

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Bartenstein



**Konventionelle und erweiterte Bildanalyse der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET bei Gliomen: Evaluation von Radiomics bei  $^{18}\text{F}$ -FET negativen Gliomen**

Dissertation

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

vorgelegt von

Katharina Maria Elisabeth von Rohr

aus

Frankfurt am Main

2023

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Nathalie Albert

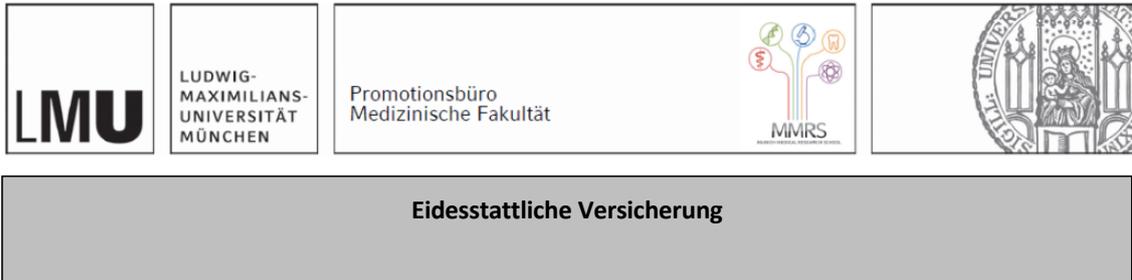
Mitberichterstatter: PD Dr. Stefanie Corradini  
Prof. Dr. Louisa von Baumgarten

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Marcus Unterrainer  
Dr. Lena Kaiser

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2023

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

von Rohr, Katharina Maria Elisabeth

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

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

**Konventionelle und erweiterte Bildanalyse der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET bei Gliomen: Evaluation von Radiomics bei  $^{18}\text{F}$ -FET negativen Gliomen**

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

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

Berlin, den 20.10.2023

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Katharina von Rohr

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit .....</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>5</b>
<b>Beitrag zu den Veröffentlichungen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Beitrag zu Paper I.....	6
1.2 Beitrag zu Paper II.....	6
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
2.1 Gliome .....	7
2.2 Magnetresonanztomographie.....	8
2.3 O-(2-(23)-fluoroethyl)-L-Tyrosin-Positronenemissionstomographie .....	9
2.4 <sup>18</sup> F-FET-negative Gliome .....	11
2.5 Radiomics.....	12
<b>3. Abstract (English): .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Zusammenfassung: .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Paper I .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Paper II .....</b>	<b>22</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>23</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>26</b>

## Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst folgende bereits veröffentlichte Arbeiten:

**von Rohr K**, Unterrainer M, Holzgreve A, Kirchner MA, Li Z, Unterrainer LM, Suchorska B, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, Ziegler S, Albert NL, Kaiser L. **Can Radiomics Provide Additional Information in <sup>18</sup>F-FET-Negative Gliomas?** *Cancers* 2022, 14, 4860. <https://doi.org/10.3390/cancers14194860>

Unterrainer M, Ruf V, **von Rohr K**, Suchorska B, Mittlmeier LM, Beyer L, Brendel M, Wenter V, Kunz WG, Bartenstein P, Herms J, Niyazi M, Tonn JC, Albert NL. **TERT-Promoter Mutational Status in Glioblastoma - Is There an Association With Amino Acid Uptake on Dynamic <sup>18</sup>F-FET PET?** *Front Oncol.* 2021 Apr 27;11:645316. doi: 10.3389/fonc.2021.645316. PMID: 33996563; PMCID: PMC8121001.

## **Beitrag zu den Veröffentlichungen**

### **1.1 Beitrag zu Paper I**

Im Rahmen der Erst-Autorenschaft arbeitete ich an der Konzeptualisierung und Methodik des Manuskripts und führte die Datenakquise und Auswertung der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET- und MRT-Daten durch. Dies umfasste die Erstellung der Tumor-Volumina sowie der Hintergrund-Volumina mit dem PMOD-View Tools. Zudem führte ich selbstständig die statistische Analyse durch und verfasste das Manuskript, welches durch die Ko-Autoren revidiert, editiert und durch die beiden Letztautoren supervidiert wurde.

### **1.2 Beitrag zu Paper II**

Im Rahmen der Ko-Autorenschaft führte ich die Datenakquise durch und leistete bei der Auswertung der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Daten einen Beitrag. Außerdem revidierte und überarbeitete ich das Paper kritisch und half somit bei der Finalisierung.

## 2. Einleitung

### 2.1 Gliome

Gliome sind primäre Hirntumore und treten mit einer Inzidenz von 6/100.000 Menschen weltweit pro Jahr auf (1). Sie sind die vorherrschenden intrakraniellen Tumore und machen 81% der malignen Hirntumore aus. Obwohl Gliome eher selten auftreten, verursachen sie eine erhebliche Mortalität und Morbidität (2). Der am häufigsten auftretenden histologischen Subtyp (65%), das Glioblastoma multiforme, hat eine sehr niedrige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von <3% (3). Die individuelle Prognose variiert je nach histologischem Befund, Alter des Patienten und molekulargenetischen Eigenschaften (4).

Die seit 2021 zur Klassifizierung der Hirntumore genutzte, revidierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hebt die Wichtigkeit von molekularen Markern hervor und basiert auf der Integration von molekularen Markern und histologischen Befunden (5).

Der Mutationsstatus der Isocitratdehydrogenase (IDH)-Enzyme ist ausschlaggebend für die Klassifizierung. Die Familie der IDH-Enzyme katalysiert einen wichtigen Prozess im Krebszyklus im Zytoplasma (6). IDH-Mutationen sind eines der ersten Ereignisse bei der Gliom-Entstehung und tragen damit grundlegend zur Onkogenese bei (7-9). Die Gruppe der diffusen Gliome umfasst verschiedene Subtypen, welche aus verschiedenen Zelltypen entstehen, den Astrozyten und den oligodendrogialen Vorläuferzellen (10). IDH-mutierte Astrozytome umfassen die WHO-Grade 2-4, IDH-mutierte Oligodendrogliome die WHO-Grade 2 und 3. Das Glioblastoma multiforme ist nicht IDH-mutiert (Wildtyp) und wird in den WHO-Grad 4 eingestuft (5).

Unter den IDH-mutierten Gliomen ist die 1p/19q-Kodeletion außerdem ausschlaggebend. Sie beschreibt einen kombinierten Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19. Die 1p/19q-Kodeletion ist ein prognostischer Marker der Oligodendrogliome und ist mit einer besseren Prognose und einem besseren Ansprechen auf die Therapie verbunden (8, 11).

Zusammenfassend können diffuse Gliome laut der aktuellen WHO-Klassifikation somit in 3 Typen unterteilt werden: Astrozytom, IDH-mutiert; Oligodendrogliom,

IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert und Glioblastoma multiforme, IDH-Wildtyp (5).

Neben den genannten Markern gibt es weitere molekulargenetische Veränderungen die von Bedeutung sind. Sie werden herangezogen zur weiteren Einstufung der Gliome und zur weiteren Abschätzung der Prognose bei den verschiedenen Tumorarten. Zum Beispiel werden beim Glioblastoma multiforme zusätzlich der Telomerase Reverse Transkriptase Gen Promoter (TERTp)-Mutationsstatus, sowie die epidermal growth factor receptor (EGFR)-Gen Amplifikation bestimmt (5).

Die Identifikation des TERTp-Mutationsstatus gehört mittlerweile zur klinischen Routine. TERTp-Mutationen spielen eine wichtige Rolle in der Onkogenese, der Zellsterblichkeit sowie als Prognosemarker (12-14). Die häufigsten beiden Subtypen sind C228T und C250T (15). In Zusammenschau mit anderen molekularen Markern zeigen sich unterschiedliche Prognosen je nach Mutationsstatus. So zeigte sich innerhalb der Gruppe der Glioblastoma multiforme (IDH-Wildtyp, sowie keine 1p/19q-Kodeletion), dass eine TERTp-Mutation mit einer schlechteren Prognose und mit einer kürzeren Überlebensdauer assoziiert ist. Bei den sogenannten Triple positiven Gliomen (TERTp-mutiert, IDH-mutiert und 1p/19q-Kodeletion), also Oligodendrogliomen mit TERTp-Mutation, zeigte sich eine längere Überlebensdauer (14, 16).

## 2.2 Magnetresonanztomographie

Der Goldstandard zur Darstellung und Diagnostik von Gliomen sowie zur Therapiekontrolle ist die T1- und T2-gewichtete sowie die T1-gewichtete mit Gadolinium angereicherte Magnetresonanztomographie (MRT). Besonders durch den weitverbreiteten Zugang, den guten Kontrast im Weichteilgewebe und die hohe räumliche Auflösung ist die MRT die Methode der Wahl (17).

Die MRT bringt jedoch auch Einschränkungen mit sich. Bei der Therapie- und Resektionsplanung wird das Kontrastmittelaufnehmende Tumolvolumen als Zielbereich festgelegt. Studien haben gezeigt, dass die Tumormasse oft über diesen Bereich hinausgeht und somit der Tumor nur unzureichend behandelt werden kann. Diese Herangehensweise ist besonders problematisch bei Gliomen, die keine Kontrastmittelaufnahme zeigen, wie viele niedriggradigen Gliome und sogar 30-40% der anaplastischen Astrozytome (18-20).

Außerdem ist die Überwachung des Therapieansprechens mittels MRT nur limitiert möglich. Strahlen- sowie Chemotherapien können zu posttherapeutischen Veränderungen führen, wie Radionekrosen oder Ödemen, die mit einer erhöhten Kontrastmittelanreicherung einhergehen können. Mittels MRT ist es schwierig posttherapeutische Veränderungen, auch Pseudoprogression genannt, von einer wirklichen Progression beziehungsweise einem Tumorrezidiv zu unterscheiden (21). Genauso ist es schwierig mittels MRT nach einer anti-angiogenen Therapie eine Pseudoregression von einer wirklichen Tumorregression zu unterscheiden. Anti-angiogene Substanzen verändern das Gefäßsystem und können somit zu einer erniedrigten Kontrastmittelaufnahme ohne wirkliche Tumorregression führen und somit als Therapieansprechen fehlgedeutet werden (4, 17, 22).

### **2.3 O-(2-(23)-fluoroethyl)-L-Tyrosin- Positronenemissionstomographie**

Die Positronenemissionstomographie (PET) hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und wird vermehrt zur Optimierung und Festlegung der Therapie von Gliomen genutzt. Zum Beispiel spielt die PET verstärkt eine Rolle zur Differenzierung zwischen therapieinduzierten Veränderungen oder Progression und wird auch zur Radiotherapie- und Operationsplanung genutzt (4).

Die O-(2-(23)-fluoroethyl)-L-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET)-PET dient der Darstellung des Aminosäurestoffwechsels im Gehirn und so können zum Beispiel Bereiche mit erhöhtem Aminosäurestoffwechsel, wie bei bösartigen Hirntumoren der Fall, sichtbar gemacht werden. Die Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)“ hat betont, dass die Aminosäure-PET herausragende zusätzliche Informationen zu der MRT liefert und hat das weitreichende Nutzen gerechtfertigt (4).

Besonders von Bedeutung ist die radioaktiv markierte Aminosäure  $^{18}\text{F}$ -FET, welche mittlerweile regelmäßig zur Gliom-Diagnostik eingesetzt wird (24). Die genauen Mechanismen, die für die Anreicherung im Tumorgewebe zuständig sind, sind noch nicht gänzlich geklärt. In einer Studie konnte eine erhöhte Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FET mittels bestimmten Aminosäure-Transportern, wie dem L-Typ

Aminotransporter 1/2 (LAT1/2) in der Zellmembran gezeigt werden, welche außerdem mit der Malignität korreliert (25).

Die  $^{18}\text{F}$ -FET-PET ist aufgrund der erhöhten Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FET im Tumorgewebe, aber niedriger Traceraufnahme im gesunden Gewebe, durch einen hohen Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast mit entsprechend hoher Tumor-to-Brain Ratio (TBR) charakterisiert, was die Abgrenzung von gesundem Gewebe zum Tumor im Gegensatz zur MRT erleichtert (24). Lohmann et al. konnten in einer Studie einen erheblichen räumlichen Unterschied zwischen den im  $^{18}\text{F}$ -FET-PET und MRT definierten Tumervolumina feststellen (18). Vor allem konnte die  $^{18}\text{F}$ -FET-PET Bereiche erfassen, die über die Kontrastmittelaufnahme im MRT hinausgingen. 86% der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET Tumervolumina waren größer als die mit Kontrastmittel angereicherten Volumina. Diese Ergebnisse bestätigen, dass es von großer Wichtigkeit ist, die MRT-Bildgebung mit  $^{18}\text{F}$ -FET-PET zu ergänzen, um eine größtmögliche Genauigkeit der Feststellung der Tumorausbreitung zu erfassen.

Besonders auch nach Behandlung kann die  $^{18}\text{F}$ -FET-PET das Behandlungsansprechen besser erfassen. Unter anderem können Volumenreduzierungen als Zeichen für ein Ansprechen auf eine Chemotherapie früher erfasst werden als im MRT. Da  $^{18}\text{F}$ -FET sich nur in metabolisch aktivem Gewebe anreichert, reichert es sich nicht in posttherapeutischen Veränderungen, wie perifokalen Ödemen oder Radionekrosen an. Die Kombination von MRT und  $^{18}\text{F}$ -FET-PET stellt somit eine gute Möglichkeit dar, um wichtige diagnostische Informationen zu erlangen (24).

Gemäß den Richtlinien für die  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bildgebung werden die Standardsummationsbilder routinemäßig 20-40 min nach Injektion des Radiotracers erstellt (4). Studien haben gezeigt, dass auch die Erfassung von frühen Summationsbilder von Bedeutung ist (5-15 min nach Injektion), da besonders höhergradige Gliome früh eine hohe Tracer-Aufnahme zeigen sowie die Tumervolumina sich je nach IDH-Mutationsstatus in frühen und Standardsummationsbildern unterscheiden (23, 26).

Die zusätzliche Nutzung von dynamischen Parametern der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET ermöglicht eine genauere Tumorzuordnung und, wie von Jansen et al. beschrieben, kann das unterschiedliche Verhalten der  $^{18}\text{F}$ -FET-Aufnahme einen prognostischen Wert haben (27). Wichtige Parameter sind die Zeit-Aktivitäts-Kurven

(Time-activity-curve, TAC) sowie die minimale Zeit bis zum Peak (Time-to-Peak,  $TTP_{\min}$ ) (28). Die TAC beschreibt die Aufnahme des Radiotracers über Zeit in einer bestimmten Region (Region of Interest (ROI) und die  $TTP_{\min}$  beschreibt den frühesten Zeitpunkt, an dem die Konzentration des Tracers ihr Maximum erreicht hat. Eine ROI mit einer steigenden TAC ist häufig bei niedriggradigen Gliomen zu finden. Auf der anderen Seite sind ein früher Peak mit anschließend abfallender Kinetik vorherrschend bei höhergradigen Gliomen zu finden. Die Analysen der dynamischen Parameter haben somit einen wichtigen prognostischen Wert (27).

## 2.4 $^{18}\text{F}$ -FET-negative Gliome

Gliome, die im Standardsummationsbild im  $^{18}\text{F}$ -FET-PET keine über den Hintergrund hinausgehenden Anreicherung aufweisen, werden als  $^{18}\text{F}$ -FET-negative Gliome bezeichnet. Fast 30% der niedriggradigen Gliome und 5% der höhergradigen Gliome zeigen keine erhöhte Anreicherung im  $^{18}\text{F}$ -FET-PET, wobei sich diese Zahlen auf die alte WHO-Klassifikation beziehen (29). Der Pathomechanismus der geringen  $^{18}\text{F}$ -FET-Aufnahme ist bisher völlig ungeklärt (29).  $^{18}\text{F}$ -FET wird über den L-Typ Aminosäuren Transporter 1 und 2 (LAT 1/2) in die Zelle aufgenommen (30). Es wird daher diskutiert, ob in  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen möglicherweise weniger Transporter exprimiert werden. Laut Vettermann et al. kann die verminderte  $^{18}\text{F}$ -FET-Aufnahme jedoch nicht mit einer verminderten LAT1-Expression erklärt werden (31).

Außerdem besteht weiterhin Unklarheit darüber, ob  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität eine biologische beziehungsweise prognostische Bedeutung hat. Kertels et al. beschreiben ein signifikant erhöhtes progressionsfreies Überleben (PFS) der  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliome im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FET-positiven Gliomen (32). Das PFS gibt die Zeit vom Beginn der Behandlung bis hin zur weiteren Progression der Erkrankung oder dem Tod des Patienten an. Es ist jedoch hervorzuheben, dass in der Studie ein Großteil der  $^{18}\text{F}$ -FET-positiven Gliome Tumoren waren, die nach WHO 2016-Klassifikation als WHO-Grad III-Tumoren eingestuft werden, während bei den  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliomen der größere Teil WHO 2016-Grad-II-Tumore waren und es sich somit nicht um eine homogene Gruppe gehandelt hat (32). Eine

weitere Studie konnte bei WHO-Grad II-Tumoren keinen Unterschied des PFS zwischen  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen und -positiven Gliomen nachweisen (27).

In der Gruppe der  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Gliome kann darüber hinaus zwischen isometabolen Läsionen und photopenen Defekten unterschieden werden. Photopene Defekte weisen eine niedrigere  $^{18}\text{F}$ -FET-Aufnahme als das gesunde Gewebe auf, wobei die Radiotraceraufnahme bei isometabolen Läsionen sich nicht von der des gesunden Gewebes unterscheiden lässt. Eine Studie zeigte, dass sich hinter photopenen Defekten höhergradige Gliome verbergen können, die eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu isometabolen Läsionen haben (33).

Unterrainer et al. beschreiben eine Veränderung des Uptake-Verhaltens von 65% aller untersuchten  $^{18}\text{F}$ -FET-negativen Patienten im Verlauf der Krankheit (29). Hier zeigten sich bei einem Großteil der Patienten nach wiederholten  $^{18}\text{F}$ -FET-PET Scans zeitgleich oder sogar vor im MRT sichtbaren Zeichen einer Progression, Veränderungen im Uptake-Verhalten. Somit stellt die  $^{18}\text{F}$ -FET-PET eine Möglichkeit dar, um  $^{18}\text{F}$ -FET-negative Gliome zu überwachen und maligne Transformationen und Progression zu erkennen.

## 2.5 Radiomics

Radiomics, eine Subdisziplin von künstlicher Intelligenz und Machine Learning basiert auf der Extraktion einer großen Anzahl an quantitativen Bildmerkmalen (Features) von routinemäßig erworbenen Bildern aus MRT, PET oder CT. Die großen Datenmengen können mit niedrigen Kosten aus routinemäßig erstellen medizinischen Bildern gezogen werden. Die Evaluation der Daten ist sehr zeitintensiv und ist ohne Unterstützung von Computern kaum möglich. Mithilfe von künstlicher Intelligenz können so aus schon vorhandenen Bildern quantitative Informationen extrahiert werden, die wiederum unter Einbeziehung von pathomolekularen, genetischen und klinischen Daten bewertet werden können. Mittels Radiomics können Charakteristika der Läsion, wie Textur und Form oder Histogrammverteilungen quantifiziert werden.

Zum besseren Verständnis hier eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Schritte. Vor der Feature Berechnung müssen die Bilddaten verschiedene Vorbehandlungsschritte durchlaufen. Zuerst wird der relevante Messbereich, das Volume-Of-Interest (VOI), definiert aus welchem die Features extrahiert werden

sollen, wie z.B. das Tumorgewebe. Beim zweiten Schritt werden die Daten interpoliert, sodass die Voxelgröße einheitlich und isotrop ist, was einen besseren Vergleich zwischen heterogenen Daten ermöglicht. Danach werden die Bilddaten diskretisiert. Zum Beispiel werden die Bildintensitäten durch Festlegung eines bestimmten Intensitätsintervalls (Bin Width) in verschiedene Intensitätsbereiche gruppiert. Nach Vorbearbeitung der Bilder kann eine hohe Vergleichbarkeit und Verallgemeinerbarkeit gewährleistet werden (34-37).

Es werden drei verschiedene Arten von extrahierbaren quantitativen Features unterschieden (35):

- 1) Shape Features stellen die geometrische Relation der VOI dar, wie zum Beispiel das Volumen, Sphärizität oder die maximale Flächenausdehnung
- 2) First-Order Statistic Features stellen die Verteilung der einzelnen Voxel-Intensitäten innerhalb der VOI dar, ohne die räumliche Korrelation zu beachten, wie zum Beispiel Minimum, Maximum, Entropie
- 3) Textural Features ermitteln die intratumorale Struktur und stellen beispielsweise eine Beziehung zwischen den Intensitätsniveaus benachbarter Voxel dar, wie zum Beispiel mit der Gray Level Co-Occurrence Matrix. Zur Berechnung werden meist spezifische mathematische Filter angewendet, zum Beispiel zur Identifikation von wiederkehrenden Strukturen

Da eine große Menge an Features extrahiert wird, ist es von Bedeutung die relevanten Features herauszufiltern, um eine Überanpassung der Modelle an die Daten zu vermeiden. Überanpassung bedeutet, dass das generierte Modell zu sehr auf den Datensatz spezialisiert ist, sodass neue Daten nicht zuverlässig analysiert werden können. Bei der Feature Selektion unterscheidet man zwischen überwachten und nicht überwachten Methoden. Teil der überwachten Methoden sind zum Beispiel Filter Methoden mittels Chi-Squared Score oder Wilcoxon-Test oder „Embedded“-Methoden mittels logistischer Regression (35, 38). Die am häufigsten angewandten Vorgehen der nicht überwachten Feature Selektion sind die Clusteranalyse und die Hauptkomponentenanalyse (39).

In den letzten Jahren wurde Radiomics zunehmend als vielversprechende Methode nicht-invasiver Diagnostik und Prognostik untersucht. Mehrere Studien haben bereits den Nutzen von Radiomics in der Neuroonkologie betont (40-42). Zum Beispiel konnten Lohmann et al. zeigen, dass mittels  $^{18}\text{F}$ -FET-PET

Radiomics die Pseudoprogression und echte Progression in Gliomen nach Radiochemotherapie unterschieden werden konnte (43). Eine weitere Studie deutet darauf hin, dass die Kombination von Radiomics mit konventionellen  $^{18}\text{F}$ -FET-PET Parametern wichtige zusätzliche Informationen für die nicht-invasive Vorhersage des IDH-Mutationsstatus liefert (44). Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Radiomics in der zukünftigen klinischen Routine.

### 3. Abstract (English):

The aim of our first study was to examine, whether it is possible to provide additional information when evaluating radiomic characteristics of  $^{18}\text{F}$ -FET negative gliomas.

46 patients with newly diagnosed and histologically verified glioma were included. All patients received a  $^{18}\text{F}$ -FET PET scan at the Department of Nuclear Medicine of the Ludwig-Maximilians Universität, Munich.  $^{18}\text{F}$ -FET PET images were coregistered with the corresponding T2/FLAIR image, and the T2-hyperintense tumor volume was segmented as a volume of interest (VOI) using PMOD (View tool) and then applied to extract data from dynamic  $^{18}\text{F}$ -FET PET data. Early summation images ( $\text{TBR}_{5-15}$ ), standard summation images ( $\text{TBR}_{20-40}$ ) and time-to-peak (TTP) images were analyzed. To compare healthy and tumor tissue the VOI was mirrored to the healthy hemisphere (mirrored VOI). Using the Wilcoxon test differences between healthy tissue and tumor were assessed for each radiomic feature. Logistic regression was used to evaluate the ability to differentiate between tumor and healthy tissue using machine learning.

Overall, 5% of features derived from  $\text{TBR}_{20-40}$  images, 15% of features obtained from  $\text{TBR}_{5-15}$  images and 69% of features extracted from TTP images were significantly different between the tumor VOIs and the respective background VOIs.

After exclusion of photopenic gliomas, 69% of radiomic features in isometabolic gliomas in TTP images were significantly different, indicating a higher TTP and a higher homogeneity in the tumor, although it is visually not possible to distinguish between healthy tissue and isometabolic glioma. The fractions of significant features in  $\text{TBR}_{20-40}$  and  $\text{TBR}_{5-15}$  images were lower (12% and 3%). A higher magnitude of voxel values and more heterogeneity in tumor tissue were found. Using univariate classification, the texture features obtained from TTP images reached the highest area under the receiver operating characteristic curve (AUC) scores.

The share of significantly different radiomic features was comparably lower for photopenic glioma (20% for  $\text{TBR}_{20-40}$  images, 27% for  $\text{TBR}_{5-15}$  images and 26% for TTP images). Similar to visual findings, a lower magnitude of voxel intensities in the tumor was found. In TBR images a lower uniformity of uptake patterns in the tumor were found. The TTP was found to be longer in the tumor and the variance in the tumor was lower compared to the healthy tissue. When using

univariate classification, the first order TBR features showed the highest AUC scores.

Based on the results several radiomic features were identified, that allow to distinguish tumor and healthy tissue. A lower magnitude of voxel values in photopenic tumor tissue could be confirmed, using radiomics. Visually not recognizable differences were found in the TTP uptake pattern of isometabolic gliomas, where texture features were most relevant. Further studies should evaluate the pathomechanism of  $^{18}\text{F}$ -FET-negativity. Also, the usage of radiomics in the clinical routine should be assessed further.

The aim of our second study was to assess, if the TERTp mutation status is associated with static and dynamic  $^{18}\text{F}$ -FET PET parameters in newly diagnosed glioblastomas. IDH-wildtype glioblastoma multiforme with TERTp mutation seem to have a worse prognosis than without TERTp mutation (14, 16). Our hypothesis was that if the two groups have a different prognosis there are biological differences in the uptake behavior. The aim was to assess the possibility of non-invasively predicting the TERTp mutational status. Previous studies have already been able to predict the IDH-wildtype status in glioma through dynamic  $^{18}\text{F}$ -FET PET analysis as well as  $^{18}\text{F}$ -FET PET radiomics (44, 45).

We included 100 patients with a newly diagnosed and histologically confirmed IDH-wildtype glioblastoma WHO grade IV. All patients received a dynamic  $^{18}\text{F}$ -FET PET scan prior to therapy, stereotactic biopsy or surgical resection. 85% of all patients were classified as TERTp-mutated and the remaining 15% were classified as TERTp-wildtype. After Image Acquisition the biological tumor volume (BTV), maximal and mean tumor-to-brain ratios ( $\text{TBR}_{\text{max}}/\text{TBR}_{\text{mean}}$ ) and minimal TTP ( $\text{TTP}_{\text{min}}$ ) were analyzed and matched with the TERTp mutational status, which was further divided into subgroups (C228T, C250T).

We compared the  $^{18}\text{F}$ -FET uptake characteristics of TERTp-mutant and -wildtype glioblastomas and found no statistically significant difference regarding  $\text{TBR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  and BTV. Further, the dynamic PET parameter  $\text{TTP}_{\text{min}}$  also did not differ between the two groups. The analysis of diagnostic power by means of receiver operating characteristic analysis (ROC-analysis) revealed no reliable thresholds for a differentiation between the two groups. The AUC also remained low.

Furthermore, the TERTp Mutation Subgroups C228T and C250T were analyzed and could not be distinguished using  $^{18}\text{F}$ -FET PET.

Based on the results we assumed that a prediction of TERTp mutational status in IDH-wildtype glioblastoma with  $^{18}\text{F}$ -FET PET is not possible, at least when based on conventional image analyses. Our study was succeeded by another radiomics study conducted in our research group, where we could indeed show, that advanced image analysis using  $^{18}\text{F}$ -FET PET radiomics of dynamic images enables the prediction of the TERTp mutation status in IDH-wildtype diffuse astrocytoma (42). The findings of our studies, supported by Li et al., underline the importance of the evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FET PET radiomics in future studies.

## 4. Zusammenfassung:

Das Ziel der ersten Studie war es, zu untersuchen, ob es möglich ist, mittels Radiomics zusätzliche Informationen über  $^{18}\text{F}$ -FET-negative Gliome zu erhalten.

Es wurden 46 Patienten mit neu diagnostizierten und histologisch gesicherten Gliomen, die in der Klinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München eine  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Untersuchung erhalten haben, in die Studie eingeschlossen.  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bilder wurden mit den entsprechenden T2/FLAIR-Bildern koregistriert und das T2-hyperintense Tumolvolumen mit PMOD (View Tool) als Volume-of-Interest (VOI) segmentiert. Die VOI wurde dann zur Extraktion von quantitativen Bildmerkmalen aus dynamischen  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bildern verwendet. Es wurden frühe Summationsbilder ( $\text{TBR}_{5-15}$ ), Standardsummationsbilder ( $\text{TBR}_{20-40}$ ) sowie Time-to-peak (TTP) Bilder analysiert. Zum Vergleich von gesundem Gewebe und Tumorgewebe wurde die VOI in die gesunde Hemisphäre gespiegelt (mirrored VOI). Mithilfe des Wilcoxon-Tests wurden die Unterschiede zwischen gesundem Gewebe und Tumor für jedes Radiomic Feature ermittelt. Mittels logistischer Regression wurde die Fähigkeit, Tumor von gesundem Gewebe mit Hilfe von Machine Learning zu differenzieren, untersucht.

Insgesamt zeigten sich bei 5% der aus den  $\text{TBR}_{20-40}$ -Bildern abgeleiteten Merkmale, 15% der aus  $\text{TBR}_{5-15}$ -Bildern gewonnenen Merkmale sowie bei 69% der aus TTP-Bildern extrahierten Merkmale signifikante Unterschiede zwischen der Tumor-VOI und der jeweiligen Hintergrund-VOI.

Nach Ausschluss der photopenen Gliome, waren 69% der Features in TTP-Bildern bei isometabolen Gliomen signifikant unterschiedlich. Die Werte wiesen auf eine höhere TTP und eine größere Homogenität im Tumor hin, obwohl es visuell nicht möglich ist, zwischen gesundem Gewebe und isometabolen Gliomen zu unterscheiden. Der Anteil signifikanter Merkmale in  $\text{TBR}_{20-40}$ - und  $\text{TBR}_{5-15}$ -Bildern war geringer (12% und 3%). Im Tumorgewebe wurde eine höhere Signalstärke der Voxel sowie eine größere Heterogenität festgestellt im Vergleich zu dem gesunden Gewebe. Die aus den TTP-Bildern gewonnenen Texturmerkmale erreichten bei der univariaten Klassifizierung die höchsten Werte für die Area under the curve (AUC).

Der Anteil signifikant unterschiedlicher Features für photopene Gliome war vergleichsweise geringer (20% für  $\text{TBR}_{20-40}$ -Bilder, 27% für  $\text{TBR}_{5-15}$ -Bilder und 26%

für TTP-Bilder). Ähnlich wie auch visuell sichtbar, wurde eine geringere Signalstärke der Voxel im Tumor festgestellt. Bei den TBR-Bildern zeigte sich eine geringere Einheitlichkeit im Tumor. Zudem zeigte sich, dass die TTP im Tumor länger ist und die Varianz geringer ist im Vergleich zu gesundem Gewebe. Bei der univariaten Klassifizierung zeigten die first-order TBR-Merkmale die höchsten AUC-Werte.

Zusammenfassend wurden mehrere Features identifiziert, die eine Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Gewebe ermöglichen. Eine geringere Signalstärke der Voxel in photopenem Tumorgewebe konnte mit Hilfe von Radiomics bestätigt werden. Es wurden visuell nicht erkennbare Unterschiede in TTP-Bildern bei isometabolen Gliomen gefunden, bei denen die Texturmerkmale am relevantesten waren. Weitere Studien sollten den Pathomechanismus der  $^{18}\text{F}$ -FET-Negativität weiter untersuchen und auch der vermehrte Einsatz von Radiomics in der klinischen Routine sollte weiter untersucht werden.

Ziel unserer zweiten Studie war es zu untersuchen, ob der TERTp-Mutationsstatus mit statischen und dynamischen  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Parametern bei neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme zusammenhängt. Glioblastoma multiforme vom IDH-Wildtyp mit TERTp-Mutation scheinen eine schlechtere Prognose zu haben, als solche ohne TERTp-Mutation (14, 16). Unsere Hypothese war, dass wenn die beiden Gruppen eine unterschiedliche Prognose haben, es biologische Unterschiede im Aufnahmeverhalten gibt. Ziel war es, die Möglichkeit einer nicht-invasiven Vorhersage des TERTp-Mutationsstatus zu prüfen. In früheren Studien konnte der IDH-Wildtyp-Status bei Gliomen bereits durch dynamische  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Analyse sowie  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Radiomics vorhergesagt werden (44, 45).

Es wurden 100 Patienten mit neu diagnostiziertem und histologisch bestätigtem IDH Wildtyp Glioblastom WHO Grad IV in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde vor einer Therapie, stereotaktischen Biopsie oder chirurgischen Resektion ein dynamischer  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Scan durchgeführt. 85% aller Patienten wurden als TERTp-mutiert und die restlichen 15% als nicht TERTp-mutiert eingestuft. Dann wurde das biologische Tumolvolumen (BTV), das maximale und das mittlere Tumor-To-Brain Ratio ( $\text{TBR}_{\text{max}}/\text{TBR}_{\text{mean}}$ ) und die minimale TTP ( $\text{TTP}_{\text{min}}$ ) analysiert und mit dem TERTp-Mutationsstatus verglichen, welcher wiederum in Untergruppen (C228T, C250T) unterteilt wurde.

Wir verglichen die  $^{18}\text{F}$ -FET-Aufnahmecharakteristika von TERTp-mutierten und TERTp nicht-mutierten Glioblastomen und fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich  $\text{TBR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  und BTV. Auch bei dem dynamischen PET-Parameter  $\text{TTP}_{\text{min}}$  gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Analyse der diagnostischen Aussagekraft mittels Receiver-Operator-Curves-Analyse (ROC-Analyse) ergab keine zuverlässigen Werte für die Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen. Auch die AUC blieb niedrig. Darüber hinaus wurden die TERTp-Mutations-Subgruppen C228T und C250T analysiert, die im  $^{18}\text{F}$ -FET-PET nicht unterschieden werden konnten.

Aufgrund der Ergebnisse gehen wir davon aus, dass eine Vorhersage des TERTp-Mutationsstatus bei IDH-Wildtyp Glioblastomen mit  $^{18}\text{F}$ -FET-PET nicht möglich ist, zumindest nicht auf der Grundlage konventioneller Bildanalysen. Unsere Studie wurde von einer in unserer Forschungsgruppe durchgeführten Radiomics-Studie gefolgt, in der gezeigt werden konnte, dass bei einer fortgeschrittenen Bildanalyse mittels  $^{18}\text{F}$ -FET-PET Radiomics bei diffusen IDH-Wildtyp-Astrozytomen der TERTp-Mutationsstatus vorhergesagt werden kann (42). Das Ergebnis unserer ersten Studie, das von Li et al. unterstützt wird, unterstreicht die Bedeutung der Auswertung von  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Radiomics in zukünftigen Studien.

## 5. Paper I

von Rohr K, Unterrainer M, Holzgreve A, Kirchner MA, Li Z, Unterrainer LM, Suchorska B, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, Ziegler S, Albert NL, Kaiser L. **Can Radiomics Provide Additional Information in  $^{18}\text{F}$ -FET-Negative Gliomas?** *Cancers* **2022**, *14*, 4860. <https://doi.org/10.3390/cancers14194860>

## 6. Paper II

Unterrainer M, Ruf V, **von Rohr K**, Suchorska B, Mittlmeier LM, Beyer L, Brendel M, Wenter V, Kunz WG, Bartenstein P, Herms J, Niyazi M, Tonn JC, Albert NL. **TERT-Promoter Mutational Status in Glioblastoma - Is There an Association With Amino Acid Uptake on Dynamic <sup>18</sup>F-FET PET?** *Front Oncol.* 2021 Apr 27;11:645316. doi: 10.3389/fonc.2021.645316. PMID: 33996563; PMCID: PMC8121001.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e29.
2. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896-913.
3. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005;109(1):93-108.
4. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):540-57.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
6. Han S, Liu Y, Cai SJ, Qian M, Ding J, Larion M, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer.* 2020;122(11):1580-9.
7. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012;483(7390):479-83.
8. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, Colman H. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):284-97.
9. Juratli TA, Kirsch M, Robel K, Soucek S, Geiger K, von Kummer R, et al. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology.* 2012;108(3):403-10.
10. Zong H, Parada LF, Baker SJ. Cell of origin for malignant gliomas and its implication in therapeutic development. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(5).
11. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006;66(20):9852-61.
12. Huang DS, Wang Z, He XJ, Diplas BH, Yang R, Killela PJ, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activation. *Eur J Cancer.* 2015;51(8):969-76.
13. Simon M, Hosen I, Gousias K, Rachakonda S, Heidenreich B, Gessi M, et al. TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology.* 2014;17(1):45-52.
14. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, Di Stefano A-L, Rahimian A, Rossetto M, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 2014;83(13):1200-6.
15. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462-77.
16. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2499-508.
17. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011;84 Spec No 2(Spec Iss 2):S107-11.
18. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, Bauer EK, Ceccon G, Werner JM, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):591-602.

19. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, et al. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128(Pt 3):678-87.
20. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):906-20.
21. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol*. 2011;13(8):806-19.
22. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):634-44.
23. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, et al. Early static (<sup>18</sup>F)-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1105-14.
24. Galldiks N, Lohmann P, Albert NL, Tonn JC, Langen KJ. Current status of PET imaging in neuro-oncology. *Neurooncol Adv*. 2019;1(1):vdz010.
25. Habermeier A, Graf J, Sandhöfer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI. System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino Acids*. 2015;47(2):335-44.
26. Unterrainer M, Winkelmann I, Suchorska B, Giese A, Wenter V, Kreth FW, et al. Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 min (<sup>18</sup>F)-FET PET images differ according to IDH mutation status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1242-9.
27. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, et al. Dynamic <sup>18</sup>F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med*. 2014;55(2):198-203.
28. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, et al. Identification of time-to-peak on dynamic <sup>18</sup>F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(2):279-88.
29. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, et al. Serial <sup>18</sup>F-FET PET Imaging of Primarily <sup>18</sup>F-FET-Negative Glioma: Does It Make Sense? *J Nucl Med*. 2016;57(8):1177-82.
30. Habermeier A, Graf J, Sandhöfer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI. System I amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino Acids*. 2015;47(2):335-44.
31. Vettermann FJ, Diekmann C, Weidner L, Unterrainer M, Suchorska B, Ruf V, et al. L-type amino acid transporter (LAT) 1 expression in (<sup>18</sup>F)-FET-negative gliomas. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):124.
32. Kertels O, Kessler AF, Mihovilovic MI, Stolzenburg A, Linsenmann T, Samnick S, et al. Prognostic Value of O-(2-[(<sup>18</sup>F)Fluoroethyl]-L-Tyrosine PET/CT in Newly Diagnosed WHO 2016 Grade II and III Glioma. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(6):1174-81.
33. Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, Stoffels G, Rapp M, Lohmann P, et al. Photopenic defects on O-(2-[<sup>18</sup>F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21(10):1331-8.
34. Lohmann P, Bousabarah K, Hoevens M, Treuer H. Radiomics in radiation oncology-basics, methods, and limitations. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(10):848-55.
35. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzl A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021;188:112-21.
36. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488-95.
37. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
38. Saeys Y, Inza I, Larrañaga P. A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics*. 2007;23(19):2507-17.

39. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36.
40. Lohmann P, Meißner AK, Kocher M, Bauer EK, Werner JM, Fink GR, et al. Feature-based PET/MRI radiomics in patients with brain tumors. *Neurooncol Adv*. 2020;2(Suppl 4):iv15-iv21.
41. Lohmann P, Kocher M, Ruge MI, Visser-Vandewalle V, Shah NJ, Fink GR, et al. PET/MRI Radiomics in Patients With Brain Metastases. *Front Neurol*. 2020;11:1.
42. Li Z, Kaiser L, Holzgreve A, Ruf VC, Suchorska B, Wenter V, et al. Prediction of TERTp-mutation status in IDH-wildtype high-grade gliomas using pre-treatment dynamic [18F]FET PET radiomics. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(13):4415-25.
43. Lohmann P, Elahmadawy MA, Gutsche R, Werner JM, Bauer EK, Ceccon G, et al. FET PET Radiomics for Differentiating Pseudoprogression from Early Tumor Progression in Glioma Patients Post-Chemoradiation. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
44. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 2018;8(1):13328.
45. Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, Nelwan D, Forbrig R, Ruf V, et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic (18)F-FET PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2581-9.

## Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Nathalie Albert für die interessante Aufgabenstellung, fachliche Betreuung, zahlreichen Anregungen und ihre stetige Unterstützung während meiner Promotion von Juni 2018 bis Januar 2023 herzlich danken. Mir wurde die Möglichkeit geboten, selbstständig zu forschen und viel von ihr zu lernen.

Dr. med. M. sc. Marcus Unterrainer möchte ich ein Dankeschön aussprechen, für die durchgehende Unterstützung und Zusammenarbeit.

Ein weiteres großes Dankeschön gebührt allen Mitgliedern der Forschungsgruppe für die großartige Unterstützung und die gute Zusammenarbeit. Durch eine stetige Hilfestellung und fachliche Anregung trugen sie zu einer Bereicherung dieser Arbeit bei. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Lena Kaiser bedanken, die durch ihre Kompetenz und Unterstützung einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Die Arbeit ist meinen Eltern, sowie meinem Freund gewidmet. Ich möchte ihnen und meinen Geschwistern für Ihre Zusprüche und konstante Unterstützung während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation danken.