

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München



*Bedeutung der ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT in der Diagnostik von
transossären Meningeomen*

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

vorgelegt von

Lisa Maria Jungblut

aus

Bludenz

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Erster Gutachter: *Prof. Dr. Clemens Cyran*

Zweiter Gutachter: PD Dr. Jan H. Mehrkens

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Pfluger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Kunz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2022

Für meine Eltern

1	Einleitung	3
1.1	Epidemiologie und Ätiologie von Meningeomen	3
1.2	Klassifikation von Meningeomen	4
1.3	Diagnostik von Meningeomen	5
1.3.1	Meningeomdiagnostik in der Magnetresonanztomographie und Computertomographie	5
1.3.2	Bildgebende Diagnostik von Meningeomen	7
1.4	Therapie von Meningeomen	16
1.4.1	Mikrochirurgie	17
1.4.2	Strahlentherapie/Radiochirurgie	17
1.4.3	Radionuklid-Therapie	20
1.4.4	Herausforderung in der Diagnostik und Therapie von Meningeomen	20
2	Fragestellung und Zielsetzung	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	23
3.1.1	Studiendesign	23
3.1.2	Patientenkollektiv	23
3.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.2	Datenerhebung	25
3.2.1	PET/CT Bilddatenerfassung	25
3.2.2	MRT Bilddatenerfassung	25
3.3	Qualitative Bildauswertung	26
3.4	Quantitative Bilddatenauswertung	27
3.4.1	SUV-Parameter in der PET/CT	27
3.4.2	Volumetrie im PET/CT	27
3.5	Histopathologische Analyse	30
3.6	Statistische Analyse	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Merkmale von extraossären und transossären Meningeomen	33
4.2	Diagnostische Performance der ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und KM-MRT für die Detektion einer ossären Manifestation von intrakraniellen Meningeomen	37
4.3	PET/CT Messungen von transossären Meningeomen	40

4.4	⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und KM-MRT basierte Volumetrie von Meningeomen	42
4.4.1	Fallbeispiele für die Diskrepanz zwischen der PET/CT und MRT-Bildgebung	46
5	Diskussion	48
5.1	PET-Tracer in der Meningeom Bildgebung	48
5.2	Diagnostische Genauigkeit der SSTR-PET/CT und der KM-MRT	51
5.3	Detektion/Abgrenzung intraossärer Meningeomextension	52
5.3.1	⁶⁸ Ga-DOTATATE-Traceraufnahme von transossären Meningeomen	53
5.4	Klinische Anwendung der PET-Bildgebung bei Meningeomen	53
5.4.1	Volumetrie von Meningeomen mit ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT ..	56
5.5	Grenzen der PET-Bildgebung	57
5.6	Ausblick	58
5.6.1	Etablierung von Tracern jenseits von ⁶⁸ Ga-DOTA Peptiden und ¹⁸ F-FDG für die Diagnostik von Meningeomen	59
5.6.2	PET/MRT	60
5.6.3	Multimodale Bildgebung und Koregistrierung	61
5.6.4	Ausblick Radiopeptidtherapie	60
5.7	Limitationen	62
6	Zusammenfassung	63
7	Verzeichnis	65
7.1	Literaturverzeichnis	65
7.2	Abbildungsverzeichnis	79
7.3	Tabellenverzeichnis	79
7.4	Abkürzungsverzeichnis	80
8	Anhang	81
8.1	Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit	81
8.2	Eidesstattliche Erklärung	82
8.3	Danksagung	83
8.4	Lebenslauf	86
8.5	87	

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Meningeomen

Meningeome sind mit circa 38% bei Frauen und 20% bei Männern die am häufigsten neu diagnostizierten Hirntumoren [2-4]. Häufiger sind sie mit einem Verhältnis von ungefähr drei zu eins bei Frauen anzutreffen [5-7]. Bei spinalen Meningeomen, die etwa 10 % aller Meningeome ausmachen, ist das Verhältnis von Frau zu Mann mit etwa 9:1 sogar noch höher. Diese weibliche Dominanz ist bei Patienten mit atypischen oder anaplastischen Meningeomen, Kindern und bei strahleninduzierten Meningeomen weniger ausgeprägt oder fehlt [5-7]. Die Inzidenz steigt ab der 5. Lebensdekade sowohl bei Männern als auch bei Frauen an. Schätzungsweise 2-3% der Bevölkerung haben ein nicht diagnostiziertes, asymptomatisches Meningeom [6]. Bei Kindern sind Meningeome eine Seltenheit [4, 8]. Obwohl die meisten Meningeome sporadisch und von unbekannter Ätiologie sind, gibt es anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Meningeoms. Gegenwärtig ist der Hauptrisikofaktor die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung mit einer Erhöhung des Risikos im sechs- bis zehnfachen Bereich [9-11]. Ein Beispiel hierfür ist die Strahlentherapie bei intrakraniellen Tumoren, die mit einem erhöhten Meningeom-Risiko in Verbindung gebracht wird [9]. Des Weiteren werden unter anderem Kopftraumata, Viren, weibliche Hormone und familiäre Prädisposition als Risikofaktoren vermutet [8].

1.2 Klassifikation von Meningeomen

Meningeome werden nach dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert, das vor allem auf morphologischen Kriterien anhand pathologischer Präparate basiert. Das WHO-Klassifizierungssystem unterteilt Meningeome in drei Gruppen [12, 13]:

WHO-Grad I - Gutartige Meningeome sind in verschiedene Subtypen unterteilt; meningotheliale, fibroplastische, transitionale, psammomatöse, angiomatöse und mikrozystische Meningeome. WHO-Grad I-Meningeome erfüllen keine der Kriterien für eine höhergradige Läsion, basierend auf morphologischen Kriterien. Der Behandlungsansatz ist für alle Subtypen gutartiger Meningeome gleich [12, 13].

WHO-Grad II - WHO-Grad II-Meningeome umfassen atypische, klarzellige und chordoide Meningeome. Atypische Meningeome besitzen eine erhöhte mitotische Aktivität (≥ 4 Mitosen pro 10 Felder mit hohem Wirkungsgrad), Hirninvansion oder mindestens drei der folgenden Merkmale: erhöhte Zellzahl, kleine Zellen mit einem hohen Verhältnis von Kern zu Zytoplasma, ausgeprägte Nucleoli, ununterbrochene Musterung, blattähnliches Wachstum oder spontane oder geografische Nekroseherde [12, 13].

WHO-Grad III - WHO-Grad III (maligne) Meningeome umfassen anaplastische, papilläre und rhabdoide Meningeome. Anaplastische Meningeome besitzen ≥ 20 Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder und / oder maligne Merkmale, die einem

Karzinom, Sarkom oder Melanom ähneln. Zu den Merkmalen, die die Diagnose eines malignen Meningeoms unterstützen, gehören der Verlust der physiologischen Wachstumsmuster, zerebrale Infiltration, zahlreiche atypische Mitosen sowie multifokale mikroskopische Nekroseherde [12, 13].

Das WHO-Bewertungssystem korreliert mit dem Outcome und hat daher einen großen Einfluss auf die Behandlungsplanung. Patienten mit WHO-Grad-II- oder Grad-III-Meningeomen haben signifikant häufiger eine invasive Erkrankung oder ein lokales Rezidiv nach der Erstbehandlung und letztlich ein kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem WHO-Grad-I-Meningeom [12, 13]. Bevölkerungsbezogene Studien gehen davon aus, dass 80 bis 90 % der Meningeome dem WHO-Grad-I zugeordnet sind, etwa 10 bis 15 % dem WHO-Grad-II und 1 bis 3 % dem WHO-Grad-III [14].

1.3 Diagnostik von Meningeomen

1.3.1 Meningeomdiagnostik in der Magnetresonanztomographie und Computertomographie

Wie bei vielen anderen intrakraniellen Pathologien ist die MRT die Untersuchung der Wahl bei der Diagnose und Charakterisierung von Meningeomen [15-17]. Wenn das Signalverhalten, die Morphologie und die Lokalisation typisch sind, kann die Diagnose mit sehr hoher Sicherheit gestellt werden [15-17]. In der MRT sind Meningeome in T1-gewichteten Sequenzen in der Regel hypo- bis isointens relativ zum zerebralen Kortex und in T2-gewichteten Sequenzen iso- bis hyperintens [15-17]. Die meisten

Meningeome zeigen eine homogene Kontrastmittelaufnahme [15-17]. Intratumorale Zysten, Blutungen oder Nekrose können ein heterogenes Aussehen erzeugen und auf einen aggressiven Tumor hinweisen [15-17]. Das Dural-Tail-Zeichen ist ein typischer Befund in kontrastverstärkten Aufnahmen [18]. Es beschreibt eine Kontrastmittelaufnahme der Dura lokoregionär des Primärbefundes. Ein Dura-Tail ist nach Kontrastmittelgabe in bis zu 72% der Meningeome zu sehen [18]. Bei der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (DWI) sind die Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient, ADC) von Meningeomen variabel [16]. In der MRT-Spektroskopie finden sich erhöhte Cholin- und Alaninspiegel sowie verminderte N-Acetylaspartat-Level [19]; erhöhtes Alanin ist relativ spezifisch für Meningeome, jedoch schwer zu identifizieren [20, 21]. Die MRT-Perfusions-Bildgebung zeigt einen hohen relativen Blutfluss (rCBF) sowie ein hohes relatives Blutvolumen (rCBV) im Tumor [22]. Das Liquorspalt-Zeichen in der MRT trägt dazu bei eine extraaxiale Läsion von einer intraaxialen Läsion zu unterscheiden und wird typischerweise bei der Beschreibung eines Meningeoms verwendet. Klassischerweise wurde der Spalt als ein dünner Liquorrand zwischen Tumor und Hirnparenchym beschrieben. [23]. Die meisten Meningeome weisen typische bildgebende Merkmale auf, sind in etwa 15% multipel lokalisiert oder weisen Merkmale wie Tumornekrosen, zystische Veränderung, Einblutung oder Fettinfiltration auf [24]. Eine Korrelation zwischen Ödemausprägung und der Tumorgröße konnte nicht bewiesen werden [25, 26]. Es konnten jedoch MR-tomographische Charakteristika identifiziert werden, die mit einem fortgeschrittenen histopathologischen Grad korrelieren; dazu gehören eine unscharfe Tumor-Hirn-Grenzfläche, positives Kapsel-Enhancement sowie ein heterogenes Tumor-Enhancement [27]. Es gibt Unterschiede bezüglich des diagnostischen Nutzens von

CT und MRT. Während die MRT eine genauere Beurteilung der weichgewebigen Anteile und des extraduralen Ausmaßes der Läsion gewährleistet, ist die CT die Methode der Wahl für die Evaluation von meningeombedingten Veränderungen am Knochen wie zum Beispiel Hyperostosen oder osteolytische Läsionen [28, 29]. Eine Hyperostose wird in bis zu 25–49 % aller Meningeome beobachtet wobei die Konvexität und der Sphenoidflügel am häufigsten betroffen sind [28, 29]. Eine Hyperostose kann sowohl reaktiv als auch mit knöcherner Tumorinvasion assoziiert sein [16]. Eine starke Kontrastmittelanreicherung innerhalb der Hyperostose macht die Tumorinvasion wahrscheinlicher [16]. Ein möglicher Mechanismus, durch den Meningeome Hyperostosen erzeugen wurde von Heick et al. in der Studie von hyperostosierenden und nicht-hyperostosierenden Meningeomen gezeigt, die signifikant höhere Konzentrationen an alkalischer Phosphatase in hyperostosierenden Tumoren zeigte [30]. Intraossäre Meningeome stellen sich in der CT als hyperdense, expansiv wachsende intradiplode Läsion dar, welche die Calvaria expandiert und mehrheitlich die Kortikalis zerstört [31-35]. Intraossäre Meningeome zeigen, wie auch intradurale Meningeome, eine ausgeprägte Kontrastmittelaufnahme [31-35]. Die Differentialdiagnosen umfassen vor allem Morbus Paget, fibröse Dysplasie, sklerotische Metastasierung und entzündliche Läsionen des Knochens.

1.3.2 Bildgebende Diagnostik von Meningeomen

1.3.2.1 Technische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie

Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren erfassen nicht invasiv und in vivo physiologische und pathophysiologische Prozesse mit radiopharmazeutischen

Tracern [36]. Tracer sind körpereigene oder körperfremde Substanzen, die mit radioaktiven Isotopen gekoppelt werden. Durch die Teilnahme des Tracers am Metabolismus können Stoffwechselfvorgänge durch Messung der emittierten Strahlung analysiert werden [37]. Die emittierte Strahlung des Tracers wird hierbei nach dem Prinzip von George de Hevesy gemessen [36]. Bei dem radioaktiven Zerfall des β^+ -Emitter wird ein Positron emittiert, das mit einem Elektron zusammentrifft und in zwei entgegengesetzt gerichteten 511-keV-Vernichtungsphotonen resultiert [37]. Diese Annihilationsphotonen werden in gegenüberliegenden Detektoren D1 und D2 gemessen. Somit kann die Gerade, auf der der Zerfall stattgefunden hat bestimmt werden [37]. Die Selbstabsorption führt zu einer Unterschätzung der Emissionsaktivität ($I(x) < I_0$). Mit einer um den Patienten rotierenden Transmissionsquelle [38] werden die Absorptionskoeffizienten (μ) für jede mögliche Detektorkombination D_i - D_j gemessen [37].

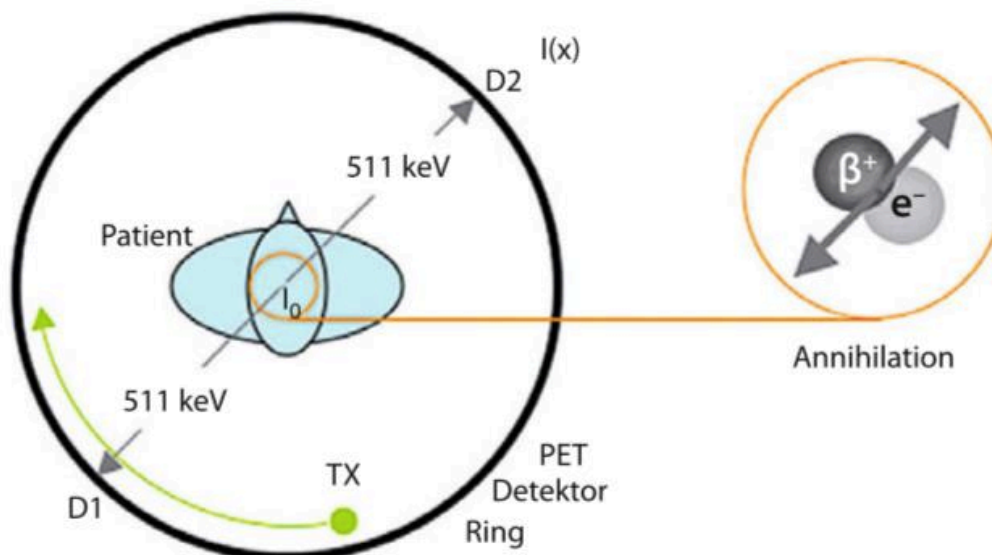


Abbildung 1: Elektronische Koinzidenzmessung mit Positronen-Emissions-Tomographie [38].

Diese Messung entspricht in der Praxis nur einer Näherung, da das Positron mit einer je nach Isotop variierenden Energie emittiert, womit der Ort der Emission nicht auf einer Geraden festgelegt werden kann [37]. Darüber hinaus ist der Winkel zwischen den Vernichtungsstrahlen nicht exakt 180° . Im Gegensatz zur Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), die auf der Detektion von Einzelphotonen beruht, kann bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Verteilung der β^+ -Emitter über Koinzidenzmessung verfolgt werden [37]. Die gemessene Koinzidenz hängt allein von der Schwächung entlang der Verbindungslinie zwischen den Detektoren ab. Ist diese Schwächung bekannt, kann auf die Intensität der Tracerverteilung rückgeschlossen werden, unabhängig von der Position im Gewebe [37]. Die Messergebnisse werden anhand von verschiedenen Faktoren validiert, darunter das Zeitfenster der Koinzidenzmessung, der Winkel zwischen der Geraden der Detektoren und das Energiefenster (400-600 keV) der Vernichtungsphotonen. Prompts umfassen sowohl wahre Koinzidenzen (Trues) als auch zufällige Koinzidenzen (Randoms) und Streu-Ereignisse (Scatters). Wobei Randoms und Scatters zu einer Verfälschung der wahren Tracerverteilung führen und dank neuen Detektormaterialien prospektiv über ein zeitlich versetztes Zeitfenster geschätzt und von den Prompts subtrahiert werden können [39-41]. Sinogramme, ein Koordinatensystem aus der Entfernung und dem Drehwinkel einer Koinzidenzlinie in Referenz auf das Zentrum des Detektorrings, stellen die Grundlage für die PET-Bildrekonstruktion dar [37].

PET-Messungen basieren auf dem Konzept von Szintillationsdetektoren, die an einen Photonenverstärker (PMT) gekoppelt sind. Durch Anordnung der Detektoren um den

Patienten oder durch Rotation partieller Detektorringe um die Hauptachse des Patienten und durch Verbinden gegenüberliegender Detektorpaare in einem Koinzidenzmesskreis ist es möglich, die Tracerverteilung in vivo zu erfassen, anschließend zu quantifizieren und zu rekonstruieren [37]. Typischerweise werden die Detektorringe aneinandergereiht um die axiale Untersuchungslänge (mind. 15 cm) zu vergrößern. Um größere Körperregionen abzudecken, werden die Untersuchungsbereiche durch mehrfach versetzte PET-Positionen und durch Bewegung des Patienten durch den PET-Tomographen abgebildet [37]. Durch Septen, die in die Zwischenräume der Detektorringe gefahren werden können, kann der Streuanteil zwischen verschiedenen Detektorringen minimiert werden um eine 2D-PET-Messung durchzuführen. Die PET/CT ermöglicht die Erstellung eines Bilddatensatzes, der die funktionellen und molekularen Daten aus der PET mit der anatomischen Bildinformation aus der CT fusioniert. Seit der erste PET/CT-Prototyp im Jahr 1998 entworfen wurde hat sich die Technologie dieser Bildgebung rasant weiterentwickelt [42]. Die Verwendung moderner PET-Detektormaterialien in der PET/CT sowie die Nutzung der CT zur Schwächungskorrektur ermöglichen mittlerweile eine Ganzkörperuntersuchung in weniger als 20 min [43]. Die PET wurde kontinuierlich durch technologische Entwicklungen geprägt, wobei die jüngste die Einführung von Silizium-Photomultipliern (SiPM) als Alternative zu den in analogen PET/CT-Systemen verwendeten Standard-Photomultiplier-Röhren ist. Diese digitale PET eröffnet neue Perspektiven bei der Quantifizierung und Charakterisierung insbesondere kleiner Läsionen, die mit analogen PET-Systemen meist nicht nachweisbar sind. Darüber hinaus bietet die digitale PET die Möglichkeit, die Strahlendosis und die Scanzeiten zu verringern [44, 45].

1.3.2.2 ^{68}Ga -DOTATATE

Der Tracer ^{68}Ga -DOTATATE setzt sich aus dem Radionuklid Gallium-68 (^{68}Ga) und dem Amid der Säure DOTA zusammen ((Tyr3)-Octreotate-(TATE)). Im Gegensatz zu Fluor-18 (^{18}F), dessen Herstellung ein Zyklotron in unmittelbarer Nähe erfordert, lässt sich ^{68}Ga mit einem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator herstellen. Das langlebige Elternisotop ^{68}Ge (Germanium) ($T_{1/2} = 271 \text{ d}$) ermöglicht hierbei eine Generatorverteilung, während die kurze Halbwertszeit von ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68 \text{ min}$) und deren Zerfalleigenschaften für die PET-Bildgebung geeignet sind. ^{68}Ga zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 68 Minuten zu 89% unter Aussendung eines Positrons mit maximal 1,9 MeV und zu 11% unter Elektroneneinfang, jeweils in das stabile Isotop ^{68}Zn [46]. Bedingt durch die Halbwertszeit des ^{68}Ge lässt sich ein Generator etwa ein Jahr lang verwenden, bevor er erneuert werden muss [47]. ^{68}Ga kann durch unterschiedliche Lösungsmittel, in denen sich Germanium-68 nicht löst, aus dem Generator eluiert und dann radiochemisch und radiopharmazeutisch eingesetzt werden [48]. Das ^{68}Ga 3+ Kation kann stabile Komplexe mit verschiedenen Liganden bilden, die Sauerstoff und Stickstoff als Donoratome enthalten. Dies macht ^{68}Ga für die Komplexbildung mit Chelatoren und verschiedenen Makromolekülen geeignet und ermöglicht die Kit-Entwicklung [49, 50]. Das DOTA fungiert als Chelatligand für Radionuklide (hier ^{68}Ga). TATE ist ein Derivat des Octreotid und dient als Ligand für Somatostatinrezeptoren. DOTA-Analoga haben sich durch ihre hohe in vitro und in vivo Stabilität sowie ihre hohe Rezeptoraffinität bewährt [51]. Infolgedessen können DOTA-Peptide schnell und effizient mit ^{68}Ga in hoher Konzentration markiert werden, was impliziert, dass die Masse des zu verabreichenden Peptids minimiert werden kann [47]. Unter

Verwendung anderer Radionuklide lässt sich DOTATATE nicht nur zu diagnostischen, sondern auch zu therapeutischen Zwecken in der Radioligandentherapie einsetzen.

1.3.2.3 SSTR Positronen-Emissions-Tomographie (SSTR-PET/CT)

Die SSTR-PET/CT ist ein bildgebendes Verfahren zur Lokalisation und quantitativen Darstellung von Somatostatinrezeptoren (SSTR) [52]. Somatostatin ist ein zyklisches, aus 14 (bzw. 28) Aminosäuren bestehendes Peptid, das vor allem als Neurotransmitter und Gewebehormon dient [52]. Es wurden fünf Subtypen von Somatostatinrezeptoren mit der Bezeichnung SSTR 1-5 identifiziert [53]. Alle Rezeptoren binden natürliches Somatostatin mit hoher Affinität, unterscheiden sich jedoch in ihren Bindungseigenschaften gegenüber verschiedenen langwirksamen Somatostatinanaloga [54]. Alle Somatostatin-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie bestehen jeweils aus einer extrazellulären Domäne, an die Liganden binden, sieben Transmembrandomänen und einer intrazellulären Domäne, die die Signaltransduktion vermittelt [55-57]. Die individuellen Funktionen des Somatostatins werden über eine gewebespezifische Expression der fünf Rezeptoren an den jeweiligen Zielorganen gewährleistet [55]. Die Genexpression wird unter anderem durch die Ausschüttung von Steroiden, Schilddrüsenhormonen und Somatostatin selbst reguliert [55]. Der Somatostatin-Rezeptor 1 (SSTR 1) wird am stärksten im Jejunum und im Magen exprimiert, während SSTR 3 in den höchsten Konzentrationen im Gehirn und in den Pankreasinseln vorkommt. SSTR 4 wird vor allem im Gehirn und in der Lunge exprimiert. Der SSTR 5 in der Niere, der Nebenniere sowie im Magen, dem Herz und der Prostata. Der häufigste Subtyp, SSTR 2 wird am stärksten in der Bauchspeicheldrüse exprimiert sowie unter anderem im Großhirn und

der Niere [58]. Tumorentitäten mit vermehrter Expression von SSTR sind abgesehen von Meningeomen unter anderem gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore, Tumore autonomer Ganglien sowie Tumore der Lunge (neuroendokrine und nicht-neuroendokrine) [52].

Meningeome weisen in der Regel eine erhöhte SSTR-2-Expression auf [59, 60]. Radiomarkierte SSTR-Liganden werden bereits seit Jahren in der diagnostischen PET-Bildgebung, aber auch zur Radioligandentherapie eingesetzt [54]. Die am häufigsten verwendeten SSTR-Liganden für die PET-Bildgebung sind ^{68}Ga -DOTATOC (^{68}Ga -DOTA-Tyr 3-Octreotid), ^{68}Ga -DOTATATE (^{68}Ga -DOTA-Tyr 3-Octreotat), ^{68}Ga -DOTANOC (^{68}Ga -DOTANal-3-Octreotid) und ^{18}F -SiFAlin-Tyr 3-Octrotat) [61]. Diese Radioliganden unterscheiden sich hauptsächlich hinsichtlich ihrer SSTR-Affinität und ihres Spektrums. Obwohl alle an SSTR 2 binden, bindet ^{68}Ga -DOTA-TOC auch an SSTR 5, wohingegen ^{68}Ga -DOTA-NOC auch an SSTR 3, 4 und 5 bindet [62]. Bisher gibt es keine vergleichende Studie von ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE und ^{68}Ga -DOTANOC bei Meningeompatienten. Eine tierexperimentelle Studie mit Nacktmäusen, die Xenotransplantate einer humanen Meningeomzelllinie (CH-157MN) tragen, ergab eine ähnliche Aufnahmekinetik der drei Tracer, jedoch waren der Kontrast von Tumor zu Hintergrund bei ^{68}Ga -DOTATATE höher, was auf einen höheren diagnostischen Wert von ^{68}Ga -DOTATATE zum Nachweis von Meningeomen schließen lässt [63]. Da die Anreicherung von ^{68}Ga -DOTATATE im Gewebe mit der SSTR-2-Expression korreliert, bietet die SSTR-PET/CT eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Abgrenzung von Meningeomen von tumorfreiem Gewebe, auch bei vorheriger Therapie [64]. Grund hierfür ist die hohe spezifische Bindung an die SSTR bei Meningeomen und die sehr geringe Aufnahme

in benachbarten Strukturen wie Knochen- oder Hirngewebe [65]. Letztere ist begünstigt durch die Blut-Hirn-Schranke, die ein Passagehindernis für den Tracer darstellt [65]. Dies ist von besonderem Interesse bei Fällen mit geringem CT- oder MRT-Kontrast aufgrund einer knöchernen Infiltration oder bei Meningeomen der Schädelbasis, bei denen die genaue Abgrenzung häufig sehr schwierig ist [65]. Erste Studien konnten zeigen, dass SSTR-PET eine genauere Tumorabgrenzung ermöglicht, insbesondere bei Tumoren mit eingeschränktem MRT-Kontrast aufgrund ihrer Lokalisation, wie z. B. an der Schädelbasis, im falzinen Bereich, in der ossären Orbita oder aufgrund von transossärem Wachstum [61, 66]. Afshar-Oromieh et al zeigten eine höhere Empfindlichkeit von PET/CT mit SSTR-Liganden, die mit ^{68}Ga markiert waren, im Vergleich zur kontrastverstärkten MRT, bei der nur 171 von 190 (92%) der durch PET/CT diagnostizierten Meningeome nachgewiesen wurden [67]. Des Weiteren kann durch die molekularen Bildinformationen aus der PET präziser zwischen meningealer Verdickung und Meningeomextension unterschieden werden, insbesondere in Regionen des Dural Tail oder bei möglicher Knocheninvasion [66]. Darüber hinaus kann die PET-Bildgebung bei Meningeomen, die in Weichteilgewebe infiltrieren, dazu beitragen, Meningeomgewebe von normalem Gewebe oder Narbengewebe zu unterscheiden. Diese Aspekte spielen insbesondere prätherapeutisch und im Rahmen von Follow-Up Kontrollen eine große Rolle [66]. Zudem wurde nachgewiesen, dass die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT ein verlässlicher Prädiktor für das Tumorwachstum bei Meningeomen der WHO-Klassen I und II ist. Dies ist vor allem bei der Festlegung des Therapiebeginns von großer Bedeutung [68]. Eine weitere wichtige Rolle spielt die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT zur Therapieplanung vor chirurgischen oder strahlentherapeutischen Eingriffen. Durch das Hinzuziehen der

PET/CT können wichtige Informationen über das Zielvolumen also auch über ossäre Beteiligung erlangt werden [66, 69].

1.3.2.4 PET/CT in der nationalen und internationalen Versorgungslandschaft

Seit der klinischen Einführung der PET/CT vor über 20 Jahren steigt die weltweite Verfügbarkeit des technisch aufwändigen und verhältnismäßig teuren Verfahrens kontinuierlich [70]. Die höchsten Verfügbarkeit von PET- und PET/CT-Einheiten pro Kopf sind in den USA (ca. 4 Einheiten pro Million Einwohner) und in Japan (ca. 3 Einheiten pro Million Einwohner) zu verzeichnen, gefolgt von Belgien, Luxemburg, Dänemark und der Schweiz mit ungefähr 2 Einheiten pro Million Einwohner). Österreich, die Niederlande, Italien und Südkorea haben zwischen 1,5 und 2,0 Einheiten pro Million Einwohner (2,5 bis 10) [70]. In Deutschland sind es laut Statistik vom deutschen Bundesamt ca. 1,5 Geräte pro Million Einwohner mit der höchsten Dichte an PET/CT-Scannern in Bayern und Nordrhein-Westfalen [71].

1.3.2.5 Hybrid PET/MRT

Die Entwicklung und Einführung Hybridbildgebungsgeräte, die die PET mit der MRT kombinieren, eröffnet neue Perspektiven in der kombinierten morphologischen, funktionellen und molekularen Bildgebung [72]. Die Bildqualität und die quantitativen Daten, die mit PET/MRT akquiriert werden, sind denen mit PET/CT ähnlich. Darüber hinaus bietet die Kombination von PET mit MRT Vorteile wie einen höheren Weichgewebekонтраст, reduzierte Strahlenexposition und zusätzliche Methoden der funktionellen Gewebecharakterisierung mit Diffusionsbildgebung und MR-Spektroskopie [72]. In Bezug auf die Meningeomdiagnostik liefert die ^{68}Ga -DOTATOC-

PET/MRT eine sehr gute Bildqualität mit einer Kombination aus hoher Sensitivität und Spezifität. Diese lässt sich unter anderem durch den im Vergleich zum PET/CT höheren Weichteilgewebekontrast der MRT erklären [73]. In Behandlungszentren zählt die zweizeitige Bildgebung mit MRT und PET/CT zur Standarddiagnostik vor intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) [72]. Die strahlentherapeutischen Behandlungspläne basieren in der klinischen Routine auf den separat akquirierten PET/CT- plus der MRT-Bildgebungsdaten. Neueste Studien haben Vorteile der PET/MR gegenüber der PET/CT aufgrund höherer Ortsauflösung gezeigt, die eine genauere Abgrenzung und Visualisierung des Tumors ermöglichen [72].

1.4 Therapie von Meningeomen

Die meisten Meningeome werden als Zufallsbefunde entdeckt [2]. Bisher gibt es keine validierten Richtlinien für Follow-Up-Untersuchungen bei asymptomatischen Patienten [74]. Islim et al. haben Meningeompatienten anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index (ACCI), ein Scoring-System, das zur Beurteilung der Mortalität von Patienten bei verschiedenen Grunderkrankungen dient, in Risikogruppen eingeteilt. Bei geringem Risiko und klinischer Beschwerdefreiheit wird eine Verlaufskontrolle mit MRT fünf und zehn Jahre nach Erstdiagnose empfohlen, bei mittlerem Risiko eine zusätzliche Bildgebungen nach einem und nach drei Jahren. Bei hoher Co-Morbidität werden zwei Verlaufskontrollen halbjährlich sowie im Anschluss vierjährliche Kontrollen und eine Abschlusskontrolle nach 10 Jahren empfohlen [74]. Bei Wachstum oder klinischen Beschwerden sollte jedoch die Indikation zur Therapie gestellt werden [75].

1.4.1 Mikrochirurgie

Eine vollständige Resektion stellt den Referenzstandard dar, wobei das Ausmaß der Resektion maßgeblich von der Größe und Lokalisation des Tumors, der Infiltration in das umliegende Gewebe sowie dem Gesundheitszustand des Patienten abhängt [76, 77]. Wenn eine vollständige Resektion nicht möglich ist kann eine inkomplette Resektion erfolgen [75]. Simpson stellte 1957 eine Korrelation zwischen Resektionsausmaß und Rezidivrate auf und unterteilte diese in fünf Grade [75].

Simpson-Grad		5-Jahres Rezidivrate
I	Komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens	9 %
II	Komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des befallenen Knochens	19 %
III	Komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des befallenen Knochens	29 %
IV	Subtotale Entfernung, Resttumor in situ	44 %
V	Tumordekompression	NA

Tabelle 1: Graduierung des Resektionsausmaßes nach Simpson [75].

NA = Nicht auswertbar

Die Morbidität liegt bei chirurgischer Meningeomresektion bei 6-40%, die Mortalität zwischen 0-4,5%. Wichtige Risikofaktoren sind hierbei neben dem Alter und Zustand des Patienten der Bezug zur Schädelbasis, die Größe und Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe [77]. Durch die Weiterentwicklung neurochirurgischer OP-Techniken wurde das Risiko in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt [77].

1.4.2 Strahlentherapie/Radiochirurgie

Heutzutage ermöglichen mikrochirurgische Techniken und eine präzise präoperative Bildgebung effektive chirurgische Eingriffe mit geringer Morbidität [78]. Die

Radiochirurgie ist ein hocheffizientes Verfahren, bei dem eine einmalige Bestrahlung durchgeführt wird. Hierfür stehen zwei verschiedene Techniken zur Verfügung, das Gammaknife und das Novalis System [79, 80]. Bei der Gammaknife-Technik werden hochdosierte Gamma-Strahlen aus 201 einzelnen radioaktiven Cobalt-60 (^{60}Co) Quellen durch einen helmförmigen Kollimator geleitet und auf den Kopf des Patienten gerichtet. Beim Novalis-System wird die erforderliche Strahlenenergie durch einen Linearbeschleuniger generiert [79, 80]. Die Genauigkeit der Strahlenapplikation mit dem Linearbeschleuniger (LINAC System) wird mit $0,2 \pm 0,1$ mm angegeben [79, 80]. Die Indikation zur Strahlentherapie wird vor allem bei Tumorprogredienz, bei Tumorrezidiven sowie nach inkompletter Tumorresektion gestellt [81, 82]. Die Lokalisation, die Histologie und die Meningeomgröße (max. 3,5 cm) bestimmen die Bestrahlungstechnik [83, 84]. Bei Patienten mit kleinem Tumolvolumen und bei infiltrierter Schädelbasis, insbesondere bei Sinus cavernosus Meningeomen oder tentoriellen Meningeomen, erzielt die single-fraktionierte Radiochirurgie die besten studienbasierten Ergebnisse [83, 84]. Zur Zielvolumendefinition sollte eine ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT durchgeführt werden [77]. Eine Tumorraddosis von 12 bis 15 Gy bietet eine hohe Tumorkontrollrate bei niedrigen Komplikationsraten für Patienten mit intrakraniellen Meningeomen vom WHO-Grad I [83, 84]. Für Patienten mit WHO-Grad II und III müssen in der Regel höhere Dosen appliziert werden [83, 84]. Die Erhöhung des Tumolvolumens, die vorherige oder gleichzeitige externe Strahlentherapie und die Lokalisierung sind wichtige Prädiktoren für strahlungsbedingte Komplikationen [85]. Meningeome der Schädelbasis oder des Tentoriums haben ein geringeres Risiko für strahlenbedingte Komplikationen als Meningeome der Konvexität oder Falxmeningeome [85]. Die fraktionierte

Strahlentherapie wird vor allem bei großen (>3,5 cm) Meningeomen sowie bei Meningeomen mit enger Lagebeziehung zu strahlensensiblen Risikoorganen eingesetzt. Die Gesamtdosis von insgesamt 50,4-57,6 Gy wird in Einzeldosen von 1,8 Gy pro Tag fraktioniert [77]. Im Langzeitverlauf kann eine effiziente Tumorkontrolle von 80-100% erzielt werden. Die Nebenwirkungsrate ist dabei selbst im langfristigen Verlauf sehr gering [86].

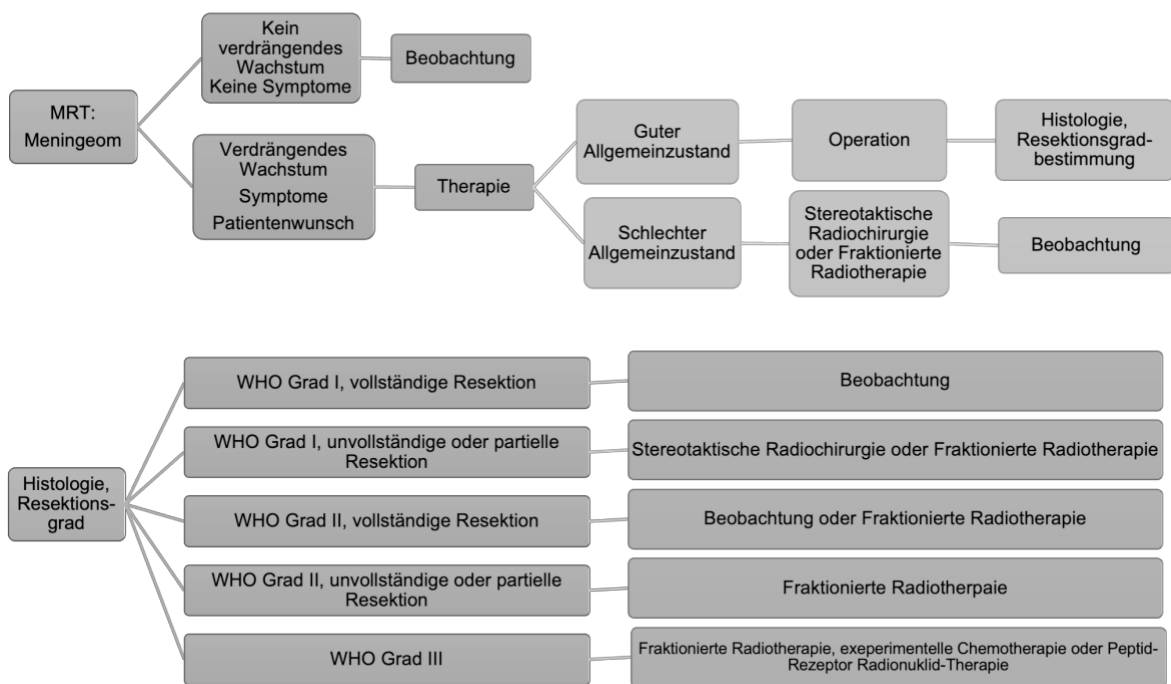


Abbildung 2: Therapieempfehlungen für WHO-Grad I–III Meningeome [76].

1.4.3 Radionuklid-Therapie

Die Radionuklidtherapie wird mit dem Somatostatinanalogon DOTATATE, das mit Yttrium-90 (^{90}Y) oder Lutetium-177 (^{177}Lu) markiert werden kann, durchgeführt. Das Radiopharmakon wird intravenös in Zyklen von 3400 MBq-7648 MBq pro Zyklus für maximal 4 Zyklen verabreicht [87]. Meningeome mit schnellem Tumorwachstum und transossärer Expansion weisen die höchste DOTATATE-Bindung auf [68]. Die immunhistochemische Expression von SSTR dient als prädiktiver Biomarker für das Behandlungsergebnis [88]. In einer Studie von Sommerauer et al. konnte bei Patienten mit hoher immunhistochemischer Expression von SSTR eine positive Korrelation zu progressionsfreiem Überleben gezeigt werden [68].

1.4.4 Herausforderung in der Diagnostik und Therapie von Meningeomen

Die optimierte Behandlung von Patienten mit Meningeomen erfordert eine aussagekräftige Basisbildgebung, die eine exakte Demarkierung des Tumorgewebes und eine akkurate Verlaufsbildgebung zur Evaluation des Therapieansprechens beinhaltet [14, 26, 89-93]. Die KM-MRT ist aufgrund ihrer ausgezeichneten Differenzierung von Weichteilstrukturen der Referenzstandard in der Meningeomdiagnostik [61]. Jedoch stösst die KM-MRT bei Meningeomen in komplexen Lokalisationen wie der Orbita oder der Schädelgrube sowie bei der Differenzierung zwischen Tumor- und postoperativen Narbengewebe an ihre Grenzen [16, 67, 94, 95]. Hier konnte die PET/CT bereits eine höhere diagnostische Genauigkeit beweisen [64, 87, 94, 96, 97]. Zudem können ossäre Strukturen und damit einhergehend eine ossäre Infiltration von Meningeomen in der KM-MRT nicht

ausreichend dargestellt werden [33, 35, 98, 99]. Da Rezidivraten bei Meningeomen mit dem Ausmaß der chirurgischen Entfernung der Läsion korrelieren, ist in Übereinstimmung mit der Simpsons Klassifikation, eine umfassende Resektion des betroffenen Knochens sowie der Dura Mater unerlässlich [75, 89, 91, 93, 100, 101]. Die mikrochirurgische Totalresektion wird durch die Schwierigkeit beeinträchtigt, den involvierten Knochen prä- sowie intraoperativ von dem umgebenden, gesunden Knochen zu unterscheiden [35, 98, 102]. Darüber hinaus stellt die intraoperative Rekonstruktion großer Knochendefekte eine erhebliche Herausforderung dar. Patientenspezifische Kranioplastik-Implantate sind kostenintensiv und können erst hergestellt werden, nachdem das Ausmaß des Knochendefektes bekannt ist [103]. Da die PET/CT eine vielversprechende Methodik ist um den Tumor auch intraossär exakt abzugrenzen [98] wird die PET/CT unserer Studie auf die Anwendbarkeit in der Diagnostik von transossären Meningeomen untersucht.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Hypothese der Studie ist, dass die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT eine verbesserte Detektion von intraossärem Wachstum in der Meningeomdiagnostik aufweist als die KM-MRT. Ziel der Studie ist die Detektion von intraossärem Wachstum von Meningeomen mit der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT im Vergleich zur KM-MRT zu untersuchen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

3.1.1 Studiendesign

Die retrospektive Studie wurde vom Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München ohne Patienteneinwilligung gebilligt. Die Studie wurde gemäß der Helsinki Deklaration von 1975 durchgeführt. Es wurden Daten im Zeitraum zwischen August 2010 und Januar 2016 berücksichtigt und insgesamt 327 Patienten in die Studie eingeschlossen.

3.1.2 Patientenkollektiv

Es wurden 82 Meningeome in 64 Patienten untersucht. In diesem Subkollektiv waren von den 64 Patienten 14 männlich und 50 weiblich. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung war 55 Jahre, wobei der jüngste Patient 7 Jahre und der älteste Patient 82 Jahre alt waren.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Kohorte eingeschlossen wurden Patienten, die sowohl eine kontrastverstärkte MRT als auch eine ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT-Bildgebung erhielten. Dabei wurde ein Zeitabstand zwischen den Bildgebungen von maximal 30 Tagen festgelegt, um eine direkte Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. In der Auswertung wurde sowohl die prä- als auch postoperativ erfolgte Bildgebung berücksichtigt. Die Diagnose Meningeom wurde pathologisch gesichert und im Rahmen der pathologischen

Aufbereitung auf eine transossäre Extension hin untersucht. Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine andere Diagnose hatten, sich wiederholten Untersuchungen unterzogen hatten oder deren bildgebende Diagnostik keine ausreichende Qualität ausgewiesen hatte.

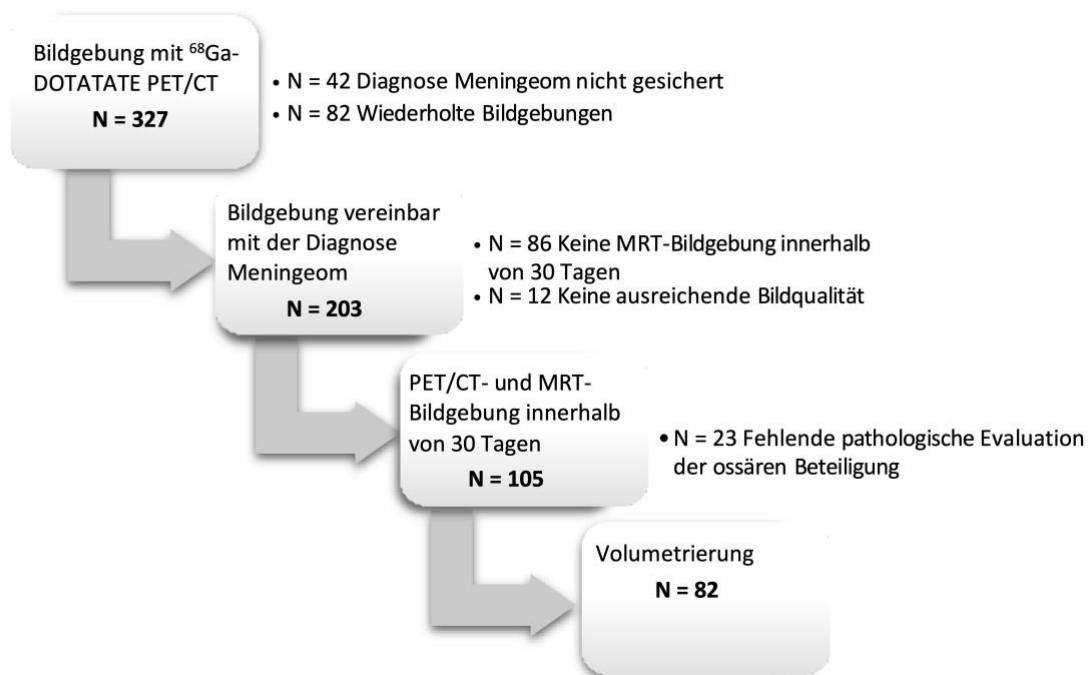


Abbildung 3: Einschlussverfahren.

Die Kohorte von 327 Patienten mit einer Schädelbildgebung mit ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT wurden aufgrund fehlender MRT-Bildgebung innerhalb von 30 Tagen, nicht-diagnostischer Bildqualität sowie aufgrund fehlender pathologischer Informationen auf 82 Patienten reduziert.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 PET/CT Bilddatenerfassung

^{68}Ga wurde in einem Ge/Ga-Generator der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Peter Bartenstein) erzeugt und in der Radiochemie vor Ort an DOTATATE gekoppelt. Allen Patienten wurde eine Dosis von 150 MBq (Interquartilbereich 129-187 MBq) eines ^{68}Ga -DOTATATE Tracers intravenös als Bolus injiziert. Diese Dosis entspricht dem Median der Standarddosis nach der aktuellen EANM-Leitlinie [104]. 60 min nach der Injektion wurde zunächst das kontrastverstärkte CT (Siemens Biograph 64 True Point, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) mit 1,5 ml/kg KG Iopromid (Ultravist 300, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) durchgeführt. Die Schichtdicke der rekonstruierten Bilder betrug 2,0 mm. Direkt im Anschluss erfolgte die PET-Bildgebung. Dabei wurden die statischen Emissionsdaten für jeweils 4 min pro Bettposition erfasst und mit einem iterativen Algorithmus rekonstruiert. Mit den gewonnenen Bilddaten wurden mit der Bildgebungssoftware syngo.via (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) ein fusioniertes, axiales Schnittbild erzeugt. Die Schwächungskorrektur der PET-Daten erfolgte auf der Basis der diagnostischen CT.

3.2.2 MRT Bilddatenerfassung

Die MRT Datensätze wurden an 1,5- und 3,0 Tesla-Scannern verschiedener Hersteller akquiriert; Magnetom Aera 1,5 Tesla, Magnetom Skyra 3,0 Tesla, Magnetom Avanto 1,5 Tesla (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland), Ingenia 1,5 Tesla, Ingenia S 1,5 Tesla (Philips, Amsterdam, Niederlande) sowie Ingenia 3,0 Tesla (Philips,

Amsterdam, Niederlande). Das Protokoll wurde einheitlich mit axialen T2-gewichteten Sequenzen (Schichtdicke 2,0 mm), flüssigkeitsunterdrückenden Inversion-Recovery-Sequenzen (FLAIR, Schichtdicke 5,0 mm) und 3-dimensionalen T1-gewichteten Sequenzen (Schichtdicke 1,0 mm) vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe von 0,1 ml einer 1,0 mmol / ml Lösung pro kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) durchgeführt.

3.3 Qualitative Bildauswertung

Die PET/CT und MRT-Bilder von Patienten mit Meningeom und erfüllten Einschlusskriterien wurden von zwei Fachärzten evaluiert (Facharzt Nuklearmedizin und 6 Jahren Erfahrung in PET/CT und MRT, sowie Facharzt Radiologie und diagnostischer Nuklearmedizin mit 10 Jahren Erfahrung in PET/CT und MRT). Die CT-, PET- und alle MRT-Sequenzen wurden separat und in zufälliger Reihenfolge auf ossäre Beteiligung, peritumorale Ödembildung und Vorhandensein einer Meningeomatose untersucht. Es waren hierbei keine Informationen bezüglich Klinik oder Pathologie bekannt. Bewertet wurden die Fragestellungen mit einer Ordinalskala. Dabei wurde die ossäre Beteiligung auf einer 3 Punkte Ordinalskala wie folgt bewertet: 0 = Keine Anzeichen einer ossären Beteiligung, 1 = Verdächtig auf eine ossäre Beteiligung, 2 = Gesicherte ossäre Beteiligung. Bei der Fragestellung peritumorales Ödem wurde folgende Skalierung verwendet: 0 = Kein Anzeichen eines peritumoralen Ödems, 1 = Mildes peritumorales Ödem, 2 = Ausgedehntes peritumorales Ödem.

3.4 Quantitative Bilddatenauswertung

3.4.1 SUV-Parameter in der PET/CT

Der Traceruptake von Zielstrukturen in der PET kann durch den semiquantitativen Parameter Standardized Uptake Value (SUV) angegeben werden. Dabei können der mittlere (SUV_{mean}) und der maximale (SUV_{max}) SUV aller Voxel innerhalb eines volume-of-interest (ROI) erfasst werden. SUV_{mean} bezieht Informationen von mehreren Voxeln ein und ist daher weniger empfindlich gegenüber Bildrauschen. Allerdings variiert das gemessene SUV_{mean} in Abhängigkeit davon, welche Voxel in den Mittelwert einbezogen werden, so dass es empfindlich auf die Volume of interest (VOI)-Definition ist und einer Intra- und Interobserver-Variabilität unterliegt [105]. SUV_{max} ist das Voxel mit höchster Intensität innerhalb der VOI, daher ist er weniger abhängig von der VOI-Definition (unter der Annahme, dass das Voxel mit der höchsten Aktivitätskonzentration eingeschlossen ist), aber anfälliger für Rauschen [106].

3.4.2 Volumetrie im PET/CT

OsiriX (Version 4.0; Pixmeo, Genf, Schweiz) ist eine mehrdimensionale Bildnavigations- und Anzeigesoftware und wurde zur Darstellung und Verarbeitung radiologischer DICOM-Bilddaten wie kombinierter PET/CT-Studien entwickelt. Die Software ermöglicht eine 3D-, 4D- sowie 5D-Prozessierung und wurde für das Betriebssystem Mac OS X entwickelt. Die Lizenz läuft unter der GPL (General Public Licence) [107]. Mit dieser Software wurden die volumetrischen Analysen sowohl maskiert als auch randomisiert durchgeführt. Dabei wurde das Gesamtvolumen als VOI durch die Traceraufnahme unter Verwendung des region-

growing-tools (Methode zur Segmentierung) der Software OsiriX mit einem SUVmax-cut-off von 2,3 bestimmt, der bereits in einer publizierten Studie definiert wurde [64]. Es wurde das Volumen des intraossären Meningeomanteils und das Gesamtvolumen des Meningeoms bestimmt. Der extraossäre Teil ergab sich aus der Subtraktion des intraossären Volumens vom Gesamtvolumen.

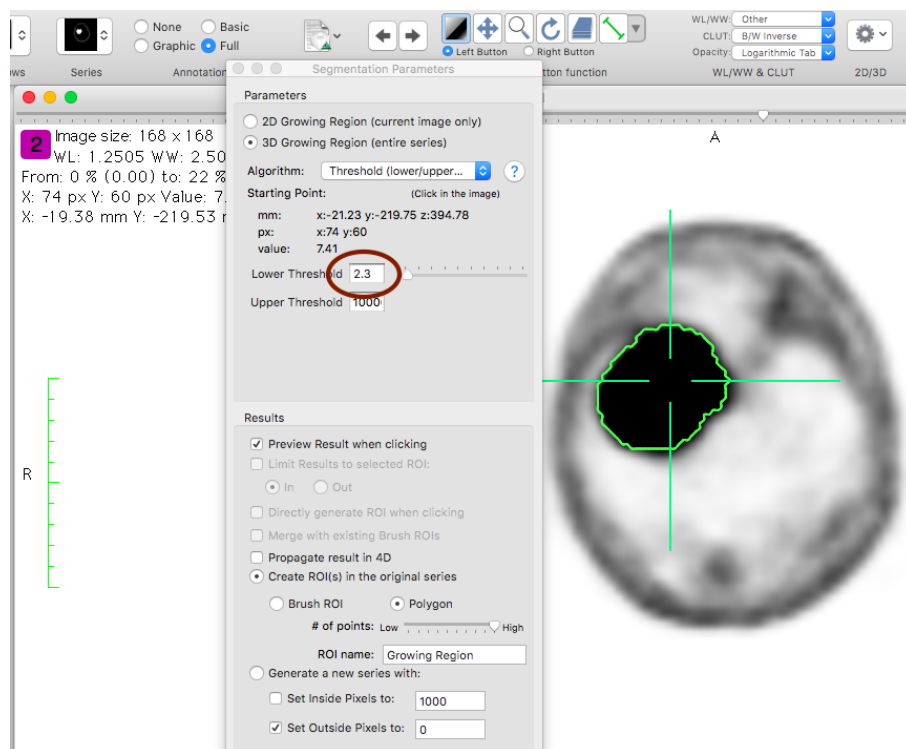


Abbildung 4: VOI Definition mit SUVmax Cut-Off von 2,3.

Das VOI wurde mit Hilfe des thresholds komplett automatisiert berechnet und liefert, wie hier ersichtlich (grüne Umrandung), eine nahezu exakte Tumorkonturierung.

Anschließend wurde das gesamte VOI manuell auf jede Schicht eingestellt, um die intraossäre Traceraufnahme unter Verwendung von CT-Overlay-Darstellungen zur Definition der intraossären gegenüber den extraossären Teilen des Meningeoms anzupassen. SUVmax und SUVmean wurden für das VOI gesamt und intraossär

sowie für die Hypophyse bestimmt. Mit Hilfe der 3D-Rekonstruktion konnte eine Graphik mit dem Volumenwert für jedes Meningeom erstellt werden.

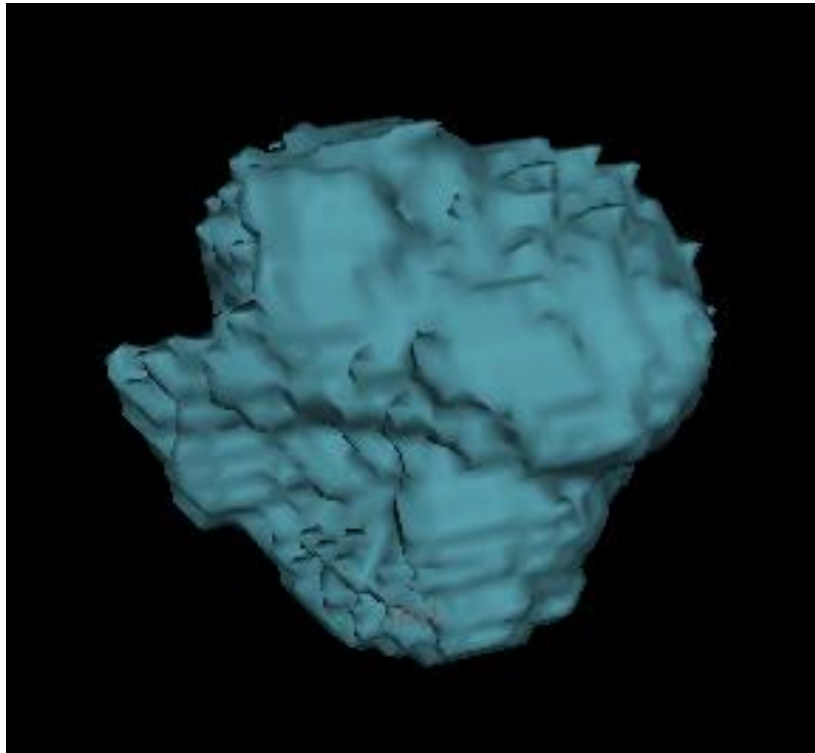


Abbildung 5: 3D-Graphik Meningeom.

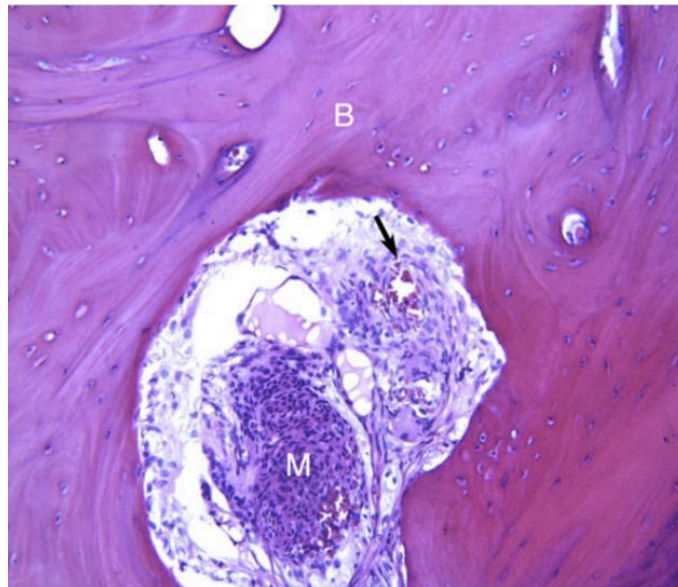
Mit Hilfe der VOI Berechnung kann unmittelbar ein 3-dimensionales Bild erstellt werden, das eine 3D Visualisierung des Tumors ermöglicht.

In der MRT wurde das Meningeom auf jeder axialen Schicht unter Verwendung der Software-Werkzeuge konturiert und anschließend konnte aus den erstellten 2D regions-of-interest (ROI) das 3D Gesamtvolumen (VOI) berechnet werden. Im Anschluss wurde mit denselben Werkzeugen der intraossäre Anteil des Meningeoms auf jeder Schicht konturiert und daraus das intraossäre VOI bestimmt. Zuletzt wurde das extraossäre VOI als Differenz aus gesamtem VOI und intraossärem VOI berechnet. Die Messung des Tumor-Hintergrund-Kontrastes basierte auf SUVmean in der PET/CT und dem Signal in T1-gewichteten KM-MRT-Sequenzen. Der

kontralaterale, nicht betroffene Knochen diene als Referenzwert für die intraossären Anteile. Der kontralaterale Subarachnoidalraum diene als Referenzwert für die extraossären Anteile des Meningeoms [1].

3.5 Histopathologische Analyse

Die Aufarbeitung der Proben ist im Rahmen der klinischen Routine postoperativ am Institut für Pathologie der LMU durchgeführt worden. Die histopathologische Analyse erfolgte nachdem alle Tumoren 24 Stunden lang bei Raumtemperatur in vierprozentigem neutralem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in aufeinanderfolgende 4 mm dicke Schichten geschnitten wurden. Die pathologische Diagnose eines Meningeoms wurde nach der aktuellen Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems der Weltgesundheitsorganisation durchgeführt [12]. Der Fokus lag vor allem auf der transossären Ausbreitung des Meningeoms. Wurden in dem pathologischen Präparat ossäre Strukturen gefunden, wurde dies als Referenzstandard für die Bewertung der ossären Manifestation definiert [1]. Es wurden nur Patienten mit klar definiertem Einschluss oder Ausschluss von ossärer Manifestation berücksichtigt [1].



**Abbildung 6: Mikroschnitt mit Hämatoxylin- und Eosinfärbung [107].
(mit Genehmigung des Herausgebers).**

Das Meningeom (M) ist in den Trabekelknochen (B) eingedrungen und bildet ein dichtes Nest von Meningothelzellen. Lose, spindelförmige Meningothelzellen hüllen lokoregionäre Blutgefäße ein [108].

3.6 Statistische Analyse

Es wurden alle statistischen Analysen mit SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die diagnostische Genauigkeit wurde anhand von Kontingenztafeln ermittelt und wird als Sensitivität, Spezifität, sowie positiver und negativer Likelihood-Quotient dargestellt. Da die Prävalenz transossärer Meningeome in der Studienpopulation nicht die tatsächliche Prävalenz widerspiegelt, wurde der positive und negative prädiktive Wert nicht berechnet, da diese Maße von der Prävalenz abhängen. Der statistische Unterschied zwischen den zwei diagnostischen Methoden wurde mit dem McNemar-Test ausgewertet. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Nichtparametrische Tests für nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests für

unabhängige Stichproben und Wilcoxon-Signed-Rank-Tests für verwandte Stichproben durchgeführt. Die Korrelation zwischen nicht-normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde mit der Spearman-Korrelation berechnet. Um die diagnostische Genauigkeit der area-under-the-curve (AUC) zu vergleichen wurden Receiver-Operating-Characteristics- (ROC) Kurven berechnet. Der Zusammenhang zwischen Prädiktoren und der abhängigen Variable, der pathologisch bestätigten Knocheninfiltration, wurde mit einer binären logistischen Regressionsanalyse validiert. Alle kontinuierlichen und nicht normalverteilten Variablen werden als Median mit addiertem Interquartilabstand dargestellt. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bewertet. Kategorische Variablen werden als Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Merkmale von extraossären und transossären Meningeomen

In der endgültigen Studienpopulation hatten 15 Patienten (18,3%) extraossäre Meningeome und 67 Patienten (81,7%) transossäre Meningeome. Transossäre Meningeome hatten einen signifikant höheren SUVmax (14,2 vs. 7,6; $p = 0,011$) und SUVmean (4,3 vs. 2,7; $p = 0,001$) als extraossäre Meningeome, während sich die SSR-Expression der Hypophyse nicht signifikant unterschied ($p > 0,05$). Transossäre Meningeome wiesen in beiden Modalitäten signifikant größere Volumina auf, sowohl in der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT (12,8 vs. 3,3 ml; $p < 0,001$) als auch in der KM-MRT (10,6 vs. 2,5 ml; $p = 0,001$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei Patientenalter, Geschlecht, peritumoralem Ödem oder Meningeomatose beobachtet ($p > 0,05$). Die detaillierten Merkmale von extraossären und transossären Meningeomen sind in Tabelle 2, 3 und 4 gezeigt. Ein Patientenbeispiel ist in Abbildung 8 dargestellt. Zusätzliche statistische Analysen bestätigten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen höherer Traceraufnahme und größeren Meningeomvolumina (jeweils $p > 0,05$).

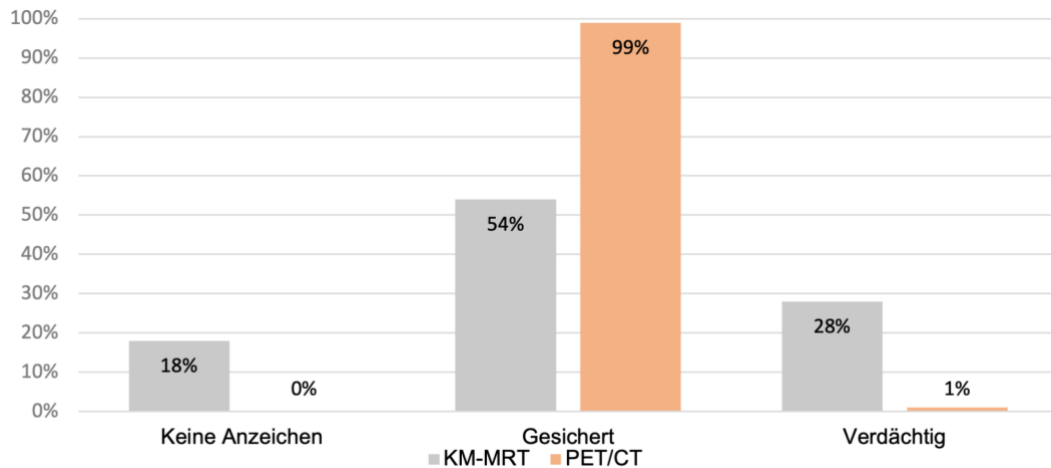


Abbildung 7: Bildgebende Diagnostik der ossären Manifestation im KM-MRT bzw. PET/CT bei histologisch gesicherten transossären Meningeomen.

54% wurden von der KM-MRT als richtig positiv bezüglich transossärem Meningeomwachstum gewertet. 28% wurden als verdächtig gewertet. Bei 18% konnten keine Anzeichen einer ossären Manifestation festgestellt werden. 99% wurden von der PET/CT als richtig positiv bezüglich transossärem Meningeomwachstum gewertet, 1% wurde als verdächtig gewertet.

		Extraossär (n=15)		Transossär (n=67)		p-Wert
Meningeomatose		9	(60%)	26	(39%)	0.134
Lokalisation Meningeom	Parasagittal/-falzin	5	(33%)	10	(15%)	NA
	Konvexität	6	(40%)	12	(18%)	
	Keilbeinflügel	3	(20%)	42	(63%)	
	Zerebellopontin	0	(0%)	2	(3%)	
	Supra-/Parasellär	1	(7%)	1	(1%)	
Ossäre Beteiligung KM-MRT	Keine Anzeichen	9	(60%)	12	(18%)	NA
	Verdächtig	5	(33%)	19	(28%)	
	Gesichert	1	(7%)	36	(54%)	
Ossäre Beteiligung PET/CT	Keine Anzeichen	13	(87%)	0	(0%)	NA
	Verdächtig	0	(0%)	1	(1%)	
	Gesichert	2	(13%)	66	(99%)	
Peritumorales Ödem	Ohne	8	(53%)	33	(49%)	0.858
	Leicht	3	(20%)	18	(27%)	
	Ausgedehnt	4	(27%)	16	(24%)	

Tabelle 2: Qualitative Bildauswertung [1].

NA, nicht vorhanden. Lokalisation der Meningeome sowie Bewertung der ossären Beteiligung im KM-MRT sowie PET/CT sowie Bewertung des peritumoralen Ödems. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei Patientenalter, Geschlecht, peritumoralem Ödem oder Meningeomatose. Die Meningeome waren am häufigsten parasagittal, an der Konvexität sowie am Keilbeinflügel lokalisiert. Die Bewertung der ossären Beteiligung konnte im PET/CT akkurater getroffen werden als im KM-MRT.

Pathologie		Extraossär (n=15)		Transossär (n=67)	
WHO-Grad	I	9	(60%)	56	(84%)
	II	6	(40%)	9	(13%)
	III	0	(0%)	2	(3%)
Histologische Untergruppe	Transitional	5	(38%)	22	(38%)
	Meningothelial	2	(15%)	15	(26%)
	Mikrozystisch	0	(0%)	4	(7%)
	Fibroblastisch	0	(0%)	1	(2%)
	Sekretorisch	0	(0%)	5	(9%)
	Atypisch	6	(46%)	9	(16%)
	Anaplastisch	0	(0%)	2	(3%)

Tabelle 3: Pathologische Differenzierung [1].

Einteilung der Meningeome in extra- und transossär sowie Klassifizierung nach WHO-Grad und pathologische Differenzierung. Während WHO Grad I Meningeome sowie translationale Subtypen sehr häufig vertreten waren, gab es unter den extraossären Meningeomen keine WHO Grad III sowie mikrozystische, fibroplastische und sekretorische Subtypen. Unter den transossären Meningeomen waren alle WHO-Grade sowie pathologische Subtypen vertreten, wobei die Häufigkeitsverteilung, jener der extraossären Meningeome ähnelt.

	Extraossär (n=15)		Transossär (n=67)		p-Wert
Volumen Meningeom KM-MRT (ml)	2.5	(1.4-4.7)	10.6	(4.6-22.0)	0.001
Volumen Meningeom PET/CT (ml)	3.3	(1.6-4.7)	12.8	(6.8-32.9)	<0.001
Meningeom SUVmax	7.6	(4.3-13.9)	14.2	(10.0-22.4)	0.011
Meningeom SUVmean	2.7	(1.9-3.0)	4.3	(3.1-5.9)	0.001
Hypophyse SUVmax	15.8	(12.9-20.0)	15.7	(11.6-19.3)	0.852
Hypophyse SUVmean	3.7	(3.5-4.2)	4.0	(3.3-4.7)	0.587

Tabelle 4: Quantitative Bildauswertung [1].

Vergleich der kontrastverstärkten MRT und ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT zur Detektion der ossären Beteiligung bei intrakraniellen Meningeomen. Fett gedruckte p Werte zeigen statistische Signifikanz an.

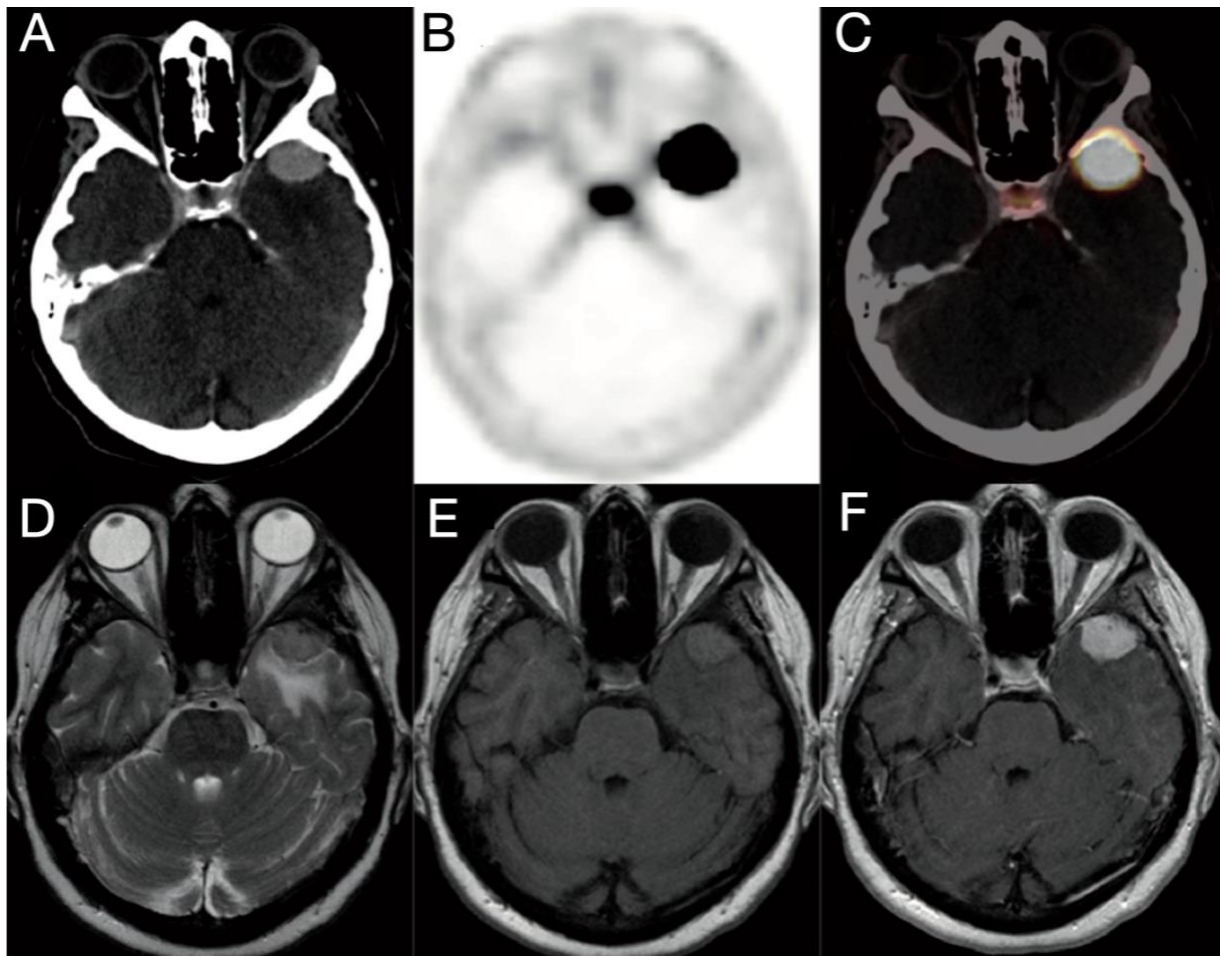


Abbildung 8: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und MRT eines transossären Meningeoms [1].

Bilder in axialer Schnittebene auf Höhe der Orbita. A: KM-CT des Schädels im Weichteilkern auf Höhe der Orbita mit ovaler, homogener kontrastmittelaufnehmender Raumforderung, B: PET Bild mit fokaler physiologischer Traceraufnahme der Hypophyse und meningeomtypischer gesteigerter SSR-Expression des Meningeoms, C: Fusioniertes PET/CT mit anatomischer Information aus der akquirierten CT, D: MRT in T2 gewichteter Sequenz auf selber Höhe mit intermediärem Signal des Tumors und perifokaler intraparenchymaler Hyperintensität, vereinbar mit einem peritumoralen Ödem, E: MRT in T1 gewichteter Sequenz mit ebenfalls intermediärem Signalverhalten des Tumors, F: MRT in kontrastmittelverstärkter T1 Sequenz mit homogenem Enhancement des Tumors.

4.2 Diagnostische Performance der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT für die Detektion einer ossären Manifestation von intrakraniellen Meningeomen

Die Sensitivität der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT für die Detektion einer ossären Beteiligung war signifikant höher als die der KM-MRT (98,5% vs. 53,7%; $p < 0,001$). Die Spezifität der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT für die Detektion einer ossären Beteiligung von war hoch, wenn auch etwas niedriger als die der KM-MRT und ohne signifikanten Unterschied im Vergleich (86,7% vs. 93,3%; $p = 0,200$). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt. Der McNemar-Test zeigte signifikante Unterschiede der beiden Methoden ($p < 0,001$). Die qualitative Beurteilung der Knochenbeteiligung ergab einen höheren AUC-Wert für die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT als für die KM-MRT (0,932 vs. 0,773; $p = 0,001$). Eine graphische Darstellung der ROC-Kurve ist in der Abbildung 9 ersichtlich, die Werte für die AUC sind in Tabelle 6 aufgeführt.

	Sensitivität	Spezifität	Positive LR	Negative LR	Prävalenz
Gesamt (N = 82)					
⁶⁸Ga-DOTATATE	98,5	86,7	7,39	0,02	81,7
PET/CT	(92,0-99,9)	(60,0-98,3)	(2,03-26,9)	(0,00-0,12)	(71,6-89,4)
KM-MRT	53,7	93,3	8,06	0,50	81,7
	(41,1-66,0)	(68,1-99,8)	(1,20-54,2)	(0,37-0,66)	(71,6-89,4)
Präoperativ (N = 39)					
⁶⁸Ga-DOTATATE	100	77,8	4,50	0,00 (NA)	76,9
PET/CT	(88,4-100)	(40,0-97,2)	(1,33-15,3)		(60,7-88,9)
KM-MRT	53,3	100	NA	0,47	76,9
	(34,3-71,7)	(66,4-100)		(0,32-0,68)	(60,7-88,9)
Postoperativ (N = 43)					
⁶⁸Ga-DOTATATE	97,3	100	NA	0,03	86,0
PET/CT	(85,8-99,9)	(54,1-100)		(0,00-0,19)	(72,1-94,7)
KM-MRT	54,1	83,3	3,24	0,55	86,0
	(36,9-70,5)	(35,9-99,6)	(0,53-19,9)	(0,33-0,91)	(72,1-94,7)

Tabelle 5: Statistische Diskrepanz zwischen der ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT und KM-MRT [106].

NA = Nicht auswertbar, LR = Likelihood Ratio. Die Daten wurden als Prozentsätze (oder Ratios) dargestellt mit folgend, in Klammer, das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall. Die Bildgebungsdiagnose "übereinstimmend mit" wurde als positiv festgelegt. Sowohl prä- als auch postoperativ war die ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT der KM-MRT Untersuchung überlegen, während die KM-MRT eine höhere Spezifität aufwies.

	AUC (95% KI)	p-Wert
PET/CT Qualitative Beurteilung der Knochenbeteiligung	0,932 (0,830-1,000)	<0,001
PET/CT Meningeom Volumen	0,803 (0,681-0,925)	<0,001
PET/CT Meningeom SUVmean	0,778 (0,640-0,916)	0,001
KM-MRT Qualitative Beurteilung der Knochenbeteiligung	0,773 (0,637-0,909)	0,001
KM-MRT Meningeom Volumen	0,768 (0,641-0,895)	0,001
PET/CT Meningeom SUVmax	0,710 (0,557-0,864)	0,011
PET/CT Peritumorales Ödem	0,508 (0,342-0,675)	0,919
KM-MRT Peritumorales Ödem	0,477 (0,307-0,646)	0,778

Tabelle 6: ROC-Analyse für die Bildgebungsparameter ossärer Manifestation von Meningeomen [106].

KI = Konfidenzintervall. Fett gedruckte p Werte zeigen statistische Signifikanz an. Die qualitative Beurteilung der Knochenbeteiligung ergab einen größeren AUC-Wert für die ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT als für die KM-MRT. Das peritumorale Ödem zeigte als einzige Variable keine Signifikanz an.

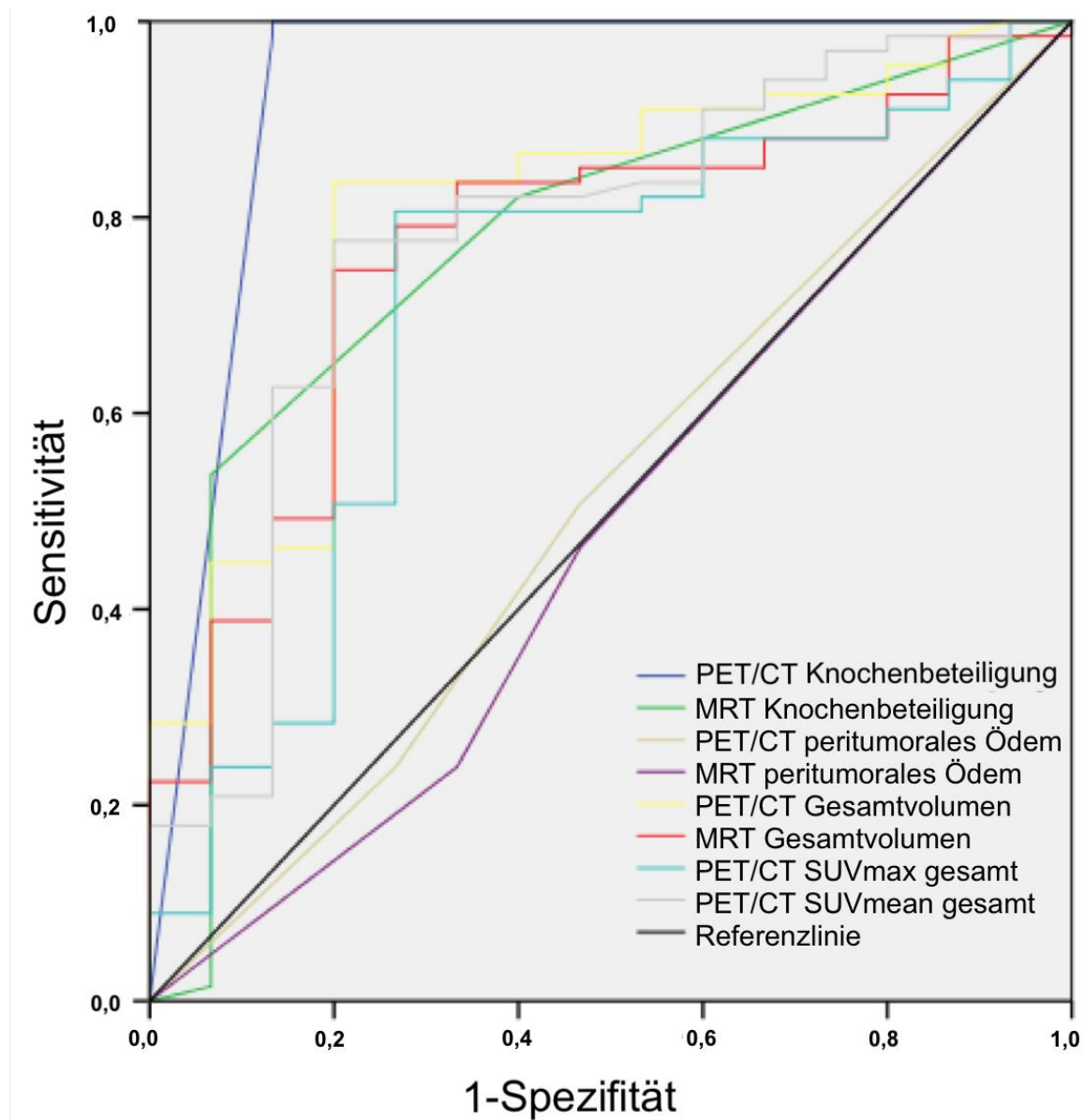


Abbildung 9: ROC-Analyse der Bildgebungsparameter für ossäre Manifestation.

In der ROC Kurve wurden die Sensitivität/Spezifität bezüglich ossärer Manifestation, peritumorales Ödem, Gesamtvolumen und SUVmean/max der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und der MRT aufgetragen und verglichen. Hierbei zeigt sich eine höhere diagnostische Genauigkeit der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in Bezug auf die Detektion von ossärer Manifestation.

4.3 PET/CT Messungen von transossären Meningeomen

Die quantitativen PET/CT-Messungen im gesamten Tumor und im segmentierten intraossären Tumorteil wurden verglichen, um zu beurteilen, ob ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT eine Traceraufnahme innerhalb des Knochens zeigt. Diese Analyse wurde für verschiedene Meningeomlokalisationen durchgeführt, der intraossäre SUVmax-Wert entsprach hierbei nahezu dem SUVmax-Wert des Gesamtvolumens. Insgesamt war der intraossär gemessene SUVmean-Wert signifikant höher als der gesamte SUVmean-Wert (4,6 vs. 4,3; $p < 0,001$). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt. Tumor-Hintergrund-Kontrastmessungen bei transossären Meningeomen zeigten sowohl für die extraossäre Komponente (13,4 vs. 3,7; $p < 0,001$) als auch für die intraossäre Komponente (7,5 vs. 1,9; $p < 0,001$) einen signifikant höheren Tumor-Hintergrund-Kontrast in der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT als in der KM-MRT (Tabelle 8).

	Gesamt (n=67)	Parafalzin (n=10)	Konvexität (n=12)	Keilbeinflügel (n=42)	Zerebello- pontin (n=2)	Supra- /Parasellär (n=1)
SUVmax Gesamt	14,2 (10 – 22)	10,8 (7 – 12)	15,6 (10 – 31)	14,8 (11 – 26)	7,3 (6 – 9)	12,6 (13 – 13)
SUVmax Intraossär	13,4 (10 – 22)	10,0 (7 – 11)	15,6 (10 – 31)	14,2 (11 – 26)	7,3 (6 – 9)	12,6 (13 – 13)
SUVmean Gesamt	4,3 (3 – 6)	3,7 (3 – 4)	4,7 (3 – 7)	4,5 (4 – 6)	2,6 (3 – 3)	4,5 (4 – 4)
SUVmean Intraossär	4,6 (3 – 7)	3,4 (3 – 4)	5,7 (3 – 8)	5,0 (4 – 8)	2,7 (3 – 3)	4,8 (5 – 5)
Volumen Gesamt (ml)	12,8 (7 – 33)	6,4 (4 – 15)	13,3 (5 – 18)	17,7 (10 – 47)	5,6 (3 – 9)	9,9 (10 – 10)
Volumen Intraossär (ml)	6,8 (3 – 15)	2,7 (1 – 5)	5,1 (2 – 11)	9,3 (6 – 21)	4,1 (2 – 7)	6,8 (7 – 7)

Tabelle 7: ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT-Messungen von transossären Meningeomen [1].

Es wurden SUVmax, SUVmean sowie das Volumen von transossären Meningeomen in verschiedenen Lokalisationen jeweils intra- und extraossär gemessen. Während der SUVmax intraossär vergleichbar zu dem SUVmax gesamt war, wurden für den SUVmean intraossär höhere Werte als für das Gesamtvolumen gemessen.

	KM-MRT	⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT	p-Wert
Intraossärer Anteil des transossären Meningeoms	1,9 (1,7-2,2)	7,5 (6,1-10,5)	<0,001
Extraossärer Anteil des transossären Meningeoms	3,7 (2,9-4,8)	13,4 (9,2-21,8)	<0,001

Tabelle 8: Regressionsanalyse für ossäre Beteiligung.

Das Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast wurde bei 47 Patienten mit pathologisch gesicherten transossären Meningeomen gemessen, bei denen KM-MRT- und PET/CT-Diagnosen beide mit einer knöchernen Beteiligung übereinstimmten. Das Signal wurde in der KM-MRT in kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenzen gemessen. In der PET/CT wurde der SUVmean gemessen. Fettgedruckte p-Werte zeigen statistische Signifikanz auf.

4.4 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT basierte Volumetrie von Meningeomen

Volumetrische Messungen der Meningeome mit ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT zeigten keine signifikanten intermodalen Unterschiede für extraossäre Meningeome (3,2 vs. 2,5 ml; $p = 0,132$) und den extraossären Anteil transossärer Meningeome (6,6 vs. 6,7 ml; $p = 0,636$) basierend auf dem Wilcoxon-Rangtest. Im Gegensatz dazu wurde der intraossäre Anteil der transossären Meningeome durch die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT signifikant größer (6,8 vs. 3,3 ml; $p < 0,001$) volumetriert als in der KM-MRT (Tabelle 4). Die Spearman-Korrelationsanalysen zeigten konsistent signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten für die Volumetrie des intraossären Anteils transossärer Meningeome ($r = 0,753$; $p < 0,001$) als für die Volumetrie des extraossären Anteils ($r = 0,988$; $p < 0,001$). Die einzelnen Ergebnisse werden in Abbildung 10 und 12 dargestellt. Untergruppenanalysen für verschiedene Meningeomlokalisationen ergaben ähnliche Ratios für KM-MRT bzw. PET/CT in der Volumetrie (Abbildung 11). Ein repräsentatives Patientenbeispiel für die Diskrepanz bei der Volumetrie des intraossären Meningeomvolumens ist in Abbildung 13 dargestellt.

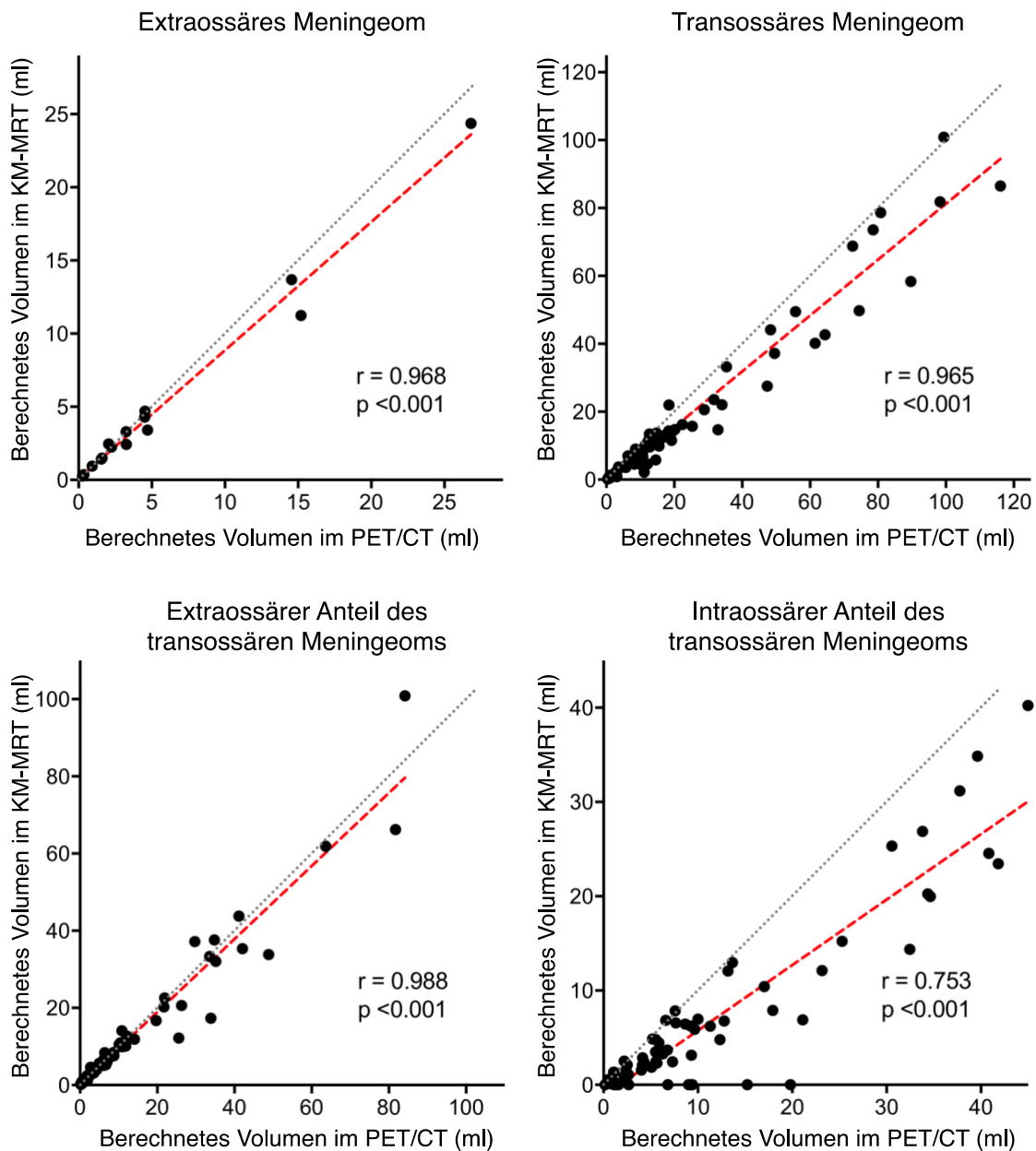


Abbildung 10: Vergleich der Volumina in ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT [1].

Korrelations-Streudiagramme zeigen die volumetrischen Berechnungen mit ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT (x-Achse) im Vergleich zur KM-MRT (y-Achse). Es wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten (r) berechnet. Die graue Linie repräsentiert eine perfekte positive Korrelation. Die rote Linie wird unter Verwendung der least-square-fits berechnet. Die Daten basieren auf 82 Meningeomen mit pathologischer Korrelation einer intraossären Ausdehnung. In Fällen von bildgebender falsch-negativer ossärer Manifestation wurde dem intraossären Teil 0 ml Volumen zugeschrieben. Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT für die Volumetrie des gesamten und intraossären Anteiles von transossären Meningeomen ($p < 0,001$).

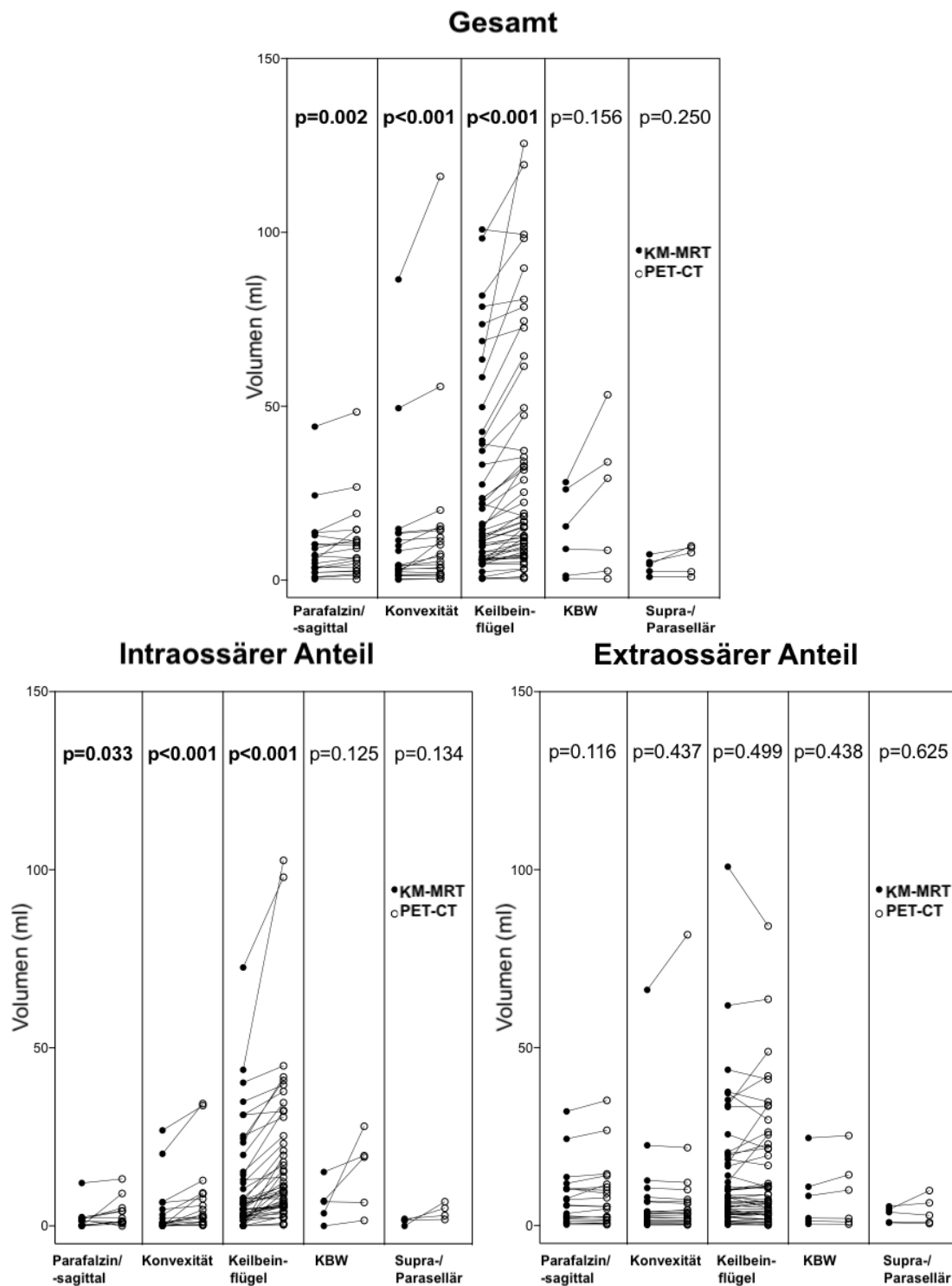


Abbildung 11: Volumetrievergleich für die verschiedenen Meningeomlokalisationen [1].

Die Plots zeigen die Volumetrie für das gesamte Meningeom, den intraossären Teil und den extraossären Teil mit ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT (offene Kreise) und KM-MRT (ausgefüllte Kreise). Die Daten basieren auf 105 Meningeompatienten, von denen 90 eine bildgebende Diagnose der transossären Extension hatten.

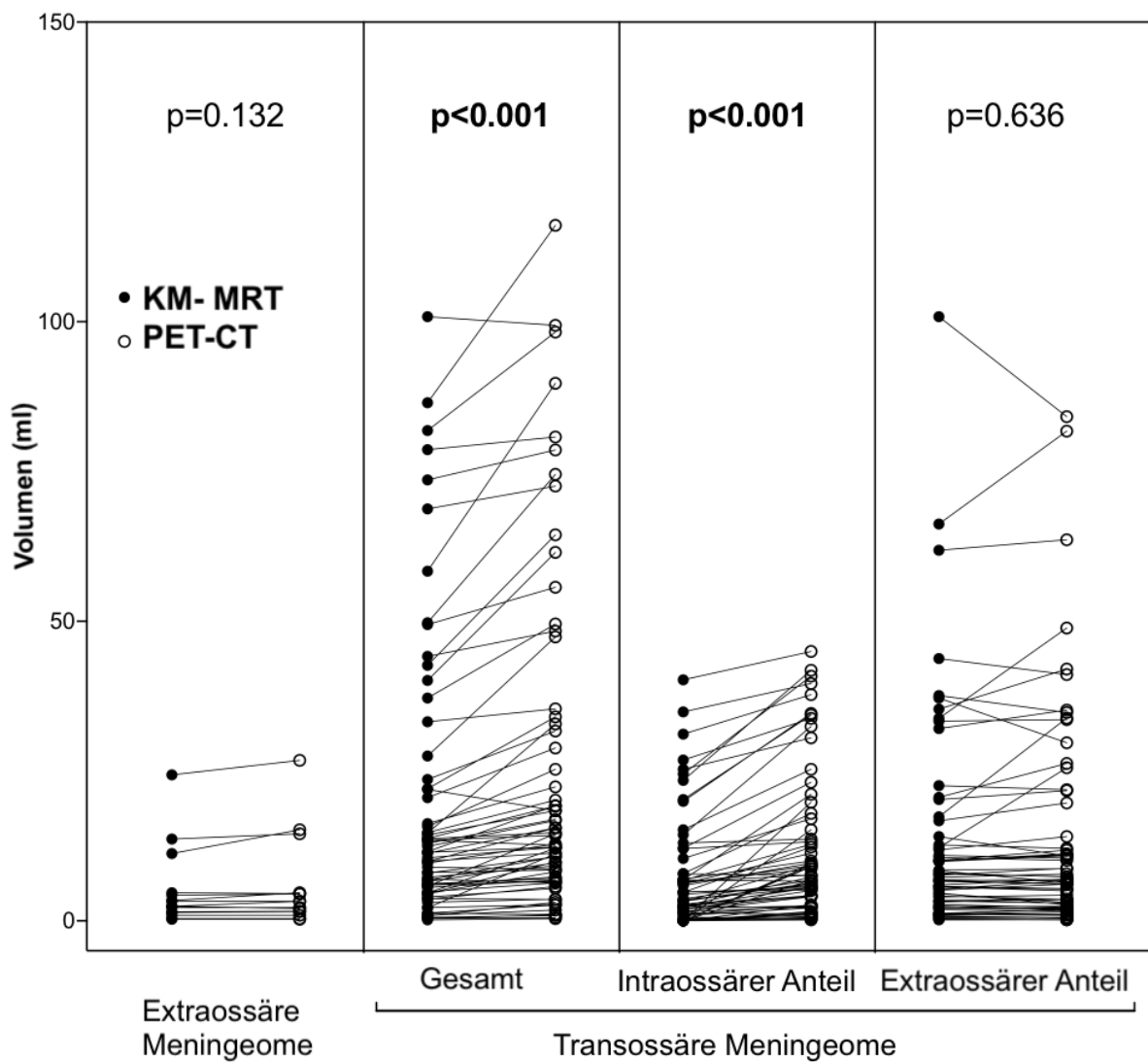


Abbildung 12: Volumetrievergleich der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und der KM-MRT

Die Plots zeigen die volumetrischen Berechnungen für das gesamte Meningeom, den intraossären Teil und den extraossären Teil unter Verwendung von ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT (offene Kreise) und KM-MRT (ausgefüllte Kreise) aller Lokalisationen. Der statistische Vergleich wurde mit dem Wilcoxon-Signed-Rank-Test durchgeführt. Anhand der Verteilung der Kreise wird das grösser gemessene Volumen im PET/CT im Vergleich zur KM-MRT bezogen auf das Gesamtvolumen und den intraossären Anteil von Meningeomen verdeutlicht.

4.4.1 Fallbeispiele für die Diskrepanz zwischen der PET/CT und MRT-Bildgebung

Bei einer 56 Jahre alten Patientin wurde aufgrund von rezidivierenden Kopfschmerzen eine MRT des Schädels durchgeführt. In der MRT zeigte sich eine homogen kontrastaufnehmende, glatt begrenzte Raumforderung links temporal ohne ossäre Beteiligung, passend zu einem Meningeom. Präoperativ wurde zur weiteren Abklärung eine ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT durchgeführt. Diese zeigte eine breitbasige, ossäre Ausdehnung des Meningeoms in das Os sphenoidale, die auch retrospektiv in der MRT-Bildgebung nicht verifiziert werden konnte. Intraoperativ wurde im Rahmen der chirurgischen Resektion eine ossäre Beteiligung des Meningeoms im Os sphenoidale bestätigt. Die histopathologische Untersuchung bestätigte die bildmorphologisch gestellte Diagnose eines transossären sekretorischen Meningeoms (WHO-Grad I).

Bei Zustand nach Teilresektion eines transossären, transitionalen Meningeoms (WHO-Grad I) wurde bei einer 75-jährigen Patientin auf Grund der progredienten ausstrahlenden Schmerzen im Okzipitalbereich und einer Hypoglossusparesse die Möglichkeit einer stereotaktischen Radiochirurgie eruiert. Es wurde eine Bildgebung mit kontrastverstärkter MRT und ⁶⁸Ga-DOTATAT PET/CT durchgeführt. Während die Volumina des extraossären Anteils in beiden Modalitäten einen hohen Grad der Übereinstimmung zeigten (PET/CT vs. KM-MRT; 25,3 vs. 22,6 ml), war die Diskrepanz in Bezug auf den intraossären Anteil signifikant größer (PET/CT vs. KM-MRT; 28,0 vs. 7,5 ml).

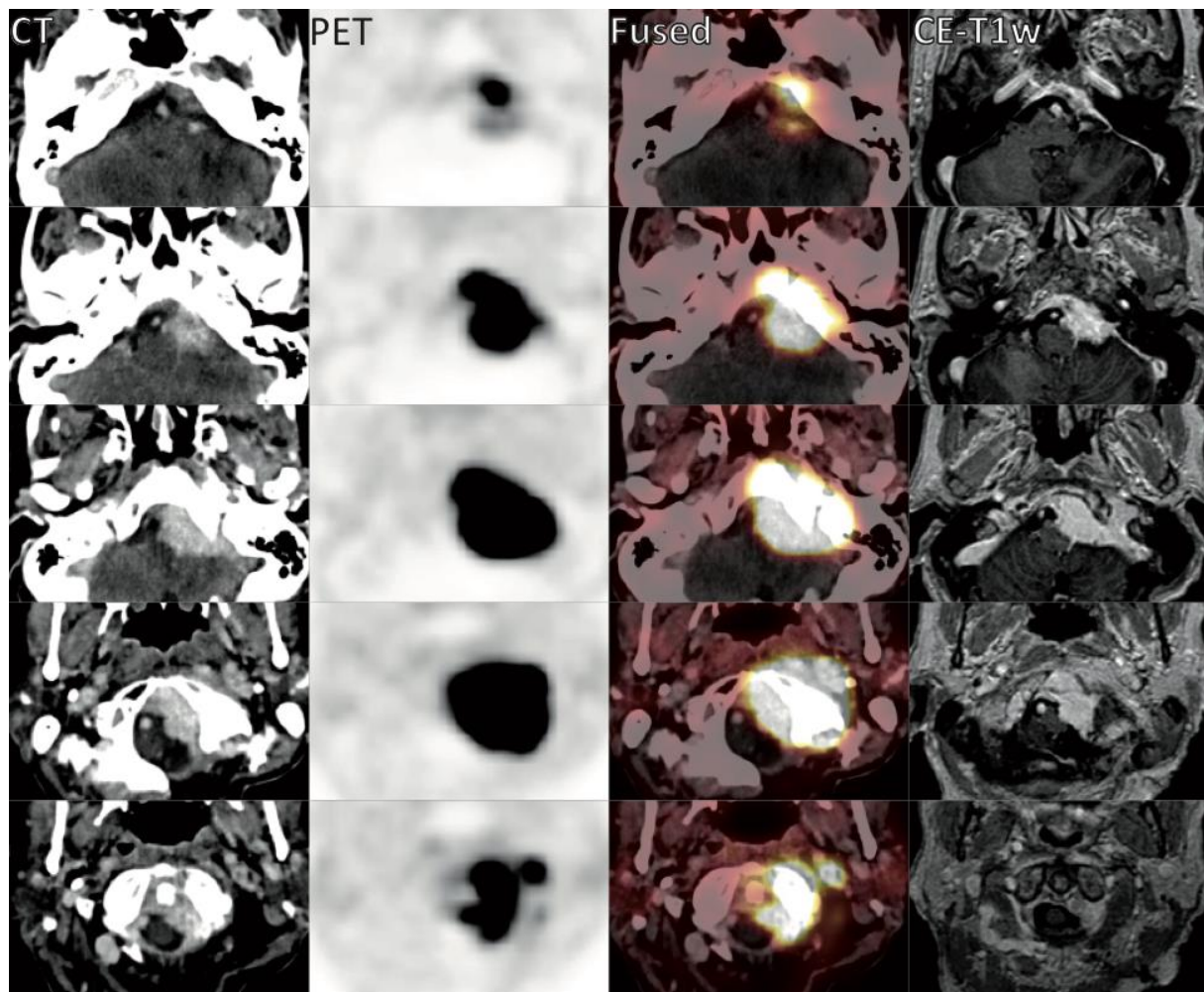


Abbildung 13: Darstellung eines transössären, translationalen Meningeoms im Kleinhirnbrückenwinkel [1].

Alle Bilder in axialer Schnittebene auf Höhe des Kleinhirnbrückenwinkels. Während in der CT-Bildgebung (1. Bild von links) keine Knochenbeteiligung oder knöchern Umbau ersichtlich ist wird in der PET-CT (2./3. Bild von links) ein intraossäres Wachstum des Meningeoms demarkiert. In der KM-MRT (4. Bild von links) wiederum ist eine Knochenbeteiligung nicht ersichtlich.

5 Diskussion

5.1 PET-Tracer in der Meningeom Bildgebung

Die PET-Diagnostik hat in der klinischen Diagnostik von Hirntumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen [109, 110]. Während in der onkologischen Diagnostik ^{18}F -FDG den am häufigsten eingesetzten Tracer darstellt [111-116], stellt ^{68}Ga -DOTATATE in der Meningeomdiagnostik den klinischen Standard dar [63, 73, 96, 117-120]. Aufgrund der Überexpression von SSTR in Meningeomen können radioaktiv markierte SSTR-Liganden zur PET-Bildgebung von Meningeomgewebe genutzt werden [60, 121, 122]. Der Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2 ist die häufigste Isoform in Meningeomen [60]. Die breit verfügbaren SSTR-Liganden für die PET-Bildgebung sind ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE und ^{68}Ga -DOTANOC und ^{18}F -SiTATE [61]. Das Radionuklid ^{68}Ga hat eine physikalische Halbwertszeit von 68 Minuten und kann mit einem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatorsystem hergestellt werden [123]. Dies ermöglicht eine lokale Produktion des Radionuklids auch an Zentren ohne Zyklotron. PET-Liganden für SSTR bieten eine hohe Sensitivität und zeigen nur eine geringe physiologische Aufnahme in Knochen und gesundem Hirngewebe [64, 67]. Die Hypophyse hingegen zeigt eine ausgeprägte physiologische Aufnahme, die die Differenzierung von Meningeomgewebe in ihrer unmittelbaren Nähe einschränkt [119]. Bisher gibt es keine Studien zum Vergleich von ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE und ^{68}Ga -DOTANOC bei Meningeom-Patienten. Eine Tierstudie mit Nacktmäusen, die Xenotransplantate einer humanen Meningeom-Zelllinie (CH-157MN) trugen, konnte eine ähnliche Aufnahmekinetik der drei Tracer zeigen [63]. Die Aufnahme in Meningeomgewebe war jedoch mit ^{68}Ga -DOTATATE am

höchsten, mit einem möglichen Vorteil von ^{68}Ga -DOTATATE für die Detektion von Meningeomen [63].

^{18}F -FDG stellt den am weitesten verbreiteten Tracer in der onkologischen PET-Bildgebung dar [124, 125]. ^{18}F hat eine Halbwertszeit von nur 110 Minuten und muss mittels Zyklotron hergestellt werden [126]. Aufgrund einer erhöhten Glykolyse in neoplastischem Gewebe ist die Aufnahme von ^{18}F -FDG in malignen Tumoren höher als in Hirngewebe [127, 128]. Da Meningeome in der Regel langsam wachsen ist ihr Glukosestoffwechsel meist nur mäßig erhöht [128-130]. Die hohe physiologische Glukoseaufnahme der Hirnrinde führt zudem zu einem geringen Tumor-Hintergrund-Kontrast und zu einer konsekutiv eingeschränkten Sensitivität für die Detektion von Meningeomen und deren Abgrenzung zum angrenzenden Hirnparenchym [131]. Die ^{18}F -FDG-Aufnahme ist nicht tumorspezifisch und kann auch in entzündlichem Gewebe erhöht sein [131]. Als einziger Tracer konnte für ^{18}F -FDG bei Meningeomen eine Korrelation von Traceraufnahme und dem WHO-Grad gezeigt werden [127, 128]. Zudem haben Slot et al. [132] festgestellt, dass das SUV und das Tumor-zu-gesundem Gewebe-Verhältnis im ^{18}F -FDG PET/CT eine hohe Spezifität für die Erkennung von hochgradigen Meningeomen zu haben scheint und somit für die nichtinvasive Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Meningeomen nützlich sein können.

Die Aufnahme von radioaktiv markierten Aminosäuren oder Aminosäureanaloge, wie [^{11}C -Methyl]-Methionin (^{11}C -MET) und O-(2-[^{18}F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin (^{18}F -FET), wird durch das L-Aminosäure-Transportersystem vermittelt [133]. Eine erhöhte Aufnahme

wird im Gegensatz zur ^{18}F -FDG bereits bei langsam wachsenden Tumoren wie niedrig gradigen Gliomen und Meningeomen beobachtet [134-138]. Obwohl die Aminosäure-PET einen höheren Tumor-Hintergrund-Kontrast als die ^{18}F -FDG-PET aufweist, führt vor allem die größere Verfügbarkeit von SSTR-Liganden mit höherem Tumor-Hintergrund-Kontrast zu einem nur begrenzten Einsatz von der Aminosäure-PET in der Meningeom-Bildgebung [96, 139, 140]. Für den Einsatz von ^{11}C -MET wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit (20 min) von ^{11}C ein Zyklotron vor Ort benötigt [141]. Im Gegensatz dazu ist ^{18}F -FET mit ^{18}F markiert (Halbwertszeit 110 min) und kann daher von einer radiopharmazeutischen Einrichtung erworben und geliefert werden. ^{18}F -FET zeigt im Unterschied zu ^{11}C -MET und SSTR-Liganden keine physiologische Aufnahme in der Hypophyse und könnte daher in der Diagnostik intrasellärer Invasion von Meningeomen überlegen sein [142].

^{11}C -Cholin kann als Marker für eine erhöhte Phospholipidsynthese in Tumorzellen verwendet werden [143]. Es weist aufgrund der geringen Aufnahme im gesunden Hirngewebe einen hohen Tumor-Hintergrund-Kontrast auf. Die Erfahrungen bei Meningeom-Patienten beschränken sich bisher auf Fallberichte. Giovacchini et al. verglichen den Wert von ^{11}C -Cholin mit ^{18}F -FDG-PET bei Meningeomen und zeigten einen höheren Tumor-Hintergrund-Kontrast für ^{11}C -Cholin als für ^{18}F -FDG [144].

^{11}C -Acetat zeigt über eine Aktivierung anaboler Stoffwechselwegen die Fettsäuren- und Sterolsynthese im Tumorgewebe an [131, 145]. Die Studienlage von ^{11}C -Acetat für die Meningeom-Bildgebung ist sehr begrenzt. Bisher wurde nur eine Studie an 22 Patienten veröffentlicht, die eine Überlegenheit gegenüber dem ^{18}F -FDG bei der

Erkennung von Meningeomen und der Abgrenzung der Tumorausdehnung für die radiochirurgische Planung und die Bewertung des Behandlungsansprechens zeigt [131].

5.2 Diagnostische Genauigkeit der SSTR-PET/CT und der KM-MRT

Obwohl Meningeome zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren zählen, ist das Evidenzlevel der diagnostischen Richtlinien niedrig [76]. Die Europäische Vereinigung der Neuro-Onkologie (EANO) Richtlinien für die Diagnose und Behandlung von Meningeomen stärkten vor allem die Rolle der KM-MRT als primäre Bildgebungsmodalität der Wahl [76]. Der diagnostische Nutzen der SSTR-PET/CT konnte jedoch bereits im Rahmen mehrere Studien gezeigt werden [69, 117, 119]. In einer vergleichenden Studie von Rachinger et. al mit histologischer Bestätigung der Bildgebungsbefunde mit neuro-navigierter Gewebeentnahme zeigte die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT eine präzisere Abgrenzung der Tumorausdehnung als die KM-MRT [64, 146]. Insbesondere bei Meningeomen, die in Regionen wie Schädelbasis, Orbita und Sinus cavernosus lokalisiert sind oder eine transossäre Ausdehnung aufweisen, waren ^{68}Ga -DOTATATE- und ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT der MRT hinsichtlich der Tumorabgrenzung überlegen [69, 117, 119]. Zudem kann mit der SSTR-PET zwischen Meningeomgewebe und posttherapeutischen Veränderungen unterschieden werden, die sich in der Regel im kontrastverstärkten MRT nicht endgültig differenzieren lassen [64, 67, 147, 148]. Für die Differenzierung von Narbengewebe von aktivem Tumor konnte insgesamt gezeigt werden, dass die SSTR-PET mit ^{68}Ga -DOTATATE eine hohe Sensitivität aufweist und die MRT um 79-90% übertrifft [64]. ^{68}Ga -DOTATATE PET ist zudem ein zuverlässiger Prädiktor für das

Tumorstadium bei Meningeomen der WHO-Grade I und II und kann bei der Bestimmung des Zeitpunkts für den Behandlungsbeginn helfen [96]. Afshar-Oromieh et al. verglichen die kontrastverstärkte MRT und SSTR-PET vor einer Strahlentherapie und stellten fest, dass alle Meningeome mit ^{68}Ga -DOTATOC PET detektiert werden konnten. Im Gegensatz dazu wurden mit der kontrastverstärkten MRT nur 90% (171 von 190) der Meningeome detektiert und somit analog zu unserer Studie eine höhere Sensitivität der ^{68}Ga -DOTATOC PET für die Meningeom-Detektion im Vergleich zur MRT dokumentiert [67].

5.3 Detektion/Abgrenzung intraossärer Meningeomextension

Ein klinisches Problem bei Meningeomen ist die Erkennung von duralem und knöchernem Befall sowohl im präoperativen CT und MRT als auch intraoperativ [94, 95, 149-153]. In einer Studie mit 51 Schädelbasis-Meningeomen fanden Pieper et al. [154] bei 35 Patienten eine histologisch nachgewiesene knöchernen Tumorerkrankung. Von diesen identifizierte die präoperative neuroradiologische Beurteilung 26 Patienten (74%) mit deutlichen Anzeichen einer Hyperostose [154]. Interessanterweise konnte bei 9 Patienten (26%) mit histologischer Diagnose einer knöchernen Tumorerkrankung in der präoperativen, neuroradiologischen Bildgebung keine hyperostotische Veränderung festgestellt werden [154]. Tateishi et al. [155], zeigten ebenfalls eine geringere Sensitivität der KM-MRT im Vergleich zur ^{18}F -Fluorid PET/CT für die Detektion ossärer Manifestation. Bei der ^{18}F -Fluorid PET/CT wird die intraossäre Meningeommanifestation indirekt durch eine knöchernen ^{18}F -Fluorid-Traceraufnahme definiert, die die aktive Knochenbildung und den Knochenumsatz widerspiegelt [98]. Weitere Hypothesen schließen Wechselwirkungen mit Osteopontin [156] und

knochenmorphogenetischem Protein-4 ein [157]. Im Gegensatz dazu bindet ^{68}Ga -DOTATATE auf Grund von Somatostatin-Rezeptor-Überexpression direkt an Meningeomgewebe und liefert einen ähnlichen diagnostischen Nutzen bei der Detektion einer ossären Beteiligung wie die ^{18}F -Fluorid PET/CT basierend auf dem Vergleich von ROC-Analysen [155].

5.3.1 ^{68}Ga -DOTATATE-Traceraufnahme von transossären Meningeomen

Der intraossäre SUVmean-Wert war in unserer Studie signifikant höher als der SUVmean-Wert des gesamten Meningeoms, was zu einem hohen Tumor-Hintergrund-Kontrast der ossären Komponente führt. Bei transossären Meningeomen konnte ein signifikant höheres SUVmax und SUVmean gemessen werden als bei extraossären Meningeomen. Die höhere ^{68}Ga -DOTATATE-Traceraufnahme von transossären Meningeomen steht im Einklang mit den Ergebnissen von Sommerauer et al. [68], die ursprünglich die prognostische Relevanz der Traceraufnahme für die Wachstumsvorhersage untersuchten. Der Unterschied in der ^{68}Ga DOTATATE Aufnahme extraossärer und transossärer Meningeome ist hinsichtlich des Einflusses auf die Wachstumsvorhersage interessant [68], da bisher keine Parameter aus der MRT mit prädiktivem Wert für das Meningeomwachstum definiert werden konnten [158].

5.4 Klinische Anwendung der PET-Bildgebung bei Meningeomen

Die Definition des Zielvolumens ist entscheidend für die Planung der Radiochirurgie und der fraktionierten Strahlentherapie [159, 160]. Bei Meningeomen werden die Zielvolumina in der Regel auf der Grundlage einer kontrastverstärkten CT oder MRT

Bildgebung abgegrenzt [76]. Mit der ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT konnte bereits eine optimierte Zielvolumenabgrenzung im Vergleich zur MRT vor fraktionierter Strahlentherapie bei Patienten mit benignen, atypischen und sogar anaplastischen Meningeomen erreicht werden [69, 117, 161, 162]. Kessel et al. [163] konnten für niedriggradige Meningeome zeigen, dass die Hinzunahme der PET-Bildgebung mit entweder ^{68}Ga -DOTANOC, ^{68}Ga -DOTATOC, ^{18}F -Fluoroethyltyrosin oder ^{11}C -Methionin Tracer zur Zielvolumendefinition sowie zu einer signifikant verbesserten lokalen Kontrolle im Vergleich zur kombinierten Bildgebung mittels CT und KM-MRT führt. Astner et al. [137] konnten zeigen, dass bei den WHO-Grad I Schädelbasis-Meningeomen (n = 32) die ^{11}C MET-PET das Tumolvolumen im Vergleich zur MRT und CT bei nahezu allen Patienten veränderte. Bereiche ohne Tumordinfiltration konnten aus dem Tumolvolumen ausgeschlossen und kritische anatomische Strukturen wie das Chiasma opticum, die Sehnerven und die Hypophyse besser erhalten werden [137, 164]. Diese Ergebnisse wurden mit anderen radioaktiv markierten Aminosäuren wie FET bestätigt [94]. Zudem kann der Einsatz von ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT zur intraoperativen Bildführung Neurochirurgen dabei helfen, eine vollständige Resektion zu erreichen und so das Rezidivrisiko zu senken [165].

Hinsichtlich der Beurteilung des Behandlungsansprechens auf eine Strahlentherapie mit PET bei Meningeom-Patienten ist derzeit nur eine begrenzte Anzahl von Studien verfügbar. So wurden serielle ^{11}C MET-PET-Scans zur prospektiven Bewertung der Auswirkungen einer Protonenstrahlentherapie verwendet [166]. Bei zwei Patienten zeigte der Tumorrest im Verlauf eine Progression. Bevor im MRT eine Volumenzunahme ersichtlich war, stieg jedoch die ^{11}C MET uptake-ratio an, was darauf hindeutet, dass ^{11}C MET-PET eine frühere Detektion der Behandlungseffekte

als MRT ermöglichen könnte [166]. Während der langfristigen Nachbeobachtung dieser Patienten über 10 Jahre zeigten die MET-Tumor-Hirn-Verhältnisse bei der Mehrheit der Patienten eine weitere Abnahme, während die Tumorgroße überwiegend unverändert blieb [166]. Aktuell gibt es keine Studien zur Überwachung der Strahlentherapie mit SSTR-Liganden.

Das Ansprechen von hochgradigen Meningeomen auf eine Chemotherapie wird aktuell klinisch untersucht [167]. Für Gliome unter Chemotherapie konnte bereits gezeigt werden, dass das metabolische Ansprechen in der PET/CT mit ^{18}F früher erkannt wird als das Volumenansprechen, gemessen durch die MRT [168]. Darüber hinaus gibt es eine positive Korrelation zwischen dem anfänglichen metabolischen Ansprechen und dem besten Volumenansprechen im MRT. Dies könnte individuelle Änderungen der Behandlung auf der Grundlage der PET-Bildgebung implizieren [168, 169]. In naher Zukunft sollte die Rolle der PET in der Therapiesteuerung unter Chemotherapie bei höhergradigen Meningeomen in prospektiven klinischen Studien systematisch evaluiert werden [170]. In der postoperativen Diagnostik hat sich die zusätzliche Anwendung der PET in klinischen Studien bereits als nützlich erwiesen; es konnte eine exaktere Abgrenzung des Tumorestvolumens mit ^{11}C MET sowie ^{68}Ga DOTA und eine Unterscheidung zwischen postoperativem Narbengewebe und Tumorrezidiv mit ^{68}Ga -DOTATATE gezeigt werden [64, 117, 161, 164, 171]. Zudem konnten bei Status nach totaler Meningeomresektion kleine Meningeomreste in der postoperativen ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT Bildgebung nachgewiesen werden, welche in der KM-MRT unerkant blieben [172].

5.4.1 Volumetrie von Meningeomen mit ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT

Die volumetrische Beurteilung von Meningeomen mit der KM-MRT ist aufwändig und wird in der täglichen klinischen Routine oft nur durch die ABC/2-Formel approximiert [158]. Dies birgt Risiken in der Beurteilung einer möglichen Tumorprogression. Die computergestützte Volumetrie von Meningeomen, die in unserer Studie verwendet wurde, hat sich bei der Beurteilung des Tumorwachstums im Vergleich zu den approximierten Volumina nach der ABC/2-Formel als genauer erwiesen [73]. Die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT ermöglicht eine automatisierte Volumenmessungen basierend auf der Traceraufnahme. Eine prospektive Studie von Rachinger et al. [64] etablierte in der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT einen SUVmax Cut-off-Wert von 2,3 für die Abgrenzung von Meningeomgewebe. Dieser Cut-off-Wert wurde durch neuronavigierte Gewebeentnahme während der chirurgischen Resektion validiert. In unserer Studie hat dieser Cut-off zu einer hohen Übereinstimmung zwischen den extraossär gemessenen Volumina im PET-CT und denen in der KM-MRT geführt. Mit einer Bildbearbeitungssoftware und dem vorgegebenen Cut-Off konnten die Volumina automatisch segmentiert und dreidimensional dargestellt werden. Volumenmessungen könnten so in Zukunft im longitudinalen Verlauf effizienter und ohne relevante Interobserver Variabilität durchgeführt werden. Der intraossäre Anteil von transossären Meningeomen wurde mit der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT im Vergleich zur KM-MRT signifikant größer gemessen. Diese Unterschiede könnten durch den beträchtlich höheren Tumor-Hintergrund-Kontrast der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT erklärt werden.

5.5 Grenzen der PET-Bildgebung

Zuletzt wurde die PET in mehreren Studien zur Planung hochpräziser Strahlentherapie von Meningeomen eingesetzt [94, 117, 137, 161, 164, 171]. Die Herausforderung besteht darin Hirngewebe zu schonen und gleichzeitig so viel Tumormasse wie möglich zu erreichen. Bei der Verwendung der PET-Bildgebung zur Tumorabgrenzung gibt es jedoch noch verschiedene methodische Probleme [173]. In unserer Studie unterschieden sich die Volumenmessungen von intrakraniellen Meningeomen bzw. die intrakranielle Ausdehnung von transossären Meningeomen im MRT nicht signifikant von denen im PET/CT. Die extrakranielle Tumorausdehnung wurde signifikant größer in der PET/CT gemessen. Bislang gibt es jedoch keine systematischen biopsiekontrollierten Studien, die die Zuverlässigkeit der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der wahren Tumorausdehnung untersuchten. Beim Vergleich verschiedener PET-Studien mit unterschiedlichen Tracern und unterschiedlichen Algorithmen der Tumorabgrenzung sind die Ergebnisse heterogen. Innerhalb derselben Studie waren die im CT und/oder MRT definierten Tumorgrenzen jeweils größer oder kleiner als in der PET [137]. Das gleiche Phänomen wurde ebenfalls innerhalb desselben Patienten beobachtet (bidirektionale Veränderungen) [69].

Gehler et al. [161] fanden heraus, dass mit der ^{68}Ga -DOTATATOC PET/CT etwa 30% des (Gesamttumorvolumens) GTV-MRT/CT keine PET-Tracer-Aufnahme aufweist und umgekehrt das Volumen außerhalb des GTV-MRT/CT, in dem die PET-Tracer-Aufnahme auf den MRT/CT-Bildern nicht sichtbar ist, etwa 30 % des GTV-MRT/CT ausmacht. Insbesondere knöcherne Läsionen oder direkte Knocheninfiltration durch angrenzendes Meningeom-Gewebe wurden mit der PET mit höherer Genauigkeit

erkannt [69, 137, 161]. Die PET/CT lieferte in 65% der Fälle wichtige Zusatzinformationen, die die Extension betreffen [161]. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen Studien, die ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT, ^{11}C -Methionin oder ^{18}F -Tyrosin verwendeten, wurden ähnliche Ergebnisse berichtet, die zwischen 46% und 91% erhöhter Genauigkeit lagen [94, 117, 137]. Biopsie-kontrollierte Studien sind hier erforderlich, um die Ergebnisse aus den jeweiligen Bildgebungsmodalitäten zu prüfen.

5.6 Ausblick

Bisher gilt die KM-MRT mit Gadolinium als Referenzstandard in der Diagnostik von Meningeomen [28, 76]. Zur Beurteilung einer intraossären Manifestation wird meist eine ergänzende CT Untersuchung empfohlen [174, 175]. Die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT könnte in Zukunft bei Meningeomen an komplexen anatomischen Lokalisationen, wie der Schädelbasis oder der Orbita, aufgrund der niedrigen Sensitivität der kontrastverstärkten MRT, ergänzend durchgeführt werden. Darüber hinaus könnte die exaktere Abgrenzung des Tumors in der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT zur Evaluation des Therapieansprechens beitragen [64]. Durch Festlegen eines Schwellenwertes mit Hilfe der regionalen SUV kann innerhalb kürzester Zeit eine exakte Volumenberechnung stattfinden. In unserer Studie konnten hiermit systematisch 3D-Rekonstruktionen des Tumors erstellt werden. Die volumetrische Darstellung des Tumors kann zur Veranschaulichung des Meningeoms und zur Operationsplanung beitragen.

5.6.1 Etablierung von Tracern jenseits von ^{68}Ga -DOTA Peptiden und ^{18}F -FDG für die Diagnostik von Meningeomen

Der Tracer O-(2- ^{18}F -Fluorethyl)-L-Tyrosin (^{18}F -FET) wurde bereits in der Diagnostik von Gliomen untersucht [176, 177]. In keiner klinischen Studie wurde ^{18}F -FET PET bei Meningeomen untersucht [94, 178]. Da ^{18}F -FET im Vergleich zu ^{11}C -Methionin und ^{68}Ga -DOTATOC nicht in der Hypophyse anreichert, könnte es beim Nachweis einer intrasellären Invasion von Meningeomen überlegen sein [69].

Die fluoreszenzgesteuerte Resektion von Hirntumoren unter Verwendung des Substrats der Hämoglobinsynthese, 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) wurde etabliert um intraoperativ zwischen infiltrierendem Tumor und normalem Gewebe zu unterscheiden [179]. In einer Studie von Stockhammer et al. konnte eine hohe Korrelation zwischen ^{18}F -FET-Aufnahme und intraoperativer 5-Aminolävulinsäure-induzierter Fluoreszenz für Gliome gezeigt werden [180]. Die Autoren schlugen vor, dass ^{18}F -FET PET als Surrogatmarker für die fluoreszenzgeführte Resektion untersucht werden sollte. Da es ein wachsendes Interesse an der fluoreszenzgesteuerten Resektion von Meningeomen gibt, muss eine ähnliche Beziehung für Meningeome noch untersucht werden. 3-Desoxy- ^{18}F -Fluorothymidin (^{18}F -FLT) ist ein weiterer vielversprechender Tracer. Bashir et al. [181] konnten für die PET mit ^{18}F -FLT eine nicht-invasive Beurteilung der in vivo Zellproliferation bei Meningeomen validieren. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zudem zeigen, dass ^{18}F -FLT-PET ein vielversprechender Surrogat-Biomarker für die Vorhersage einer Tumorprogression bei behandlungsnaiven und asymptomatischen Meningeomresiduen ist [182]. ^{18}F -SiTATE ist ein innovatives, ^{18}F -markiertes SSTR-targeting-Peptid, das im Vergleich zu ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT eine vergleichbare quantitative Aufnahme und eine höhere

räumliche Auflösung zeigt. Zudem weist ^{18}F -SiTATE eine längere Halbwertszeit auf und es wird kein kostenintensiver $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator für die Herstellung benötigt [183].

5.6.2 PET/MRT

Wie auch die PET/CT hat sich die PET/MRT in den letzten Jahren weiterentwickelt. Die ^{68}Ga -DOTATOC PET/MRT als Hybrid-Bildgebung bietet eine Kombination aus hoher Sensitivität und hoher Spezifität in der Detektion von Meningeomen und eine morphologische Darstellung von Meningeomen mit hohem Weichteilkontrast [73, 184]. Insbesondere für kleine oder schwierig zu lokalisierende Meningeome konnte eine Überlegenheit des ^{68}Ga -DOTATOC PET/MRT gegenüber der KM-MRT gezeigt werden [185]. Graef et al. [186] haben ^{68}Ga -DOTATOC PET/MRT erfolgreich für die Konturierung des Zielvolumens vor robotergestützter Radiochirurgie von Sehnervenscheiden-Meningeomen angewendet. Der Einsatz von ^{68}Ga -DOTATATE PET/MRT zur postoperativen Zielabgrenzung führt bei Patienten mit intrakraniellen Meningeomen zudem zu einer geplanten Tumolvolumen-Reduktion und einer geringeren «organ-at-risk»-Dosis [118].

5.6.3 Ausblick Radiopeptidtherapie

Durch die Kopplung mit einem beta- oder alpha-Strahler als Radionuklid kann ein diagnostischer Tracer auch zur Therapie (Theranostics) eingesetzt werden. Das Prinzip der Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) ist in der Behandlung von hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren bereits etabliert und wurde zuletzt auch in

die Meningeom-Behandlung eingeführt [187]. Ein Austausch des für die PET verwendeten kurzlebigen Positronenemitters Ga-68 gegen einen β -Emitter wie Lutetium-177 oder Yttrium-90 ermöglicht eine rezeptorgerichtete Therapie. Aufgrund der breiten Anwendung bei neuroendokrinen Tumoren ist das Sicherheitsprofil der SSTR-basierten PRRT bekannt und die Therapie wird im Allgemeinen gut vertragen.

Es wurden mehrere Studien zur PRRT-Behandlung von Meningeomen veröffentlicht, in denen die ^{90}Y -DOTATOC- und ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie untersucht wurde [188-193]. In einer Studie von Hartrampf et al. mit zehn Patienten erwies sich die Kombination der SSTR-gesteuerter PRRT in Verbindung mit externer Strahlentherapie (EBRT) als Behandlungsoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Meningeom [194]. Mirian et al. untersuchten in einer Metaanalyse den Nutzen und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit SSTR-gesteuerter PRRT bei therapierefraktären Meningeomen [195]. Die Behandlung wurde als gut verträglich bewertet [195]. In einem Review der RANO Working Group wurde ein progressionsfreies Überleben von mindestens 50 % für WHO-I-Meningeome und von mindestens 35 % für WHO-II- und -III-Meningeome für Therapien angegeben, die von potenziellem klinischem Interesse sind [196]. In der Studie von Mirian et al. wurde ein vielversprechendes progressionsfreies Überleben von 94 % für WHO-I und 37,7 % für WHO-II und -III zusammen erreicht [195].

Aufgrund von retrospektiven und prospektiven Studiendesigns, gemischten Patientenpopulationen, Unterschieden in den verabreichten Dosen und unterschiedlichen Ansprechbewertungen sowie Nachbeobachtungsintervallen ist die Zusammenführung der vorliegenden Daten jedoch komplex. Zukünftige Studien

sollten eine ausreichende Stichprobengröße mit klaren Einschlusskriterien beinhalten, um die Rolle der PRRT bei der Behandlung von Meningeomen zu bestimmen.

5.7 Limitationen

Diese Studie hat Limitationen, die bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden müssen. Erstens stellt die pathologische Bestätigung der ossären Manifestation als Voraussetzung für die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit eine Selektionsverzerrung zugunsten Untergruppen von Patienten mit symptomatischem Meningeom dar, bei denen eine chirurgische Resektion indiziert war. Zweitens kann die konsekutive Kohorte von Patienten, die sich einer ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT auf Grund von Meningeomen in komplexen anatomischen Lokalisationen oder bei nicht aussagekräftigen MRT-Untersuchungen unterziehen, eine Selektionsverzerrung verursachen. Drittens konnte die Volumetrie von Meningeomen nicht mit einem pathologischen Referenzstandard verglichen werden, da chirurgische Resektionen manchmal als partielle Resektionen durchgeführt wurden oder das Resektionsmaterial für eine ex vivo Volumenanalyse zu fragmentiert war. Daher können keine Rückschlüsse auf die pathologischen Meningeomvolumina gezogen werden. Dennoch stellt diese Studie die größte Kohorte von Patienten dar, die mit ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und KM-MRT sowie pathologischer Validierung als Referenzstandard für eine ossäre Manifestation untersucht wurden.

6 Zusammenfassung

Meningeome sind mit circa 38% bei Frauen und 20% bei Männern die am häufigsten neu diagnostizierten Hirntumoren [2-4] und machen etwa 30% aller Hirntumoren aus [2-4]. Die Behandlungsoptionen umfassen die neurochirurgische Resektion und die Strahlentherapie, z. B. Radiochirurgie oder die fraktionierte Strahlentherapie [76]. Aktuell stellt die kontrastverstärkte MRT die Modalität der Wahl bei Diagnose und Charakterisierung von Meningeomen dar [15-17]. Zur Diagnostik, Verlaufskontrolle und zur Nachsorge werden standardmäßig primär morphologische Bildgebungstechniken wie die MRT verwendet, sowie ergänzende CT Untersuchungen, um Hyperostosen oder weitere ossäre Veränderungen zu diagnostizieren [76]. Diese morphologischen Bildgebungsmodalitäten weisen jedoch Einschränkungen auf, insbesondere hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit bei der intraossären Tumorausdehnung sowie der Diagnose von posttherapeutisch reaktiven Veränderungen [76]. Molekulare Bildgebungstechniken wie die PET/CT können spezifische Stoffwechsel- und Zellmerkmale charakterisieren, die klinisch relevante Informationen liefern und die aus der MRT- oder CT-Bildgebung gewonnenen Informationen komplementieren [61]. Insbesondere die ossäre Manifestation eines Meningeoms kann häufig nicht mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit dargestellt werden, ist jedoch für die weitere Therapieplanung von großer Bedeutung [76]. Die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT bietet eine im Vergleich zur morphologischen Bildgebung mit MRT und CT höhere diagnostischen Genauigkeit zur Evaluation der intraossären Ausdehnung von Meningeomen und nimmt daher in Therapieplanung und Verlaufskontrolle eine immer wichtigere Rolle ein [77, 109]. In unserer Studie konnten wir eine signifikant höhere Sensitivität von ^{68}Ga -DOTATATE

PET/CT in Bezug auf die Darstellung der ossären Manifestation im Vergleich zur KM-MRT zeigen, die vor allem aus einem höheren Tumor-Hintergrund-Kontrast resultiert. Die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT zeigte hierbei signifikant größere Volumina für die intraossären Komponenten transossärer Meningeomen im Vergleich zur KM-MRT. Da posttherapeutische Residuen einen wichtigen Risikofaktor für Rezidive darstellen [197] ist die exakte prätherapeutische Abgrenzung des Meningeoms besonders wichtig. Die KM-MRT, die den aktuellen Referenzstandard darstellt [15-17], stößt vor allem an komplexen anatomischen Stellen wie der Schädelbasis oft an Grenzen [76]. Insbesondere vor Resektionen könnte die PET/CT aufgrund des höheren Tumor-Hintergrund-Kontrastes sowie der genaueren Abgrenzung der intraossären Komponente wichtige Informationen liefern, die konsekutiv eine effektivere Resektion ermöglichen. Es könnte nicht nur das nötige Resektionsausmaß exakter bestimmt werden, sondern auch anhand einfacher und schneller Tumor-3D-Visualisierung mit Hilfe von Traceraufnahmewerten eine genauere räumliche Darstellung des Tumors erfolgen. Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die fehlende Korrelation zwischen tatsächlicher intraossärer Tumorausbreitung und prätherapeutisch diagnostizierter Extension dar. Die Korrelation zwischen histologisch bestätigter ossärer Manifestation und MRT bzw. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT bestätigt jedoch die höhere diagnostische Genauigkeit der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT. Keines der transossären Meningeomen wurden in der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT nicht als solches gewertet, im Gegensatz zur MRT, bei der 18% der transossären Meningeome als vollständig extraossär diagnostiziert wurden. Um die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT als diagnostischen Referenzstandard für die Meningeomdiagnostik zu etablieren bedarf es jedoch weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen und longitudinalem Verlauf.

7 Verzeichnis

7.1 Literaturverzeichnis

1. Kunz, W.G., et al., *Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI*. J Nucl Med, 2017. **58**(10): p. 1580-1587.
2. Bondy, M. and B.L. Ligon, *Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review*. Journal of Neuro-Oncology, 1996. **29**(3): p. 197-205.
3. Watkins, D. and G.A. Rouleau, *Genetics, prognosis and therapy of central nervous system tumors*. Cancer Detect Prev, 1994. **18**(2): p. 139-44.
4. Longstreth, W.T., et al., *EPIDEMIOLOGY OF INTRACRANIAL MENINGIOMA*. Cancer, 1993. **72**(3): p. 639-648.
5. Marosi, C., et al., *Meningioma*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **67**(2): p. 153-71.
6. Claus, E.B., et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. Neurosurgery, 2005. **57**(6): p. 1088-95; discussion 1088-95.
7. Umansky, F., et al., *Radiation-induced meningioma*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(5): p. E7.
8. Wiemels, J., M. Wrensch, and E.B. Claus, *Epidemiology and etiology of meningioma*. J Neurooncol, 2010. **99**(3): p. 307-14.
9. Ron, E., et al., *Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood*. N Engl J Med, 1988. **319**(16): p. 1033-9.
10. Hijjiya, N., et al., *Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia*. JAMA, 2007. **297**(11): p. 1207-15.
11. Sadetzki, S., et al., *Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(4): p. 969-76.
12. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
13. Fuller, G.N. and B.W. Scheithauer, *The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: newly codified entities*. Brain Pathol, 2007. **17**(3): p. 304-7.
14. Willis, J., et al., *The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005. **31**(2): p. 141-9.
15. Buetow, M.P., P.C. Buetow, and J.G. Smirniotopoulos, *Typical, atypical, and misleading features in meningioma*. Radiographics, 1991. **11**(6): p. 1087-106.

16. Huang, R.Y., et al., *Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas*. Neuro Oncol, 2019. **21**(Supplement_1): p. i44-i61.
17. Tamrazi, B., M.S. Shiroishi, and C.S. Liu, *Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas*. Neurosurg Clin N Am, 2016. **27**(2): p. 137-43.
18. O'Leary, S., et al., *Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas*. Clin Radiol, 2007. **62**(1): p. 10-7.
19. Wang, J., et al., *Enhancing Expression of Functional Human Sodium Iodide Symporter and Somatostatin Receptor in Recombinant Oncolytic Vaccinia Virus for In Vivo Imaging of Tumors*. J Nucl Med, 2017. **58**(2): p. 221-227.
20. Kousi, E., et al., *Distinct peak at 3.8 ppm observed by 3T MR spectroscopy in meningiomas, while nearly absent in high-grade gliomas and cerebral metastases*. Mol Med Rep, 2012. **5**(4): p. 1011-8.
21. Demir, M.K., et al., *Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas*. Eur J Radiol, 2006. **60**(1): p. 48-55.
22. Cha, S., et al., *Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging*. Radiology, 2002. **223**(1): p. 11-29.
23. Takeguchi, T., et al., *Evaluation of the tumor-brain interface of intracranial meningiomas on MR imaging including FLAIR images*. Magn Reson Med Sci, 2003. **2**(4): p. 165-9.
24. Russell, E.J., et al., *Atypical computed tomography features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases*. Radiology, 1980. **135**(3): p. 673-82.
25. Yoshioka, H., et al., *Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply*. Cancer, 1999. **85**(4): p. 936-44.
26. Simis, A., et al., *Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence*. Surg Neurol, 2008. **70**(5): p. 471-7; discussion 477.
27. Lin, B.J., et al., *Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma*. J Neurosurg, 2014. **121**(5): p. 1201-8.
28. Bikmaz, K., R. Mrak, and O. Al-Mefty, *Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas*. J Neurosurg, 2007. **107**(5): p. 905-12.
29. Ricci, P.E., *Imaging of adult brain tumors*. Neuroimaging Clin N Am, 1999. **9**(4): p. 651-69.
30. Heick, A., et al., *Localized cranial hyperostosis of meningiomas: a result of neoplastic enzymatic activity?* Acta Neurol Scand, 1993. **87**(3): p. 243-7.
31. Muniz, B.C., et al., *Primary intraosseous meningioma: atypical presentation of a common tumor*. Radiol Bras, 2018. **51**(6): p. 412-413.

32. Changhong, L., et al., *Primary intraosseous meningiomas of the skull*. Clin Radiol, 1997. **52**(7): p. 546-9.
33. Arana, E., et al., *Primary intraosseous meningiomas*. Acta Radiol, 1996. **37**(6): p. 937-42.
34. Ammirati, M., S. Mirzai, and M. Samii, *Primary intraosseous meningiomas of the skull base*. Acta Neurochir (Wien), 1990. **107**(1-2): p. 56-60.
35. Tokgoz, N., et al., *Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(8): p. 2053-6.
36. Hevesy, G., *The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants*. Biochem J, 1923. **17**(4-5): p. 439-45.
37. Townsend, D.W., *Physical principles and technology of clinical PET imaging*. Ann Acad Med Singapore, 2004. **33**(2): p. 133-45.
38. Venegas-Moreno, E., et al., *Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly*. J Cell Mol Med, 2018. **22**(3): p. 1640-1649.
39. Casey, M.E. and E.J. Hoffman, *Quantitation in positron emission computed tomography: 7. A technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration*. J Comput Assist Tomogr, 1986. **10**(5): p. 845-50.
40. Lecomte, R., *Novel detector technology for clinical PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36 Suppl 1**: p. S69-85.
41. Melcher, C.L., *Scintillation crystals for PET*. J Nucl Med, 2000. **41**(6): p. 1051-5.
42. Townsend, D.W., *Multimodality imaging of structure and function*. Phys Med Biol, 2008. **53**(4): p. R1-R39.
43. Kinahan, P.E., et al., *Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner*. Med Phys, 1998. **25**(10): p. 2046-53.
44. Lopez-Mora, D.A., I. Carrio, and A. Flotats, *Digital PET vs Analog PET: Clinical Implications?* Semin Nucl Med, 2021.
45. Delcroix, O., et al., *Assessment of Image Quality and Lesion Detectability With Digital PET/CT System*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 629096.
46. Konig, N., et al., *MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation*. J Neurol, 2021. **268**(12): p. 4824-4833.
47. Breeman, W.A. and A.M. Verbruggen, *The 68Ge/ 68Ga generator has high potential, but when can we use 68Ga-labelled tracers in clinical routine?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(7): p. 978-81.

48. Bauser, M. and L. Lehmann, *Positronen-Emissions-Tomographie*. Chemie in unserer Zeit, 2012. **46**(2): p. 80-99.
49. Martiniova, L., et al., *Gallium-68 in Medical Imaging*. Curr Radiopharm, 2016. **9**(3): p. 187-207.
50. Rösch F, K.F., *Handbook of Nuclear and Radiochemistry*. 2002: Kluwer Publishers.
51. Breeman, W.A., et al., *(68)Ga-labeled DOTA-peptides and (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives*. Semin Nucl Med, 2011. **41**(4): p. 314-21.
52. Boy, C., et al., *[Somatostatin receptor PET/CT (SSTR-PET/CT)]*. Nuklearmedizin, 2018. **57**(1): p. 4-17.
53. Modlin, I.M., et al., *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Lancet Oncol, 2008. **9**(1): p. 61-72.
54. Krenning, E.P., et al., *Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients*. Eur J Nucl Med, 1993. **20**(8): p. 716-31.
55. Barnett, P., *Somatostatin and somatostatin receptor physiology*. Endocrine, 2003. **20**(3): p. 255-64.
56. Li, M., et al., *Somatostatin, somatostatin receptors, and pancreatic cancer*. World J Surg, 2005. **29**(3): p. 293-6.
57. Volante, M., et al., *Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours*. Mol Cell Endocrinol, 2008. **286**(1-2): p. 219-29.
58. Gene, P., *SSTR Somatostatin receptor*. Homo Sapiens (human) - Gene.
59. Barresi, V., et al., *Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density?* Oncol Rep, 2008. **20**(3): p. 485-92.
60. Dutour, A., et al., *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*. Int J Cancer, 1998. **76**(5): p. 620-7.
61. Galldiks, N., et al., *PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group*. Neuro Oncol, 2017. **19**(12): p. 1576-1587.
62. Wild, D., et al., *DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(10): p. 1338-47.
63. Soto-Montenegro, M.L., et al., *Meningiomas: a comparative study of 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE for molecular imaging in mice*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e111624.

64. Rachinger, W., et al., *Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue*. J Nucl Med, 2015. **56**(3): p. 347-53.
65. Grzbiela, H., et al., *The Use of 68Ga-DOTA-(Tyr3)-Octreotate PET/CT for Improved Target Definition in Radiotherapy Treatment Planning of Meningiomas - A Case Report*. Curr Radiopharm, 2015. **8**(1): p. 45-8.
66. Combs, S.E., et al., *Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET*. Acta Oncol, 2013. **52**(3): p. 514-20.
67. Afshar-Oromieh, A., et al., *Detection of cranial meningiomas: comparison of (6)(8)Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(9): p. 1409-15.
68. Sommerauer, M., et al., *68Gallium-DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate?* Neuro Oncol, 2016. **18**(7): p. 1021-7.
69. Nyuyki, F., et al., *Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(2): p. 310-8.
70. Hricak, H., et al., *Global trends in hybrid imaging*. Radiology, 2010. **257**(2): p. 498-506.
71. (Destatis), S.B., *Grunddaten der Krankenhäuser Tabelle 2.2.1*. 2018.
72. Thorwarth, D., et al., *Simultaneous 68Ga-DOTATOC-PET/MRI for IMRT treatment planning for meningioma: first experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(1): p. 277-83.
73. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of (6)(8)Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: Initial results*. Neuro Oncol, 2015. **17**(2): p. 312-9.
74. Islim, A.I., et al., *A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas*. Neuro Oncol, 2019.
75. Simpson, D., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957. **20**(1): p. 22-39.
76. Goldbrunner, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(9): p. e383-e391.
77. J. C. Tonn, F.W.K., O. Schnell, B. Meyer, and S.E.C. C. Belka, C. Lumenta, *Hirntumoren und spinale Tumoren*. 2016: Zuckschwerdt.
78. Rachinger, W., S. Grau, and J.C. Tonn, *Different microsurgical approaches to meningiomas of the anterior cranial base*. Acta Neurochir (Wien), 2010. **152**(6): p. 931-9.
79. Foote, R.L., et al., *Leksell Gamma Knife coordinate setting slippage: how often, how much?* J Neurosurg, 2004. **101**(4): p. 590-3.

80. D'Andrea, G., et al., *Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: our experience and review of the literature*. Neurosurgery, 2005. **56**(5): p. 956-61; discussion 956-61.
81. Combs, S.E., et al., *State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques*. Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 226.
82. Goldsmith, B.J., et al., *Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990*. J Neurosurg, 1994. **80**(2): p. 195-201.
83. Pollock, B.E., et al., *Single-fraction radiosurgery of benign intracranial meningiomas*. Neurosurgery, 2012. **71**(3): p. 604-12; discussion 613.
84. Pollock, B.E., et al., *Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas*. J Neurosurg, 2013. **119**(3): p. 675-82.
85. Pollock, B.E., S.L. Stafford, and M.J. Link, *Stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas*. Neurosurg Clin N Am, 2013. **24**(4): p. 499-507.
86. Combs, S.E., et al., *Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT)*. Radiother Oncol, 2013. **106**(2): p. 186-91.
87. Seystahl, K., et al., *Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake*. Neuro Oncol, 2016. **18**(11): p. 1538-1547.
88. Mairal, E., et al., *Multiparametric 18F-FDG and 68GA-DOTATOC PET Imaging in Bone Metastatic Meningioma Before Radionuclide Therapy: Assessment of Tumor Heterogeneity*. Clin Nucl Med, 2022. **47**(3): p. e321-e322.
89. Zhi, M., et al., *Long-Term Outcomes of Newly Diagnosed Resected Atypical Meningiomas and the Role of Adjuvant Radiotherapy*. World Neurosurg, 2019. **122**: p. e1153-e1161.
90. Zada, G., et al., *Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas*. Neurosurgery, 2010. **67**(2): p. 322-8; discussion 328-9.
91. Wang, Y.C., et al., *Long Term Surgical Outcome and Prognostic Factors of Atypical and Malignant Meningiomas*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 35743.
92. Stafford, S.L., et al., *Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(10): p. 936-42.
93. Aghi, M.K., et al., *Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation*. Neurosurgery, 2009. **64**(1): p. 56-60; discussion 60.

94. Rutten, I., et al., *PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report*. J Nucl Med, 2007. **48**(5): p. 720-5.
95. Derome, P.J. and G. Guiot, *Bone problems in meningiomas invading the base of the skull*. Clin Neurosurg, 1978. **25**: p. 435-51.
96. Sommerauer, M., et al., *68Gallium-DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate?* Neuro Oncol, 2016.
97. Skougaard, K., et al., *Surveillance With PET/CT and Liquid Biopsies of Stage I-III Lung Cancer Patients After Completion of Definitive Therapy: A Randomized Controlled Trial (SUPER)*. Clin Lung Cancer, 2020. **21**(2): p. e61-e64.
98. Tateishi, U., et al., *18F-Fluoride PET/CT allows detection of hyperostosis and osseous involvement in meningioma: initial experience*. Clin Nucl Med, 2013. **38**(3): p. e125-31.
99. Butscheidt, S., et al., *Primary intraosseous meningioma: clinical, histological, and differential diagnostic aspects*. J Neurosurg, 2019: p. 1-10.
100. Goyal, L.K., et al., *Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(1): p. 57-61.
101. Jaaskelainen, J., *Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis*. Surg Neurol, 1986. **26**(5): p. 461-9.
102. Maschke, S., et al., *Challenging the osseous component of sphenoorbital meningiomas*. Acta Neurochir (Wien), 2019. **161**(11): p. 2241-2251.
103. Bloch, O. and M.W. McDermott, *In situ cranioplasty for hyperostosing meningiomas of the cranial vault*. Can J Neurol Sci, 2011. **38**(1): p. 59-64.
104. Virgolini, I., et al., *Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(10): p. 2004-10.
105. Lucignani, G., *SUV and segmentation: pressing challenges in tumour assessment and treatment*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(4): p. 715-20.
106. Benz, M.R., et al., *Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors*. J Nucl Med, 2008. **49**(7): p. 1038-46.
107. Rosset, A., L. Spadola, and O. Ratib, *OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images*. J Digit Imaging, 2004. **17**(3): p. 205-16.
108. Jagoda, P., et al., *Comparison of Metal Artifact Reduction in Dual- and Single-Source CT: A Vertebral Phantom Study*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(6): p. 1298-1305.
109. Suchorska, B., J.C. Tonn, and N.L. Jansen, *PET imaging for brain tumor diagnostics*. Curr Opin Neurol, 2014. **27**(6): p. 683-8.

110. Ogawa, T., et al., *Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury*. Acta Radiol, 1991. **32**(3): p. 197-202.
111. Zacchi, S.R., et al., *Incidental finding of anterior cranial fossa meningioma on 18F-fluoride PET/CT*. Clin Nucl Med, 2013. **38**(11): p. 913-5.
112. Johnbeck, C.B., U. Knigge, and A. Kjaer, *PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature*. Future Oncol, 2014. **10**(14): p. 2259-77.
113. Gabriele, P., et al., *The impact of 18F-deoxyglucose positron emission tomography on tumor staging, treatment strategy and treatment planning for radiotherapy in a department of radiation oncology*. Tumori, 2004. **90**(6): p. 579-85.
114. Chierichetti, F. and G. Pizzolato, *18f-Fdg-Pet/Ct*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **56**(2): p. 138-50.
115. Almuhaideb, A., N. Papathanasiou, and J. Bomanji, *18F-FDG PET/CT imaging in oncology*. Ann Saudi Med, 2011. **31**(1): p. 3-13.
116. Agrawal, A. and V. Rangarajan, *Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology*. Indian J Radiol Imaging, 2015. **25**(2): p. 88-101.
117. Milker-Zabel, S., et al., *Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(1): p. 222-7.
118. Mahase, S.S., et al., *[(68)Ga]-DOTATATE PET/MRI as an adjunct imaging modality for radiation treatment planning of meningiomas*. Neurooncol Adv, 2021. **3**(1): p. vdab012.
119. Henze, M., et al., *PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas*. J Nucl Med, 2001. **42**(7): p. 1053-6.
120. Ambrosini, V., C. Nanni, and S. Fanti, *The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging*. PET Clin, 2014. **9**(3): p. 323-9.
121. Menke, J.R., et al., *Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen*. Acta Neuropathol, 2015. **130**(3): p. 441-3.
122. Reubi, J.C., et al., *High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **63**(2): p. 433-8.
123. Zhernosekov, K.P., et al., *Processing of generator-produced 68Ga for medical application*. J Nucl Med, 2007. **48**(10): p. 1741-8.
124. Patel, C.N., et al., *FDG PET/CT in oncology: "raising the bar"*. Clin Radiol, 2010. **65**(7): p. 522-35.

125. Verger, A., et al., *PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area*. Cancers (Basel), 2022. **14**(5).
126. Tewson, T.J., M.J. Welch, and M.E. Raichle, *[18F]-labeled 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose: synthesis and preliminary biodistribution data*. J Nucl Med, 1978. **19**(12): p. 1339-45.
127. Lee, J.W., et al., *18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(10): p. 1574-82.
128. Di Chiro, G., et al., *Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study*. Radiology, 1987. **164**(2): p. 521-6.
129. Cremerius, U., et al., *Fasting improves discrimination of grade 1 and atypical or malignant meningioma in FDG-PET*. J Nucl Med, 1997. **38**(1): p. 26-30.
130. Delbeke, D., et al., *Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET*. Radiology, 1995. **195**(1): p. 47-52.
131. Liu, R.S., et al., *1-11C-acetate versus 18F-FDG PET in detection of meningioma and monitoring the effect of gamma-knife radiosurgery*. J Nucl Med, 2010. **51**(6): p. 883-91.
132. Slot, K.M., et al., *Prediction of Meningioma WHO Grade Using PET Findings: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Neuroimaging, 2021. **31**(1): p. 6-19.
133. Pardridge, W.M. and W.H. Oldendorf, *Kinetic analysis of blood-brain barrier transport of amino acids*. Biochim Biophys Acta, 1975. **401**(1): p. 128-36.
134. 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.
135. Smits, A. and B.G. Baumert, *The Clinical Value of PET with Amino Acid Tracers for Gliomas WHO Grade II*. Int J Mol Imaging, 2011. **2011**: p. 372509.
136. 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.
137. Astner, S.T., et al., *Effect of 11C-methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(4): p. 1161-7.
138. Cornelius, J.F., et al., *Uptake and tracer kinetics of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine in meningiomas: preliminary results*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(3): p. 459-67.
139. 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.

140. Arita, H., et al., *Clinical characteristics of meningiomas assessed by (1)(1)C-methionine and (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography*. J Neurooncol, 2012. **107**(2): p. 379-86.
141. Leung, K., *I-[methyl-(11)C]Methionine*, in *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. 2004: Bethesda (MD).
142. Cornelius, J.F., et al., *Positron emission tomography imaging of meningioma in clinical practice: review of literature and future directions*. Neurosurgery, 2012. **70**(4): p. 1033-41; discussion 1042.
143. Krause, B.J., M. Souvatzoglou, and U. Treiber, *Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives*. Urol Oncol, 2013. **31**(4): p. 427-35.
144. Giovacchini, G., et al., *C-11 choline versus F-18 fluorodeoxyglucose for imaging meningiomas: an initial experience*. Clin Nucl Med, 2009. **34**(1): p. 7-10.
145. Oyama, N., et al., *11C-acetate PET imaging of prostate cancer*. J Nucl Med, 2002. **43**(2): p. 181-6.
146. Kowalski, E.S., et al., *(68)Ga-DOTATATE PET-CT as a tool for radiation planning and evaluating treatment responses in the clinical management of meningiomas*. Radiat Oncol, 2021. **16**(1): p. 151.
147. Collamati, F., et al., *Toward radioguided surgery with beta- decays: uptake of a somatostatin analogue, DOTATOC, in meningioma and high-grade glioma*. J Nucl Med, 2015. **56**(1): p. 3-8.
148. Johnson, M.D., et al., *Dural lesions mimicking meningiomas*. Hum Pathol, 2002. **33**(12): p. 1211-26.
149. Derome, P.J., *Surgical management of tumours invading the skull base*. Can J Neurol Sci, 1985. **12**(4): p. 345-7.
150. Pompili, A., et al., *Hyperostosing meningiomas of the sphenoid ridge--clinical features, surgical therapy, and long-term observations: review of 49 cases*. Surg Neurol, 1982. **17**(6): p. 411-6.
151. Derome, P., *[Spheno-ethmoidal tumors. Possibilities for exeresis and surgical repair]*. Neurochirurgie, 1972. **18**(1): p. Suppl 1:1-164.
152. Guiot, G. and P. Derome, *[Apropos of meningiomas "en plaque" of the pterion. Surgical treatment of hyperostotic osseous meningiomas]*. Ann Chir, 1966. **20**(19): p. 1109-27.
153. Guerhazi, A., et al., *The dural tail sign--beyond meningioma*. Clin Radiol, 2005. **60**(2): p. 171-88.
154. Nagatani, K., et al., *Usefulness of serum glial fibrillary acidic protein for the diagnosis of glioblastoma with a dural tail sign*. Acta Neurol Belg, 2011. **111**(4): p. 379.

155. Tateishi, U., et al., *Multimodal approach to detect osseous involvement in meningioma: additional value of (18)F-fluoride PET/CT for conventional imaging*. Radiology, 2014. **273**(2): p. 521-8.
156. Schob, S., et al., *Signal Intensities in Preoperative MRI Do Not Reflect Proliferative Activity in Meningioma*. Transl Oncol, 2016. **9**(4): p. 274-9.
157. Ishi, Y., et al., *Reliability of the Size Evaluation Method for Meningiomas: Maximum Diameter, ABC/2 Formula, and Planimetry Method*. World Neurosurg, 2016. **94**: p. 80-88.
158. Chang, V., et al., *Computer-aided volumetric analysis as a sensitive tool for the management of incidental meningiomas*. Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(4): p. 589-97; discussion 597.
159. Ciernik, I.F., et al., *Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(3): p. 853-63.
160. Bujenovic, S., *The role of positron emission tomography in radiation treatment planning*. Semin Nucl Med, 2004. **34**(4): p. 293-9.
161. Gehler, B., et al., *[68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning*. Radiat Oncol, 2009. **4**: p. 56.
162. Graf, R., et al., *Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(1): p. 68-73.
163. Kessel, K.A., et al., *Integration of PET-imaging into radiotherapy treatment planning for low-grade meningiomas improves outcome*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(6): p. 1391-1399.
164. Grosu, A.L., et al., *11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): p. 339-44.
165. Guinto-Nishimura, G.Y., et al., *68Ga-DOTATOC-PET/CT-guided resection of a primary intraosseous meningioma: technical note*. Neurosurg Focus, 2021. **50**(1): p. E6.
166. Ryttlefors, M., et al., *Long-term evaluation of the effect of hypofractionated high-energy proton treatment of benign meningiomas by means of (11)C-L-methionine positron emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(8): p. 1432-43.
167. Norden, A.D., et al., *Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma*. J Neurooncol, 2010. **96**(2): p. 211-7.
168. Wyss, M., et al., *Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients*. J Neurooncol, 2009. **95**(1): p. 87-93.

169. 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.
170. Muhr, C., et al., *Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(8): p. 2269-76.
171. Gudjonsson, O., et al., *Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of 11C-L-methionine PET*. Eur J Nucl Med, 2000. **27**(12): p. 1793-9.
172. Bashir, A., et al., *Improved Detection of Postoperative Residual Meningioma with [(68)Ga]Ga-DOTA-TOC PET Imaging Using a High-resolution Research Tomograph PET Scanner*. Clin Cancer Res, 2021. **27**(8): p. 2216-2225.
173. Nestle, U., et al., *Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer*. J Nucl Med, 2005. **46**(8): p. 1342-8.
174. De Jesus, O. and M.M. Toledo, *Surgical management of meningioma en plaque of the sphenoid ridge*. Surg Neurol, 2001. **55**(5): p. 265-9.
175. Kim, K.S., L.F. Rogers, and D. Goldblatt, *CT features of hyperostosing meningioma en plaque*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **149**(5): p. 1017-23.
176. 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.
177. Wyss, M.T., et al., *Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis*. J Nucl Med, 2007. **48**(4): p. 608-14.
178. Lau, E.W., et al., *Comparative PET study using F-18 FET and F-18 FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour*. J Clin Neurosci, 2010. **17**(1): p. 43-9.
179. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392-401.
180. Stockhammer, F., et al., *Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas*. Acta Neurochir (Wien), 2009. **151**(11): p. 1377-83.
181. Bashir, A., et al., *In vivo imaging of cell proliferation in meningioma using 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine PET/MRI*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(6): p. 1496-1509.
182. Bashir, A., et al., *PET imaging of meningioma with 18F-FLT: a predictor of tumour progression*. Brain, 2020. **143**(11): p. 3308-3317.
183. Unterrainer, M., et al., *PET Imaging of Meningioma Using the Novel SSTR-Targeting Peptide 18F-SiTATE*. Clin Nucl Med, 2021. **46**(8): p. 667-668.

184. Ivanidze, J., et al., *Dynamic (68)Ga-DOTATATE PET/MRI in the Diagnosis and Management of Intracranial Meningiomas*. Radiol Imaging Cancer, 2022. **4**(2): p. e210067.
185. Einhellig, H.C., et al., *Comparison of diagnostic value of 68 Ga-DOTATOC PET/MRI and standalone MRI for the detection of intracranial meningiomas*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 9064.
186. Graef, J., et al., *68Ga-DOTATOC-PET/MRI-A Secure One-Stop Shop Imaging Tool for Robotic Radiosurgery Treatment Planning in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma*. Cancers (Basel), 2021. **13**(13).
187. Chatalic, K.L., D.J. Kwekkeboom, and M. de Jong, *Radiopeptides for Imaging and Therapy: A Radiant Future*. J Nucl Med, 2015. **56**(12): p. 1809-12.
188. Otte, A., et al., *Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(11): p. 1439-47.
189. Bartolomei, M., et al., *Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(9): p. 1407-16.
190. Minutoli, F., et al., *Peptide receptor radionuclide therapy in patients with inoperable meningiomas: our experience and review of the literature*. Cancer Biother Radiopharm, 2014. **29**(5): p. 193-9.
191. Marincek, N., et al., *Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial*. J Nucl Med, 2015. **56**(2): p. 171-6.
192. Gerster-Gillieron, K., et al., *90Y-DOTATOC as a Therapeutic Option for Complex Recurrent or Progressive Meningiomas*. J Nucl Med, 2015. **56**(11): p. 1748-51.
193. Seystahl, K., et al., *Somatostatin-receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake*. Neuro Oncol, 2016.
194. Hartrampf, P.E., et al., *Long-term results of multimodal peptide receptor radionuclide therapy and fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma*. Clin Transl Radiat Oncol, 2020. **22**: p. 29-32.
195. Mirian, C., et al., *Somatostatin Receptor-Targeted Radiopeptide Therapy in Treatment-Refractory Meningioma: Individual Patient Data Meta-analysis*. J Nucl Med, 2021. **62**(4): p. 507-513.
196. Kaley, T., et al., *Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review*. Neuro Oncol, 2014. **16**(6): p. 829-40.
197. Ros-Sanjuan, A., et al., *Atypical Meningiomas: Histologic and Clinical Factors Associated With Recurrence*. World Neurosurg, 2019. **125**: p. e248-e256.
198. McWilliams, A., et al., *Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 910-9.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektronische Koinzidenzmessung mit Positronen-Emissions-Tomographie [38].	8
Abbildung 2: Therapieempfehlungen für WHO-Grad I–III Meningeome [76].....	19
Abbildung 3: Einschlussverfahren.	24
Abbildung 4: VOI Definition mit SUVmax Cut-Off von 2,3.....	28
Abbildung 5: 3D-Graphik Meningeom.....	29
Abbildung 6: Mikroskopschnitt mit Hämatoxylin- und Eosinfärbung [107].....	31
Abbildung 7: Bildgebende Diagnostik der ossären Manifestation im KM-MRT bzw. PET/CT bei histologisch gesicherten transossären Meningeomen.	34
Abbildung 8: ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und MRT eines transossären Meningeoms	36
Abbildung 9: ROC-Analyse der Bildgebungsparameter für ossäre Manifestation.....	39
Abbildung 10: Vergleich der Volumina in ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und KM-MRT [1].	43
Abbildung 11: Volumetrievergleich für die verschiedenen Meningeomlokalisationen [1].....	44
Abbildung 12: Volumetrievergleich der ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und der KM-MRT	45
Abbildung 13: Darstellung eines transossären, translationalen Meningeoms im Kleinhirnbrückenwinkel [1].	47

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung des Resektionsausmaßes nach Simpson [75].....	17
Tabelle 2: Qualitative Bildauswertung [1].	34
Tabelle 3: Pathologische Differenzierung [1].....	35
Tabelle 4: Quantitative Bildauswertung [1].	35
Tabelle 5: Statistische Diskrepanz zwischen der ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und KM-MRT [106].....	38
Tabelle 6: ROC-Analyse für die Bildgebungsparameter ossärer Manifestation von Meningeomen [106].	38
Tabelle 7: ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT-Messungen von transossären Meningeomen [1].....	41
Tabelle 8: Regressionsanalyse für ossäre Beteiligung.	41

7.4 Abkürzungsverzeichnis

IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KM	Kontrastmittel
ROI	Region of Interest
SSTR	Somatostatinrezeptor
SUV	Standardized Uptake Value

8 Anhang

8.1 Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit

Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, Vettermann FJ, Bollenbacher A, Tonn JC, Schichor C, Rominger A, Albert NL, Bartenstein P, Reiser MF, Cyran CC.

Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. J Nucl Med. 2017 Oct;58(10):1580-158

8.2 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lisa Maria Jungblut, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

«Bedeutung der ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT in der Diagnostik von transossären Meningeomen»

selbstständig 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.

Lisa Maria Jungblut

Zürich, 05.12.2022

Unterschrift

8.3 Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Clemens Cyran für die Überlassung meines Dissertationsthemas sowie für die wissenschaftliche und fachliche Betreuung.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang G. Kunz, MHBA für sein unermüdliches Engagement und seine Geduld für wissenschaftliche Fragen und Diskussionen sowie seine große Hilfsbereitschaft bei der Abfassung dieser Dissertation.

Außerdem möchte ich Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser FACR, FRCR sowie Prof. Dr. med. Jens Ricke dafür danken die Dissertation am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt haben zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Renate Jungblut und Walter Jungblut, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen, mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.