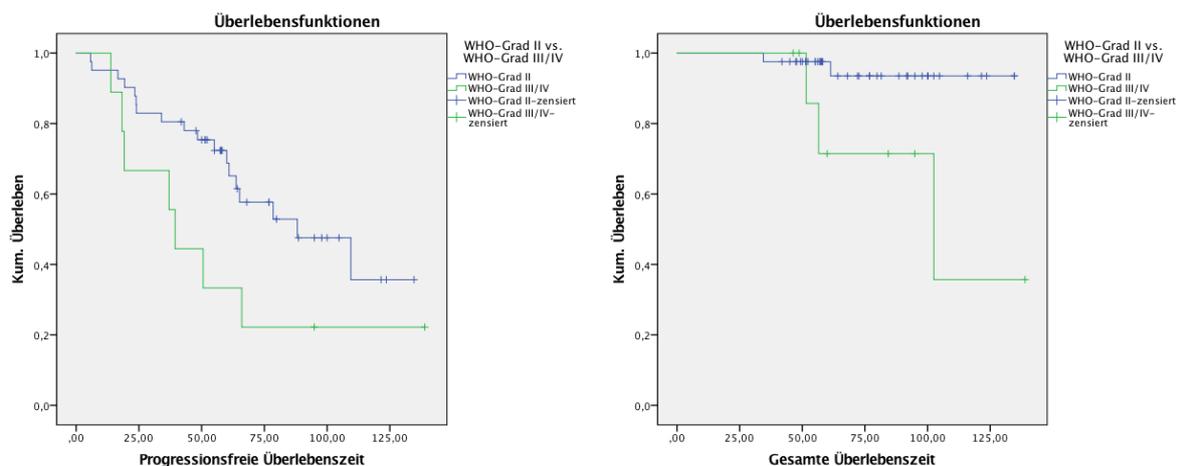


Abbildung 4.4-6: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad II vs. III bis IV innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

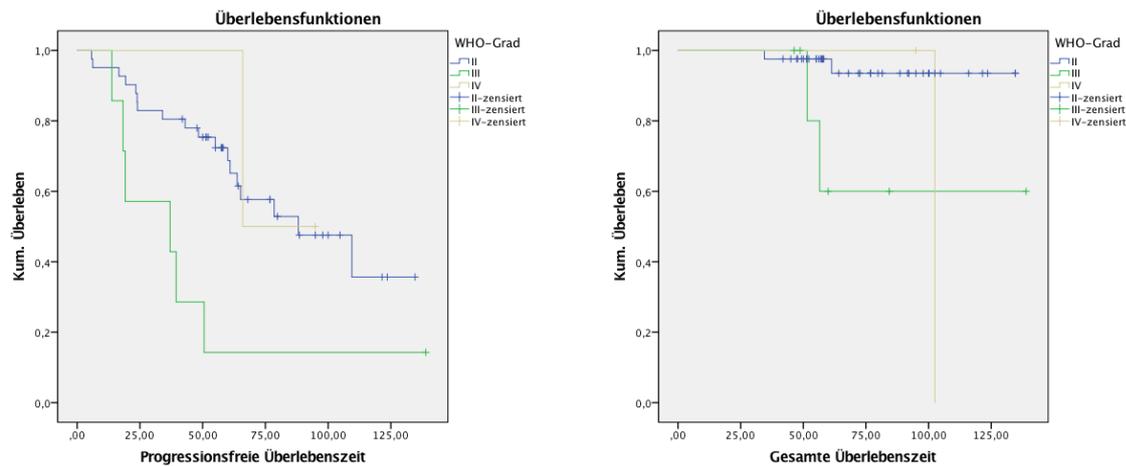


Abbildung 4.4-7: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Es fand sich sowohl im Hinblick auf die PÜZ ($p=0,170$) als auch auf die GÜZ ($p=0,535$) kein signifikanter Unterschied zwischen Gliomen mit Hypermethylierung der MGMT-Promoter-Region gegenüber solchen ohne dieses Phänomen.

Für die PÜZ zeigte sich die KM-Aufnahme nicht als signifikanter Prognosefaktor ($p=0,413$), in der Stichprobe zeigte sich bezüglich der Dauer der PÜZ nahezu kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen [mediane PÜZ: NV, ER=56% vs. NV, ER=44%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 65,1 (95%-KI=NV) vs. 78,5 Monate (95%-KI=40,3-116,7); HR=1,39 (95%-KI=0,73-3,08)]. Patienten mit KM-positivem Gliom verstarben etwas früher als solche mit KM-negativem Gliom [mediane PÜZ: NV, ER=4% vs. NV, ER=16%; KM-Schätzer: NV vs. NV; HR=4,63 (95%-KI=0,51-41,75); Abb. 4.4-8], wobei der p-Wert jedoch weder auf Signifikanz noch auf eine Tendenz schließen ließ ($p=0,133$).

In der Stichprobe zeigten die Gliome mit einer TBR_{max} oberhalb des Median früher einen Progress als die verbleibenden Gliome [mediane PÜZ: 55 Monate, ER=60% vs. NV, ER=40%; KM-Schätzer: 63,7 (95%-KI=57,0-70,3) vs. 109,5 Monate (95%-KI=NV); HR=0,53 (95%-KI=0,23-1,19)]. Die TBR_{max} zeigte sich jedoch weder in der univariaten Cox-Regressionsanalyse [HR=1,06 (95%-KI=0,73-1,56); $p=0,751$] noch im einfachen Log-Rank-Test nach Unterteilung in zwei Gruppen anhand der medianen TBR_{max} ($p=0,119$) als signifikanter Prognoseparameter für die PÜZ. Hinsichtlich der GÜZ ergab die univariate Cox-Regressionsanalyse einen p-Wert

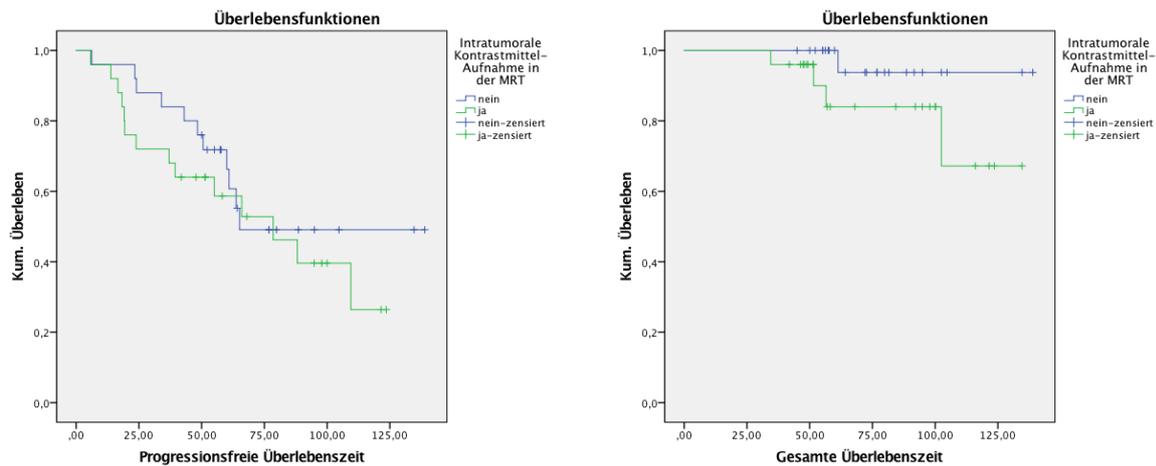


Abbildung 4.4-8: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

von 0,092 für die TBR_{max} , die Voraussetzung proportionaler Hazards war allerdings nicht in ausreichendem Maß erfüllt (Abb. 4.4-9). Aufgrund letzterer Beobachtung war auch der ohnehin nicht signifikante ($p=0,251$) Log-Rank-Test zur Detektion eines Unterschieds zwischen den beiden anhand des Median gebildeten Gruppen nicht uneingeschränkt wertbar. Die TBR_{max} war in der beobachteten Stichprobe nicht in relevantem Ausmaß mit der Dauer der GÜZ verbunden.

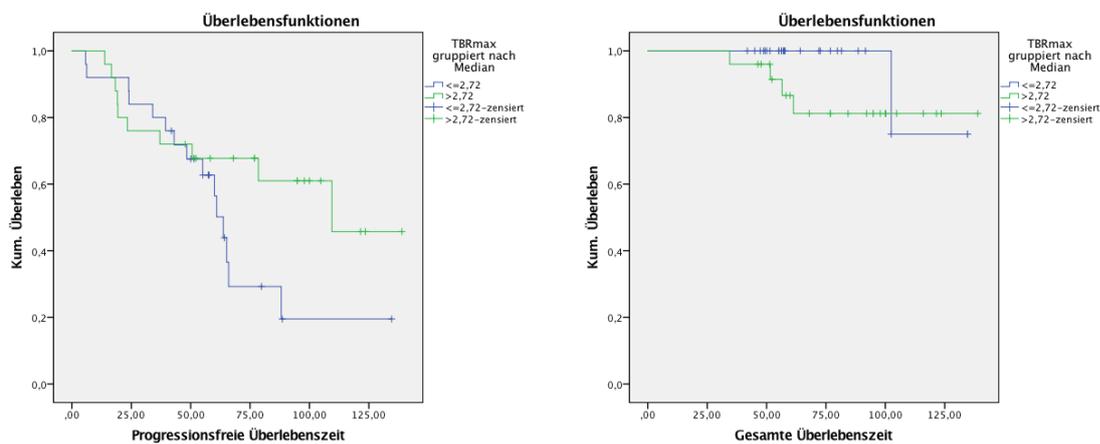


Abbildung 4.4-9: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR_{max} -Median innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

Gliome mit niedrigerem BTV zeigten im beobachteten Patientenkollektiv später einen Progress als solche mit höherem BTV, der Unterschied war in der Cox-Regression allerdings nicht signifikant sondern nur tendenziell [HR=1,02 (95%-KI=0,99-1,04); $p=0,075$].

Nach Aufteilung der Stichprobe in zwei Gruppen anhand des medianen BTV überlebten die Patienten in der Gruppe mit niedrigeren BTV-Werten etwas länger ohne Progress als solche mit höheren BTV-Werten, der Unterschied war allerdings nicht signifikant [mediane PÜZ: NV, ER=48% vs. 52 Monate, ER=52%; KM-Schätzer: 60,9 (95%-KI=51,2-70,7) vs. 109,5 Monate (95%-KI=64,6-154,4); HR=0,63 (95%-KI=0,28-1,41); p=0,253; Abb. 4.4-10].

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich das BTV als signifikanter Prognosefaktor für die GÜZ [HR=1,04 (95%-KI=1,01-1,08); p=0,017]. Nach Unterteilung der Stichprobe in zwei Gruppen anhand des medianen BTV ergab sich jedoch kein quantitativ bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei weit vom Signifikanzniveau entferntem p-Wert im Log-Rank-Test [mediane GÜZ: NV, ER=13% vs. NV, ER=12%; KM-Schätzer: NV vs. NV; HR=1,09 (95%-KI=0,18-6,58); p=0,928; Abb. 4.4-10].

Nach Aufteilung des beobachteten Patientenkollektivs in zwei Gruppen anhand der medianen TTP_{min} von 25 Min. ließ sich zwischen diesen kein signifikanter die PÜZ betreffender Unterschied feststellen [mediane PÜZ: 58 Monate, ER=59% vs. NV, ER=45%; KM-Schätzer für mediane PÜZ: 66,0 (95%-KI=11,8-120,2) vs. 78,5 Monate (95%-KI=47,1-110); HR=1,41 (95%-KI=0,63-3,15); p=0,402; Abb. 4.4-11]. Nach Aufteilung in drei Gruppen anhand der TTP_{min}-Länge erbrachte der Log-Rank-Test über zwei Freiheitsgrade ein signifikantes Ergebnis (p=0,003). Die Untersuchung des Unterschieds zwischen Gliomen mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Min. und Gliomen mit einer TTP_{min} von mindestens 17,5 bis maximal 25 Min. ergab einen signifikanten Unterschied [mediane PÜZ: 24 Monate, ER=86% vs. NV, ER=46%; KM-Schätzer: 23,9 (95%-KI=12,2-35,6) vs. 78,5 Monate (95%-KI=48,0-109,1); HR=

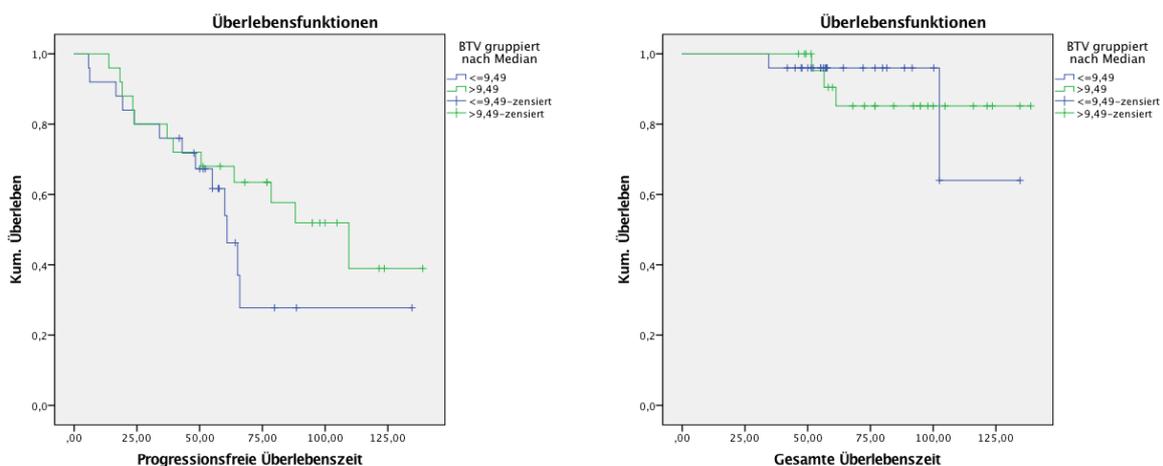


Abbildung 4.4-10: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median innerhalb der ¹⁸F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

4,52 (95%-KI=1,63-12,5); $p=0,002$; Abb. 4.4-12]. Die letztgenannte Gruppe unterschied sich hinsichtlich der PÜZ nicht erkennbar von der Gruppe mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Min [mediane PÜZ: NV, ER=46% vs. NV, ER=40%; KM-Schätzer: 78,5 (95%-KI=48,0-109,1) vs. 88,1 Monate (95%-KI=NV); HR=1,28 (95%-KI=0,48-3,39); $p=0,623$].

Nach Aufteilung in vier Gruppen (Abb. 4.4-13) anhand der TTP_{min} -Länge erbrachte der Log-Rank-Test über drei Freiheitsgrade ein signifikantes Ergebnis ($p=0,006$), dieses ist aufgrund mehrfacher Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven jedoch nicht als wertig einzustufen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden durch die mediane TTP_{min} definierten Gruppen zeigte sich im Hinblick auf die Dauer der GÜZ [HR=200 (95%-KI=0,05- 10^5); $p=0,001$, Abb. 4.4-11]. Aufgrund zu geringer Ereignishäufigkeiten können keine Angaben zur medianen GÜZ der jeweiligen Gruppen gemacht werden. Alle 33 Patienten mit einer TTP_{min} von mindestens 25 Min. überlebten die Beobachtungsperiode (ER=0%), während von den 17 Patienten mit einer unter 25 Min. liegenden TTP_{min} fünf innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben (ER=29%).

Nach Aufteilung in drei Gruppen (Abb. 4.4-12) anhand der TTP_{min} -Länge erbrachte der Log-Rank-Test über zwei Freiheitsgrade ein signifikantes Ergebnis ($p=0,000$) bezüglich der GÜZ. Der Log-Rank-Test zwischen den einzelnen Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit der niedrigsten TTP_{min} und der Gruppe mit einer TTP_{min} von 17,5 bis 25 Minuten [mediane GÜZ: 51 Monate, ER=57% vs. NV, ER=4%; KM-Schätzer: 56,54 (95%-KI=48,9-64,2) Monate vs. NV; HR=31,25 (95%-KI=3,18-333,3); $p=0,002$], der Unterschied zwischen letzterer Gruppe und der Gruppe mit der höchsten TTP_{min} war nicht signifikant [mediane GÜZ: NV, ER=4% vs. NV, ER=0%; KM-Schätzer jeweils NV; HR=38,46 (95%-KI=0,00- $>10^5$); $p=0,480$].

Auch der Log-Rank-Test über drei Freiheitsgrade ergab ein signifikantes Ergebnis ($p=0,000$; Abb. 4.4-13), ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen TTP_{min} -Gruppen bestand hier nur zwischen der Gruppe mit der niedrigsten TTP_{min} ($n=7$) und der Gruppe mit einer TTP_{min} von 17,5 Min. ($n=10$) [mediane GÜZ: 51 Monate, ER=57% vs. NV, ER=10%; KM-Schätzer: 56,54 (95%-KI=48,9-64,2) vs. NV; HR=13,33 (95%-KI=1,33-142,9); $p=0,008$; Abb. 4.4-13]. Die Ereignisrate korrelierte dabei invers mit der Dauer der TTP_{min} (Todesfälle inner-

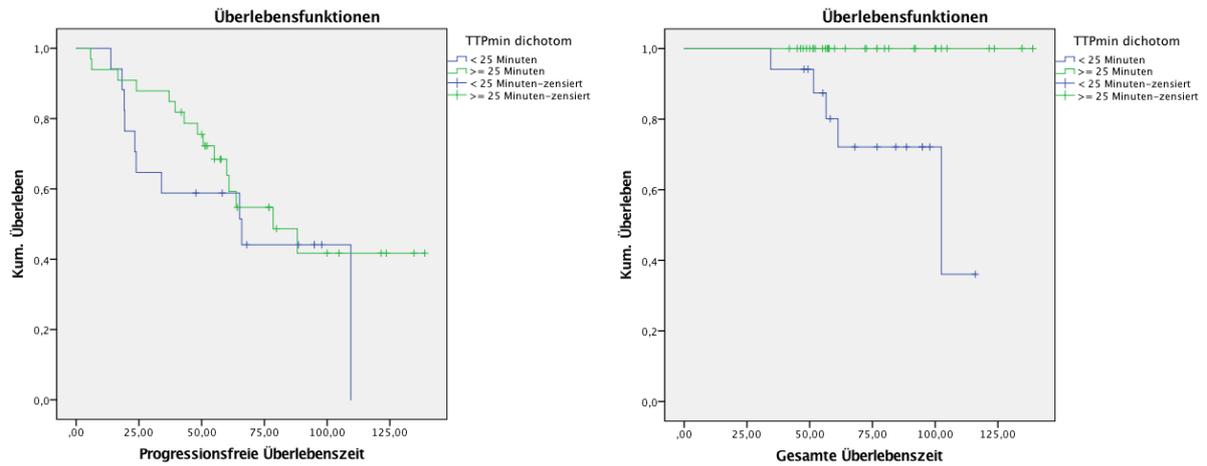


Abbildung 4.4-11: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

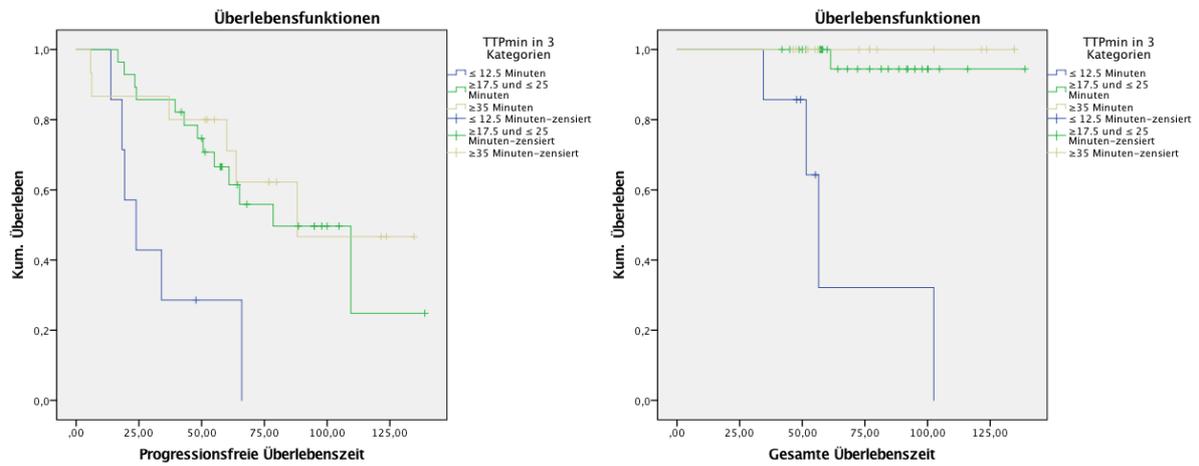


Abbildung 4.4-12: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

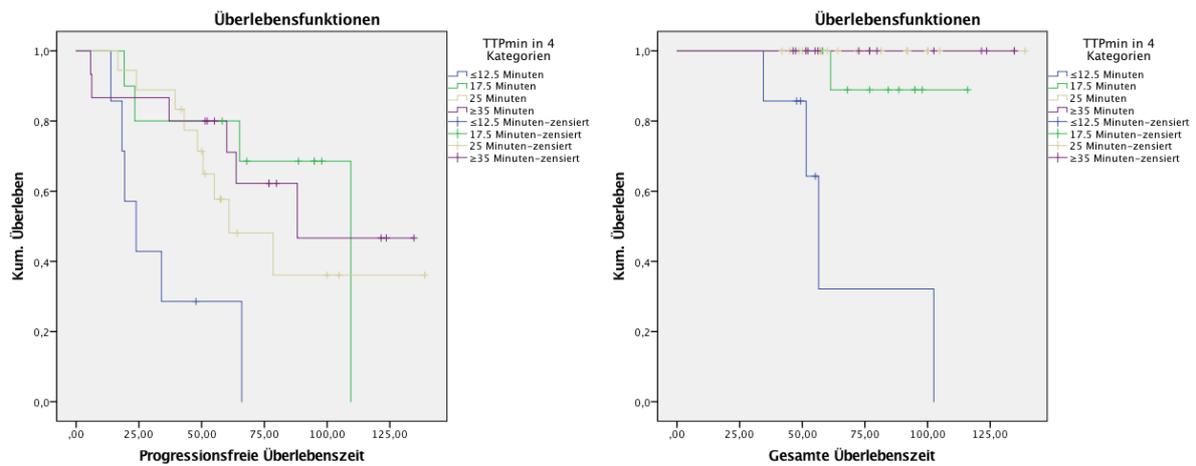


Abbildung 4.4-13: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.

halb der durch die TTP_{\min} definierten Gruppen: 57% (4/7) in der Gruppe mit einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Min., 10% (1/10) in der Gruppe mit einer TTP_{\min} von 17,5 Min., 0% in den Gruppen mit einer TTP_{\min} von 25 Min. (0/18) beziehungsweise mindestens 35 Min. (0/15).

4.5 Zwischenanalysen

4.5.1 Zwischenanalyse in diffusen Astrozytomen WHO-Grad II

n=59				
Klinische Daten				
Alter (n=59)		^{18}F -FET qualitativ (n=59)		
<i>Mittelwert \pm Standardabweichung (Jahre)</i>	42,6	11,3	positiv	34
Geschlecht (n=59)		negativ		
<i>männlich</i>	32	TBR _{max} (n=34)		
<i>weiblich</i>	27	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	2,4	1,0
KPS (n=59)		TBR _{mean} (n=34)		
<i>Mittelwert \pm Standardabweichung (Jahre)</i>	88,4	5,8	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	2,0 1,0
KM-MRT (n=59)		BTV (n=34)		
<i>Keine Kontrastmittel-Aufnahme</i>	48	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	9,0	2,0
<i>Kontrastmittel-Aufnahme</i>	11	^{18}F -FET-Kinetik (n=34)		
Histologie (n=59)		ansteigende TAC		
<i>Astrozytom</i>	59	abfallende TAC		
<i>Oligokomponente</i>	0			
WHO-Grad (n=59)				
<i>II</i>	59			
Initiale Therapie (n=59)				
<i>Resektion</i>	7			
<i>Stereotaktische Brachytherapie</i>	11			
<i>Chemotherapie</i>	15			
<i>Radiotherapie</i>	3			

Tabelle 4.59: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der WHO-Grad-II-Astrozytome erhobenen klinischen Daten.

Univariate Überlebenszeitanalyse (PÜZ)

n=59

Mediane Beobachtungszeit: 47,0 Monate

Ereignisrate: 29/59 (49,2 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
Alter (n=59)			
<40 Jahre vs. ≥40 Jahre	ns (0,24)	0,64	0,31-1,35
Geschlecht (n=59)			
m (32) vs. w (27)	ns (0,10)	1,87	0,87-4,03
KPS (n=59)			
<90 vs. ≥90	ns (0,09)	0,31	0,07-1,32
Initiale Therapie			
Keine vs. lokal vs. CT/RT	ns (0,86)	1,23	0,49-3,06
MRT (KM) (n=59)			
positiv (11) vs. negativ (48)	ns (0,22)	0,59	0,25-1,39
¹⁸F-FET qualitativ (n=59)			
positiv (34) vs. negativ (25)	ns (0,50)	0,77	0,36-1,64
TBR_{max} (n=34)			
metrisch	ns (0,08)	1,39	0,97-1,99
TBR_{mean} (n=34)			
metrisch	ns (0,23)	9,41	0,58-152,96
BTV (n=34)			
metrisch	ns (0,13)	1,04	0,99-1,09
¹⁸F-FET-Kinetik (n=34)			
ansteigende TAC (18) vs. abfallende TAC (12)	0,001	5,89	0,06-0,48

Tabelle 4.60: Univariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad II.

Der qualitative ¹⁸F-FET -Status war weder mit der PÜZ (p=0,59) oder der GÜZ (p=0,26) noch mit der Zeit bis zur malignen Transformation signifikant assoziiert.

Die ¹⁸F-FET-Kinetik, gemessen in Form von TAC's, korrelierte signifikant mit der PÜZ (p=0,001), der Zeit bis zur malignen Progression (p<0,01) sowie mit der GÜZ (p=0,002).

Univariate Überlebenszeitanalyse (GÜZ)

n=59

Ereignisrate: 11/59 (18,6%)

	p-Wert
Alter (n=59)	
<40 Jahre vs. ≥40 Jahre	ns (0,17)
Geschlecht (n=59)	
m (32) vs. w (27)	0,05
KPS (n=59)	
<90 vs. ≥90	ns (0,40)
MRT (KM) (n=59)	

positiv (11) vs. negativ (48)	ns (0,53)
¹⁸F-FET qualitativ (n=59)	
positiv (34) vs. negativ (25)	ns (0,26)
TBR_{max} (n=34)	
metrisch	ns (0,29)
TBR_{mean} (n=34)	
metrisch	ns (0,37)
BTV (n=34)	
metrisch	ns (0,34)
¹⁸F-FET-Kinetik (n=34)	
ansteigende TAC (18) vs. abfallende TAC (12)	0,002

Tabelle 4.61: Univariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad II.

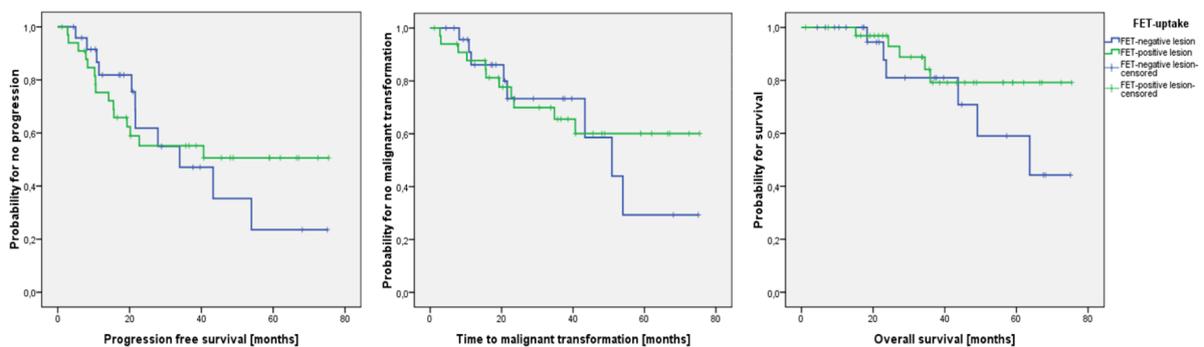


Abbildung 4.5-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ (hier „progression-free survival“), Zeit bis zur malignen Transformation (Time to malignant progression) und GÜZ (hier „Overall survival“); Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸F-FET-Status ((Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse [27] mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).

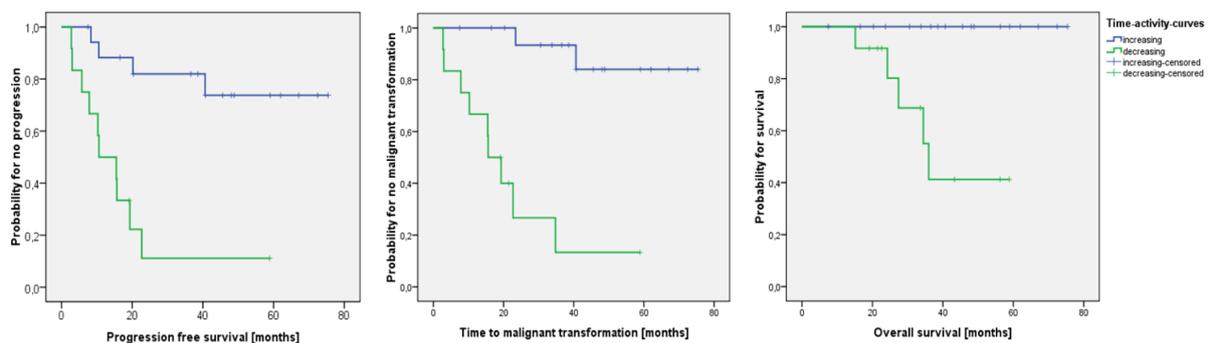


Abbildung 4.5-2: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ (hier „progression-free survival“), Zeit bis zur malignen Transformation (Time to malignant progression) und GÜZ (hier „Overall survival“); Gruppenbildung anhand TAC-Typen (Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse [27] mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).

Für detaillierte Ausführungen siehe [27].

4.5.2 Zwischenanalyse in oligodendroglialen Gliomen WHO-Grad II

n=24			
Klinische Daten			
Alter (n=24)			
Mittelwert (Jahre)	44,7	¹⁸ F-FET qualitativ (n=24)	
Geschlecht (n=24)		positiv	23
männlich	11	negativ	1
weiblich	23	TBR _{max} (n=23)	
KPS (n=24)		Mittelwert ± Standardabweichung	3,2 0,2
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	87,9	TBR _{mean} (n=23)	
KM-MRT (n=24)		Mittelwert ± Standardabweichung	2,3 0,1
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	15	BTV (n=23)	
Kontrastmittel-Aufnahme	9	Mittelwert ± Standardabweichung	14,1 2,7
Histologie (n=24)		¹⁸ F-FET-Kinetik (n=23)	
Astrozytom	0	ansteigende TAC	12
Oligokomponente	24	abfallende TAC	12
WHO-Grad (n=24)			
II	24		
Initiale Therapie (n=24)			
Resektion	0		
Stereotaktische Brachytherapie	3		
Chemotherapie	15		
Radiotherapie	0		

Tabelle 4.62: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb der oligodendroglialen WHO-Grad-II-Gliomen erhobenen klinischen Daten.

Univariate Überlebenszeitanalyse (PÜZ)

n=24

Ereignisrate: 29/59 (49,2 %)

	p-Wert
Alter (n=24)	
<40 Jahre vs. ≥40 Jahre	ns (0,42)
Geschlecht (n=24)	
m (11) vs. w (13)	ns (0,74)
KPS (n=24)	
<90 vs. ≥90	ns(0,35)
MRT (KM) (n=24)	
positiv (9) vs. negativ (15)	ns (0,13)
¹⁸F-FET qualitativ (n=24)	
positiv (23) vs. negativ (1)	ns (0,47)
TBR_{max} (n=23)	
metrisch	ns (0,73)
TBR_{mean} (n=23)	
metrisch	ns (0,40)
BTV (n=23)	

metrisch	ns (0,91)
¹⁸F-FET-Kinetik (n=23)	
ansteigende TAC (12) vs. abfallende TAC (11)	ns (0,20)

Tabelle 4.63: Univariate PÜZ-Analyse in Gliomen mit oligodendroglialer Komponente und WHO-Grad II.

In der untersuchten Gruppe war zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse kein Todesereignis aufgetreten, Analysen zur Gesamtüberlebenszeit waren daher noch nicht sinnhaft durchführbar.

4.5.3 Zwischenanalyse in astrozytären Gliomen WHO-Grad III-IV

Klinische Daten	WHO-Grad III	WHO-Grad IV	Alle HGG
	(n=51)	(n=70)	(n=121)
Alter			
Mittelwert	46,9	59,1	54,0
Geschlecht			
männlich	32	41	73
weiblich	19	29	48
KM-MRT			
Keine Kontrastmittel-Aufnahme	26	0	26
Kontrastmittel-Aufnahme	25	70	95
MGMT			
nicht methyliert	12	31	43
methyliert	33	33	66
Initiale Therapie			
Resektion	6	27	33
Radiochemotherapie	17	65	82
Chemotherapie	21	2	23
Radiotherapie	11	2	13
Stereotaktische Brachytherapie	2	0	2
Palliativ	0	1	1
¹⁸F-FET qualitativ			
positiv	46	70	121
negativ	5	0	5
TBR_{max}			
Mittelwert ± Standardabweichung	3,0 ± 0,2	3,7 ± 0,1	3,4 ± 0,1
TBR_{mean} (n=43)			
Mittelwert ± Standardabweichung	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,2 ± 0,1

BTV (n=43)			
Mittelwert ± Standardabweichung	13,1 ± 2,6	25,5 ± 2,6	20,6 ± 1,9
¹⁸ F-FET-Kinetik			
≤ 12,5 min	22	50	72
>12,5 min	21	18	39

Tabelle 4.64: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der astrozytären WHO-Grad-III/IV-Gliomen erhobenen klinischen Daten.

Univariate Überlebenszeitanalyse (PÜZ)

n=121

Mediane Beobachtungszeit: 61,3 Monate

Ereignisrate: 98/121 (81,0 %)

	p-Wert
Alter (n=51)	
<40 Jahre vs. ≥40 Jahre	<0,05
Geschlecht (n=51)	
m (32) vs. w (27)	ns
KPS (n=59)	
<90 vs. ≥90	ns
WHO-Grad	
IV vs. III	<0,05
Initiale Therapie	
Radiotherapie vs. Chemotherapie vs. Radiochemotherapie	<0,05
Initiale Resektion	
ja vs. nein	ns
MRT (KM) (n=59)	
positiv (25) vs. negativ (26)	<0,05
¹⁸F-FET qualitativ (n=59)	
positiv (43) vs. negativ (8)	NV
TBR_{max} (n=43)	
metrisch	<0,05
TBR_{mean} (n=43)	
metrisch	ns
BTV (n=43)	
metrisch	<0,05
¹⁸F-FET-Kinetik (n=43)	
≤12,5 min (22) vs. >12,5 min (21)	<0,05

Tabelle 4.65: Univariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.

Univariate Überlebenszeitanalyse (GÜZ)

n=121

Mediane Beobachtungszeit: 61,3 Monate

Ereignisrate: 88/121 (72,7 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
Alter (n=51)			
<40 Jahre vs. ≥40 Jahre	0,001	2,38	1,54-3,68
Geschlecht (n=51)			
m (32) vs. w (27)	ns (0,16)		

KPS (n=59)			
<90 vs. ≥90	ns (0,21)	0,31	0,07-1,32
WHO-Grad			
IV vs. III	0,001	2,56	1,61-4,06
Initiale Therapie			
Radiotherapie vs. Chemotherapie vs. Radiochemotherapie	0,001	1,87	1,38-2,53
Initiale Therapie			
ja vs. nein	ns (0,90)		
MRT (KM) (n=59)			
positiv (25) vs. negativ (26)	0,01	2,32	1,23-4,36
¹⁸F-FET qualitativ (n=51)			
positiv (43) vs. negativ (8)	NV		
TBR_{max} (n=43)			
metrisch	ns (0,27)		
TBR_{mean} (n=43)			
metrisch	ns (0,42)		
BTV (n=43)			
metrisch	ns (0,11)		
¹⁸F-FET-Kinetik (n=43)			
≤12,5 min (22) vs. >12,5 min (21)	0,001	2,25	1,38-3,67

Tabelle 4.66: Univariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.

Multivariate Cox-Regression für PÜZ

n=121

Ereignisrate: 98/121 (81,0 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
MGMT	0,003	0,51	0,33-0,81
(Methyliert vs. nicht methyliert)			
TTP_{min}	0,02	1,64	1,02-2,63
(≤12,5 min vs. ≥12,5 min)			

Tabelle 4.67: Multivariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.

Multivariate Cox-Regression für GÜZ

n=121

Ereignisrate: 88/121 (72,7 %)

	p-Wert	HR	95%-KI
Alter	0,026	1,73	1,07-2,68
metrisch(≥55 vs. <55 Jahre)			
MGMT	0,001	2,62	1,61-4,27
(Methyliert vs. nicht methyliert)			
TTP_{min}	0,023	1,89	1,09-3,22
(≤12,5 min vs. ≥12,5 min)			
WHO	ns		
(IV vs. III)			
	(0,150)		

Tabelle 4.68: Multivariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.

Für detaillierte Ausführungen siehe [28].

5 Diskussion

Deskriptive Analyse der gesamten in der Langzeitanalyse untersuchten Patientenpopulation und der innerhalb dieser durch die ¹⁸F-FET-Parameter definierten Gruppen

Die in der Folge diskutierten Ergebnisse wurden primär zum Vergleich mit vor der letzten Revision der WHO-Klassifikation durchgeführten Studien mit dem Ziel einer ersten Plausibilitätsprüfung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten analysiert.

Die untersuchte Patientengruppe zeigt im Vergleich zu Zahlen aus in den USA durchgeführten epidemiologischen Studien [1, 2] einen deutlich geringeren Anteil an Glioblastomen (n=61; 25%) und dementsprechend einen höheren Anteil an Gliomen vom WHO-Grad II (n=102; 43%) und III (n=77; 32%). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die logistisch bedingt relativ lange Wartezeit bis zur Durchführung einer ¹⁸F-FET-PET. Bei Erstdiagnose eines Glioblastoms zeigen die betroffenen Patienten erfahrungsgemäß häufiger akute beziehungsweise rasch progrediente Symptome als Patienten mit einem Gliom vom WHO-Grad II oder III. In diesen Fällen wird in der klinischen Routine eine möglichst rasche definitive Abklärung und Therapieeinleitung angestrebt. Die Zeit bis zur Durchführung einer ¹⁸F-FET-PET vor jeglicher invasiver Diagnostik oder Therapie erscheint in solchen Situationen mitunter zu lang und wird dementsprechend nicht abgewartet, sodass die betroffenen Patienten aufgrund der oben beschriebenen Einschlusskriterien nicht in die vorliegende Studie einbezogen werden konnten.

Innerhalb der Glioblastome weicht die Häufigkeitsverteilung der molekulargenetischen Befundkonstellationen (IDHmut+1p/19q-Kodeletion=3%, IDHmut=4%, IDHwt=92%) nur gering von der in einer größer angelegten Studie [34] beschriebenen Verteilung (IDHmut <1%, IDHmut+1p/19q-Kodeletion=9%, IDHwt=91%) ab. Innerhalb der Gliome vom WHO-Grad II-III sind hinsichtlich der erhobenen Häufigkeiten molekulargenetischer Befundkonstellationen im untersuchten Patientenkollektiv mäßig ausgeprägte Unterschiede im Vergleich zu den in [34] beschriebenen Daten zu erkennen.

Der signifikante Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und WHO-Grad bestand in ähnlicher Weise wie in vorhergehenden Studien beschrieben [21, 96, 225]: ^{18}F -FET-negative Tumore waren in den meisten Fällen Gliome vom WHO-Grad II und deutlich seltener als solche vom WHO-Grad III. Ein ^{18}F -FET-negativer Befund schloss das Vorliegen eines WHO-Grad-IV-Glioms aus. In bisherigen Studien zeigten sich Astrozytome häufiger ^{18}F -FET-negativ als Gliome mit oligodendroglialer Komponente [43, 96]. In der Gesamtheit der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und dem Vorliegen einer oligodendroglialen Komponente im histopathologischen Befund. Dies erklärt sich durch die hohe Zahl an Glioblastomen in der astrozytären Gruppe, welche nahezu immer mit einer ^{18}F -FET-Anreicherung einhergehen [21, 96]. Interessanterweise fanden sich unter den insgesamt 34 ^{18}F -FET-negativen Gliomen neben 27 (79%) IDHmut-Gliomen und zwei (6%) IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen immerhin fünf (15%) Tumore mit dem molekulargenetischen Befundmuster IDHwt.

Gliome vom WHO-Grad II und III unterschieden sich im Hinblick auf TBR_{max} und BTV nicht signifikant voneinander, was durch den hohen Anteil von Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion unter den WHO-Grad-II-Gliomen erklärbar ist. WHO-Grad-II-Gliome unterschieden sich hinsichtlich TBR_{max} und BTV signifikant von Gliomen der WHO-Grade III-IV. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den in mehreren Arbeiten [21, 96, 121, 211] beschriebenen Erkenntnissen.

In Tumoren vom Typ IDHwt waren die Medianwerte für TBR_{max} und BTV am geringsten, etwas höher in solchen vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion und am höchsten in Tumoren vom Typ IDHwt. Diese Unterschiede waren nur teilweise signifikant. In Anbetracht des bekannten Zusammenhangs zwischen WHO-Grad und Genotyp [38, 236] sind diese Ergebnisse gut vereinbar mit den Beobachtungen aus vorhergehenden Arbeiten [21, 43, 96, 121]. Der Unterschied hinsichtlich TBR_{max} als auch BTV war zwischen „molekulargenetischen Astrozytomen“ (IDHwt und IDHmut) und „molekulargenetischen Oligodendrogliomen“ (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) nicht signifikant. Dies steht auf den ersten Blick im Widerspruch zu den Ergebnissen aus [43]. Als erklärende Ursache für diese Beobachtung lässt sich jedoch der hohe Anteil an Glioblastomen unter den IDHwt-Gliomen anführen. Aufgrund starker Überlappungen scheinen sich die statistischen Parameter zumindest ohne

Berücksichtigung des WHO-Grades nicht als diagnostische Marker zur Detektion des IDH-1p/19q-Status zu eignen, was vereinbar ist mit den Ergebnissen aus [21, 43].

Der starke inverse Zusammenhang zwischen TTP_{\min} und WHO-Grad liegt ebenfalls in einer Linie mit den Ergebnissen aus früheren Studien [42, 96, 121, 176, 211]. Zwischen TTP_{\min} und IDH-1p/19q-Status zeigte sich interessanterweise ein signifikanter Zusammenhang mittlerer Ausprägung ($p=0,000$, Cramer's $V=0,48$).

Die ^{18}F -FET-Kinetik in Form der TTP_{\min} lässt Rückschlüsse auf den IDH-Status eines Glioms zu.

Versuche zur nichtinvasiven Bestimmung des IDH- und 1p/19q-Status von Gliomen wurden insbesondere seit Veröffentlichung der aktuellen Version der WHO-Klassifikation durchgeführt und stoßen derzeit auf großes Interesse. In einer kürzlich durchgeführten ^{18}F -FET-PET-Studie mit 100 Patienten unter Ausschluss von IDHwt-Astrozytomen und IDHmut-Glioblastomen ergaben sich für die Bestimmung des IDH-Status nur mäßig zufriedenstellende Ergebnisse bei Verwendung der TBR_{\max} als Diagnosekriterium (Grenzwert 1,95: SN 91%, SP 59%, DG 76%) beziehungsweise TTP (Grenzwert 30 Min.: SN 72%, SP 81%, DG 76%) [237]. In der genannten Studie wurden ROCK-Kurven-Analysen zur Identifikation des optimalen Grenzwerts durchgeführt und derjenige Grenzwert gewählt, für den das Produkt aus Sensitivität und Spezifität am höchsten war. In der vorliegenden Arbeit hingegen war ein primäres Ziel die nichtinvasive Prognoseabschätzung innerhalb der Gesamtheit der Gliome und im Rahmen dessen unter anderem die Identifizierung von Randgruppen mit extrem ungünstigen sowie von solchen mit extrem benignen Verläufen. Daher konzentrierte man sich hier auf die Aussagekraft der zwei extremsten TTP_{\min} -Grenzwerte bezüglich des IDH- beziehungsweise 1p/19q-Status. Eine ROC-Kurven-Analyse zur Identifizierung des optimalen Grenzwertes erübrigte sich somit.

IDHwt-Gliome zeigten signifikant häufiger eine niedrige TTP_{\min} als Gliome vom Typ IDHmut oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion, wobei zwischen letzteren diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festzustellen war. Wie bereits in anderen Studien mit Gliomen der WHO-Grade II und III [43, 237] erschien auch im vorliegenden Patientenklientel die ausreichend sichere Detektion des 1p/19q-Status durch statische oder dynamische ^{18}F -FET-PET-Parameter nicht

möglich (Tab. 4.6 und 4.7). Jedoch gelang die Identifizierung von Kriterien, anhand derer sich das Vorliegen eines IDHwt-Glioms mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen beziehungsweise erkennen ließ (Tab. 4.15): Bei einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten ist das Vorliegen eines IDHwt sehr wahrscheinlich (SP 92%, PPV 90%), allerdings schließt eine TTP_{\min} von mehr als 12,5 Minuten das Vorliegen des IDHwt keineswegs aus (SN 68%, NPV 72%). Eine TTP_{\min} von weniger als 35 Minuten war wie erwartet kein spezifisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen (SP 35%, PPV 62%), allerdings ist nach den vorliegenden Daten das Vorliegen eines IDHwt bei einer gemessenen TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten sehr unwahrscheinlich (SN 97%, NPV 92%). In der Arbeit von Verger et al. war die Sensitivität (72%) bei einem Grenzwert von 30 Minuten deutlich geringer bei gleichzeitig jedoch wesentlich höherer Spezifität (81%). Mögliche Ursachen für diesen Unterschied sind die leicht voneinander abweichenden Grenzwerte (30 vs. 35 Minuten) sowie die Tatsache, dass der Parameter TTP in der genannten Studie auf andere Weise erhoben wurde als der in der vorliegenden Arbeit verwendete Parameter TTP_{\min} . Weiterhin wurden in der Arbeit von Verger et al. IDHmut-Gliome vom WHO-Grad IV sowie IDHwt-Gliome vom WHO-Grad III von der Analyse ausgeschlossen. Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall. Somit trug möglicherweise auch die unterschiedliche Zusammensetzung sowie Größe der untersuchten Patientenstichproben (100 Patienten in [237] vs. 206 Patienten in der vorliegenden Studie) zu den unterschiedlichen Ergebnissen bei. Eine im Jahr 2019 veröffentlichte Studie prüfte die Aussagekraft der TTP_{\min} hinsichtlich des IDH-Genotyps in einem Kollektiv von 270 Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen der WHO-Grade II-IV und Mehranreicherung in der ^{18}F -FET-PET. Als Indikator für das Vorliegen eines IDHwt-Glioms wurde eine TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten gewählt [238]. Hierbei ergaben sich Werte auf ähnlichem Niveau (PPV 87%, NPV 72%) wie in der vorliegenden Arbeit (PPV 90%, NPV 72%) bei einem identischem TTP_{\min} -Grenzwert von höchstens 12,5 Minuten.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Aussagekraft der TTP_{\min} für die Bestimmung des IDH-Status bestätigen die Resultate aus der Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit der ^{18}F -FET-positiven Gliome und sind hochrelevant für die klinische Routine, da sich die Aggressivität des initialen therapeutischen Vorgehens derzeit wesentlich am IDH-Status orientiert [38]. Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse sehr anschaulich den Zusammenhang zwischen IDH-Status und TTP_{\min} innerhalb der Gliome vom Grad II-IV, obwohl die multivariate Überlebenszeitanalyse innerhalb dieser Gruppe für beide Faktoren

auf einen jeweils eigenständigen prognostischen Informationsgehalt hinwies. Dies erklärt sich durch die deutlich heterogenere Verteilung des IDH-Status innerhalb der Gruppen mit einer TTP_{\min} von 17,5 beziehungsweise 25 Minuten (Tab. 4.8).

Aus den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten (Tab. 4.6 und 4.8) sowie auch aus den Ergebnissen von Jansen et al. [43] ist ersichtlich, dass die TTP_{\min} nicht als ausreichend sicheres diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen dienen kann.

Die Befundkonstellation aus fehlender intratumoraler KM-Aufnahme und einer TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten schließt das Vorliegen eines IDHwt-Glioms mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aus.

Intratumorale ^{18}F -FET-Anreicherung und intratumorale KM-Anreicherung beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen [26, 152, 153]. Somit erschien die Untersuchung der nichtinvasiv und gleichzeitig relativ einfach zu erhebenden Befundkombination aus TTP_{\min} und KM-Aufnahme auf ihre diagnostische Aussagekraft bezüglich des IDH-Status sinnvoll. Die Verwendung der Befundkombination aus einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten und vorliegender KM-Aufnahme in der MRT (Tab. 4.18) führte hier zu keiner relevanten Erhöhung der Spezifität (92,3% bei Kombination TTP_{\min} mit KM-Status vs. 91,8% für TTP_{\min} alleine), der positiv prädiktive Wert (89,1% bei Kombination TTP_{\min} mit KM-Status vs. 90,1% für TTP_{\min} alleine) zur Detektion eines IDHwt-Glioms war sogar geringgradig vermindert. Das Vorliegen der Befundkombination aus einer TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten und fehlender Kontrastmittelaufnahme in der MRT schloss ein IDHwt-Gliom allerdings mit noch höherer Wahrscheinlichkeit (NPV 95,7%, SN 99,1%). aus als das alleinige Vorliegen einer TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten (NPV 91,9%, SN 97,2%).

Überlebenszeitanalyse innerhalb der gesamten Studienpopulation

In der univariaten Überlebenszeitanalyse der insgesamt 240 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten sich Alter, KPS, Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status, MGMT-Status und intratumorale Kontrastmittelaufnahme in der MRT als prognostische Faktoren für die

PÜZ. Der prognostische Wert dieser Faktoren ist bereits aus mehreren Studien bekannt [3, 34, 89, 239-242]. Im untersuchten Patientenkollektiv erlitten Patienten mit initial ^{18}F -FET-negativem Gliom später einen Progress (mediane PÜZ: 39 Monate) als Patienten mit initial ^{18}F -FET-positivem Gliom (mediane PÜZ: 19 Monate; Abb. 4.1-1). Dieser Unterschied war allerdings, wie auch in der Zwischenanalyse, nicht signifikant ($p=0,092$).

Die multivariate Analyse in Bezug auf die PÜZ ergab den IDH-1p/19q-Status, den WHO-Grad und den KPS-Wert als unabhängige Prognosefaktoren mit eigenständigem Informationsgehalt.

Als signifikant assoziiert mit der Dauer der GÜZ erwiesen sich in der univariaten Analyse wie bereits in früheren Studien [3, 34, 89, 239-242] die Faktoren Alter, KPS-Wert, Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status und die intratumorale KM-Aufnahme in der MRT. Zudem ging eine visuell festgestellte intratumorale ^{18}F -FET-Mehranreicherung in der PET mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit einher [mediane GÜZ: 47 (KM-Schätzer: 53) Monate, ER=55%, vs. mediane GÜZ: NV, KM-Schätzer: 101 Monate, ER=41%; $p=0,040$], wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven gegen Ende der Beobachtungsphase stark annäherten (Abb. 4.1-1).

In der multivariaten Analyse waren IDH-1p/19q-Status, WHO-Grad, MGMT-Status und Alter unabhängige Prädiktoren für die GÜZ, was wiederum vereinbar ist mit den Angaben aus früheren Arbeiten [3, 34, 89, 239-242].

Es wurde, wie bereits erwähnt, ein signifikanter Zusammenhang zwischen WHO-Grad und qualitativem ^{18}F -FET-Status eines Glioms mit geringer bis mittelgradig starker Ausprägung (Cramer's $V=0,34$; Tab. 4.8) festgestellt. Weiterhin ließ sich ein mittelgradig ausgeprägter signifikanter Zusammenhang (Cramer's $V=0,42$; Tab. 4.8) zwischen molekulargenetischem Befundmuster und qualitativem ^{18}F -FET-Status feststellen: Tumoren des mit der geringsten GÜZ einhergehenden Typs IDHwt sowie auch solche des mit der längsten GÜZ assoziierten Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion präsentierten sich um ein Mehrfaches seltener ^{18}F -FET-negativ als Gliome vom Typ IDHmut. Patienten mit initial ^{18}F -FET-negativem Befund waren außerdem signifikant jünger als solche mit initial ^{18}F -FET-positivem Befund, wobei dieser Unterschied in deutlich stärkerer Ausprägung vorlag (Mittelwert 38 vs. 50 Jahre; Cohen's

d=0,89). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen qualitativem ^{18}F -FET-Status und MGMT-Status ließ sich hingegen nicht erkennen.

Somit ergibt sich die in der univariaten Analyse festgestellte prognostische Relevanz des qualitativen ^{18}F -FET-Status mit einem p-Wert eher knapp unterhalb der Signifikanzgrenze ($p=0,040$) wahrscheinlich aus dessen starkem Zusammenhang mit dem unabhängigen Faktor Alter sowie in geringerem Maß aus den schwächer ausgeprägten Zusammenhängen mit den unabhängigen Faktoren IDH-1p/19q-Status und WHO-Grad.

Langzeitanalyse innerhalb aller ^{18}F -FET-negativen Gliome

In unserer Zwischenanalyse von WHO-Grad-II-Astrozytomen nach WHO-Klassifikation 2007 [31] wurde eine überraschend hohe Anzahl an sekundären Transformationen initial ^{18}F -FET-negativer WHO-Grad-II-Astrozytome zu WHO-Grad-III-Astrozytomen festgestellt [27]. In der Langzeitanalyse wurde nun versucht, relevante Prognosefaktoren innerhalb ^{18}F -FET-negativer Gliome zu identifizieren.

In der univariaten Analyse der 34 Patienten mit initial ^{18}F -FET-negativem Befund konnte für die PÜZ ausschließlich der IDH-1p/19q-Status als relevanter Prognosefaktor identifiziert werden. Gliome vom Typ IDHwt ($n=5$) zeigten eine um ein Mehrfaches niedrigere mediane PÜZ (12 Monate) als die 27 Gliome vom Typ IDHmut (50 Monate; $p=0,003$) oder IDHmut+1p/19q-Kodeletion. Der zuletzt genannte Unterschied (IDHwt vs. IDHmut+1p/19q-Kodeletion) war allerdings nicht signifikant ($p=0,918$), dies mag an der geringen Patientenzahl in diesen beiden Gruppen und der kurzen Nachbeobachtungszeit in der IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gruppe ($n=2$, ER=50%, Zeit bis Progress 39 Monate bei Patient 1 beziehungsweise bis Zensur 47 Monate bei Patient 2) liegen.

Die univariate Analyse ergab im Hinblick auf die GÜZ signifikante Ergebnisse für die Faktoren IDH-1p/19q-Status, WHO-Grad und Geschlecht. Wie auch für die PÜZ beobachtet, war die mediane GÜZ bei Vorliegen des Typs IDHwt deutlich kürzer [mediane GÜZ: 41 (KM-Schätzer: 41) Monate, ER=80%] als die der Gliome des Typs IDHmut [mediane GÜZ: NV (KM-Schätzer 101 Monate), ER=47%; Abb. 4.1-3]. Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass für Gliome vom Typ IDHwt zumindest initial tendenziell weniger aggressive Therapien gewählt wurden als für Gliome vom Typ IDHmut (Tab. 4.10). Man sollte daher in Betracht ziehen, dass diese Tatsache hinsichtlich des festgestellten Unterschieds der Überlebenszeiten (PÜZ

und GÜZ) der molekulargenetischen Gruppen verstärkend wirkte. Wie bereits erwähnt lag der molekulargenetische Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion nur bei zwei Patienten vor. Beide schieden vor einem Todesereignis aus der Nachbeobachtungszeit aus.

Auch das Patientengeschlecht erwies sich in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor: Frauen (n=15) überlebten signifikant länger (mediane GÜZ und KM-Schätzer: NV, ER=20%) als Männer (n=19, mediane GÜZ: 59 Monate, ER=58%; Abb. 4.1-4). Alle fünf Patienten mit dem prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befund IDHwt waren männlich. Die beiden anderen Befundmuster waren nahezu gleichmäßig auf die Geschlechter verteilt. Die Testung auf einen Zusammenhang zwischen IDH-Status und Geschlecht ergab einen p-Wert an der Signifikanzgrenze ($p=0,053$; Tab. 4.11). Unter den ^{18}F -FET-negativen Tumoren fanden sich ausschließlich Gliome der WHO-Grade II (n=28) und III (n=6). Patienten mit Gliom vom WHO-Grad II überlebten signifikant länger [mediane GÜZ: NV (KM-Schätzer: 101 Monate), ER=36%] als solche mit Gliom vom WHO-Grad III [mediane GÜZ: 46 (KM-Schätzer: 59) Monate, ER=67%], wobei sich der p-Wert nur knapp unter der Signifikanzgrenze befand ($p=0,045$; Abb. 4.1-2).

Als wesentliche Erkenntnis kann somit festgehalten werden, dass sich unter 240 Gliom-Patienten kein einziges ^{18}F -FET-negatives Glioblastom fand, es sich bei den ^{18}F -FET-negativen Gliomen der WHO-Grade II und III jedoch in 15% der Fälle um solche mit dem molekulargenetischen Befundmuster IDHwt handelte. Es handelt sich bei letzteren somit scheinbar auch in Abwesenheit einer in der PET visuell detektierbaren ^{18}F -FET-Mehranreicherung um aggressive Tumore mit besonders schlechter Prognose, die entsprechend aggressiv therapiert und hinsichtlich eines etwaigen Progresses engmaschig nachverfolgt werden sollten.

Diesbezüglich wurde für primär ^{18}F -FET-negative Gliome kürzlich die Eignung der TBR_{max} zur Detektion eines Fortschreitens des WHO-Grads sowie eine prognostische Aussagekraft der zum Zeitpunkt der Feststellung einer erst im Verlauf intratumoral aufgetretenen ^{18}F -FET-Mehranreicherung gemessenen TTP_{min} beschrieben [225]. Aufgrund der in der vorliegenden wie auch in der von Suchorska et al. kürzlich vorgestellten Studie [243] fehlenden Relevanz der TTP_{min} für die zu erwartende PÜZ und GÜZ der Patienten mit IDHwt-Gliomen erscheint

der zusätzliche Nutzen der TTP_{min} in der Nachverfolgung der ¹⁸F-FET-negativen IDHwt-Gliome jedoch fraglich.

In der vorliegenden Studie wurden die im Vergleich zum gesunden Hirnparenchym ¹⁸F-FET-minderanreichernden mit den in physiologischem Ausmaß anreichernden Tumoren unter dem Begriff „¹⁸F-FET-negativ“ zusammengefasst. Galldiks et al. hingegen unterteilten ¹⁸F-FET-negative Gliome visuell in im Vergleich zum gesunden Hirnparenchym indifferent ¹⁸F-FET-anreichernde Gliome und solche mit stellenweise intratumoral vorliegenden Zonen der ¹⁸F-FET-Minderanreicherung („photopene Defekte“) [244]. Das Vorliegen photopener Defekte wurde dabei als unabhängiger und ungünstiger Prognosefaktor hinsichtlich der PÜZ innerhalb im Verlauf nicht therapierter („watch and wait“) diffuser Astrozytome vom WHO-Grad II sowie auch innerhalb im Verlauf unterschiedlich therapierter diffuser IDHmut-Astrozytome vom WHO-Grad II beschrieben. Hinsichtlich der Aussagekraft dieses neu erkannten Prognosefaktors in Bezug auf die GÜZ konnte bisher aufgrund zu geringer Ereignisrate jedoch noch keine Aussage getroffen werden. In der genannten Studie wurden zudem ¹⁸F-FET-negative IDHwt-Gliome der WHO-Grade II (n=5) und III (n=1) analysiert und für alle sechs Patienten eine stellenweise ¹⁸F-FET-Minderanreicherung beschrieben. Das Vorliegen photopener Defekte scheint somit ein starker Indikator für das Vorhandensein eines IDHwt sein. Diese Hypothese müsste allerdings in einer größeren Stichprobe geprüft werden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit und der Studie von Galldiks et al. erscheint somit für ¹⁸F-FET-negative Gliome generell und insbesondere bei Vorliegen photopener Defektzonen ein deutlich aggressiveres initiales Vorgehen angezeigt als die in mehreren früheren Publikationen [20, 21, 96, 155] für ¹⁸F-FET-negative Läsionen befürwortete Strategie des „watch and wait“.

Studien mit größeren Patientenzahlen und vergleichbarer initialer Aggressivität im therapeutischen Vorgehen innerhalb der unterschiedlichen molekulargenetischen Gruppen wären sinnvoll einerseits zur Überprüfung der Erkenntnisse aus der in der vorliegenden Arbeit eher kleinen Stichprobe ¹⁸F-FET-negativer Gliome sowie andererseits zur Bestätigung der Ergebnisse von Galldiks et al. [244]. Interessant wäre außerdem, ob sich das Auftreten

des IDHwt-Genotyps auch in größeren Stichproben ¹⁸F-FET-negativer Gliome auf männliche Patienten beschränkt.

Univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse innerhalb aller ¹⁸F-FET-positiven Gliome: Die nichtinvasiv bestimmbare TTP_{min} erwies sich im Vergleich mit den etablierten Prognosefaktoren als diesen qualitativ mindestens gleichwertig.

Ein primäres Ziel dieser Analyse war die Evaluation der prognostischen Relevanz der TTP_{min} innerhalb der Gesamtheit der ¹⁸F-FET-positiven Gliome im Vergleich zu den etablierten Prognosemarkern. Wie erwartet [31] zeigten in der univariaten Analyse astrozytäre Tumore eine erkennbar schlechtere Prognose in Bezug auf PÜZ und GÜZ als Tumore mit oligodendroglialer Komponente (Tab 4.28 und 4.29, Abb. 4.1-5).

PÜZ und GÜZ korrelierten ebenfalls wie erwartet [31] hochsignifikant mit dem WHO-Grad. Allerdings war wie bereits in der Vergangenheit beschrieben [28, 31] der diesbezügliche Unterschied zwischen WHO-Grad III (mediane GÜZ: 31 Monate, ER=63%) und IV (mediane GÜZ: 14 Monate, ER=92%) erkennbar schwächer ausgeprägt als zwischen WHO-Grad III und II (mediane GÜZ und KM-Schätzer: NV, ER=16%; Tab. 4.28 und 4.29, Abb. 4.1-6). Dieses Phänomen zeigte sich in der vorgelegten Analyse besonders ausgeprägt, da sich unter den WHO-Grad-II-Gliomen ein hoher Anteil an IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen mit bekanntlich sehr guter Prognose [38] fand.

Als ebenfalls bereits bekannter prognostischer Faktor [3, 245] korrelierte der MGMT-Status signifikant und in wesentlichem Ausmaß mit der PÜZ wie auch der GÜZ (Abb. 4.1-8). Die signifikante und stark ausgeprägte Assoziation der Überlebenszeiten mit dem IDH-1p/19q-Status [mediane PÜZ: 57 (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) vs. 37 (IDHmut) vs. 9 (IDHwt) Monate, p=0,000; mediane GÜZ: NV, ER=10% (IDHmut+1p/19q-Kodeletion) vs. NV, ER=23% (IDHmut) vs. 19 Monate, ER=90% (IDHwt), p=0,000] war angesichts der Studienlage [34, 38] zu erwarten (Tab. 4.28 und 4.29, Abb. 4.1-7).

Wie erwartet zeigten sich auch die weiteren bereits bekannten Prognosemarker Alter, KPS-Wert und in der MRT erkennbare KM-Anreicherung (Abb. 4.1-9) in der univariaten Analyse als signifikante Faktoren für die PÜZ wie auch die GÜZ.

Unter den ^{18}F -FET-Parametern zeigten sowohl TRB_{max} als auch TTP_{min} eine signifikante prognostische Aussagekraft für die PÜZ wie auch die GÜZ, das BTV hingegen nur für die GÜZ (Tab. 4.28 und Tab. 4.29). Mittels der TBR_{max} war eine Klassifizierung der Gliome in maximal drei hinsichtlich der Überlebenszeiten signifikant unterschiedliche Subgruppen möglich [mediane PÜZ nach TBR_{max} -Terzilen: 24 vs. 19 vs. 14 Monate, $p=0,044$; mediane GÜZ nach TBR_{max} -Terzilen: NV (ER=41%, KM-Schätzer: 102) vs. 42 (KM-Schätzer: 45) vs. 32 (KM-Schätzer: 41) Monate, $p=0,027$; Abb. 4.1-10]. Mittels des BTV ließ sich hier kein besseres Ergebnis erreichen [mediane GÜZ nach BTV-Terzilen: NV (ER=41%, KM-Schätzer: 103), vs. 42 (KM-Schätzer: 47) vs. 38 (KM-Schätzer: 41) Monate, $p=0,049$; für mediane PÜZ: $p=0,059$; Abb. 4.1-11, 4.1-12]. Aufgrund des bereits mehrfach festgestellten Zusammenhangs zwischen TBR_{max} sowie BTV mit dem WHO-Grad von Gliomen [21, 22, 96, 121, 211] war der auch in der vorliegenden Studie signifikante Zusammenhang zwischen Überlebenszeiten und den genannten statistischen ^{18}F -FET-PET-Parametern der ^{18}F -FET-positiven Gliome zu erwarten.

In mehreren Veröffentlichungen wurde bereits die prognostische Relevanz der ^{18}F -FET-Kinetik in Gliomen beschrieben. Allerdings erfolgten die in der durchgeführten Literaturrecherche auffindbaren Prognosestudien entweder innerhalb bestimmter Subgruppen, welche meist über das Erscheinungsbild in der MRT [29] WHO-Grad und den histologischen Subtyp beziehungsweise den molekulargenetischen Subtyp [27, 28, 30, 243] definiert wurden. Andere Studien beschrieben die Korrelation der ^{18}F -FET-Kinetik, in der Vergangenheit häufig gemessen in Form von TAC's, mit dem Auftreten von histopathologischen Malignitätskriterien [42, 96, 176, 211, 246] oder in jüngerer Zeit auch molekulargenetischen Befunden [237, 238]. Man orientierte sich somit in allen Studien sehr stark an der zum Zeitpunkt der Publikation aktuellen WHO-Klassifikation. Der aktuelle Fortschritt auf molekulargenetischem Gebiet schreitet derzeit jedoch so rasant fort, dass bereits kurz nach der Veröffentlichung der letzten Revision der WHO-Klassifikation [37] die nächste Überarbeitung in Aussicht gestellt wurde [38]. Angesichts dieser aktuellen Umwälzungen erschien der Zeitpunkt günstig, die prognostische Wertigkeit der ^{18}F -FET-Kinetik innerhalb der Gesamtheit der häufigsten diffus infiltrierend wachsenden Gliome zu untersuchen und einen orientierenden Vergleich mit den derzeit etablierten Faktoren vorzunehmen. In der vorliegenden Studie geschah dies nach Wissen des Autors erstmals mit

gleichzeitiger Untersuchung etwaiger Zusammenhänge zwischen TTP_{min} und IDH-Status beziehungsweise IDH-1p/19q-Status.

Anhand der TTP_{min} ließen sich 206 ^{18}F -FET-positive Gliome in vier sowohl hinsichtlich PÜZ (mediane PÜZ in Monaten: 10 (KM-Schätzer: 10) für $\leq 12,5$ Min., 22 (KM-Schätzer: 22) für 17,5 Min., 43 (KM-Schätzer: 44) für 25 Min., NV (ER=49%, KM-Schätzer: 88) für ≥ 35 Min.) als auch GÜZ (mediane GÜZ in Monaten: 19 (ER=90%, KM-Schätzer: 20) für $\leq 12,5$ Min., 47 (ER=57%, KM-Schätzer: 61) für 17,5 Min., NV (ER=24%; KM-Schätzer: NV) für 25 Min., NV (ER=8%, KM-Schätzer: NV) für ≥ 35 Min.) in wesentlichem Ausmaß unterschiedliche Gruppen stratifizieren (Tab. 4.28, 4.29 und Abb. 4.1-15). Die TTP_{min} korrelierte hochsignifikant und stark mit beiden Überlebenszeiten. In Bezug auf die GÜZ ergaben sogar die Log-Rank-Tests zwischen den einzelnen in ihrer Dauer aufeinander folgenden TTP_{min} -Gruppen signifikante beziehungsweise hart an der Grenze zur Signifikanz liegende p-Werte. Die TTP_{min} erschien in der univariaten Analyse auch im Vergleich zu den bekannten Parametern WHO-Grad (Abb. 4.1-6), IDH-1p/19q-Status (Abb. 4.1-7), MGMT-Status (Abb. 4.1-8), KM-Aufnahme in der MRT (Abb. 4.1-9) sowie KPS-Wert und Alter als Prognosefaktor mit beeindruckender Aussagekraft. In der prognostisch am günstigsten erscheinenden TTP_{min} -Gruppe (≥ 35 Min., $n=37$) kam es insgesamt zu nur drei (8%) Todesfällen. Diese traten alle sehr früh in der Beobachtungsphase auf. Bei jedem dieser Patienten war neben einer in der MRT detektierbaren KM-Aufnahme mindestens einer der etablierten Faktoren Alter, Histologie, WHO-Grad, IDH-1p/19q-Status in prognostisch ungünstiger Ausprägung gegeben (Tab. 4.30).

In der multivariaten Analyse ergab sich ein signifikanter eigenständiger Informationsgehalt der Faktoren IDH-1p/19q-Status, TTP_{min} und TBR_{max} für die zu erwartende Dauer der PÜZ (Tab. 4.31).

Hochsignifikant (p jeweils $< 0,001$) für die nach Ansicht des Autors wesentlichere GÜZ waren in der multivariaten Analyse die drei Faktoren IDH-1p/19q-Status [3 Kategorien; HR=0,3 (95%-KI 0,2-0,5)], TTP_{min} [4 Kategorien; HR=1,8 (95%-KI 1,3-2,3)] und MGMT-Status [2 Kategorien; HR=0,4 (95%-KI 0,3-0,6)], ebenfalls signifikant waren Alter [metrisch; HR=1,02 (95%-KI 1,00-1,04)] und BTV [metrisch; HR=1,01 (95%-KI 1,0-1,02)]; Tab. 4.32].

Die Ergebnisse hinsichtlich der molekulargenetischen Befunde (MGMT-Status) beziehungsweise Befundkombinationen (IDH-1p/19q-Status) stellen in Anbetracht der Studienlage keine Überraschung dar [34, 38] und unterstreichen den hohen Stellenwert dieser Biomarker in der Diagnostik der Gliome.

Aktuell befindet sich die WHO-Klassifikation im Wandel, weg von einer histopathologischen Definition der Gliome hin zur Definition durch Marker aus dem Bereich der molekularen Biologie [32, 37, 38]. Die vorliegende Analyse bot Gelegenheit zu einem orientierenden Vergleich zwischen histopathologischen Malignitätskriterien und den erhobenen ^{18}F -FET-PET-Parametern hinsichtlich der jeweiligen prognostischen Aussagekraft. Dabei wurde der WHO-Grad bewusst nicht wie allgemein üblich mit dem Befund „astrozytär/oligodendrogliale Komponente“ oder dem molekulargenetischen Befund (IDHwt, IDHmut, IDHmut+1p/19q-Kodeletion) kombiniert, da auch die TTP_{\min} nicht mit diesen Informationen gekoppelt wurde. So konnte in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der im direkten Vergleich zu den histopathologischen Malignitätskriterien nach [37] höhere eigenständige prognostische Informationsgehalt der TTP_{\min} demonstriert werden.

Der nächste logische Schritt nach Identifizierung unabhängiger Prognosefaktoren ist der Versuch, durch Kombination selbiger eine Klassifizierung mehrerer prognostisch unterschiedlicher Gruppen zu erstellen, wie zum Beispiel in der aktuellen WHO-Klassifikation geschehen durch Kombination des WHO-Grades mit molekulargenetischen Befundkombinationen [37]. Hierzu sollte aufgrund der bekannten Schwächen statistischer Modelle [232] allerdings zunächst die prognostische Wertigkeit des einen Faktors innerhalb der durch die verschiedenen Ausprägungen des anderen Faktors definierten Subgruppen in robusteren statistischen Tests (wie z.B. stratifizierter Log-Rank-Test) nachgewiesen werden. Somit wurde nachfolgend in Subgruppenanalysen die prognostische Wertigkeit primär der TTP_{\min} sowie sekundär auch der TBR_{\max} und des BTV innerhalb der aktuell relevantesten drei molekulargenetischen Gliom-Subtypen (IDHwt, IDHmut, IDHmut+1p/19q-Kodeletion) untersucht. Die Ergebnisse hierzu werden in weiter unten folgenden Abschnitten diskutiert.

Innerhalb der Gliome mit einer TBR_{max} von mindestens 2,5 bestätigte sich die starke Assoziation zwischen Überlebenszeiten und TTP_{min} .

Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit der Eignung der ^{18}F -FET-PET als Instrument zur nichtinvasiven Diagnose von Gliomen [20-22, 28, 96, 121, 154, 155, 247]. Die Ergebnisse von Rapp et al. [20] sind dabei von besonderer Relevanz für die vorliegende Studie: In der Analyse von 174 Patienten (25 nicht neoplastische Läsionen, 149 neoplastische Läsionen, davon 139 Gliome der WHO-Grade II-IV) zeigte sich eine TBR_{max} von über 2,5 als sehr starker Indikator für das Vorliegen einer Neoplasie (SP 92%, PPV 98%, SN 57%, NPV 27%). Die Eignung der TTP_{min} als Prognoseparameter innerhalb der Gliome mit einer TBR_{max} von mehr als 2,5 wurde in der hier vorliegenden Arbeit in einer explorativen Analyse untersucht. Der untersuchte Parameter korrelierte wie auch in der Gesamtheit der untersuchten ^{18}F -FET-positiven Gliome mit beiden Überlebenszeiten hochsignifikant (Tab. 4.35, 4.36; Abb. 4.1-18-4.1-20). Es ließen sich im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden drei sowohl hinsichtlich der PÜZ als auch der GÜZ sehr unterschiedlich verlaufende TTP_{min} -Gruppen identifizieren (PÜZ: $p=0,000$; GÜZ: $p=0,000$). Patienten mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Minuten verstarben signifikant früher [mediane GÜZ: 16 (ER=88%; KM-Schätzer: 16) Monate] als solche mit einer TTP_{min} mit 17,5 bis 25 Minuten (ER=47%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: 97 Monate), während letztere Patienten signifikant früher verstarben als solche mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten (ER=13%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV).

In der Gruppe mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Min. ($n=15$) waren innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums nur zwei Patienten (13%) verstorben. Somit wurde innerhalb eines Patientenkollektivs, in dem nach Angaben von Rapp et al. von einem relativ hohen Anteil an Gliomen der WHO-Grade III und IV ausgegangen werden kann (TBR_{max} von 2,5 als Grenzwert zur Detektion von Gliomen der WHO-Grade III-IV nach [20]: SN 80%, SP 65%, PPV 66%, NPV 79%), mittels der TTP_{min} eine Patientengruppe mit sehr guter Prognose identifiziert.

Sofern die Zusammenschau aus Anamnese, klinischer Untersuchung, kranialer MRT und ggf. nichtinvasiven Screening-Untersuchungen auf möglichen anderweitigen Primärtumor (Sonographie, PSA etc.) den Verdacht auf das Vorliegen eines Glioms ergibt, wäre bei Patienten mit einer TBR_{max} von mehr als 2,5 und einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten das Zuwarten unter engmaschiger klinischer und bildgebender Kontrolle eine zumindest in

Betracht zu ziehende Option für das initiale Management von Patienten mit erheblichen Komorbiditäten oder ablehnender Haltung bezüglich operativem Vorgehen. Ein TTP_{\min} -Wert von höchstens 12,5 Minuten würde hingegen auch im Hinblick auf die in dieser Arbeit dargestellten Zusammenhänge zwischen IDH-Status und TTP_{\min} stark für die Planung eines möglichst zeitnahen offenen Resektionsversuchs sprechen. Für die intermediäre Gruppe wäre zunächst eine zeitnahe Biopsie zur Differenzierung des molekulargenetischen und histopathologischen Typs zur Planung einer adäquaten Therapie wahrscheinlich die sinnvollste Strategie.

Die Kombination aus den nichtinvasiv erhebbaren Prognosefaktoren TTP_{\min} und intratumoraler KM-Aufnahme ermöglichte die Identifikation einer Randgruppe mit exzellenter Prognose.

In der vorliegenden wie auch in mehreren vorhergehenden klinischen Studien ließ sich in Gliomen bei fehlender intratumoraler KM-Aufnahme eine Mehranreicherung von ^{18}F -FET feststellen [29, 96, 226, 248]. In Tierversuchen wurde die ^{18}F -FET-Anreicherung in Gliomzellen vor und nach medikamentös induzierter Verminderung einer pathologisch erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke gemessen, das Ausmaß des ^{18}F -FET-Uptake zeigte dadurch keine relevante Veränderung [152, 153]. Somit beruhen die jeweils mit prognostischer Relevanz einhergehenden Faktoren intratumorale KM-Aufnahme und intratumorale ^{18}F -FET-Mehranreicherung wohl hauptsächlich auf unterschiedlichen Mechanismen. Entsprechend dieser Beobachtungen ließen sich durch Kombination der beiden binären Faktoren TTP_{\min} (<35 vs. \geq 35 Min.) und KM-Aufnahme (ja/nein) drei hinsichtlich PÜZ [mediane PÜZ: NV (ER=48%, KM-Schätzer: 64) vs. 34 (ER=69%, KM-Schätzer: 36) vs. 15 (ER=88%, KM-Schätzer: 15) Monate; $p=0,000$; Tab. 4.33, Abb. 4.1-16] sowie GÜZ [mediane GÜZ: NV (ER=0%) vs. NV (ER=39%, KM-Schätzer: NV) vs. 28 (ER=73%, KM-Schätzer: 30) Monate; $p=0,000$; Tab. 4.34, Abb. 4.1-17] signifikant unterschiedlich verlaufende Patientengruppen innerhalb der 205 Patienten mit vorliegenden Daten für TTP_{\min} und KM-Aufnahme identifizieren. Innerhalb der Gliome mit einer TTP_{\min} von mindestens 35 Minuten und fehlender KM-Aufnahme kam es während der medianen Beobachtungszeit von 77 Monaten zu keinem Todesfall. Die relativ simpel und gleichzeitig nichtinvasiv zu erhebende Befundkombination aus KM-Aufnahme und TTP_{\min} ermöglichte somit die Identifizierung

einer Patientengruppe (n=23) mit exzellenter Prognose innerhalb von 205 Patienten mit ¹⁸F-FET-positiven Gliomen.

Die Ergebnisse aus der vorgelegten Langzeitanalyse bestätigen die in Studien mit kürzerer Beobachtungszeit festgestellte starke Korrelation der initialen ¹⁸F-FET-Kinetik mit den Überlebenszeiten von unbehandelten astrozytären Gliomen der WHO-Grade II und III.

Die Ergebnisse der Langzeitanalyse bestätigten die Ergebnisse aus den in den Jahren 2014 und 2015 veröffentlichten Zwischenanalysen. In diesen wurde die prognostische Relevanz der ¹⁸F-FET-Kinetik für Astrozytome innerhalb der einzelnen WHO-Grade entsprechend der damals gültigen WHO-Klassifikation [31] untersucht. Innerhalb der histologischen Astrozytome vom WHO-Grad II zeigten Patienten mit ansteigenden TAC's einen wesentlich günstigeren klinischen Verlauf als solche mit abfallenden TAC's. Der Begriff „ansteigende TAC“ ist mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten, der Begriff „abfallende TAC“ mit einer TTP_{min} von weniger als 35 Minuten gleichzusetzen. Innerhalb der histologischen Astrozytome vom WHO-Grad III war eine TTP_{min} von höchstens 12,5 Minuten im Vergleich zu Tumoren mit längerer TTP_{min} mit signifikant kürzeren Überlebenszeiten verbunden, wenn auch das Ausmaß des Unterschieds deutlich geringer war. Innerhalb der histologischen Glioblastome ließ sich trotz der hohen Ereignisrate keine signifikante Korrelation zwischen TTP_{min} und Überlebenszeiten erkennen. In der Langzeitanalyse wurde nun unter anderem die prognostische Wertigkeit der drei für die aktuelle WHO-Klassifikation relevantesten molekulargenetischen Befundmuster untersucht.

Hierbei zeigte sich eine signifikante und deutlich ausgeprägte Korrelation der TTP_{min} mit der GÜZ innerhalb der 48 ¹⁸F-FET-positiven IDHmut-Gliome nach Einteilung in drei Kategorien [mediane GÜZ: 22 (n=1) für TTP_{min} ≤12,5 Min. vs. NV (ER=32%, KM-Schätzer: 111 Monate) für TTP_{min} 17,5-25 Min. vs. NV (ER=5%, KM-Schätzer: NV) für TTP_{min} ≥35 Min.; Tab. 4.49, Abb. 4.3-12]. Für die PÜZ hingegen ergab sich bei Einteilung in zwei Kategorien [mediane PÜZ: 35 Monate (ER=79%) für <35 Min. vs. NV (ER=47%, KM-Schätzer: NV) für ≥35 Min.] ein deutlicher Trend, jedoch kein signifikantes Ergebnis (p=0,065; Tab. 4.48, Abb. 4.3-11). Da es sich bei den histologischen Astrozytomen vom WHO-Grad II in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um IDHmut-Gliome handelt und auch die histologischen Astrozytome vom WHO-Grad III nicht selten mit diesem molekulargenetischen Befund einhergehen [70, 249-251],

sind die Ergebnisse aus Zwischenanalyse und Langzeitanalyse in dieser Hinsicht übereinstimmend.

Innerhalb der IDHwt-Gliome ergab sich in der durchgeführten Langzeitanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen TTP_{\min} und PÜZ (Tab. 4.41). Nach Bildung zweier Gruppen anhand der medianen TTP_{\min} fand sich ein Unterschied bezüglich der GÜZ in der univariaten Langzeitanalyse [$TTP_{\min} \leq 12,5$ vs. $>12,5$ Min.: mediane GÜZ: 17 Monate (ER=93%) vs. 25 Monate (ER=83%)]. Der p-Wert lag hier trotz sehr hoher Ereignisraten knapp oberhalb der Signifikanzgrenze ($p=0,051$; Tab. 4.42) und die Kaplan-Meier-Kurven näherten sich gegen Ende der Beobachtungszeit deutlich aneinander an (Abb. 4.2-8).

Bei Glioblastomen handelt es sich in näherungsweise 90% der Fälle um IDHwt-Gliome [36, 86]. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war die Ereignisrate unter den beobachteten Glioblastomen deutlich geringer als in der Langzeitanalyse. In Anbetracht dessen lassen sich die Ergebnisse aus der Langzeitanalyse auch in dieser Hinsicht gut mit den Erkenntnissen aus der Zwischenanalyse vereinbaren. Histologische Astrozytome vom WHO-Grad III stellen eine hinsichtlich des IDH-Status inhomogenere Gruppe dar als Astrozytome vom WHO-Grad II oder Glioblastome [36, 70, 86, 249-251]. Zwar wird die Mehrheit dieser histologisch definierten Entität durch IDHmut-Gliome vertreten, es findet sich jedoch auch ein beträchtlicher Anteil an IDHwt-Gliomen. Somit ist der in der Zwischenanalyse festgestellte signifikante Unterschied bezüglich PÜZ und GÜZ zwischen histologischen WHO-Grad-III-Astrozytomen mit einer TTP_{\min} von höchstens 12,5 Minuten und solchen mit einer TTP_{\min} von mehr als 12,5 Minuten ebenfalls gut vereinbar mit den Ergebnissen aus der Langzeitanalyse. In einer prospektiv angelegten Studie [29] mit in der MRT als WHO-Grad-II-verdächtig erscheinenden unbehandelten Gliomen (WHO-Grad II: $n=54$; WHO Grad III: $n=40$; WHO-Grad IV=4) erwies sich die ^{18}F -FET-Kinetik in Form von TAC's innerhalb der visuell ^{18}F -FET-positiven Tumore als signifikanter und starker prognostischer Marker für die PÜZ, nach Ausschluss der oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumore verringerte sich der p-Wert in dieser Hinsicht noch einmal wesentlich. Auch diese Ergebnisse liegen in einer Linie mit den in der vorliegenden Arbeit präsentierten Resultaten.

Innerhalb der IDHwt-Gliome hat die initiale ^{18}F -FET-Kinetik in Form der TTP_{min} keine klinische Relevanz als prognostischer Marker für die PÜZ oder GÜZ.

Innerhalb der IDHwt-Gliome zeigte sich trotz sehr hoher Ereignisraten kein signifikanter Zusammenhang zwischen PÜZ und TTP_{min} (Tab. 4.41; Abb. 4.2-8). Für die GÜZ ergab sich für diese Fragestellung jedoch ein p-Wert sehr knapp über der Signifikanzgrenze ($p=0,051$), wobei Tumore mit einer TTP_{min} von höchstens 12,5 Minuten tendenziell früher verstarben (mediane GÜZ: 17 Monate, ER=93%) als solche mit einer TTP_{min} von mehr als 12,5 Minuten (mediane GÜZ: 25 Monate; ER=83%). In der vorliegenden Analyse wurden IDHwt-Gliome mit einer niedrigeren TTP_{min} nicht wesentlich häufiger einem Resektionsversuch unterzogen als solche mit höherer TTP_{min} . Insgesamt war zwischen Therapieaggressivität und TTP_{min} -Wert kein wesentlicher Zusammenhang zu erkennen. Der p-Wert an der Signifikanzgrenze könnte dazu verleiten, einen generell bestehenden Zusammenhang zwischen GÜZ und TTP_{min} zu vermuten. Allerdings wurde das Signifikanzniveau trotz der sehr hohen Ereignisraten nicht erreicht und es ließ sich eine gegenseitige Annäherung der Kaplan-Meier-Kurven gegen Ende der Beobachtungsphase erkennen (Abb. 4.2-8). Eine eindeutige klinische Relevanz der TTP_{min} für den zu erwartenden Verlauf von IDHwt-Gliomen lässt sich aus den Ergebnissen der durchgeführten Langzeitanalyse somit nicht ableiten.

Suchorska et al. [30] befanden in einer prospektiven Studie mit ebenfalls hoher Ereignisrate (70/79) die bei Glioblastom-Patienten nach Resektion oder Biopsie vor Radiochemotherapie in Form von TAC's (Grenzwert 20 Minuten zur Definition „abfallend“ vs. „ansteigend“) gemessene ^{18}F -FET-Kinetik als signifikanten ($p=0,02$) und relevanten prognostischen Faktor für die GÜZ. Der Anteil der IDHmut-Glioblastome an der Studienpopulation wurde in der genannten Studie nicht ausgewiesen. Die Wahl einer relativ hohen TTP von 20 Minuten als Grenzwert für die Definition des TAC-Typs lässt eine nicht zu vernachlässigende Zahl an in die Studie eingeschlossenen IDH-mutierten Glioblastomen vermuten. Es ist fraglich, ob im damals untersuchten Patientenkollektiv auch nach Ausschluss der IDH-mutierten Glioblastome eine signifikante Korrelation zwischen ^{18}F -FET-Kinetik und GÜZ zu beobachten gewesen wäre. In der genannten Studie kamen ausschließlich Radiochemotherapie oder Resektion und adjuvante Radiochemotherapie zur Anwendung, während die in der vorliegenden Arbeit untersuchte IDHwt-Gruppe hinsichtlich der angewendeten Therapiemodalitäten deutlich heterogener war. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der

beiden Studien weiter ein. Somit stellen die damals beobachteten Ergebnisse keinen direkten Widerspruch zu denen aus der vorliegenden Analyse dar.

In einer weiteren am Klinikum der LMU durchgeführten retrospektiven Studie wurde unter anderem die Beziehung zwischen TTP_{\min} und Überlebenszeiten zum einen in IDHwt-Gliomen der WHO-Grade II und III und zudem innerhalb der als Glioblastom deklarierten Tumore untersucht [243]. Hier wurde innerhalb der 76 IDHwt-WHO-Grad-II/III-Gliome kein signifikanter Zusammenhang zwischen TTP_{\min} und Überlebenszeiten festgestellt. Innerhalb der 73 Glioblastome zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang, allerdings überlebten Glioblastom-Patienten mit einer TTP_{\min} von mehr als 12,5 Minuten (mediane GÜZ=23 Monate) im Median länger als solche mit einer kürzeren TTP_{\min} (mediane GÜZ=13 Monate; $p=0,29$). In Anbetracht der Gruppengrößen und im Vergleich zur vorliegenden Arbeit etwas geringeren Ereignishäufigkeiten aufgrund kürzerer medianer Beobachtungszeit sind diese Erkenntnisse mit denen aus der vorliegenden Studie gut vereinbar.

In der Zusammenschau stellt die ^{18}F -FET-Kinetik innerhalb der IDHwt-Gliome somit keinen für die klinische Routine wesentlichen Prognoseparameter dar.

Weder TBR_{\max} noch BTV waren in der vorliegenden Studie innerhalb der IDHwt-Gruppe signifikant mit PÜZ oder GÜZ assoziiert (Tab. 4.41, 4.42; Abb. 4.2-6, 4.2-7). In der eben bereits genannten Studie [243] zeigte sich die TBR_{\max} in beiden IDHwt-Gruppen ebenfalls ohne prognostische Relevanz, das BTV wurde in die Analyse nicht einbezogen. In der prospektiven Studie von Suchorska et al. [30] zeigte sich das nach Biopsie oder Resektion und vor Radiochemotherapie gemessene BTV als signifikant assoziiert mit der Prognose für die PÜZ und GÜZ, allerdings war dies für das nach Radiochemotherapie gemessene BTV nicht der Fall. Da auch ein gewisser Anteil an IDHmut-Gliomen in der untersuchten Stichprobe zu vermuten ist [36, 86], resultiert der in [30] festgestellte Zusammenhang zwischen BTV und Überlebenszeiten von Glioblastomen möglicherweise aus einer Assoziation aus IDH-Status und BTV. Die selben Überlegungen gelten für den in der genannten Studie festgestellten Zusammenhang zwischen TBR_{\max} und GÜZ. Die Ergebnisse der vorliegenden Langzeitanalyse werden untermauert durch die bereits in der Zwischenanalyse fehlende prognostische Relevanz von initialen BTV- und TBR_{\max} -Werten für die Prognose von Astrozytomen der WHO-Grade III/IV [28].

Innerhalb der IDHmut-Gliome scheint die ^{18}F -FET-Kinetik in Form der TTP_{min} ein stärkerer prognostischer Faktor als der WHO-Grad zu sein.

Wie aufgrund der Ergebnisse aus den Zwischenanalysen erwartet, zeigte sich in der univariaten Analyse der IDHmut-Gliome vom WHO-Grad II bis IV ein hochsignifikanter und stark ausgeprägter Zusammenhang zwischen TTP_{min} und GÜZ (Tab. 4.48, 4.49; Abb. 4.3-11 bis 4.3-13).

Die PÜZ der IDHmut-Gliome mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten (ER=47%, KM-Schätzer: NV) war in der untersuchten Population tendenziell höher als die PÜZ der IDHmut-Gliome mit einer unter 35 Minuten liegenden TTP_{min} (ER=79%, mediane PÜZ: 35 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,065$). Die Kriterien für die Diagnose „Progress“ unterlag in den Jahren seit 2005 einem wesentlichen Wandel [90, 252]. Somit ist der sekundäre Endpunkt „Progress“ in der vorliegenden Studie ein weich und teilweise auch subjektiv definiertes Kriterium. Die Ergebnisse hinsichtlich der PÜZ-Unterschiede sind daher mit Zurückhaltung zu bewerten. Der primäre Endpunkt „Tod“ ist hingegen klar definiert und somit in seiner Wertigkeit dem Ereignis „Progress“ deutlich überlegen.

Anhand der TTP_{min} konnten in der vorliegenden Arbeit drei hinsichtlich der GÜZ signifikant und deutlich differierende Gruppen identifiziert werden [mediane GÜZ in Monaten: 22 ($n=1$) für $\text{TTP}_{\text{min}} \leq 12,5$ Min. vs. NV (ER=32%, KM-Schätzer: 111) für $\text{TTP}_{\text{min}} 17,5-25$ Min. vs. NV (ER=5%, KM-Schätzer: NV) für $\text{TTP}_{\text{min}} \geq 35$ Min.; Tab. 4.49, Abb. 4.3-12]. Der Unterschied war auch im Log-Rank-Test mit einem Freiheitsgrad zwischen den einzelnen Gruppen signifikant ($\text{TTP}_{\text{min}} \leq 12,5$ vs. $17,5-25$ Min.: $p=0,000$; $\text{TTP}_{\text{min}} 17,5-25$ vs. ≥ 35 Min.: $p=0,020$). Innerhalb der 19 IDHmut-Gliome mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums zu nur einem einzigen Todesereignis. In diesem Fall betrug die GÜZ 12 Monate, es handelte sich hierbei um eine 40-jährige Patientin mit IDHmut-Gliom vom WHO-Grad IV mit methylierter MGMT-Promoter-Region und in der MRT sichtbarer intratumoraler Kontrastmittelaufnahme. Die initiale Behandlungsstrategie bestand hier in der Durchführung einer Radiochemotherapie ohne initialen Resektionsversuch.

Die einzelnen TTP_{min} -Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die initiale Therapieaggressivität nicht wesentlich (Tab. 4.45). Die TTP_{min} korrelierte gering bis mäßig stark mit dem Patientenalter sowie mit dem WHO-Grad. Beides ist mit den Ergebnissen aus früheren Studien vereinbar [96, 176, 211]. Eine multivariate Analyse bezüglich der GÜZ war

aufgrund der zu geringen Ereigniszahl nicht durchführbar.

Ein höherer WHO-Grad war mit einer kürzeren GÜZ assoziiert, im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden fanden sich drei hinsichtlich der GÜZ signifikant unterschiedliche Gruppen ($p=0,025$). Im Gegensatz zur TTP_{\min} ließen sich mittels WHO-Grad jedoch nur zwei Gruppen mit von untereinander signifikant unterschiedlicher GÜZ unterscheiden (Tab. 4.49, Abb. 4.3-5): Die 3 IDHmut-Glioblastome verstarben signifikant früher (mediane GÜZ: 23 Monate, ER=67%) als Gliome vom WHO-Grad III (mediane GÜZ/KM-Schätzer: NV, ER=23%) oder II (mediane GÜZ/KM-Schätzer: NV, ER=17%).

Zwischen Gliomen vom WHO-Grad II und III hingegen konnte im Log-Rank-Test mit einem Freiheitsgrad bemerkenswerterweise kein signifikanter Unterschied ($p=0,272$) festgestellt werden. Reuss et al. berichteten 2015 nach Durchführung einer Studie mit 1360 Patienten mit IDH-mutierten Gliomen der WHO-Grade II bis IV ebenfalls von einer nur mäßigen prognostischen Relevanz des WHO-Grads innerhalb dieser molekulargenetischen Subgruppe [89].

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Ergebnisse stimmen weiterhin überein mit den Ergebnissen einer ebenfalls an der LMU durchgeführten retrospektiven Studie [243]. In dieser Studie orientierte man sich in der Auswertung streng an der aktuellen WHO-Klassifikation [37] und fand eine sehr starke prognostische Aussagekraft der TTP_{\min} für die Überlebenszeit von IDHmut-Gliomen der WHO-Grade II und III. Hierbei wurden zwei anhand der medianen TTP_{\min} , welche wie in der vorliegenden Arbeit bei 25 Minuten lag, definierte Gruppen verglichen. Interessanterweise zeigte sich der WHO-Grad innerhalb der zwei unterschiedlichen TTP_{\min} -Gruppen nicht als signifikant mit den Überlebenszeiten korreliert.

Die TTP_{\min} scheint demzufolge eine stärkere prognostische Aussagekraft für die GÜZ von IDHmut-Gliomen zu besitzen als die den WHO-Grad definierenden histomorphologischen Malignitätskriterien.

Die TBR_{\max} war in der univariaten Analyse signifikant korreliert mit der PÜZ als auch der GÜZ (Tab. 4.48, 4.49; Abb. 4.3-7, 4.3-8). In der multivariaten Analyse bezüglich der PÜZ ergab sich die TBR_{\max} als einziger signifikanter Faktor bei einem p-Wert knapp unterhalb der Grenze zur Signifikanz ($p=0,044$).

Im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden fanden sich bis zu drei hinsichtlich der PÜZ sowie GÜZ signifikant unterschiedliche TBR_{max} -Gruppen (PÜZ: $p=0,009$; GÜZ: $0,033$) bei gleicher Gruppengröße, wobei eine höhere TBR_{max} mit einer niedrigeren PÜZ beziehungsweise GÜZ assoziiert war. Eine prognostische Wertigkeit der TBR_{max} war in Anbetracht der Ergebnisse aus früheren Arbeiten, welche den in mäßigem Ausmaß bestehenden Zusammenhang zwischen TBR_{max} und WHO-Grad nach WHO-Klassifikation in der Version von 2007 [31] herausstellten [20, 96, 121, 211], erwartet worden. Die Log-Rank-Tests zwischen den bezüglich der Höhe des TBR_{max} -Wertes aufeinander folgenden Gruppen waren jedoch nicht signifikant (PÜZ: $p=0,251$ und $p=0,051$; GÜZ: $p=0,0070$ und $p=0,280$). Im Vergleich zum WHO-Grad (Log-Rank-Test über zwei Freiheitsgrade mit $p=0,025$ bei p -Werten oberhalb des Signifikanzniveaus im Log-Rank-Test mit einem Freiheitsgrad zwischen den jeweiligen aufeinander folgenden WHO-Graden) zeigte sich die TBR_{max} in der vorliegenden Analyse somit als hinsichtlich Trennschärfe und Zusammenhangsstärke zumindest gleichwertiger prognostischer Faktor für die GÜZ (Abb. 4.3-5 vs. Abb. 4.3-8).

Das BTV war nicht signifikant assoziiert mit der Länge der PÜZ, allerdings bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen GÜZ und BTV (Tab. 4.48, 4.49; Abb. 4.3-9, 4.3-10). Auch im Log-Rank-Test über drei Freiheitsgrade unter Verwendung der BTV-Terzile zur Gruppendifinition zeigte sich noch ein signifikantes Ergebnis ($p=0,007$). Im Log-Rank-Test mit einem Freiheitsgrad ergaben sich zwischen den einzelnen hinsichtlich BTV aufeinander folgenden Terzil-Gruppen dabei jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,138$ und $p=0,061$). Auch für diesen Parameter wurde aufgrund des in früheren Arbeiten beschriebenen Zusammenhangs zwischen WHO-Grad und BTV eine gewisse prognostische Wertigkeit erwartet. Dieser trat nun allerdings in überraschend starker Ausprägung auf. In unserer Zwischenanalyse in Astrozytomen der WHO-Grade III-IV war das BTV ein signifikanter Faktor für die PÜZ, nicht jedoch für die GÜZ [28]. Innerhalb der Astrozytome vom WHO-Grad II war das BTV weder mit der PÜZ noch mit der GÜZ signifikant assoziiert [27]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist zum einen die unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen. In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliome, welche im Vergleich zu IDHmut-Gliomen tendenziell größere Tumorumfänge bei gleichzeitig sehr guter Prognose [4, 97] zeigen, definitiv ausgeschlossen. Ob dies in den früheren Analysen mit nach WHO-Klassifikation von 2007

definierten Astrozytomen ebenfalls der Fall war ist aufgrund zum Zeitpunkt der damaligen Analyse fehlender Angaben zum IDH-1p/19q-Status zumindest fraglich. Zum anderen wurden in die vorliegende Auswertung auch die Gliome mit visuell festgestellter ^{18}F -FET-Mehranreicherung einbezogen, deren Größe eine Volumenmessung mittels der verwendeten Software nicht ermöglichten ($n=20$). Diesen Gliomen wurde als Volumengröße der Wert 0 im Sinne von „nicht messbar“ zugeordnet. Der Ausschluss dieser Gliome hätte nach Ansicht des Autors das Analyseergebnis verfälscht. Im Rahmen der Zwischenanalysen wurden die Gliome ohne messbares BTV damals nicht in die Analyse einbezogen, wobei sich natürlich auch für diese Vorgehensweise Argumente finden lassen. Da das BTV in der vorliegenden Studie ein sekundärer Zielparameter war, wurde in der vorliegenden Studie keine Aufschlüsselung der verschiedenen BTV-Gruppen nach initialer Therapiemodalität etc. vorgenommen. Eine Aussage bezüglich möglicher Confounder ist somit nach der durchgeführten Analyse leider nicht möglich. In folgenden Analysen innerhalb der IDHmut-Gliome wäre die Definition des BTV als primäres Zielkriterium sinnvoll.

Eine multivariate Analyse zur Identifizierung der Faktoren mit eigenständigem Informationsgehalt für die GÜZ war aufgrund der zu geringen Ereigniszahl ($n=11$) innerhalb der Patientengruppe mit IDHmut-Gliomen nicht durchführbar.

Da allerdings sowohl die KM-Aufnahme als auch die TTP_{\min} in der univariaten Analyse signifikant mit der Dauer der GÜZ assoziiert waren, erfolgte die Kombination aus TTP_{\min} und intratumoralem KM-Anreicherungsverhalten zur Stratifizierung der IDHmut-Gliome in drei hinsichtlich der GÜZ im Log-Rank-Test mit zwei Freiheitsgraden signifikant unterschiedlich verlaufende Gruppen [$p=0,019$; Tab. 4.52, Abb. 4.3-14]. Die Befundkombination aus $\text{TTP}_{\min} < 35$ Min. und vorhandener KM-Aufnahme (zwei Risikofaktoren) kennzeichnete die Patientengruppe mit der schlechtesten Prognose [ER=41% KM-Schätzer für mediane GÜZ: 111 Monate]. Durch die Befunde „ $\text{TTP}_{\min} < 35$ Min. ohne KM-Aufnahme“ und „ $\text{TTP}_{\min} \geq 35$ Min. mit KM-Aufnahme“ (ein Risikofaktor) wurde eine Patientengruppe mit intermediärem Risiko (ER=15%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV) definiert. Den günstigsten Verlauf zeigten Gliome ohne KM-Aufnahme bei einer TTP_{\min} von mindestens 35 Min. (kein Risikofaktor). Hier kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums im Gegensatz zu der allein durch den Befund „ $\text{TTP}_{\min} \geq 35$ Min.“ bestimmten Gruppe (ein Todesfall; Tab. 4.49, Abb. 4.3-12) zu keinem Todesereignis. Primär lag der Nutzen der Kombination aus MRT-Befund und

TTP_{min}-Wert somit auch innerhalb der IDHmut-Gliome in der Identifizierung einer Patientengruppe mit extrem guter Prognose.

Floeth et al. prüften Befundkombinationen aus MRT-Befund und ¹⁸F-FET-Anreicherungsmuster auf ihre prognostische Relevanz und berichteten sehr interessante Ergebnisse [227]: Innerhalb KM-negativer WHO-Grad-II-Gliome nach [31] konnten so drei hinsichtlich der PÜZ unterschiedlich verlaufende Gruppen identifiziert werden. In der MRT umschrieben erscheinende Gliome ohne ¹⁸F-FET-Mehranreicherung zeigten dabei die beste Prognose, umschriebene Tumore mit ¹⁸F-FET-Mehranreicherung zeigten einen etwas ungünstigeren Verlauf und in der MRT diffus erscheinende Gliome zeigten unabhängig vom ¹⁸F-FET-Status die schlechtesten Verläufe.

In der MRT eine intratumorale KM-Aufnahme zu detektieren bedarf nach Einschätzung des Autors jedoch weniger Erfahrung und unterliegt wahrscheinlich auch einer geringeren untersucherabhängigen Variabilität als die sichere Unterscheidung diffuser und umschriebener Läsionen. Sowohl die intratumorale KM-Aufnahme als auch die TTP_{min} sind für den befundenen Arzt relativ einfach und schnell zu erhebende Befunde.

Innerhalb der Gliome mit der Befundkombination IDHmut+1p/19q-Kodeletion zeigte sich die initiale ¹⁸F-FET-Kinetik als signifikanter prognostischer Faktor für die GÜZ.

Die Prognose von oligodendroglialen beziehungsweise IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen wird derzeit hauptsächlich auf Basis des WHO-Grades abgeschätzt. Bisher ließ sich eine prognostische Aussagekraft von ¹⁸F-FET-Parametern für den klinischen Verlauf von Tumoren aus dieser Gliom-Subgruppe mit typischerweise langen Überlebenszeiten nicht nachweisen, möglicherweise aufgrund zu geringer Ereigniszahlen bei zu kurzen Nachbeobachtungszeiten wie beispielsweise in unserer Zwischenanalyse oder der kürzlich publizierten Analyse von Suchorska et al. [243].

Für die hier durchgeführte Analyse von IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen wurden anders als derzeit üblich [37, 243] neben Gliomen vom WHO-Grad II und III auch solche vom WHO-Grad IV eingeschlossen. Von den beiden Patienten mit Gliom vom WHO-Grad IV war zum Ende der Beobachtungsperiode ein Patient knapp 95 Monate nach Erstdiagnose verstorben. Der zweite Patient wurde über einen Zeitraum von mehr als 100 Monaten beobachtet, ohne

dass der primäre Endpunkt „Tod“ erreicht wurde. Somit scheinen zumindest auf den ersten Blick hinsichtlich der biologischen Aggressivität keine gravierenden Unterschiede zwischen IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen vom WHO-Grad III im Vergleich zu solchen vom WHO-Grad IV zu bestehen. Diese Beobachtung geht einher mit den Ergebnissen aus einer Arbeit von Miller et al. [58], in der das Vorliegen nekrotischer Anteile im Tumorgewebe von oligodendroglialen Tumoren als nicht wesentlich für den zu erwartenden klinischen Verlauf beschrieben wird. Der Ausschluss von IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen aus der vorliegenden Analyse aufgrund in der histopathologischen Untersuchung festgestellten nekrotischen Anteilen erschien somit nicht ausreichend begründet.

In der vorliegenden Analyse wurde die Subgruppe anhand der medianen TTP_{min} in zwei Gruppen unterteilt (Tab. 4.57, Abb. 4.4-11). Die 17 Patienten mit einer TTP_{min} von weniger als 25 Minuten überlebten signifikant kürzer (ER=29%; KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV) als die 33 Patienten mit einer TTP_{min} von mindestens 25 Minuten [ER=0%, KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV; $p=0,001$]. Hinsichtlich der PÜZ [mediane PÜZ in Monaten: 58 (ER=59%, KM-Schätzer: 66) für $TTP_{min} < 25$ Min. vs. NV (ER=45%, KM-Schätzer: 79) für $TTP_{min} \geq 25$ Min.] ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Tab. 4.56, Abb. 4.4-11).

Hinsichtlich der initialen Therapiemodalität wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit geringerer TTP_{min} und solchen mit höherer TTP_{min} festgestellt ($p=0,049$), wobei letztere weniger aggressiv behandelt wurden. Ein Resektionsversuch wurde in der beobachteten Population geringfügig häufiger bei Patienten mit geringerer TTP_{min} durchgeführt. Durch die unterschiedliche initiale Therapieaggressivität wurde der festgestellte GÜZ-Unterschied zwischen den beiden TTP_{min} -Gruppen somit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht verursacht, sondern vermutlich eher in seiner Ausprägung verringert.

Unter den Gliomen mit einer TTP_{min} von weniger als 25 Minuten waren übereinstimmend mit den Ergebnissen aus Jansen et al. [43] Gliome mit höherem WHO-Grad häufiger vertreten als unter solchen mit einer TTP_{min} von mindestens 25 Minuten. Der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p=0,134$).

Der WHO-Grad als bekannter prognostischer Faktor [31, 37] erwies sich in der vorliegenden Analyse ebenfalls als signifikanter Faktor für die GÜZ bei stark variierender Größe der

Vergleichsgruppen [ER=5%, KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV für WHO-Grad II (n=41) vs. ER=33%, KM-Schätzer: 102 Monate für WHO-Grad III/IV (n=9); p=0,049].

Das Vorliegen einer astrozytären versus oligoastrozytären oder oligodendroglialen Histologie war innerhalb der IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliome hinsichtlich der Dauer von PÜZ (p=0,336) sowie GÜZ (p=0,985) ohne Relevanz (Abb. 4.4-6). Aufgrund der geringen Rate an Todesfällen in der untersuchten Subgruppe lässt sich anhand der vorliegenden Daten ein relevanter Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und Prognose jedoch nicht ausschließen. Das Ergebnis aus der vorliegenden Studie legt aber nahe, dass ein möglicherweise bestehender und in der vorliegenden Analyse nicht detektierter Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und Prognose innerhalb dieser molekulargenetischen Subgruppe in seiner Ausprägung deutlich geringer wäre als der festgestellte Zusammenhang zwischen Überlebenszeiten und der TTP_{min} beziehungsweise den histologischen Malignitätsmerkmalen (WHO-Grad).

Interessanterweise traten Todesereignisse ausschließlich unter männlichen Patienten (KM-Schätzer für mediane GÜZ: NV; ER=19%) auf, Frauen (ER=0%) überlebten im Median somit signifikant länger (p=0,014; Abb. 4.4-2). Ein Progress trat bei Frauen jedoch nicht signifikant später auf als bei männlichen Patienten (p=0,107). Patienten weiblichen Geschlechts gehörten tendenziell häufiger der Gruppe mit einer TTP_{min} von mindestens 25 Minuten an (p=0,059).

Das Vorliegen einer intratumoralen KM-Aufnahme hatte keinen signifikanten Einfluss auf die PÜZ (p=0,413) oder GÜZ (p=0,133; Abb. 4.4-8), war aber signifikant mit der TTP_{min} assoziiert. Eine KM-Aufnahme im Tumor wurde wesentlich häufiger in Tumoren mit geringerer TTP_{min} festgestellt (p=0,037).

Es ergaben sich hingegen keine wesentlichen oder gar signifikanten Assoziationen der TTP_{min} mit den Faktoren Alter, KPS-Wert, Symptomatik bei Erstdiagnose, MGMT-Status oder Tumorhistologie. Die genannten Faktoren zeigten außerdem keinen erkennbaren Einfluss auf die Dauer der Überlebenszeiten.

Die statischen Parameter TBR_{max} und BTV erwiesen sich nach jeweiliger Bildung zweier

Gruppen anhand des Median im beobachteten Patientenklientel ohne signifikante Assoziation mit der PÜZ (TBR_{max} : $p=0,119$; BTV: $p=0,253$; Abb. 4.4-9) oder GÜZ (TBR_{max} : $p=0,251$; BTV: $p=0,928$; Abb. 4.4-10). Aufgrund der geringen Ereigniszahl kann ein relevanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern und der GÜZ jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die weitere Nachverfolgung dieser Patientengruppe wäre daher unter anderem aus diesem Grund sinnvoll.

Pathophysiologie der ^{18}F -FET-Mehranreicherung und der ^{18}F -FET-Kinetik

^{18}F -FET als große neutrale Aminosäure gelangt nach derzeitigem Kenntnisstand bevorzugt über entsprechende spezifische Natrium-unabhängige Aminosäure-Transporter über die BHS in die Zellen des Hirnparenchyms. Diese Transporter werden in der englischsprachigen Literatur als „large amino-acid transporters“ (LAT) bezeichnet und funktionieren als Austauschtransporter [253]. Das heißt, ein Efflux-Substrat ist notwendig um den Transport des Influx-Substrates in die Zelle zu ermöglichen. In der Literatur wird der in vielen primären Tumoren vorkommende Subtyp LAT1 mehrfach als das für den Natrium-unabhängigen transmembranösen Transport von großen neutralen Aminosäuren wie ^{18}F -FET verantwortliche Transportmolekül beschrieben [157, 158, 162-164, 254]. Habermaier et al. zum Beispiel kamen in ihren Experimenten mit humanen LN229-Glioblastomzellen sowie mit LAT1 exprimierenden *Xenopus laevis*-Oozyten zu dem Schluss, dass LAT1 sowohl für den Transport als auch für die Akkumulation von ^{18}F -FET in den Zellen verantwortlich sei. ^{18}F -FET zeigte sich in den Experimenten außerdem als Influx-Substrat mit deutlich höherer Affinität zu LAT1 als dies bei Testung als Efflux-Substrat der Fall war. Als Ursache für die intrazelluläre Akkumulation von ^{18}F -FET in LAT1 exprimierenden Zellen vermuten die Autoren der genannten Studie zum einen eine asymmetrische Substraterkennung durch LAT1 auf den beiden Seiten der Zellmembran. Zum anderen sehen sie eine hohe intrazelluläre Konzentration an LAT1-Efflux-Substraten im Sinne einer kompetitiven ^{18}F -FET-Transport-Hemmung sowie den Mangel an für ^{18}F -FET geeigneten Efflux-Transportern als zur beobachteten ^{18}F -FET-Akkumulation in den Zellen betragende Faktoren an [254]. Ergebnisse aus anderen Untersuchungen hingegen ließen LAT2 als selektiven ^{18}F -FET-Transporter vermuten [169, 255, 256]. Makrides et al. wiederum demonstrierten eine eher geringe Affinität von ^{18}F -FET zu LAT2 [257]. Die genauen ^{18}F -FET-Transportmechanismen auf

molekularer Ebene sind somit noch nicht geklärt, der transmembranöse Transport von ^{18}F -FET findet aber mit hoher Wahrscheinlichkeit über LAT1 oder LAT2 oder auch über beide Subtypen statt.

Eine im Vergleich zum physiologischen Zellgehalt mittels PET detektierbare Mehranreicherung von ^{18}F -FET tritt bei vorhandener Integrität der BHS nahezu ausschließlich in Gliomen sowie in geringem Ausmaß unter anderen Bedingungen auf [21, 22, 155].

In zwei experimentellen Studien kamen Stegmayr et al. zu dem Ergebnis, dass eine durch Dexamethason oder Bevacizumab induzierte Störung der BHS die intrazelluläre ^{18}F -FET-Anreicherung nicht signifikant beeinflusst [152, 153], was im Hinblick auf die klinischen Beobachtungen bezüglich des Phänomens der Pseudoprogession von Gliomen unter bestimmten Therapieformen auch als plausibel erscheint [103, 109, 110]. Diese Beobachtungen sprechen für die Hypothese eines von der Integrität der BHS unabhängigen selektiven ^{18}F -FET-Transports in das intrazelluläre Milieu der Zellen des Hirnparenchyms. Eine Störung der BHS bedingt somit wahrscheinlich nur eine interstitielle lokale Anreicherung von ^{18}F -FET im Interstitium nach Passage der BHS und steigert so die durch die ^{18}F -FET detektierte lokale Radioaktivität. Da sowohl unter KM-negativen als auch in KM-positiven Gliomen die verschiedenen prognoseassoziierten ^{18}F -FET-Anreicherungskurven beobachtet wurden, scheint die Integrität der BHS auch die ^{18}F -FET-Kinetik nicht wesentlich zu beeinflussen.

^{18}F -FET wird in den Zellen nicht wesentlich metabolisiert oder chemisch verändert [162, 169]. Die nuklearmedizinisch detektierte intratumorale ^{18}F -FET-Mehranreicherung in Gliomen nimmt jedoch mit der Zeit wieder ab, der Zeitpunkt und die Geschwindigkeit des auf die lokale Anreicherungsphase folgenden Konzentrationsabfalls variieren individuell deutlich. In aller Regel folgt hierbei auf einen rasanten Anstieg der lokalen Anreicherung ein ähnlich rascher Abfall der selbigen, einem langsamen Anstieg folgt hingegen ein zögerlicher Rückgang der lokal gemessenen ^{18}F -FET-Konzentration [29, 96, 176, 211]. Für dieses Phänomen lässt sich derzeit in der Literatur noch keine gesicherte Erklärung finden.

Eine proportionale Beziehung des initialen Anstiegs und nachfolgenden Absinkens der intrazellulären ^{18}F -FET-Menge zur Anzahl der in der Zellmembran vorhandenen Aminosäure-Transporter erscheint zunächst als eine logische Erklärung, die durch die folgenden

Beobachtungen gestützt wird: Gliome mit einer niedrigen TTP_{\min} , entsprechend einem raschen Anstieg und in der Mehrzahl der Fälle nachfolgend raschem Abfall der lokalen ^{18}F -FET-Anreicherung, verhalten sich aggressiver als Gliome mit einer höheren TTP_{\min} (s. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit). Zudem wurde in der selben experimentellen Arbeit nach artifizierter Steigerung der LAT1-Expression in Gliom-Zellen von Mäusen eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit des Glioms beobachtet [258]. Die ^{18}F -FET-Kinetik korreliert außerdem mit dem WHO-Grad [20, 96, 176, 211, 259]. Vereinbar hiermit wurde in Gliom-Zellen der üblicherweise ebenfalls aggressiveren WHO-Grade III und IV eine höhergradige LAT1-Expression als in Zellen von WHO-Grad-II-Gliomen oder gesundem Hirngewebe festgestellt [258]. Die intramembranöse Anzahl der LAT1/2-Transporter scheint also eine gewisse Rolle zu spielen.

Als weiterer möglicher für das Phänomen der unterschiedlichen Formen der ^{18}F -FET-Kinetik relevanter Faktor ist der transmembranöse Konzentrationsgradient von ^{18}F -FET als treibende Kraft des Natrium-unabhängigen ^{18}F -FET-Transports in Betracht zu ziehen. Habermeier et al. beobachteten bei ihren Versuchen höhere transmembranöse Transportraten bei Beförderung von luminal befindlichem ^{18}F -FET nach intrazellulär als dies für die gegensätzliche Transportrichtung der Fall war [254]. Möglicherweise trifft ähnliches auch auf LAT2 zu. Eine rasant wachsende und bereits die nächste Zellteilung vorbereitende Zelle benötigt aller Wahrscheinlichkeit nach eine größere Aminosäuremenge pro Zeiteinheit zur Proteinbiosynthese als dies bei einer langsamer wachsenden Zelle mit mehr Zeit bis zur nächsten Mitose der Fall ist. Man könnte nun die Hypothese aufstellen, dass nicht die intramembranöse Transporterzahl sondern im Sinne einer kompetitiven Hemmung die intrazelluläre Menge an LAT1/2-Efflux-Substraten, wie z.B. das körpereigene Tyrosin, der limitierende Faktor des ^{18}F -FET-Ausstroms aus der Zelle ist. In Zellen mit hohem Aminosäuremetabolismus ist die Konzentration von mit ^{18}F -FET um die intrazelluläre LAT1/2-Bindungsstelle potentiell konkurrierende Aminosäuren möglicherweise geringer als in Zellen mit geringerem Aminosäureverbrauch. Diese Hypothese wäre zumindest vereinbar mit den Ergebnissen aus [254] und der unter anderem in der vorliegenden Studie beobachteten höhergradigen Aggressivität von Gliomen mit geringer TTP_{\min} .

Die Vaskularisierung des Glioms könnte eine Rolle für das Ausmaß der intratumoralen Anreicherung spielen. Eine höhere Gefäßdichte ist typisch sowohl für die aggressiveren Gliome vom WHO-Grad III und IV, ist allerdings auch ein Merkmal der oligodendrogialen

Gliome mit deutlich günstigerer Prognose [31, 37]. Ebenso ist für jeden der eben genannten Gliom-Typen eine relativ hohe intratumorale ^{18}F -FET-Anreicherung typisch [20, 21, 43, 96, 211]. Stockhammer et al. beobachteten zudem eine Korrelation der ^{18}F -FET-Anreicherung mit der Gefäßdichte in nicht KM-anreichernden Gliomen [260]. Allerdings wurde in einer anderen Arbeit eine nur geringe räumliche Übereinstimmung von mittels perfusionsgewichteter MRT-Bildgebung gemessenem regionalem zerebralem Blutvolumen und in der PET detektierter ^{18}F -FET-Mehranreicherung gefunden [261]. In dieser Studie wurden allerdings nicht nur KM-negative Gliome, sondern mehrheitlich Glioblastome und WHO-Grad-III-Astrozytome untersucht. Eine mögliche Erklärung für diese teils inkongruenten Ergebnisse könnte die Gliom-Subtyp-spezifische unterschiedliche Qualität der intratumoralen Blutgefäße in Bezug auf Radius sowie Windungen und somit Länge sein, wodurch nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz die Geschwindigkeit des tatsächlichen Blutflusses beeinflusst wird. Für das Phänomen der rasch ansteigenden und nach Erreichen eines Maximums wieder rasant abfallenden lokalen ^{18}F -FET-Konzentration muss jedoch zumindest ein ausreichend schneller Blutfluss gegeben sein, da ^{18}F -FET intrazellulär nicht in relevantem Ausmaß metabolisiert wird [162, 169].

Für die ^{18}F -FET-Kinetik relevante Faktoren scheinen also die intramembranöse LAT1/2-Transporter-Dichte, der transmembranöse Konzentrationsgradient sowie zu einem gewissen Teil auch die Geschwindigkeit des Blutflusses in den intratumoralen Kapillaren zu sein. Die Durchführung weiterer Studien zur Klärung der bisher noch unbekannteren detaillierten Mechanismen wäre insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung neuer Therapiestrategien wie beispielsweise selektiver LAT1/2-Hemmer wünschenswert.

Stärken und Schwächen der Studie

Der klinische Verlauf jedes einzelnen Patienten wurden mittels Sichtung der entsprechenden histopathologischen, immunohistochemischen, molekularbiologischen und radiologischen Befunde und der hausintern erstellten Arztbriefe sowie durch Anrufe bei Hausärzten und Patienten oder Angehörigen. Diese Daten wurden somit retrospektiv erhoben. Nachteilig wirkte sich dies vor allem auf die Definition des Endpunkts „Progress/Rezidiv“ aus, da diese wie bereits erwähnt innerhalb des Beobachtungszeitraums relevanten Änderungen [90, 252] unterlag. Die Sicherstellung der strikten Beachtung vorgegebener Kriterien für das Ereignis

„Progress/Rezidiv“ in der neurochirurgischen Sprechstunde war somit nicht gegeben. Dieser aus dem teilweise retrospektiven Design der Studie resultierende qualitative Nachteil muss bei der Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der PÜZ beachtet werden.

Das Ereignis „Tod“ stellt hingegen einen hart definierten Endpunkt dar. Die Erhebung dieses Ereignisses erfolgte in nahezu allen Fällen durch telefonische Rücksprache mit dem Hausarzt oder Angehörigen des Patienten. Hierbei konnten offensichtliche Anhaltspunkte für eine anderweitige Todesursache geprüft und der Patient gegebenenfalls aus der Studie ausgeschlossen werden. Die so erhobene GÜZ kann somit als deutlich verlässlicherer Parameter gewertet werden.

Die verwendeten ^{18}F -FET-PET-Daten wurden aus den bereits erstellten Datensätzen durch den Autor dieser Arbeit prospektiv erhoben und bei grenzwertigen Befunden von zwei erfahreneren Ärzten der nuklearmedizinischen Klinik geprüft und sind somit als entsprechend verlässlich zu werten.

Die umfangreiche statistische Analyse ohne widersprüchliche Ergebnisse und die hinsichtlich der bereits bekannten Prognosefaktoren festgestellte Übereinstimmung der Resultate aus der vorliegenden Arbeit und bisher publizierten Studien spricht für eine gute Qualität des verwendeten Datensatzes.

6 Zusammenfassung

Das initiale Vorliegen einer ^{18}F -FET-Mehranreicherung ist ein ungünstiger prognostischer Faktor für Patienten mit neu diagnostiziertem Gliom. Ein ^{18}F -FET-negativer Befund schließt das Vorliegen eines Glioblastoms aus. Allerdings finden sich auch unter den ^{18}F -FET-negativen Gliomen solche vom IDH-Wildtyp mit entsprechend schlechter Prognose. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Glioms wäre daher im Falle eines ^{18}F -FET-negativen Befunds eine zeitnahe Evaluation des IDH-Status und der histopathologischen Malignitätskriterien ratsam.

Gliome der WHO-Grade II-IV mit initialer ^{18}F -FET-Mehranreicherung können anhand der TTP_{min} in mindestens vier hinsichtlich ihrer Prognose unterschiedliche Gruppen unterteilt werden. Die TTP_{min} ist innerhalb dieser inhomogenen Gruppe einerseits ein prognostischer Faktor mit eigenständigem Informationsgehalt. Andererseits erlauben extreme TTP_{min} -Werte Rückschlüsse auf den IDH-Status eines Glioms. Eine TTP_{min} von höchstens 12,5 Minuten ist ein starker Indikator für das Vorliegen eines IDHwt-Glioms. Im Gegensatz dazu ist bei einer TTP_{min} vom mindestens 35 Minuten das Vorliegen eines IDHwt-Glioms sehr unwahrscheinlich.

TTP_{min} und KM-Aufnahme in der MRT sind nichtinvasiv zu ermittelnde prognostische Faktoren mit jeweils eigenständigem Informationsgehalt. Die Befundkombination aus einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten und fehlender intratumoraler KM-Aufnahme in der MRT erlaubt die Identifizierung von Patienten mit extrem guter Prognose. Gleichzeitig schließt diese Befundkombination das Vorliegen eines IDHwt-Glioms mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aus.

Besteht nach Durchführung einer MRT der Verdacht auf ein Gliom, so lässt eine in der ^{18}F -FET-PET festgestellte TBR_{max} von mehr als 2,5 laut einer früheren Studie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Neoplasie beziehungsweise eines Glioms schließen. Bisher wurde für solche Fälle die zeitnahe Biopsie empfohlen. Die starke prognostische Aussagekraft der TTP_{min} bestätigte sich jedoch in der vorliegenden Studie auch innerhalb der Gliome mit einer TBR_{max} oberhalb des genannten Grenzwerts.

Innerhalb der IDHwt-Gliome vom WHO-Grad II-IV erwies sich keiner der untersuchten ^{18}F -FET-Parameter als klinisch relevant für die Dauer der PÜZ oder GÜZ.

Die TTP_{min} ist ein starker unabhängiger prognostischer Faktor für die Gesamtüberlebenszeit der IDHmut-Gliome vom WHO-Grad II-IV. Die Kombination des TTP_{min} -Werts mit dem Faktor intratumorale KM-Aufnahme brachte einen zusätzlichen Informationsgewinn. IDHmut-Gliome mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten gehen bei gleichzeitig fehlender KM-Aufnahme mit einer bemerkenswert guten Prognose einher.

Die TTP_{min} scheint auch ein prognostisch hochrelevanter Faktor für die Dauer der GÜZ von IDHmut+1p/19q-Kodeletion-Gliomen der WHO-Grade II-IV zu sein. Die statischen ^{18}F -FET-Parameter zeigten sich in dieser Subgruppe jedoch ohne klinische Relevanz für die Prognose.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Tabellarische Übersicht zur Therapie der Gliome unter Berücksichtigung der histopathologischen Kriterien; modifiziert nach [63].....	09
Tabelle 1.2: Tabellarische Übersicht zur Therapie der Gliome unter Berücksichtigung sowohl des IDH-1p/19q-Status als auch der histopathologischen Kriterien; modifiziert nach [63]	15
Tabelle 4.1: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb des Gesamtkollektivs erhobenen klinischen Daten.....	40
Tabelle 4.2: Häufigkeiten der unterschiedlichen WHO-Grade innerhalb der 3 unterschiedlichen molekularbiologischen Gruppen innerhalb des Gesamtkollektivs.	40
Tabelle 4.3: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb des Gesamtkollektivs erhobenen ¹⁸ F-FET-Parameter.....	41
Tabelle 4.4: Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungsparameter der erhobenen ¹⁸ F-FET-PET-Parameter innerhalb der drei unterschiedlichen WHO-Grade innerhalb des Gesamtkollektivs. 42	42
Tabelle 4.5: p-Werte nach Testung auf Unterschiede hinsichtlich der erhobenen ¹⁸ F-FET-Parameter in Abhängigkeit vom WHO-Grad innerhalb des Gesamtkollektivs.....	42
Tabelle 4.6: Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungsparameter der erhobenen ¹⁸ F-FET-PET-Parameter innerhalb der drei unterschiedlichen molekularbiologischen Gruppen innerhalb des Gesamtkollektivs.....	44
Tabelle 4.7: p-Werte nach Testung auf Unterschiede hinsichtlich der erhobenen ¹⁸ F-FET-Parameter in Abhängigkeit vom molekularbiologischen Typ innerhalb des Gesamtkollektivs. 44	44
Tabelle 4.8: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ¹⁸ F-FET-Status sowie innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome nach TTP _{min} -Werten innerhalb des Gesamtkollektivs. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status beziehungsweise des TTP _{min} -wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer`s V/ Korrelationskoeffizient (r)/ Cohen`s d).	45
Tabelle 4.9: ¹⁸ F-FET-negative Gliome: Verteilung der WHO-Grade innerhalb der molekulargenetischen Gruppen.....	47
Tabelle 4.10: Angewendete Therapiestrategien für ¹⁸ F-FET-negative Gliome, aufgeschlüsselt nach molekulargenetischen Subtypen.....	48
Tabelle 4.11: Geschlechterverteilung innerhalb molekulargenetischer Gruppen in ¹⁸ F-FET-negativen Gliomen.....	48
Tabelle 4.12: Geschlechterverteilung der WHO-Grade in ¹⁸ F-FET-negativen Gliomen.....	48
Tabelle 4.13: ¹⁸ F-FET-positive Gliome (n=206): „TTP _{min} ≤12,5 Min.“ als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen; Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.	50

Tabelle 4.14: ^{18}F -FET-positive Gliome (n=206): $\text{TTP}_{\text{min}} \geq 35$ Min “ als diagnostisches Kriterium zum Ausschluss eines IDHwt-Glioms; Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle	50
Tabelle 4.15: Diagnostische Testung basierend auf extremen TTP_{min} -Werten zur Detektion des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome (n=206); Maße für die Aussagekraft des jeweiligen diagnostischen Tests	50
Tabelle 4.16: ^{18}F -FET-positive Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205): Befundkombination „ $\text{TTP}_{\text{min}} \leq 12,5$ Min. und KM-positiv“ als diagnostisches Kriterium zur Detektion von IDHwt-Gliomen; Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.	51
Tabelle 4.17: Befundkombination „ $\text{TTP}_{\text{min}} \geq 35$ Min. und KM-negativ“ als diagnostisches Kriterium zum Ausschluss des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205); Darstellung der absoluten Häufigkeiten in einer Kreuztabelle.	51
Tabelle 4.18: Diagnostische Testung basierend auf extremen TTP_{min} -Werten in Kombination mit KM-Status in der MRT zur Detektion des prognostisch ungünstigen molekulargenetischen Befunds IDHwt innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit dokumentiertem KM-Status in der MRT (n=205); Maße für die Aussagekraft des jeweiligen diagnostischen Tests.	51
Tabelle 4.19: Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ in der Gesamtstichprobe.	52
Tabelle 4.20: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe.	53
Tabelle 4.21: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe.	54
Tabelle 4.22: Multivariate PÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe	56
Tabelle 4.23: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb der Gesamtstichprobe.	56
Tabelle 4.24: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ^{18}F -FET-negativen Gliome.	57
Tabelle 4.25: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ^{18}F -FET-negativen Gliome.	58
Tabelle 4.26 Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für die progressionsfreie beziehungsweise gesamte Überlebenszeit ^{18}F -FET-negativer Gliome.	59
Tabelle 4.27: Gesamtheit der ^{18}F -FET-positiven Gliome: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ aller (univariate und multivariate Analysen).	62
Tabelle 4.28: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ^{18}F -FET-positiven Gliome	63
Tabelle 4.29: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb aller visuell ^{18}F -FET-positiven Gliome.	64
Tabelle 4.30: Charakterisierung der drei frühzeitig verstorbenen Patienten mit einer TTP_{min} von mindestens 35 Minuten innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome. In allen drei Fällen fand sich eine intratumorale KM-Anreicherung.	75
Tabelle 4.31: Multivariate PÜZ-Analyse innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=9): Alter (metrisch), KPS-Wert (metrisch), Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status, MRT-KM-Status, TBR_{max} (metrisch), TTP_{min} (4 Kategorien). Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet; der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.	76

Tabelle 4.32: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=9): Alter (metrisch), KPS-Wert (metrisch), Histologie, WHO-Grad, MGMT-Status, IDH-1p/19q-Status, MRT-KM-Status, TBR _{max} (metrisch), BTV (metrisch), TTP _{min} (4 Kategorien). Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet, der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.	76
Tabelle 4.33: Univariate Analyse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Befundkombination aus TTP _{min} und KM-Aufnahme mit der PÜZ innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	77
Tabelle 4.34: Univariate Analyse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Befundkombination aus TTP _{min} und KM-Aufnahme mit der GÜZ innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	78
Tabelle 4.35: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome mit einer TBR _{max} > 2,5.	80
Tabelle 4.36: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome mit einer TBR _{max} > 2,5.	81
Tabelle 4.37: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHwt erhobenen klinischen Daten.	84
Tabelle 4.38: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ¹⁸ F-FET-Status sowie innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome nach TTP _{min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status beziehungsweise des TTP _{min} -Wertes mit klinischen Parametern. Für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer's V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen's d).	85
Tabelle 4.39: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliomen hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.	88
Tabelle 4.40: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ (univariate und multivariate Analysen)	89
Tabelle 4.41: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHwt	90
Tabelle 4.42: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHwt	91
Tabelle 4.43: Multivariate GÜZ-Analyse innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven IDHwt-Gliome. Berücksichtigte Faktoren (n=3): Alter (metrisch), WHO-Grad, MGMT-Status. Die signifikanten Faktoren wurden in einer der Höhe des p-Werts folgenden Reihenfolge aufgelistet, der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert steht an oberster Position.	97
Tabelle 4.44: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHmut erhobenen klinischen Daten	98
Tabelle 4.45: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ¹⁸ F-FET-Status sowie innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome nach TTP _{min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status beziehungsweise des TTP _{min} -Wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das	

entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer`s V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen`s d).
.99

Tabelle 4.46: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliomen vom Typ IDHmut hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.	102
Tabelle 4.47: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Übersicht über die identifizierten Prognosefaktoren für die progressionsfreie und/oder gesamte Überlebenszeit	103
Tabelle 4.48: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut	104
Tabelle 4.49: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut	105
Tabelle 4.50: Multivariate Analyse unter Berücksichtigung der univariaten Faktoren WHO-Grad und TBR _{max}	114
Tabelle 4.51: Univariate Analyse betreffend Korrelation Befundkombination TTP _{min} und KM-Aufnahme und PÜZ.	114
Tabelle 4.52: Univariate Analyse betreffend Korrelation Befundkombination TTP _{min} und KM-Aufnahme und GÜZ.....	115
Tabelle 4.53: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der Gruppe mit dem molekularbiologischen Befund IDHmut+1p/19q-Kodeletion erhobenen klinischen Daten.....	116
Tabelle 4.54: Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion: Klinische Daten aufgeschlüsselt nach qualitativem ¹⁸ F-FET-Status sowie innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome nach TTP _{min} -Werten. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz von Zusammenhängen des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status beziehungsweise des TTP _{min} -Wertes mit klinischen Parametern, für signifikante Zusammenhänge findet sich jeweils in der rechtsseitigen Nachbarzelle zum p-Wert das entsprechende Zusammenhangsmaß (Cramer`s V/ Korrelationskoeffizient (r) / Cohen`s d).....	117
Tabelle 4.55: Explorative univariate Überlebenszeitanalyse innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion hinsichtlich der Relevanz des qualitativen ¹⁸ F-FET-Status für die zu erwartende Prognose.	120
Tabelle 4.56: Univariate PÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	121
Tabelle 4.57: Univariate GÜZ-Analyse innerhalb der visuell ¹⁸ F-FET-positiven Gliome vom Typ IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	122
Tabelle 4.58: Übersicht über die signifikanten Prognosefaktoren für PÜZ und GÜZ (univariate und multivariate Analysen) innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	123
Tabelle 4.59: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der WHO-Grad-II-Astrozytome erhobenen klinischen Daten.	132
Tabelle 4.60: Univariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad II.	133
Tabelle 4.61: Univariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad II.....	133

Tabelle 4.62: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße der innerhalb der oligodendroglialen WHO-Grad-II-Gliomen erhobenen klinischen Daten.....	135
Tabelle 4.63: Univariate PÜZ-Analyse in Gliomen mit oligodendroglialer Komponente und WHO-Grad II.....	135
Tabelle 4.64: Häufigkeiten beziehungsweise Lage- und Streuungsmaße sämtlicher innerhalb der astrozytären WHO-Grad-III/IV-Gliomen erhobenen klinischen Daten.	136
Tabelle 4.65: Univariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.....	137
Tabelle 4.66: Univariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.	137
Tabelle 4.67: Multivariate PÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.....	138
Tabelle 4.68: Multivariate GÜZ-Analyse in Astrozytomen vom WHO-Grad III-IV.	138

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.3-1: Manuelle Definition einer von fünf ROI's im Bereich des gesunden Hirnparenchyms zur Bestimmung der individuellen physiologischen Tracer-Aufnahme.	33
Abbildung 2.3-2: MRT-Bilder in axialer Schichtung mit korrespondierenden statischen ¹⁸ F-FET-PET-Bildern und graphischer Darstellung der ¹⁸ F-FET-Kinetik innerhalb der Areale mit pathologischer ¹⁸ F-FET-Mehranreicherung. Zu beachten ist die Heterogenität der ¹⁸ F-FET-Kinetik innerhalb des Tumors: Höhere TTP _{min} in kranialen, geringere TTP _{min} in kaudalen Tumorschichten (Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).	35
Abbildung 4.1-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸ F-FET-Status innerhalb der Gesamtstichprobe.....	55
Abbildung 4.1-2: ¹⁸ F-FET-negative Gliome: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.....	60
Abbildung 4.1-3: ¹⁸ F-FET-negative Gliome: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand IDH-1p/19q-Status.	60
Abbildung 4.1-4: ¹⁸ F-FET-negative Gliome:Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand Geschlecht.....	61
Abbildung 4.1-5: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorhistologie innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	66
Abbildung 4.1-6: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	67
Abbildung 4.1-7: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand IDH-1p/19q-Status innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.....	68
Abbildung 4.1-8: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand MGMT-Promoter-Status innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	69
Abbildung 4.1-9: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand intratumoraler KM-Aufnahme in der MRT innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.....	69
Abbildung 4.1-10: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBRmax-Terzilen innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.....	71
Abbildung 4.1-11: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	72
Abbildung 4.1-12: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Terzilen innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	72
Abbildung 4.1-13: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in zwei Kategorien anhand medianer TTP _{min} innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.	74
Abbildung 4.1-14: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in drei Kategorien anhand TTP _{min} innerhalb aller ¹⁸ F-FET-positiven Gliome.....	74

Abbildung 4.1-15: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in vier Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome.....	74
Abbildung 4.1-16: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Status in der MRT und TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome.....	78
Abbildung 4.1-17:Kaplan-Meier-Kurven zu GÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Status in der MRT und TTP_{min} innerhalb der ^{18}F -FET-positiven Gliome.....	79
Abbildung 4.1-18: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$	83
Abbildung 4.1-19: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in drei Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$	83
Abbildung 4.1-20: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Einteilung in vier Kategorien anhand TTP_{min} innerhalb aller ^{18}F -FET-positiven Gliome mit einer $TBR_{max} > 2,5$	83
Abbildung 4.2-1: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ^{18}F -FET-Status.....	88
Abbildung 4.2-2: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorhistologie.	92
Abbildung 4.2-3: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.....	93
Abbildung 4.2-4: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand MGMT-Promoter-Status.	93
Abbildung 4.2-5: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT.....	94
Abbildung 4.2-6: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR_{max} -Median.	95
Abbildung 4.2-7: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median.....	95
Abbildung 4.2-8: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP_{min}	96
Abbildung 4.2-9: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHwt: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von vier Kategorien anhand TTP_{min}	96
Abbildung 4.3-1: Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ^{18}F -FET-Status.....	103
Abbildung 4.3-2: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand initialer Tumorresektion.....	107
Abbildung 4.3-3: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Resektionsausmaß.	107
Abbildung 4.3-4: ^{18}F -FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorhistologie.	108

Abbildung 4.3-5: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad.....	108
Abbildung 4.3-6: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT.....	109
Abbildung 4.3-7: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TBR _{max}	110
Abbildung 4.3-8: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBR _{max} -Terzilen.....	110
Abbildung 4.3-9: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median.....	111
Abbildung 4.3-10: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zur GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Terzilen.....	111
Abbildung 4.3-11: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von zwei Gruppen anhand medianer TTP _{min}	112
Abbildung 4.3-12: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP _{min}	112
Abbildung 4.3-13: ¹⁸ F-FET-positive Gliome vom Typ IDHmut: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Bildung von vier Gruppen anhand TTP _{min}	113
Abbildung 4.3-14: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Befundkombination aus KM-Aufnahme in der MRT und TTP _{min}	115
Abbildung 4.4-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸ F-FET-Status innerhalb der Gesamtheit aus ¹⁸ F-FET-negativen und ¹⁸ F-FET-positiven Gliomen des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	120
Abbildung 4.4-2: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Geschlecht innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	124
Abbildung 4.4-3: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KPS-Wert innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	124
Abbildung 4.4-4: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorresektion innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	125
Abbildung 4.4-5: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand Tumorphistologie innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	125
Abbildung 4.4-6: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad II vs. III bis IV innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.	126
Abbildung 4.4-7: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand WHO-Grad innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	127
Abbildung 4.4-8: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand KM-Aufnahme in der MRT innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	128

Abbildung 4.4-9: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand TBRmax-Median innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.	128
Abbildung 4.4-10: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand BTV-Median innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.	129
Abbildung 4.4-11: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Gruppenbildung anhand medianer TTP _{min} innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	131
Abbildung 4.4-12: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP _{min} innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	131
Abbildung 4.4-13: Kaplan-Meier-Kurven zur PÜZ und GÜZ; Bildung von drei Gruppen anhand TTP _{min} innerhalb der ¹⁸ F-FET-positiven Gliome des Typs IDHmut+1p/19q-Kodeletion.....	131
Abbildung 4.5-1: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ (hier „progression-free survival“), Zeit bis zur malignen Transformation (Time to malignant progression) und GÜZ (hier „Overall survival“); Gruppenbildung anhand qualitativem ¹⁸ F-FET-Status ((Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse [27] mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).	134
Abbildung 4.5-2: Kaplan-Meier-Kurven zu PÜZ (hier „progression-free survival“), Zeit bis zur malignen Transformation (Time to malignant progression) und GÜZ (hier „Overall survival“); Gruppenbildung anhand TAC-Typen (Abbildung übernommen aus der Publikation zur Zwischenanalyse [27] mit freundlicher Genehmigung des Verlags und der Erstautorin PD Dr. med. N. Albert, geb. Jansen).	134

9 Quellenverzeichnis

1. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011*. Neuro Oncol, 2014. **16 Suppl 4**: p. iv1-63.
2. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012*. Neuro Oncol, 2015. **17 Suppl 4**: p. iv1-iv62.
3. Stupp, R., et al., *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 459-66.
4. Van Den Bent, M.J., J.E. Bromberg, and J. Buckner, *Low-grade and anaplastic oligodendroglioma*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 361-80.
5. Buckner, J.C., et al., *Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma*. N Engl J Med, 2016. **374**(14): p. 1344-55.
6. Bray, F., et al., *Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration*. Int J Cancer, 2015. **137**(9): p. 2060-71.
7. Rice, T., et al., *Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review*. Neurooncol Pract, 2016. **3**(1): p. 10-16.
8. Braganza, M.Z., et al., *Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review*. Neuro Oncol, 2012. **14**(11): p. 1316-24.
9. Shete, S., et al., *Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma*. Nat Genet, 2009. **41**(8): p. 899-904.
10. Wrensch, M., et al., *Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility*. Nat Genet, 2009. **41**(8): p. 905-8.
11. Sanson, M., et al., *Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(14): p. 2897-904.
12. Stacey, S.N., et al., *A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility*. Nat Genet, 2011. **43**(11): p. 1098-103.
13. Walsh, K.M., et al., *Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk*. Nat Genet, 2014. **46**(7): p. 731-5.
14. Linos, E., et al., *Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(20): p. 1544-50.
15. Cahoon, E.K., et al., *Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans*. Br J Cancer, 2014. **110**(7): p. 1825-33.
16. Cha, S., *Neuroimaging in neuro-oncology*. Neurotherapeutics, 2009. **6**(3): p. 465-77.
17. Pope, W.B., I. Djoukhadar, and A. Jackson, *Neuroimaging*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 27-50.
18. Walsh, K.M., H. Ohgaki, and M.R. Wrensch, *Epidemiology*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 3-18.
19. Alentorn, A., K. Hoang-Xuan, and T. Mikkelsen, *Presenting signs and symptoms in brain tumors*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 19-26.

20. Rapp, M., et al., *Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma*. J Nucl Med, 2013. **54**(2): p. 229-35.
21. Hutterer, M., 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): p. 341-51.
22. Dunet, V., et al., *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): p. 207-14.
23. Jackson, C., M. Westphal, and A. Quinones-Hinojosa, *Complications of glioma surgery*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 201-18.
24. Hach-Wunderle, V.e.a., *AWMF S2k-Leitlinie Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie*. 2015.
25. Gibson, C.M., et al., *Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI*. N Engl J Med, 2016. **375**(25): p. 2423-2434.
26. Langen, K.J., et al., *Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)*. Methods, 2017.
27. Jansen, N.L., et al., *Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients*. J Nucl Med, 2014. **55**(2): p. 198-203.
28. Jansen, N.L., et al., *Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma*. J Nucl Med, 2015. **56**(1): p. 9-15.
29. Thon, N., et al., *Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses*. Int J Cancer, 2015. **136**(9): p. 2132-45.
30. Suchorska, B., et al., *Biological tumor volume in 18F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM*. Neurology, 2015. **84**(7): p. 710-9.
31. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
32. Louis, D.N., et al., *International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading*. Brain Pathol, 2014. **24**(5): p. 429-35.
33. Reuss, D.E., et al., *ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma*. Acta Neuropathol, 2015. **129**(1): p. 133-46.
34. Eckel-Passow, J.E., et al., *Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2499-508.
35. Brat, D.J., et al., *Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2481-98.
36. Parsons, D.W., et al., *An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme*. Science, 2008. **321**(5897): p. 1807-12.
37. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathologica, 2016. **131**(6): p. 803-820.
38. van den Bent, M.J., et al., *A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics*. Neuro Oncol, 2017.
39. Platten, M., *Targeting IDH1R132H in WHO grade III- IV IDH1R132H-mutated gliomas by a peptide vaccine - a Phase I safety, tolerability and immunogenicity multicenter trial (NOA-16 / NONK-6)*. 2017.

40. Van Den Bent, M.J., et al., *Phase III Intergroup Study of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide versus Radiotherapy with Adjuvant PCV Chemotherapy in Patients with 1p/19q Co-deleted Anaplastic Glioma or Low Grade Glioma (EORTC 26081-22086-BTG-ROG)*. 2017.
41. Baumert, B.G., et al. *Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033)*. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2013.
42. Kunz, M., et al., *Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas*. *Neuro Oncol*, 2011. **13**(3): p. 307-16.
43. Jansen, N.L., et al., *Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas*. *Neuro Oncol*, 2012. **14**(12): p. 1473-80.
44. Thon, N., F.W. Kreth, and J.C. Tonn, *The role of surgery in grade II/III oligodendroglial tumors*. *CNS Oncol*, 2015. **4**(5): p. 317-23.
45. Aldape, K. and S.M. Pfister, *Next-generation molecular diagnostics*. *Handb Clin Neurol*, 2016. **134**: p. 121-30.
46. Perry, A. and P. Wesseling, *Histologic classification of gliomas*. *Handb Clin Neurol*, 2016. **134**: p. 71-95.
47. Goda, J.S., et al., *Impact of oligodendroglial component in glioblastoma (GBM-O): Is the outcome favourable than glioblastoma?* *Clin Neurol Neurosurg*, 2015. **135**: p. 46-53.
48. Giannini, C., et al., *Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001. **60**(3): p. 248-62.
49. Masui, K., P.S. Mischel, and G. Reifenberger, *Molecular classification of gliomas*. *Handb Clin Neurol*, 2016. **134**: p. 97-120.
50. van den Bent, M., *Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**((suppl; abstr LBA2000)).
51. Gramatzki, D., et al., *Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009*. *Cancer*, 2016. **122**(14): p. 2206-15.
52. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 987-96.
53. Perry, J.R., et al., *Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(11): p. 1027-1037.
54. Okamoto, Y., et al., *Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas*. *Acta Neuropathol*, 2004. **108**(1): p. 49-56.
55. van den Bent, M.J., 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): p. 985-90.
56. Sahm, F., et al., *Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma*. *Acta Neuropathol*, 2014. **128**(4): p. 551-9.
57. Coons, S.W., et al., *Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas*. *Cancer*, 1997. **79**(7): p. 1381-93.

58. Miller, C.R., et al., *Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5419-26.
59. van den Bent, M.J., 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): p. 344-50.
60. Cairncross, G., et al., *Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402*. J Clin Oncol, 2013. **31**(3): p. 337-43.
61. Lassman, A.B., et al., *International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors*. Neuro Oncol, 2011. **13**(6): p. 649-59.
62. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas*. J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(6): p. 479-89.
63. Wirsching, H.G. and M. Weller, *The Role of Molecular Diagnostics in the Management of Patients with Gliomas*. Curr Treat Options Oncol, 2016. **17**(10): p. 51.
64. Wang, P., et al., *Oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate Inhibits ALKBH DNA Repair Enzymes and Sensitizes IDH Mutant Cells to Alkylating Agents*. Cell Rep, 2015. **13**(11): p. 2353-61.
65. Noushmehr, H., et al., *Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma*. Cancer Cell, 2010. **17**(5): p. 510-22.
66. Koivunen, P., et al., *Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation*. Nature, 2012. **483**(7390): p. 484-8.
67. Molenaar, R.J., et al., *The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1846**(2): p. 326-41.
68. Wick, W., et al., *Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide*. Neuro Oncol, 2016. **18**(11): p. 1529-1537.
69. Juratli, T.A., et al., *IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas*. J Neurooncol, 2012. **108**(3): p. 403-10.
70. Balss, J., et al., *Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors*. Acta Neuropathol, 2008. **116**(6): p. 597-602.
71. Jenkins, R.B., et al., *A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma*. Cancer Res, 2006. **66**(20): p. 9852-61.
72. Griffin, C.A., et al., *Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss*. J Neuropathol Exp Neurol, 2006. **65**(10): p. 988-94.
73. Cairncross, J.G., et al., *Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(19): p. 1473-9.
74. Dubbink, H.J., et al., *Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next-generation sequencing: a report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial*. Neuro Oncol, 2016. **18**(3): p. 388-400.
75. Labussiere, M., et al., *TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations*. Br J Cancer, 2014. **111**(10): p. 2024-32.

76. Yip, S., et al., *Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers*. J Pathol, 2012. **226**(1): p. 7-16.
77. Wang, X.W., et al., *IDH mutations: genotype-phenotype correlation and prognostic impact*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 540236.
78. Rodriguez, F.J., et al., *Clinicopathologic features of pediatric oligodendrogliomas: a series of 50 patients*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(8): p. 1058-70.
79. Baumert, B.G., 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): p. 1521-1532.
80. Weller, M., *AWMF Leitlinie Gliome*. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, <http://www.awmf.de/>, 2014.
81. Ramaswamy, V., et al., *Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis*. J Clin Oncol, 2016. **34**(21): p. 2468-77.
82. Hervey-Jumper, S.L. and M.S. Berger, *Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma*. J Neurooncol, 2016. **130**(2): p. 269-282.
83. Reuss, D.E., et al., *Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities*. Acta Neuropathol, 2015. **130**(3): p. 407-17.
84. Yan, H., et al., *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 765-73.
85. Wick, W., et al., *Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation*. Neurology, 2013. **81**(17): p. 1515-22.
86. Nobusawa, S., et al., *IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(19): p. 6002-7.
87. Malmstrom, A., et al., *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 916-26.
88. Wick, W., et al., *Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(7): p. 707-15.
89. Reuss, D.E., et al., *IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO*. Acta Neuropathol, 2015. **129**(6): p. 867-73.
90. Wen, P.Y., et al., *Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): p. 1963-72.
91. Upadhyay, N. and A.D. Waldman, *Conventional MRI evaluation of gliomas*. Br J Radiol, 2011. **84 Spec No 2**: p. S107-11.
92. Pauleit, D., et al., *O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 678-87.
93. Muccio, C.F., et al., *Magnetic resonance features of pyogenic brain abscesses and differential diagnosis using morphological and functional imaging studies: a pictorial essay*. J Neuroradiol, 2014. **41**(3): p. 153-67.
94. Herholz, K., *Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas*. Semin Nucl Med, 2017. **47**(1): p. 5-17.
95. Ginsberg, L.E., et al., *The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series*. Surg Neurol, 1998. **49**(4): p. 436-40.

96. Jansen, N.L., et al., *MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(6): p. 1021-9.
97. Smits, M., *Imaging of oligodendroglioma.* Br J Radiol, 2016. **89**(1060): p. 20150857.
98. Barker, F.G., 2nd, et al., *Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-enhancing supratentorial cerebral tumors.* Cancer, 1997. **80**(5): p. 936-41.
99. Scott, J.N., et al., *How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study.* Neurology, 2002. **59**(6): p. 947-9.
100. Ewelt, C., et al., *Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence.* Clin Neurol Neurosurg, 2011. **113**(7): p. 541-7.
101. Johnson, P.C., S.J. Hunt, and B.P. Drayer, *Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings.* Radiology, 1989. **170**(1 Pt 1): p. 211-7.
102. Watanabe, M., R. Tanaka, and N. Takeda, *Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas.* Neuroradiology, 1992. **34**(6): p. 463-9.
103. Brandsma, D. and M.J. van den Bent, *Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas.* Curr Opin Neurol, 2009. **22**(6): p. 633-8.
104. Arbizu, J., et al., *Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and (1)(1)C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(5): p. 771-81.
105. Grosu, A.L., et al., *L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 64-74.
106. Mahasittiwat, P., et al., *L-[METHYL-(11)C] methionine positron emission tomography for target delineation in malignant gliomas: impact on results of carbon ion radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(2): p. 515-22.
107. Lee, I.H., et al., *Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(2): p. 479-85.
108. Niyazi, M., et al., *FET-PET assessed recurrence pattern after radio-chemotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma is influenced by MGMT methylation status.* Radiother Oncol, 2012. **104**(1): p. 78-82.
109. Brandsma, D., et al., *Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas.* Lancet Oncol, 2008. **9**(5): p. 453-61.
110. Shah, A.H., et al., *Discriminating radiation necrosis from tumor progression in gliomas: a systematic review what is the best imaging modality?* J Neurooncol, 2013. **112**(2): p. 141-52.
111. la Fougere, C., et al., *Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations.* Neuro Oncol, 2011. **13**(8): p. 806-19.
112. Di Chiro, G., *Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool.* Invest Radiol, 1987. **22**(5): p. 360-71.
113. Di Chiro, G., et al., *Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography.* Neurology, 1982. **32**(12): p. 1323-9.
114. Alavi, J.B., et al., *Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis.* Cancer, 1988. **62**(6): p. 1074-8.

115. Nagamatsu, S., et al., *Expression of facilitative glucose transporter isoforms in human brain tumors*. J Neurochem, 1993. **61**(6): p. 2048-53.
116. Ricci, P.E., et al., *Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography?* AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(3): p. 407-13.
117. Weber, W., et al., *Fluorine-18-FDG PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors*. J Nucl Med, 1997. **38**(5): p. 802-8.
118. Spence, A.M., et al., *18F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter*. J Nucl Med, 2004. **45**(10): p. 1653-9.
119. Kosaka, N., et al., *18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(6): p. W365-9.
120. Yamashita, K., et al., *Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Neuroradiology, 2013. **55**(2): p. 135-43.
121. Dunet, V., et al., *Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis*. Neuro Oncol, 2016. **18**(3): p. 426-34.
122. Omuro, A.M., et al., *Pitfalls in the diagnosis of brain tumours*. Lancet Neurol, 2006. **5**(11): p. 937-48.
123. Kaschten, B., et al., *Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 778-85.
124. Barker, F.G., 2nd, et al., *18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 115-26.
125. De Witte, O., et al., *Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma*. Neurosurgery, 1996. **39**(3): p. 470-6; discussion 476-7.
126. Patronas, N.J., et al., *Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography*. J Neurosurg, 1985. **62**(6): p. 816-22.
127. De Witte, O., et al., *FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma*. J Neurooncol, 2000. **49**(2): p. 157-63.
128. Singhal, T., et al., *11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI*. J Nucl Med, 2012. **53**(11): p. 1709-15.
129. Colavolpe, C., et al., *Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas*. J Neurooncol, 2012. **107**(3): p. 527-35.
130. Omuro, A., et al., *Phase II study of bevacizumab, temozolomide, and hypofractionated stereotactic radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(19): p. 5023-31.
131. Colavolpe, C., et al., *FDG-PET predicts survival in recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab and irinotecan*. Neuro Oncol, 2012. **14**(5): p. 649-57.
132. Giammarile, F., et al., *High and low grade oligodendrogliomas (ODG): correlation of amino-acid and glucose uptakes using PET and histological classifications*. J Neurooncol, 2004. **68**(3): p. 263-74.

133. Manabe, O., et al., *Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(6): p. 896-904.
134. Pirotte, B., et al., *Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas*. J Nucl Med, 2004. **45**(8): p. 1293-8.
135. Caroline, I. and M.A. Rosenthal, *Imaging modalities in high-grade gliomas: pseudoprogression, recurrence, or necrosis?* J Clin Neurosci, 2012. **19**(5): p. 633-7.
136. Spence, A.M., et al., *2-[(18)F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(4): p. 971-9.
137. Rozental, J.M., et al., *Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(5): p. 1053-60.
138. Nihashi, T., I.J. Dahabreh, and T. Terasawa, *Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(5): p. 944-50, s1-11.
139. Van Laere, K., et al., *Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(1): p. 39-51.
140. Chao, S.T., et al., *The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery*. Int J Cancer, 2001. **96**(3): p. 191-7.
141. Chung, J.K., et al., *Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(2): p. 176-82.
142. Plotkin, M., et al., *Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas*. Eur Radiol, 2010. **20**(10): p. 2496-502.
143. Pauleit, D., et al., *Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors*. Nucl Med Biol, 2009. **36**(7): p. 779-87.
144. Tralins, K.S., et al., *Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation*. J Nucl Med, 2002. **43**(12): p. 1667-73.
145. Gross, M.W., et al., *The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(5): p. 989-95.
146. Karunanithi, S., et al., *18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(7): p. 1025-35.
147. Albert, N.L., 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.
148. Hubner, K.F., et al., *Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using 11C-labeled amino acids*. J Comput Assist Tomogr, 1982. **6**(3): p. 544-50.
149. Wester, H.J., et al., *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging*. J Nucl Med, 1999. **40**(1): p. 205-12.
150. Ishiwata, K., et al., *Comparison of L-[1-11C]methionine and L-methyl-[11C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET*. J Nucl Med, 1988. **29**(8): p. 1419-27.

151. Juhasz, C., et al., *Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors*. Mol Imaging, 2014. **13**.
152. Stegmayr, C., et al., *Influence of blood-brain barrier permeability on O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in rat gliomas*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016.
153. Stegmayr, C., et al., *Influence of bevacizumab on blood-brain barrier permeability and O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in rat gliomas*. J Nucl Med, 2017.
154. Floeth, F.W., et al., *18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions*. J Nucl Med, 2006. **47**(5): p. 776-82.
155. Pichler, R., 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**(8): p. 1521-8.
156. Imai, H., et al., *Inhibition of L-type amino acid transporter 1 has antitumor activity in non-small cell lung cancer*. Anticancer Res, 2010. **30**(12): p. 4819-28.
157. Alkonyi, B., et al., *Increased tryptophan transport in epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumors*. J Neurooncol, 2012. **107**(2): p. 365-72.
158. Zitron, I.M., et al., *In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1*. Cancer Biol Ther, 2013. **14**(4): p. 333-9.
159. Rossier, G., et al., *LAT2, a new basolateral 4F2hc/CD98-associated amino acid transporter of kidney and intestine*. J Biol Chem, 1999. **274**(49): p. 34948-54.
160. Bodoy, S., et al., *Identification of LAT4, a novel amino acid transporter with system L activity*. J Biol Chem, 2005. **280**(12): p. 12002-11.
161. Wang, Q. and J. Holst, *L-type amino acid transport and cancer: targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia*. Am J Cancer Res, 2015. **5**(4): p. 1281-94.
162. Heiss, P., et al., *Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo*. J Nucl Med, 1999. **40**(8): p. 1367-73.
163. Okubo, S., et al., *Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas*. J Neurooncol, 2010. **99**(2): p. 217-25.
164. Youland, R.S., et al., *The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas*. J Neurooncol, 2013. **111**(1): p. 11-8.
165. Ishiwata, K., et al., *Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo?* J Nucl Med, 1993. **34**(11): p. 1936-43.
166. Baldessarini, R.J. and I.J. Kopin, *S-adenosylmethionine in brain and other tissues*. J Neurochem, 1966. **13**(8): p. 769-77.
167. Kramer, S.D., et al., *5-(2-18F-fluoroethoxy)-L-tryptophan as a substrate of system L transport for tumor imaging by PET*. J Nucl Med, 2012. **53**(3): p. 434-42.
168. Tuomela, J., et al., *Enzyme inhibition of dopamine metabolism alters 6-[18F]FDOPA uptake in orthotopic pancreatic adenocarcinoma*. EJNMMI Res, 2013. **3**(1): p. 18.
169. Langen, K.J., et al., *O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications*. Nucl Med Biol, 2006. **33**(3): p. 287-94.
170. Kratochwil, C., et al., *Intra-individual comparison of (1)(8)F-FET and (1)(8)F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors*. Neuro Oncol, 2014. **16**(3): p. 434-40.
171. Lapa, C., et al., *Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients*. J Nucl Med, 2014. **55**(10): p. 1611-6.
172. Weber, W.A., et al., *O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study*. Eur J Nucl Med, 2000. **27**(5): p. 542-9.

173. Langen, K.J., et al., *Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas*. Nucl Med Biol, 2003. **30**(5): p. 501-8.
174. Grosu, A.L., et al., *An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. 1049-58.
175. Becherer, A., et al., *Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(11): p. 1561-7.
176. Popperl, G., et al., *FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 1933-42.
177. Moulin-Romsee, G., et al., *Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for 11C-methionine?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 2082-7.
178. Glaudemans, A.W., et al., *Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(4): p. 615-35.
179. Galldiks, N. and K.J. Langen, *Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **59**(1): p. 70-82.
180. Massager, N., et al., *Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients*. J Neurosurg, 2000. **93**(6): p. 951-7.
181. Braun, V., et al., *Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data -- results of a pilot study in 32 surgical cases*. Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(8): p. 777-82; discussion 782.
182. Herholz, K., et al., *11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1316-22.
183. Ceyssens, S., et al., *[11C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(7): p. 1432-7.
184. Singhal, T., et al., *11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas*. Mol Imaging Biol, 2008. **10**(1): p. 1-18.
185. Pirotte, B., et al., *Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures*. J Neurosurg, 2006. **104**(2): p. 238-53.
186. Terakawa, Y., et al., *Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy*. J Nucl Med, 2008. **49**(5): p. 694-9.
187. Roelcke, U., et al., *Alteration of blood-brain barrier in human brain tumors: comparison of [18F]fluorodeoxyglucose, [11C]methionine and rubidium-82 using PET*. J Neurol Sci, 1995. **132**(1): p. 20-7.
188. Galldiks, N., 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): p. 516-24.
189. Voges, J., et al., *11C-methionine and 18F-2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with 125I seeds*. Stereotact Funct Neurosurg, 1997. **69**(1-4 Pt 2): p. 129-35.
190. Wurker, M., et al., *Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy*. Eur J Nucl Med, 1996. **23**(5): p. 583-6.

191. Ullrich, R.T., et al., *Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma*. J Nucl Med, 2009. **50**(12): p. 1962-8.
192. Smits, A., E. Westerberg, and D. Ribom, *Adding 11C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(1): p. 65-71.
193. Galldiks, N., et al., *Volumetry of [(1)1C]-methionine positron emission tomographic uptake as a prognostic marker before treatment of patients with malignant glioma*. Mol Imaging, 2012. **11**(6): p. 516-27.
194. Ribom, D., et al., *Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas*. Cancer, 2001. **92**(6): p. 1541-9.
195. Kracht, L.W., et al., *Methyl-[11C]- L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(6): p. 868-73.
196. Wahl, L. and C. Nahmias, *Modeling of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa in humans*. J Nucl Med, 1996. **37**(3): p. 432-7.
197. Heiss, W.D., et al., *F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors*. J Nucl Med, 1996. **37**(7): p. 1180-2.
198. Bell, C., et al., *Increasing feasibility and utility of (18)F-FDOPA PET for the management of glioma*. Nucl Med Biol, 2015. **42**(10): p. 788-95.
199. Frosina, G., *Positron emission tomography of high-grade gliomas*. J Neurooncol, 2016. **127**(3): p. 415-25.
200. Fueger, B.J., et al., *Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas*. J Nucl Med, 2010. **51**(10): p. 1532-8.
201. Nioche, C., et al., *Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT*. Clin Nucl Med, 2013. **38**(2): p. 81-7.
202. Pafundi, D.H., et al., *Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study*. Neuro Oncol, 2013. **15**(8): p. 1058-67.
203. Ledezma, C.J., et al., *18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience*. Eur J Radiol, 2009. **71**(2): p. 242-8.
204. Karunanithi, S., et al., *Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma*. Eur Radiol, 2013. **23**(9): p. 2628-35.
205. Chen, W., et al., *18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy*. J Nucl Med, 2006. **47**(6): p. 904-11.
206. Herrmann, K., et al., *Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients*. Neuro Oncol, 2014. **16**(4): p. 603-9.
207. Schwarzenberg, J., et al., *Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(13): p. 3550-9.
208. Villani, V., et al., *The Role of PET [18F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma*. Anticancer Res, 2015. **35**(9): p. 5117-22.
209. Karunanithi, S., et al., *Can (18)F-FDOPA PET/CT predict survival in patients with suspected recurrent glioma? A prospective study*. Eur J Radiol, 2014. **83**(1): p. 219-25.
210. Weckesser, M., et al., *O-(2-[18F]fluorethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(4): p. 422-9.

211. Calcagni, M.L., et al., *Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy*. Clin Nucl Med, 2011. **36**(10): p. 841-7.
212. Piroth, M.D., et al., *Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy*. Radiother Oncol, 2011. **99**(2): p. 218-24.
213. Piroth, M.D., et al., *Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study*. Strahlenther Onkol, 2012. **188**(4): p. 334-9.
214. Weber, D.C., et al., *Recurrence pattern after [(18)F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma: a prospective study*. Radiother Oncol, 2009. **93**(3): p. 586-92.
215. Popperl, G., et al., *Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(11): p. 1464-70.
216. Galldiks, N., 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): p. 1293-300.
217. Charnley, N., et al., *Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): p. 331-8.
218. Wyss, M., et al., *Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients*. J Neurooncol, 2009. **95**(1): p. 87-93.
219. Piroth, M.D., et al., *Prognostic value of early [18F]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(1): p. 176-84.
220. Galldiks, N., 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): p. 1048-57.
221. Galldiks, N., 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): p. 685-95.
222. Jansen, N.L., et al., *[18F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-based therapy monitoring after stereotactic iodine-125 brachytherapy in patients with recurrent high-grade glioma*. Mol Imaging, 2013. **12**(3): p. 137-47.
223. Popperl, G., et al., *O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(9): p. 1018-25.
224. Popperl, G., et al., *Serial O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(7): p. 792-800.
225. Unterrainer, M., et al., *Serial 18F-FET PET Imaging of Primarily 18F-FET-Negative Glioma: Does It Make Sense?* J Nucl Med, 2016. **57**(8): p. 1177-82.
226. Galldiks, N., et al., *Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma*. J Nucl Med, 2013. **54**(12): p. 2046-54.
227. Floeth, F.W., et al., *Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma*. J Nucl Med, 2007. **48**(4): p. 519-27.

228. Floeth, F.W., et al., *Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions*. J Nucl Med, 2008. **49**(5): p. 730-7.
229. Niyazi, M., et al., *Re-irradiation in recurrent malignant glioma: prognostic value of [18F]FET-PET*. J Neurooncol, 2012. **110**(3): p. 389-95.
230. Rachinger, W., et al., *Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 505-11; discussion 505-11.
231. Bewick, V., L. Cheek, and J. Ball, *Statistics review 12: survival analysis*. Crit Care, 2004. **8**(5): p. 389-94.
232. Bradburn, M.J., et al., *Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods*. Br J Cancer, 2003. **89**(3): p. 431-6.
233. Bradburn, M.J., et al., *Survival analysis Part III: multivariate data analysis -- choosing a model and assessing its adequacy and fit*. Br J Cancer, 2003. **89**(4): p. 605-11.
234. Haßelkus, A. and D. Dette-Hagenmeyer, *Einfache statistische Auswertungen mit dem Programm SPSS*.
235. *Statistische Methodenberatung der Universität Zürich*.
236. Berger, M.S., S. Hervey-Jumper, and W. Wick, *Astrocytic gliomas WHO grades II and III*. Handb Clin Neurol, 2016. **134**: p. 345-60.
237. Verger, A., et al., *Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
238. Vettermann, F., et al., *Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic (18)F-FET PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(12): p. 2581-2589.
239. Habberstad, A.H., et al., *Primary human glioblastomas - prognostic value of clinical and histopathological parameters*. Clin Neuropathol, 2012. **31**(5): p. 361-8.
240. Weller, M., et al., *Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5743-50.
241. Weller, M., et al., *Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice*. Neuro Oncol, 2012. **14 Suppl 4**: p. iv100-8.
242. Pignatti, F., et al., *Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 2076-84.
243. Suchorska, B., 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, 2017.
244. Galldiks, N., et al., *Photopenic defects on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients*. Neuro Oncol, 2019. **21**(10): p. 1331-1338.
245. Wick, W., et al., *NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide*. J Clin Oncol, 2009. **27**(35): p. 5874-80.
246. Albert, N.L., et al., *Early static (18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(6): p. 1105-14.
247. Floeth, F.W., et al., *Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy*. J Neurosurg, 2005. **102**(2): p. 318-27.

248. Rapp, M., et al., *Clinical value of O-(2-[(18)F]-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography in patients with low-grade glioma*. Neurosurg Focus, 2013. **34**(2): p. E3.
249. Hartmann, C., et al., *Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas*. Acta Neuropathol, 2009. **118**(4): p. 469-74.
250. Ichimura, K., et al., *IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas*. Neuro Oncol, 2009. **11**(4): p. 341-7.
251. Watanabe, T., et al., *IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas*. Am J Pathol, 2009. **174**(4): p. 1149-53.
252. Albert, N.L., 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): p. 1199-208.
253. McConathy, J., et al., *Radiohalogenated nonnatural amino acids as PET and SPECT tumor imaging agents*. Med Res Rev, 2012. **32**(4): p. 868-905.
254. Habermeier, A., et al., *System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)*. Amino Acids, 2015. **47**(2): p. 335-44.
255. Lahoutte, T., et al., *SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (h4F2hc-hLAT1) and its transstimulation*. J Nucl Med, 2004. **45**(9): p. 1591-6.
256. Pauleit, D., et al., *PET with O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in peripheral tumors: first clinical results*. J Nucl Med, 2005. **46**(3): p. 411-6.
257. Makrides, V., et al., *Preferred transport of O-(2-[18F]fluoroethyl)-D-tyrosine (D-FET) into the porcine brain*. Brain Res, 2007. **1147**: p. 25-33.
258. Kobayashi, K., et al., *Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells*. Neurosurgery, 2008. **62**(2): p. 493-503; discussion 503-4.
259. Wen, P.Y. and D.A. Reardon, *Neuro-oncology in 2015: Progress in glioma diagnosis, classification and treatment*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(2): p. 69-70.
260. Stockhammer, F., et al., *Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas*. J Neurooncol, 2008. **88**(2): p. 205-10.
261. Filss, C.P., et al., *Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors*. J Nucl Med, 2014. **55**(4): p. 540-5.

10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle zu nennen ist meine Betreuerin Frau Prof Dr. Nathalie Albert, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mir stets mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand. Herzlichsten Dank für die Zusammenarbeit und die gute Betreuung!

Weiterhin gilt mein spezieller Dank Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, der mir die Aufnahme meiner Forschungstätigkeit in der Klinik für Nuklearmedizin ermöglichte.

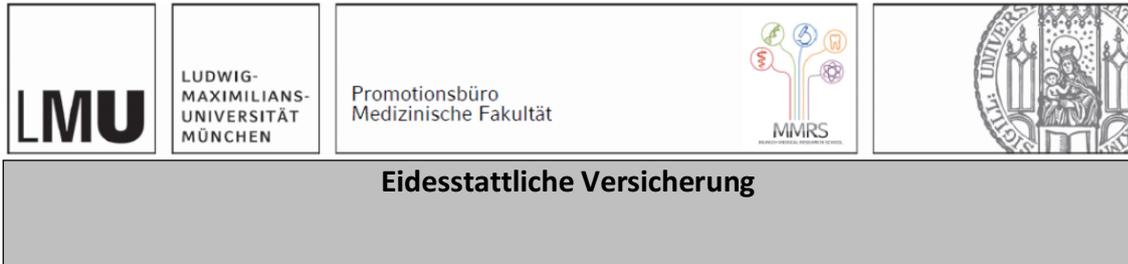
Vielen Dank an die Teams der Nuklearmedizin sowie der Neurochirurgie der LMU München, insbesondere an Herr Dr. M. Unterrainer und Frau PD Dr. Bogdana Suchorska für die gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich hiermit zudem bei Herrn Dr. rer. nat. Roman Hornung für die sehr nützlichen Ratschläge hinsichtlich der Datenauswertung.

Herzlichsten Dank an meine Ehefrau Jessica Drexler für ihre Geduld und Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern Michaela Kammerer-Drexler und Dr. Franz Drexler, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Sie haben mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglicht und standen mir bis heute in jeder Lebensphase bei Bedarf unterstützend zur Seite.

11 Affidavit



Drexler, Mark Andre

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Prognostische Wertigkeit der [¹⁸F]-Fluor-Ethyl-Tyrosin-Positronen-Emissions-Tomographie in der initialen Diagnostik von Gliomen der WHO-Grade II-IV“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, 10.03.2021
Ort, Datum

Mark Andre Drexler
Unterschrift Doktorand

12 Publikationsliste

Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients

Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, Niyazi M, **Drexler M**, Bartenstein P, Schnell O, Tonn JC, Thon N, Kreth FW, la Fougère C.

J Nucl Med. 2014 Feb;55(2):198-203. doi: 10.2967/jnumed.113.122333. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24379223

Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma

Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, **Drexler M**, Bartenstein P, Schüller U, Tonn JC, Albert NL.

Neuro Oncol. 2018 Jan 22;20(2):279-288. doi: 10.1093/neuonc/nox153. PMID: 29016996