

Aus der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Claus Belka

**Bestrahlungsplanungsstudie von höhergradigen Gliomen mit  
Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{18}\text{F}$ -GE-180  
im Vergleich zur MRT-basierten Bestrahlungsplanung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marcel Miklos Büttner

aus

Freiburg im Breisgau

2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Maximilian Niyazi

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nathalie Albert  
PD Dr. Philipp Karschnia  
PD Dr. Bogdana Suchorska

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Daniel F. Fleischmann, M.Sc.

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2024

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Glioblastome innerhalb diffuser Gliome .....	8
1.1.1 ZNS-WHO-Klassifikation diffuser Gliome .....	8
1.1.2 Histologische und molekulare Einordnung von Glioblastomen .....	9
1.1.3 Allgemeine Aspekte, Epidemiologie und Lebenserwartung .....	11
1.2 Multimodales Therapiekonzept von hochgradigen Gliomen .....	12
1.2.1 Operation.....	15
1.2.2 Chemotherapie .....	16
1.2.3 Strahlentherapie .....	17
1.2.3.1 Aktuelle Empfehlungen der Bestrahlungsplanung nach Leitlinien .....	18
1.2.3.2 Die Rolle biologischer Tumorkriterien in der Bestrahlungsplanung und die <sup>18</sup> F-GE-180-PET .....	20
1.3 Zielsetzung .....	24
<b>2. Methoden.....</b>	<b>26</b>
2.1 Ethische Genehmigung.....	26
2.2 Einschlusskriterien des Patientenkollektivs .....	26

---

2.3	Bestrahlungsprotokolle.....	26
2.4	Histopathologische Untersuchungen .....	27
2.5	Erstellung der Zielvolumina cGTV und BTV .....	27
2.5.1	MRT-KM-basierte Zielvolumina mittels Interrater-Methode (cGTV) .....	27
2.5.2	<sup>18</sup> F-GE-180-PET-basierte biologische Tumolvolumina (BTV) .....	28
2.5.3	Prozentuale Unterschiede der Volumina .....	30
2.6	Schnitt- und Vereinigungsmengen von BTV und cGTV .....	30
2.7	Ähnlichkeitskoeffizienten („conformity indices“) .....	32
2.8	Minimaler Randsaum .....	32
2.9	Statistik.....	33
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	34
3.1.1	Epidemiologie, Tumormorphologie und -biologie des Patientenkollektivs .....	34
3.1.2	Behandlungsprotokolle des Patientenkollektivs .....	36
3.2	Zielvolumina der primär bestrahlten Patienten .....	39
3.3	Zielvolumina der Rezidiv-bestrahlten Patienten .....	42
3.4	cGTV mittels Interrater-Methode.....	44
3.5	Ähnlichkeitskoeffizienten („conformity indices“) .....	46
3.6	Minimaler Randsaum .....	47
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>49</b>

---

<b>5.</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>76</b>
9.1	TBR <sub>mean</sub> des <sup>18</sup> F-GE-180-PET .....	76
9.2	Konturen des GTV und Volumendifferenz zum cGTV .....	77
9.3	Detaillierte Vergleichsdaten .....	79
9.4	Minimaler Randsaum .....	82
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>83</b>
<b>11.</b>	<b>Affidavit</b> .....	<b>84</b>
<b>12.</b>	<b>Schriftenverzeichnis</b> .....	<b>85</b>
12.1	Abstracts .....	85
12.2	Publikationen .....	86
12.3	Preise und Stipendien .....	86

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der integrierten Diagnostik diffuser Gliome .....	11
Abbildung 2 Therapeutische Optionen von Glioblastomen .....	14
Abbildung 3 Beispiel der Zielvolumina cGTV, CTV und BTV.....	31
Abbildung 4 GTV der jeweiligen Expertinnen und Experten verglichen mit dem cGTV anhand des Volumengrößenunterschieds in Prozent bei Patienten mit primärer RT und Re-RT .....	45
Abbildung 5 Ähnlichkeitskoeffizienten SDC und CI zwischen cGTV und BTV <sub>1,6</sub> , BTV <sub>1,8</sub> und BTV <sub>2,0</sub> .....	47

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Eigenschaften des Patientenkollektivs hinsichtlich Epidemiologie und Tumormorphologie und -biologie .....	35
Tabelle 2 Therapieschemata der Patienten der Neurochirurgie, RT und CTx.....	38
Tabelle 3 cGTV und BTV der Patienten mit einer primären RT.....	39
Tabelle 4 Zielvolumina nach OP Typ der Patienten mit primärer RT.....	41
Tabelle 5 cGTV und BTV der Patienten mit einer Re-RT .....	42
Tabelle 6 Zielvolumina nach OP Typ der Patienten mit Re-RT.....	43
Tabelle 7 Minimaler Randsaum bei Volumenexpansion des cGTV zum Einschluss des BTV .....	48

---

## 1. Einleitung

Tumore des Gehirns oder Rückenmarks (des Zentralen-Nerven-Systems, ZNS) machen in Deutschland laut Zentrum für Registerdaten des Robert-Koch-Instituts [1] eine Häufigkeit von ca. 2% aller Krebserkrankungen aus, mit einer geschätzten 1-Jahres-Inzidenz von 7.040 Menschen. 95% dieser Tumore gehen vom Gehirn und weniger vom Rückenmark aus [2]. Bei der Erstdiagnose vieler Patienten zeigen Hirntumore ein breites Spektrum an Symptomen. Unspezifische Symptome sind diffuse Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Weiterhin können neurologische Ausfälle oder Bewusstseinsstörungen Zeichen eines schnellen Tumorwachstums sein und werden eher zu den Spätsymptomen gezählt [3]. Im klinischen Setting wird bei Verdacht auf einen Hirntumor meist zunächst eine kraniale Computertomographie (cCT) und zur weiteren Abklärung eine Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel (KM) durchgeführt und es kann anhand radiologischer Zeichen auf ein malignes Geschehen geschlossen werden [3]. Hirntumore werden klassifiziert auf Basis des Ausgangsgewebes, aus welchem die Neoplasie hervorgeht [4]. Am häufigsten sind bei Erwachsenen Neoplasien der Gliazellen, den sog. Stützzellen, welche bei Entartung zu Gliomen führen. Andere häufige Vertreter sind Meningeome als zweithäufigster hirneigener Tumor [5]. Gliome werden weiterhin auf Basis der unterschiedlichen Gliazelltypen in astrozytäre-, oligodendrogliale- und ependymale Tumoren und zusätzlich gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt [4, 6].

---

## 1.1 Glioblastome innerhalb diffuser Gliome

### 1.1.1 ZNS-WHO-Klassifikation diffuser Gliome

Um die verschiedenen Entitäten der Hirn- und Rückenmarkstumoren genauer zu spezifizieren und entsprechende Einteilungen bilden zu können, wurde von der WHO erstmals 1979 [7] eine Klassifikation vorgenommen und mehrfach überarbeitet [4, 8-11]. In der aktuellen Klassifikation aus 2021 werden zur Differenzierung Charakteristika der Histologie, Immunhistochemie und Molekulardiagnostik herangezogen [11]. Durch die immer präzisere Einteilung der Gliome in Unterformen können genauere Prognoseabschätzungen und diagnostische/therapeutische Behandlungsansätze erstellt werden [12]. Um stetig Empfehlungen zur Aktualisierung der Klassifikation der Gliome geben zu können, wurde das „Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy“ (cIMPACT-NOW) gegründet [13, 14]. Mit den Empfehlungen der cIMPACT-NOW [15-20] wurde 2021 die 5. Edition und somit die aktuell neuste Version der ZNS-WHO-Klassifikation veröffentlicht (WHO-CNS5) [11].

Die neuste Version bietet eine dezidiere Unterscheidung anhand von molekulare Biomarkern zwischen den Entitäten im Vergleich zu den vorhergehenden Klassifikationen [11]. Zusätzlich vereinheitlicht und simplifiziert sie die Nomenklatur von ZNS-Tumoren [17]. Es wurden diverse Anpassungen der Gen- und Protein-Nomenklatur [21, 22] vorgenommen und die Klassifizierung der ZNS-Tumoren inhaltlich und formal angepasst. Gliome werden anhand der WHO-CNS5 neu klassifiziert. Geändert wurde die Graduierung der Malignität ähnlich den anderen Entitäten von römischen (I, II, III und IV) in arabische Ziffern (Grad 1,2,3 und 4). Es handelt sich grundsätzlich bei Grad 1 um gutartige Gliome bis Grad 4 um sehr bösartige [15]. Hierbei zeigen Gliome ab einschließlich ZNS-WHO-Grad 3 ein beginnend invasives Wachstum und es wird von „diffusen Gliomen“ gesprochen, welche anhand alleiniger lokaler Therapien nicht mehr geheilt werden können und



---

eine postoperative Therapie in den meisten Fällen indiziert. Eine weitere neue Unterteilung der WHO-CN65 ist die Abgrenzung adulter („adult-type diffuse gliomas“) von pädiatrischen diffusen Gliomen mit deutlich komplexeren Unterscheidungsformen („pediatric-type diffuse gliomas“) [11, 23]. Wenn histologisch ein diffuses Gliom diagnostiziert wird, dient im weiteren Schritt die histomolekulare/molekulargenetische Klassifikation zur Einteilung in taxonomische Kategorien [23] (siehe folgender Abschnitt 1.1.2).

### **1.1.2 Histologische und molekulare Einordnung von Glioblastomen**

Entscheidend für die Taxonomie einzelner Entitäten innerhalb adulter diffuser Gliome sind neben den bisherigen histologischen Merkmalen die molekularen Kriterien, welche mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methylierungs-Analysen [24] in der Gewebeprobe untersucht werden [23, 25-28]. Sie liefern bedeutende Informationen und werden zunehmend in die Bewertung einbezogen. Gemäß WHO-CNS5 sind folgende molekulare Kriterien zunächst entscheidend [11]:

- Mutationsstatus in den Isocitratdehydrogenase-Genen 1 oder 2 (IDH-Mutation)
- Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q (1p/19q-Kodeletion)
- Verlust der nukleären Alpha Thalassaemia/mental Retardation Syndrome X-linked (ATRX)-Expression
- Nachweis einer homozygoten CDKN2A/B-Deletion
- Nachweis von Nekrosen und/oder pathologischen Gefäßproliferaten

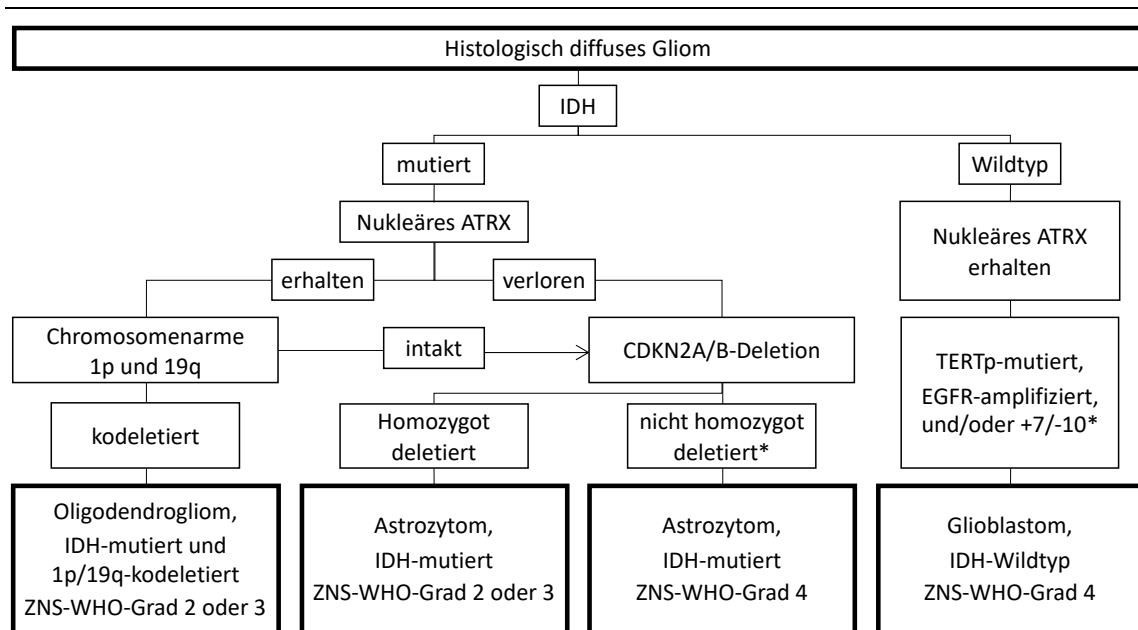
Abbildung 1 modifiziert und vereinfacht nach der Einteilung der EANO Leitlinie von Weller et al. [23, 29] gibt einen schematischen Überblick über die histologische Einordnung und Differenzierung diffuser Gliome. Es kann anhand der molekularen Kriterien zwischen Oligodendrogliom ZNS-WHO-Grad 2 oder 3, Astrozytom ZNS-WHO-Grad 2, 3 oder 4, Glioblastom mit ZNS-WHO-Grad 4 und den pädiatrischen Gliomen wie dem

---

diffusen hemisphärischen Gliom und dem diffusen Mittelliniengliom (beides ZNS-WHO-Grad 4) unterschieden werden. Grundsätzlich zeigen Gliome mit IDH-Mutation einen weniger aggressiven klinischen Verlauf [30, 31]. Innerhalb IDH-mutierter Astrozytome gilt der Verlust der nukleären ATRX-Expression als prognostisch günstig [32]. Auf der Seite der prognostisch ungünstigen molekularen Kriterien IDH-mutierter Gliome stehen homozygote CDKN2A-Deletionen [33] und der Nachweis von Nekrosen und/oder Gefäßproliferaten. IDH-mutierte Gliome mit eines dieser Kriterien werden dem ZNS-WHO-Grad 4 zugeordnet und sind mit einem kürzeren Überleben assoziiert [11].

Histologisch weisen Glioblastome klassischerweise eine palisadenartige Anordnung von Tumorzellen auf mit nekrotischen Arealen und/oder Gefäßproliferationen [16]. Nach der neuen ZNS-WHO-Klassifikation werden auch Tumore mit einem IDH-Wildtyp den Glioblastomen zugeordnet. Vorarbeiten von u. a. Le Rhun et al. [34] zeigen, dass Glioblastom in über 90% der Fälle keine Mutation des IDH-Gens tragen, d. h. dem IDH-Wildtyp entsprechen.

Mit der WHO-CNS5 werden diffuse und anaplastische Astrozytome vom IDH-Wildtyp, welche histologisch in vergangenen WHO-Klassifikationen dem Grad 2 und 3 entsprechen [4, 10], den Glioblastomen mit ZNS-WHO-Grad 4 zugeordnet. Zusätzlich werden die molekularen Signaturen der Epidermal Growth Factor Receptor-Amplifikation (EGFRamp), der Kombination aus Gewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10 (7+/10-) und TERT-Promotor-Mutation (pTERTmut) zur Charakterisierung des Tumortyps herangezogen [35] (siehe Abbildung 1). Studien zeigen, dass Astrozytome mit diesen typischen molekularen Veränderungen dem klinisch ungünstigen Verlauf des morphologisch eindeutigen, d. h. histologisch mit nekrotischen Arealen und / oder Gefäßproliferationen, Glioblastomen entsprechen [36-39].



**Abbildung 1 Schematische Darstellung der integrierten Diagnostik diffuser Gliome**  
Diffuse Gliome werden anhand molekularer Kriterien nach histologischer Sicherung eingeteilt. Der Stern (\*) bezeichnet die alternativ histologisch diagnostizierten nekrotischen Arealen und / oder Gefäßproliferationen, welche dem ZNS-WHO Grad 4 entsprechen. Grafik modifiziert und vereinfacht nach Weller et al. 2021 und 2022 [23, 29].

Der Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotors kann bei Glioblastom vom IDH-Wildtyp nicht nur zur Diagnostik, sondern zur Charakterisierung in Bezug auf mögliche Therapiemethoden genutzt werden [29, 40]. Zudem kann der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus als Entscheidungshilfe für den Einsatz einer alkylierenden Chemotherapie (CTx) genutzt werden [41]. Jedoch liegen noch Herausforderungen in der präzisen und reproduzierbaren Bestimmung, ob ein methylierter Status vorliegt oder nicht [29, 42].

### 1.1.3 Allgemeine Aspekte, Epidemiologie und Lebenserwartung

Glioblastome entsprechen Astrozytomen des ZNS-WHO-Grads 4 (siehe Abschnitt 1.1.1). Sie sind die häufigsten sowie aggressivsten Hirntumore bei erwachsenen Patienten und hochgradig maligne [43]. Sie manifestieren sich in verschiedenen Arten und zeigen meist einen ungünstigen Verlauf [44]. Es wird vermutet, dass der Ursprung in Neurogliazellen oder Vorläufer Zellen liegt. Glioblastome wachsen überwiegend im Gehirn und selten im

---

Gehirnstamm, Zerebellum oder Rückenmark [30]. ZNS-WHO-Grad 4-Gliome können sich primär, de novo, als Glioblastom (IDH-mutiert) manifestieren oder sekundär aus Astrozytomen (IDH-mutiert) mit ZNS-WHO-Grad 4 aus einem niedrigeren Grad (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3) entwickeln [45]. Zu den Risikofaktoren gehören die Strahlenexposition [46, 47] und genetische Erkrankungen wie der Neurofibromatose Typ 1 [48].

Das durchschnittliche Alter der Erstdiagnose eines Glioblastoms liegt bei etwa 64 Jahren, allgemein können Tumore dieser Art aber in jedem Lebensabschnitt auftreten [49]. Männer erkranken häufiger als Frauen mit einem Verhältnis von 1,6:1 [50]. Glioblastome machen rund 49% aller bösartigen hirneigenen Tumore aus, was 14% aller hirneigene Tumore entspricht (Inzidenzrate von 3,23 pro 100.000 Einwohner) [51]. Auswertungen aus dem US-amerikanischen Krebsregister (SEER Registries) aus einer 2012 veröffentlichten Publikation von Koshy et al. zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 5% und einer medianen Überlebenszeit von 15 Monaten [52, 53], was das Glioblastom damit zum bösartigsten Tumor des ZNS zählen lässt. Eine weitere Studie von Stupp et al. aus 2017 zeigte in der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie ein medianes OS von 16 Monaten [54].

## **1.2 Multimodales Therapiekonzept von hochgradigen Gliomen**

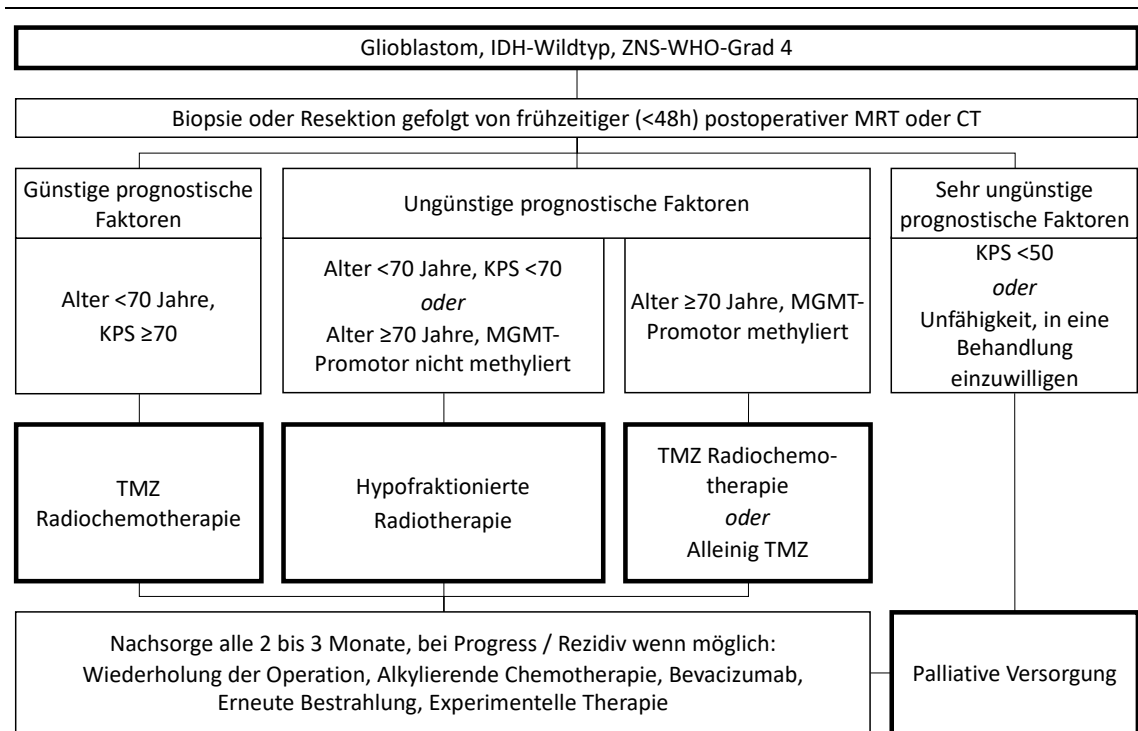
Der therapeutische Erfolg hängt von diversen prognostischen Faktoren ab. Zu prognostisch günstigen Faktoren gehören ein jüngeres Erkrankungsalter und höherer Leistungsstatus (Messbar anhand des Karnofsky-Index (KPS)) [29, 51]. Zusätzlich stehen die in Abschnitt 1.1.2 genannten molekularen Kriterien zur prognostischen Beurteilung zur Verfügung und der MGMT-Promotor-Methylierungs-Status gibt Hinweise aufs Ansprechen pharmakotherapeutischer Optionen (siehe Abschnitt 1.2.2). Die therapeutischen Optionen werden nach Alter des Patienten und Allgemeinzustand (z. B. Score anhand des KPS und Index zur Lebensqualität nach ECOG [55]) abgewogen. Zusammengefasst ist

---

in der aktuellen Leitlinie die Standardtherapie ein multimodales Behandlungsschema: vollständige Resektion oder Biopsie (Abschnitt 1.2.1), gefolgt von einer Radiotherapie (RT) (Abschnitt 1.2.3) der erweiterten Tumorregion mit begleitender Temozolomidchemotherapie, sowie nachfolgend 6 Zyklen erhaltender CTx mit Temozolomid (TMZ) (Abschnitt 1.2.2) [56]. Bei Patienten mit Nachweis eines einem methyliertem MGMT-Promoter sollten als Option zwei Alkylanzien, TMZ + Lomustin, mit einer Radiotherapie in Betracht gezogen werden [57].

Eine weitere Option stellen tumorbehandelnde Felder (TTFields) dar. Hierbei handelt es sich um elektrische Wechselfelder mit niedriger Intensität und einer Frequenz von 200 kHz, welche auf der rasierten Kopfhaut abgegeben werden. Vorarbeiten aus 2017 von Stupp et al. konnten in einer randomisierten Studie zeigen, dass TTFields bei Standard-Erhaltungstherapie mit TMZ wirksam sind. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) konnte um 2,7 Monate mit TTField-Behandlung+TMZ im Vergleich zur reinen TMZ-Gruppe verbessert werden (6,7 Monate im Vergleich zu 4,0 Monaten) und das mediane Gesamtüberleben (OS) um 4,9 Monate verlängert werden (16,0 Monaten auf 20,9 Monate). Die TTFields können unabhängig des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus angewendet werden, da dieser keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg mit TTFields zu haben scheint [58].

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Behandlungsoptionen. In den kommenden Abschnitten wird die Behandlung bei Diagnose bis zum Follow-Up genauer erläutert und in Zusammenhang mit dem aktuellen Stand der Forschung gesetzt.



### Abbildung 2 Therapeutische Optionen von Glioblastomen

Entscheidungspfad von der Diagnose bis zur palliativmedizinischen Behandlung in Abhängigkeit der prognostischen Faktoren. Nachsorge erfolgt anhand neurologischer Untersuchung und Bildgebung. Die Optionen der Rezidivtherapie richten sich nach KPS, neurologischer Funktion und vorheriger Behandlung. Grafik modifiziert und übersetzt nach Weller et al. 2021 [29].

Insgesamt ist für die Rezidivtherapie von Glioblastomen noch kein genauer Standard vorgegeben. Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus 2021 sollte das Behandlungsschema stets in Zusammenschau von vorheriger Therapie, Alter, KPS, MGMT- Promotormethylierungsstatus und bildgebendem Befund gewählt werden [56]. Mögliche Therapieoption sind hierbei weiterhin Resektion und Systemtherapie und/oder Strahlentherapie:

- Operation: Eine operative Resektion in der Rezidiv-Situation kann in einigen Fällen Vorteilhaft sein (z. B. bei nicht ausreichender Erstoperation) kann und insbesondere bei Patienten mit einer angestrebten vollständigen Resektion einen Vorteil hinsichtlich des OS bringen [59, 60].
- Systemtherapie: Chemotherapeutisch zeigte eine Kombination aus Bevacizumab und Lomustin einen Zugewinn an PFS ohne Verlängerung der OS [61].

---

Bevacizumab ist dabei in der Europäischen Union noch nicht zugelassen, wohingegen es in verschiedenen Ländern der Welt wie den USA bereits zugelassen ist. Ähnliche Ergebnisse der PFS zeigt ein Behandlungsschema mit TMZ, wohingegen dies abhängig vom methyliertem MGMT-Promoter ist (siehe Abschnitt 1.2.2) [62, 63]. Patienten, die mit TMZ behandelt wurden, sollten dies erneut erhalten oder sollten auf eine alternative TMZ-Dosierung bei Rückfall oder Progress unter Standard-TMZ-Therapieschemata umzustellen („TMZ-Rechallenge“) [64]. Innerhalb Europas, wo Bevacizumab nicht zugelassen ist, ist Lomustin als Hauptstandard in der Behandlung des rezidivierenden Glioblastoms definiert [65-67].

- Strahlentherapie: siehe Abschnitt 1.2.3

Grundsätzlich sollten Patienten in der Nachsorge alle 3 Monate Kontrollen mittels Bildgebung erhalten.

### **1.2.1 Operation**

Vorarbeiten zeigen, dass die totale Resektion (Gross total resection, GTR) die OS verlängert und eine zunehmende Größe des Residualtumors mit einem negativen prognostischen Faktor assoziiert ist [68-70]. Eine GTR ist nach Kreth et al. 1999 als operative Entfernung von mehr als 95 % des KM-aufnehmenden Areals definiert [71], auf dessen Definition diese Arbeit beruht. Inzwischen definierten Karschnia et al. im Jahr 2023 diese Einteilung neu. Hierbei handelt es sich um Kategorie 1 – 4, welche nach Resektionsanteil auch des nicht-KM-aufnehmenden Residualtumors eingestuft werden [72]. Durch das ausgeprägte invasive Wachstum von hochgradigen Gliomen ist daher eine GTR bei der Mehrheit der Patienten nicht möglich [68, 73], weshalb der Stellenwert von inkompletten Resektionen kontrovers diskutiert wird [74-76]. Dieses Charakteristikum in Kombination mit dem Ziel, neurologische Funktionsverluste und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität möglichst gering zu halten, erschweren chirurgische Therapieansätze

---

[77]. Eine wesentliche Herausforderung besteht in der intraoperativen Abgrenzung des neoplastischen von gesundem Gewebe. Hierfür werden diverse Verfahren wie u. a. die Neuronavigation mit MRT [78] und fluoreszenzgestützte Verfahren [79] genutzt. Postoperativ werden der Resektionserfolg und mögliche Komplikationen anhand einer Bildgebung mittels MRT innerhalb der ersten 24–48 Stunden evaluiert [56, 80, 81]. Sollte aus den oben genannten Gründen keine operative Resektion möglich sein, wird eine offene oder stereotaktische Biopsie durchgeführt [82].

### 1.2.2 Chemotherapie

Der Nutzen der alkylierenden Chemotherapie mit TMZ konkomitant und adjuvant zur Strahlentherapie wurde bereits 2005 nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigten, dass die RT-TMZ-Kombination die 2-Jahres-Überlebensrate von 10,4% auf 26,5% (mediane Überlebenszeit von 12,1 auf 14,6 Monaten) im Vergleich zur alleinigen RT verbesserte [83]. Der heutige Goldstandard besteht in der gleichzeitigen Behandlung mit RT und TMZ bei Ausbleiben von Kontraindikationen gegen das Chemotherapeutikum. Dies wird durch 6 monatliche Zyklen von adjuvantischem TMZ ergänzt [56, 84]. Der Nachweis MGMT-Promotor-Methylierungsstatus (siehe Abschnitt 1.1.2) deutet auf ein günstiges Langzeitergebnis bei initialer TMZ-Monotherapie bei Patienten mit MGMT-Promotor-methylierten Tumoren hin [84, 85]. In einer offenen, prospektiv randomisierten Phase-3-Studie CeTeG / NOA-09 konnte belegt werden, dass für Patienten mit einem methyliertem MGMT-Promoter die Hinzunahme von einem zweiten Alkylanz (TMZ + Lomustin) ein um 16,7 Monaten verlängertes Gesamtüberleben brachte (Gesamtüberleben der Gruppe mit TMZ + Radiatio von 31,4 Monaten im Vergleich zu TMZ + Lomustin + Radiatio 48,1 Monaten der TMZ) [57].

Bei älteren Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren konnte in Arbeiten von Malmström et al. 2012 [86] und Wick et al. 2012 und 2020 [87, 88] ein Nutzen der alleinigen



---

TMZ- oder alleiniger hypofraktionierten RT gegenüber einer alleiniger Standard RT nachgewiesen werden. 2019 publizierten Perry et al. im New England Journal of Medicine eine Studie mit hypofraktionierter Radiotherapie und konkomitanten Gabe von TMZ, gefolgt von einer 12-Zyklen TMZ-Monotherapie. Das OS konnte mit der Kombination im Vergleich zur alleinigen hypofraktionierten Radiotherapie von 7,6 auf 9,3 Monate gesteigert werden [89].

### 1.2.3 Strahlentherapie

Doch neben der operativen und pharmakologischen Therapiemöglichkeit des Glioblastoms stellt die RT die wichtigste Säule in der Behandlung dar [56, 90].

Die Ergänzung der Operation durch eine RT erhöht die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastomen von 3 bis 4 Monaten auf 7 bis 12 Monate [83, 91, 92]. Im Vergleich lag die Mediane Überlebenszeit bei alleiniger Operation bei 3 Monaten [93]. Neben der Verbesserung der Überlebensrate besteht keine Beeinträchtigung der Lebensqualität oder der kognitiven Fähigkeiten [94]. Der Zeitpunkt des Beginns der RT nach Operation ist entscheidend. Der optimale Zeitpunkt liegt zwischen 3 und 5 Wochen nach der Operation [95].

Trotz des offensichtlichen Nutzens der strahlentherapeutischen Behandlungsoption, gibt es noch deutlichen Verbesserungsbedarf: die endgültige Prognose des Glioblastoms hat sich kaum verändert, obwohl sich die bildgebenden Verfahren und die multimodalen Behandlungsstrategien seit Mitte der 1980er Jahre verbessert haben [96]. Glioblastome befinden sich häufig in der Nähe einiger strahlenempfindlichen Risikoorgane. Die immer präziseren RT-Techniken bieten die Möglichkeit, diese Risikoorgane in der Nähe von Glioblastomen zu schonen. Hierfür ist die Abgrenzung des Zielvolumens in der RT-Planung ein sehr wichtiger Bestandteil der RT [97-100].

---

In der Re-RT-Situation existiert aktuell kein klarer Standard der Re-RT bei Glioblastomen. Fraktionierungen können hierbei unterschiedlich nach Tumorgröße konventionell oder hypofraktioniert gewählt werden. Nach gängigen Schemata sind unterschiedliche Gesamtdosen möglich: nach der GlioCave Studie mit bis zu 46 Gy ( $23 \times 2$  Gy) oder 36 Gy ( $12 \times 3$  Gy) [101], die GLIAA Studie mit bis zu 39 Gy ( $13 \times 3$  Gy) [102], in Arbeiten von Gutin et al. bis 30 Gy ( $5 \times 6$  Gy) und Fogh et al. mit einer Gesamtdosis bis 35 Gy ( $10 \times 3,5$  Gy). Durch die Abweichungen der Fraktionierungen und Einzeldosen unterscheiden sich die Protokolle in Ihrer biologischen Wirkung und können für Patienten am Beispiel einer Hypofraktionierung mit über 2 Gy Einzeldosis Vorteile wie eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bewirken [103]. Radiochirurgisch können Einzeldosen von 15-20 Gy in der Rezidiv-Situation vorteilhaft sein [104]. Es zeigt sich bei den unterschiedlichen strahlentherapeutischen Optionen ein vergleichbares medianes OS im Bereich von 6 bis 12 Monaten [61, 105, 106]. Insgesamt gilt es als sichere und effektive Therapieoption, da es eine vergleichbar geringe Toxizität aufweist, wenn die strahlentherapeutische Technik sorgfältig angewandt wird und empfohlene Maximaldosen eingehalten werden [107]. Tsien et al. verglichen in der NRG Oncology/RTOG 1205 Phase II randomisierten Studie 2023 die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zur Strahlentherapie im Vergleich zu Bevacizumab allein. Hierbei wurde bei verlängertem PFS kein verlängertes Gesamtüberleben festgestellt [108, 109].

### **1.2.3.1 Aktuelle Empfehlungen der Bestrahlungsplanung nach Leitlinien**

Es existieren verschiedene Empfehlungen zur RT-Planung. Hierzu gehören die Empfehlungen der EORTC und der „Radiotherapy and Oncology Group“ (RTOG). Vereinfacht lässt sich sagen, dass die EORTC im Gegensatz zur RTOG die Empfehlung zur Bestrahlung eines kleineren Volumens vorgibt. Da Vorarbeiten keinen klaren Vorteil bei Bestrahlung eines größeren Volumens zeigen, gilt in Europa die Empfehlungen der EORTC

---

[99, 110, 111]. In der Advisory Committee on Radiation Oncology Practice (ACROP)-European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) Leitlinie “target delineation of glioblastomas” gaben Niyazi und Kolleginnen und Kollegen 2016 Empfehlungen zur Definition des Planning tumour volume (PTV) von Glioblastomen bei Erwachsenen [99, 112]. Diese wurden im Jahr 2023 gemeinsam mit der ESTRO-EANO (European Association of Neuro-Oncology) überarbeitet.

In der Arbeit aus 2016 wurde zusammengefasst die klinische Zielvolumendefinition auf der Grundlage postoperativer T1/T2-FLAIR-Anomalien empfohlen (bei Verwendung isotrope Ränder ohne Konus nach unten) [99], was in der S2k-Leitlinie für Gliome aus 2021 übernommen wurde [56]. Die FLAIR unterstützt die T2-wichtete MRT, um KM-aufnehmenden Tumor besser zu identifizieren [112]. Seit 2023 sprechen sich die Autoren für den zusätzlichen Einsatz der Aminosäure-PET in der Zielvolumendefinition aus. Die postoperative MRT sollte weiterhin innerhalb von 72 Stunden nach OP durchgeführt werden. Nach Niyazi et al., 2016 und 2023 wird das KM-aufnehmende Tumolvolumen (für Patienten mit Z. n. Biopsie) und/oder Resektionshöhle mit KM-aufnehmenden Residualtumor als „gross tumour volume“ (GTV) definiert. Diese werden von Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten nach Fusion des Planungs-CT (PCT) mit den MRT-Sequenzen konturiert. Aufgrund dieser manuellen Definition des GTV können zwischen verschiedenen Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten Variabilitäten in der Konturierung liegen [113]. Da Glioblastome ein hoch infiltratives Wachstum zeigen (siehe oben) und mikroskopische Ausläufer bestrahlt werden sollten, wird ein weiterer Saum von 0 – 15 mm um das GTV gelegt [89, 112]. Dieses Volumen wird als „clinical target volume“ (CTV) bezeichnet. Abhängig von praktischen Aspekten wie der Lagerung des Patienten durch das individuelle Maskensystem und der leichten Abweichung durch die Fusion der PCT und MRT, wird final nochmals ein weiterer Saum zum PTV aufgerechnet. Nach der Zielvolumendefinition aus 2016 wurde ein Saum von 3–5 mm empfohlen,

---

welcher in der Arbeit von Niyazi et al., 2023 mit einer Empfehlung hin in Richtung 3 mm unterstützt wurde (mit einer Akzeptanz von 2–5 mm abhängig vom jeweilig verwendeten System der bildgeführten Radiotherapie). Mit Erstellung des CTV wird abhängig vom anatomischen Setting in Bezug auf Risikoorgane eine Korrektur des Volumens vorgenommen. Genaue Angaben zu maximalen Dosisapplikation der jeweiligen (neuro-)anatomischen Strukturen sind aus der Arbeit von Niyazi et al. zu entnehmen [112]. In der Regel wird eine RT in Form der normalgewebsschonenden hochpräzisen RT-Technik (intensitätsmodulierte RT, IMRT oder der Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy, VMAT) mit 60 Gy in einer Fraktionierung von 2 Gy empfohlen [89, 99]. Bei Patienten mit höherem Alter und/oder schlechtem Leistungsstatus kann eine Hypofraktionierung in Betracht gezogen werden (z. B. bis  $15 \times 2,67$  Gy) [56, 89, 114]. Hyperfraktionierungen werden in keinem Fall empfohlen [115].

### **1.2.3.2 Die Rolle biologischer Tumervolumen in der Bestrahlungsplanung und die $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET**

Das weiterhin sehr niedrige PFS [116] und das infiltrative Wachstumsmuster mit Beteiligung des gesamten Gehirns [117] zeigt, dass auch die Volumendefinition präzisere Modalitäten zur Planung der RT benötigt. Ein präziseres RT-Volumen bietet die Möglichkeit, die Nebenwirkungen am Normalgewebe möglichst gering zu halten und die therapeutische Dosis auf das Tumorgewebe zu erhöhen und somit Rezidive zu minimieren [118, 119]. Daher wurden weitere Möglichkeiten evaluiert, das Planungsvolumen zusätzlich anhand nuklearmedizinischer Modalitäten zu spezifizieren. Sie bieten die Möglichkeit, Stoffwechselaktivitäten darzustellen und somit eine funktionelle Darstellung zu liefern [120]. Eine wichtige nuklearmedizinische Modalität ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Hierbei werden radioaktive Isotope an biochemische Stoffe gekoppelt, die sich wiederum im menschlichen Körper physiologisch unverändert verhalten.

---

Sie können aufzeigen, an welchen Stellen des Körpers bestimmte Stoffe, wie z.B. Glucose bei der Fluordesoxyglucose (FDG)-PET, besonders Stoffwechselaktiv sind oder verschiedene Rezeptoren besonders häufig vertreten sind. Die Lokalisation der radioaktiv-markierten Stoffe werden durch eine Gammakamera ermittelt und auf einer CT-Aufnahme rekonstruiert. Hintergrund bei der Lokalisation des biochemischen Stoffs durch einen Detektorring ist der  $\beta^+$ -Zerfall in diametral entgegengesetzter Richtung mit gleicher Geschwindigkeit. Somit kann durch zeitgleiche Detektion auf den gegenüberliegenden Feldern des PET-Detektorrings die genaue Lokalisation bestimmt werden und durch die Vielzahl der Ereignisse die drei Ebenen des CTs rekonstruiert werden [121].

Durch die Darstellung funktioneller Prozesse im Gegensatz zur rein anatomischen Bildgebung, wird in der Onkologie vom biologischen Tumolvolumen (BTV) gesprochen. In der RT wird die biologische Behandlungsplanung anhand der PET-CT schrittweise in das klinische Standardverfahren integriert.

### **FET-PET und MET-PET**

In der ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas” nehmen Niyazi et al. (2016) Stellung zu verbreiteteren PET-Untersuchungen wie der  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylthyrosin-PET (FET-PET) und L-[Methyl- $^{11}\text{C}$ ]Methionine-PET (MET-PET) [99]. Aktuell gehören diese noch nicht zum Goldstandard in der RT-Planung. Da aber diese Bildgebungsmodalitäten in nachgewiesener Weise zusätzlich nützliche Informationen liefern, sollten für einen neuen evidenz-basierten klinischen Standard weiteren Evaluationen durch Studien erfolgen [99, 122-129]. Aktuell werden bereits PET-Untersuchungen für die Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und therapieassoziierten Veränderungen wie der Radionekrose verwendet [130]. Ein weiterer möglicher Mehrnutzen liegt darin, dass die FET-PET mehr vom metabolisch aktivem Tumorgewebe zu detektieren scheint als die MRT [131]. Eine FET-Mehrspeicherung auch im Bereich von nicht KM-

---

aufnehmenden Tumorarealen möglich [132-134]. Die Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Empfehlung von 2016 unterstrich den klinischen Wert und die Überlegenheit der FET-PET gegenüber FDG-PET-Bildgebungen [130]. Aktuelle Arbeiten der PET-RANO-Gruppe [130, 135] sprechen sich klar für die Empfehlung der Nutzung zur RT-Planung aus. Auch bei Rezidiven eines hochgradigen Glioms konnte die Überlebensrate durch Hinzuziehen eines FET-PET in der Behandlungsplanung mit fusionierter CT/MRT im Vergleich zur klassischen Behandlungsplanung mit CT/MRT allein verbessert werden (mediane Überlebenszeit 9 Monate vs. 5 Monate) [136].

Neben der FET- und MET-PET gibt es noch weitere PET-Bildgebungen, welche Gegenstand aktueller Forschung sind und präklinisch und klinisch vielversprechende Ergebnisse liefern, jedoch weiter evaluiert werden müssen [137, 138]. Hierzu gehört die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET, welcher aktuell klinisch evaluiert wird und Gegenstand dieser Arbeit ist.

### **$^{18}\text{F}$ -GE-180-PET in der Bestrahlungsplanung**

Bei dem „mitochondrial translocator protein“ (TSPO) handelt es sich um ein Transmembranprotein auf der äußeren Mitochondrienmembran von u. a. ependymalen Zellen und Gliazellen im ZNS [139-142]. Es ist in vielfältigen biologischen Prozessen beteiligt wie der Zellatmung, dem Steroid-Stoffwechsel und immunologischen Prozessen. Dabei wird das Protein v. a. in aktivierten Mikroglia und Makrophagen überexprimiert [143, 144]. Obwohl der Zusammenhang noch nicht genau geklärt ist, besteht eine Korrelation zwischen einer vermehrten Expression und neuroonkologischen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen im Vergleich zum gesunden Gewebe im ZNS [145-147]. Hierzu gehören hirneigene Tumore wie das Glioblastom, in dem die Überexpression von TSPO festgestellt werden konnte [148]. Zusätzlich ist es ein Hinweis auf eine erhöhte Malignität [149, 150]. Um die Strukturen mit einer erhöhten Expression sichtbar zu machen, erfolgt die Quantifizierung mittels Radioliganden in einer PET [151-153]. Die Bindungsaffinität des

---

Radioliganden ist von dem individuellen TSPO-Polymorphismus abhängig. Es unterscheiden sich drei genetische Bindungstypen auf Basis der zwei Hauptallele Ala147 mit höherer und Thr147 mit niedrigerer Bindungsaffinität: 1. „high-affinity binder“, 2. „medium-affinity binder“ und 3. „low-affinity binder“. Neben dem möglichen Einfluss auf die Tumorsegmentierung mittels  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET (siehe Abschnitt 4) wird der TSPO-Polymorphismus mit verschiedenen Erkrankungen wie z. B. neurodegenerativen oder psychiatrischen Erkrankungen und Entzündungsprozessen in Verbindung gebracht. Bei  $^{18}\text{F}$ -GE-180 handelt es sich um einen Radioliganden, der an das TSPO bindet [154]. Er weist als TSPO-Ligand der dritten Generation im Vergleich zu seinen Vorgängern deutliche Vorteile wie die praktische Anwendbarkeit im Klinikalltag durch seine längere Halbwertszeit und spezifischere Bindung mit deutlich größeren „tumour-to-background contrast“ oder „tumour-to-background ratio“ (TBR) [155-157]. Die TBR beschreibt die niedrige Bindungsaffinität zum gesunden Gewebe und eine hohe Bindungsaffinität zu pathologisch betroffenem Gewebe, womit eine klarere Abgrenzung möglich wird [158, 159]. Für die Definition des Volumens wird das Vielfache der durchschnittlichen Hintergrundaktivität („Background of the Standardized Uptake Value“,  $\text{SUV}_{\text{Bg}}$ ) als Schwellenwert festgelegt. Dabei ist das SUV die Aktivitätskonzentration des applizierten Tracers ( $\text{Bq}/\text{kg}$ ) multipliziert mit dem Gewicht ( $\text{kg}$ ) pro applizierte Aktivität ( $\text{Bq}$ ). Aus Vorarbeiten zeigten sich die Schwellenwerte (Thresholds) von 1,6, 1,8 und 2,0 der  $\text{SUV}_{\text{Bg}}$  als sinnvoll [128, 138, 160-162]. Arbeiten von Albert et al. (2017) zeigen, dass bei IDH-Wildtyp Glioblastomen die Aktivität des  $^{18}\text{F}$ -GE-180-Tracers deutlich erhöht ist im Vergleich zum Hintergrund [138]. Dieser hohe TBR ist in Arealen verstärkt, in denen keine Kontrastmittelverstärkung in der MRT-Bildgebung sichtbar ist [138]. Auf dieser Basis sollten weitere klinische Evaluationen vorgenommen werden, um den genaueren Stellenwert des  $^{18}\text{F}$ -GE-180-Tracers in der RT-Planung zu evaluieren.

---

### 1.3 Zielsetzung

Das vorliegende Forschungsprojekt beschäftigt sich damit, inwieweit sich bei Patienten mit einem hochgradigen Gliom MRT-basierte GTVs aus dem aktuell klinischen Standard und die BTVs der neuen  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET unterscheiden. Dies soll im Rahmen einer retrospektiven Planungsstudie für primär bestrahlte (primäre RT) und erneut bestrahlte Patienten bei Rezidiv (Re-RT) geprüft werden. Folgende zwei Volumen werden hierfür verglichen:

1. MRT-basierte cGTV
2. BTV

Das GTV wird anhand der Interrater-Methode durch vier Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten manuell MRT-basiert konturiert und ein gemeinsames Tumorumfangen gebildet, welches als „consensus gross tumour volume“ (cGTV) bezeichnet wird. Die Interrater-Methode dient dazu, ein möglichst genaues GTV zu erhalten. Für die Konturierung wird das GTV auf Basis der T1-KM-MRT-Bildgebung (inkl. T2 bei primärer RT) erstellt und ist als KM-aufnehmendes Tumorumfangen für Patienten mit Z. n. Biopsie und/oder Resektionshöhle mit KM-aufnehmenden Residualtumor definiert (siehe Abschnitt 1.2.3.1).

Im Vergleich hierzu steht das BTV, welches semiautomatisch erstellt wird. Hierfür werden die Schwellenwerte 1,6, 1,8 und 2,0 verwendet, welche als Faktoren mal der Hintergrundaktivität multipliziert werden und auf dessen Basis das Zielvolumen abgegrenzt wird. Da das BTV keine Resektionshöhle beinhaltet, werden diese Fälle in den Ergebnissen und der Diskussion zusätzlich betrachtet und kritisch diskutiert.

Nach Erstellung der Volumina werden cGTV und BTV in Lokation und Volumen verglichen. Die Hypothese lautet: mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-Bildgebung kann die RT-



---

Planung von hochgradigen Gliomen präzisiert werden. Langfristiges Ziel ist es, die RT-Planung bei Patienten mit hochgradigen Gliomen weiter zu verbessern. Mit steigendem PFS können bei betroffenen Patienten die Lebensdauer verlängert und Lebensqualität gesteigert werden.

---

## **2. Methoden**

### **2.1 Ethische Genehmigung**

Die retrospektive Planungsstudie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Referenznummer: 20-255) genehmigt.

### **2.2 Einschlusskriterien des Patientenkollektivs**

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie inkludiert, die sich in Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des LMU Klinikums befanden. Folgende Einschlusskriterien wurden hierbei herangezogen und retrospektiv in die Studie einbezogen: Die Patienten mussten zur Teilnahme an der Studie volljährig sein und eine primäre RT bei Erstdiagnose oder Re-RT bei Rezidiv am LMU Klinikum im Zeitraum von August 2016 bis Februar 2019 erhalten haben. Es lag bei den Patienten ein histologisch gesichertes intrakranielles hochgradiges Gliom vor, welches mittels methylierungsspezifischer Polymerase Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen wurde. Der Tumor musste in der T1-KM-MRT, welche zur RT-Planung erstellt wurde, makroskopisch sichtbar sein. Zusätzlich war für den Einschluss eine vorliegende GE 180 60-80 min summierte (AC)-PET-Aufnahme vor RT für den Einschluss notwendig. Es wurden Patienten ausgeschlossen, welche eine strahlentherapeutische Intervention im Gehirn aufgrund anderer Komorbiditäten erhielten.

### **2.3 Bestrahlungsprotokolle**

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche eine klassische Zielvolumen- und Dosisdefinition nach den Empfehlungen der ESTRO-ACROP erhielten [99]:

- Zielvolumendefinition:

- 
- Primäre RT: KM-MRT-basiertes GTV+20 mm + umgebendes Ödem, anatomische Anpassung an Schädel und Falx cerebri und Erweiterung um 3-mm-Planungsrand [99]
  - Re-RT: KM-MRT-basiertes GTV + 5 mm und Erweiterung um den Planungszielvolumenrand von 3 mm ohne simultanen integrierten Boost (SIB) und mit SIB von 3-mm [99]
- Dosisdefinition:
- Primäre RT: 60 Gy ( $30 \times 2$  Gy) [83] oder 40,05 Gy ( $15 \times 2,67$  Gy) [89]
  - Re-RT: 36 Gy ( $18 \times 2$  Gy) mit oder ohne SIB-Volumen ( $18 \times 2,4$  Gy) [163, 164]

## 2.4 Histopathologische Untersuchungen

Die Sicherung der Gewebprobe erfolgte anhand des Resektats oder des Biopsats. Die darauffolgende histopathologische Einordnung erfolgte gemäß der empfohlenen integrierten Diagnostik nach Weller et al. [24], siehe Abschnitt 1.1.2. Die molekulare Diagnostik des Mutationsstatus in den IDH-Genen 1 oder 2 (IDH-Mutation) erfolgte anhand von Mutationsanalysen der entsprechenden Genabschnitte als Pyrosequenzierung [28]. Die Methylierung des MGMT-Promotors wurde anhand von DNA-Methylierungs-Analysen untersucht [24, 41].

## 2.5 Erstellung der Zielvolumina cGTV und BTV

### 2.5.1 MRT-KM-basierte Zielvolumina mittels Interrater-Methode (cGTV)

Das cGTV wurde auf Basis der MRT-KM-Bildgebung erstellt, welche in der klinischen Routine vor RT aufgenommen wird. Es wurde nach den aktuellen Empfehlungen der EORTC vorgegangen [99]. Abschnitt 1.2.3.1 gibt einen Überblick über die Leitlinien

[56]. Zunächst wurde nach automatischer Fusion der PCT und T1-KM-MRT (und ggf. T2- und T2-FLAIR) der makroskopisch sichtbare Teil durch vier erfahrene Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten unabhängig konturiert. Die Patienten wurden für jeden Konturierenden randomisiert und in unterschiedlicher Reihenfolge bearbeitet. Zur manuellen Konturierung wurde die Planungssoftware Oncentra MasterPlan® (Elektra, Hamburg, Deutschland) verwendet. Aus den vier GTVs unterschiedlicher Morphologie wurde ein zusammenfassendes GTV (cGTV) erstellt:

### **I. Consensus gross tumor volumes (cGTV)**

$$\text{cGTV} = \text{consensus}(\text{GTV}_{\text{Rater 1}}; \text{GTV}_{\text{Rater 2}}; \text{GTV}_{\text{Rater 3}}; \text{GTV}_{\text{Rater 4}})$$

Hierfür wurde ein Algorithmus im Forschungsplanungssystem „Computational Environment for Radiotherapy Research“ (CERR) [165] in MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) implementiert, welcher einen Konsens in Bezug auf das Leistungsniveau des jeweiligen Konturierenden berechnet und daraus ein neues Zielvolumen generiert [166]. Das cGTV bietet mit dem Interrater-Konsens eine möglichst hohe Präzision und ist weniger fehleranfällig als die Konturierung einer einzelnen Expertin bzw. eines einzelnen Experten.

#### **2.5.2 <sup>18</sup>F-GE-180-PET-basierte biologische Tumervolumina (BTV)**

Die PET-Aufnahmen wurden durch einen Biograph 64 PET/CT Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) an der Klinik für Nuklearmedizin nach einem etablierten Schema durchgeführt: Erfassung der Daten nach der Injektion von ca. 180 MBq <sup>18</sup>F-GE-180 als intravenöser Bolus 60-80 min p. i. mit Auswertung der Summenbilder für die Bildanalyse [138, 167-169]. Zur Erstellung der BTVs wurde eine Hermes Workstation (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) in der Klinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikums verwendet. Die Koregistrierung von PCT und <sup>18</sup>F-GE-180-PET wurde automatisch durch die Software erstellt und die Korrektheit durch einen Facharzt für Nuklearmedizin

geprüft. Bei unzureichender Anpassung wurde eine manuelle Nachkorrektur vorgenommen. Zur Erstellung der semiautomatischen BTVs wurden drei Schwellenwerte gewählt, um den am besten geeigneten zu eruieren. Es wurden die üblichen Schwellenwerte von 1,6, 1,8 und 2,0 vom Hintergrund des „standardized uptake value“ ( $SUV_{Bg}$ ) gewählt. Zur Bewertung der  $SUV_{Bg}$  wurde jeweils ein halbmondförmiges Volumen von Interesse („volume of interest“, VOI) auf Basis der Vorarbeiten von Unterrainer et al. erstellt [170]. Der Bereich für die semiautomatische Erstellung des BTV wurde auf das mögliche Areal des Tumors zugeschnitten, um physiologische Strukturen mit Uptake (z. B. Sinus sagittales und sigmoidales) vom Zielvolumen auszuschließen. Auf dieser Basis entsteht ein BTV für jeden Schwellenwert:

## II. Biological tumor volume (BTV)

$$SUV_{BTV_x} = SUV_{BG} \times x$$

Dabei bezeichnet  $x$  den jeweiligen Schwellenwert 1,6; 1,8 und 2,0. Im Folgenden ist jede Formel mit  $BTV_x$  für den jeweiligen Schwellenwert einzeln zu betrachten, d. h. für ( $SUV_{BTV_x} = SUV_{BG} \times x$ ) gilt ( $SUV_{BTV_{1,6}} = SUV_{BG} \times 1,6$ ); ( $SUV_{BTV_{1,8}} = SUV_{BG} \times 1,8$ ) und ( $SUV_{BTV_{2,0}} = SUV_{BG} \times 2,0$ ). Der Bereich, welcher eine Aktivität größer gleich des  $SUV_{BTV_x}$  abbildet, ergibt das  $BTV_x$  für den jeweiligen Schwellenwert.

Das maximale Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis (maximum tumor-to-background-radio,  $TBR_{max}$ ) und das mittlere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis (mean tumor-to-background-radio,  $TBR_{mean}$ ) wurden zur Beurteilung der Traceraktivität und -aufnahme wie folgt berechnet:

## III. Maximum tumor-to-background-radio ( $TBR_{max}$ )

$$TBR_{max} = \frac{SUV_{max}}{SUV_{Bg}}$$

---

**IV. Mean tumor-to-background-radio (TBR<sub>mean</sub>)**

$$\text{TBR}_{\text{mean}} = \frac{\text{SUV}_{\text{mean}}}{\text{SUV}_{\text{Bg}}}$$

Zur Beurteilung wurden pro Patienten und Volumen die jeweiligen mittleren und maximalen SUV (SUV<sub>mean</sub> und SUV<sub>max</sub>) erhoben.

**2.5.3 Prozentuale Unterschiede der Volumina**

Um die GTV-Konturen unter den verschiedenen Expertinnen und Experten zu vergleichen und um BTV mit dem cGTV zu vergleichen, werden hierfür die prozentualen Unterschiede verwendet.

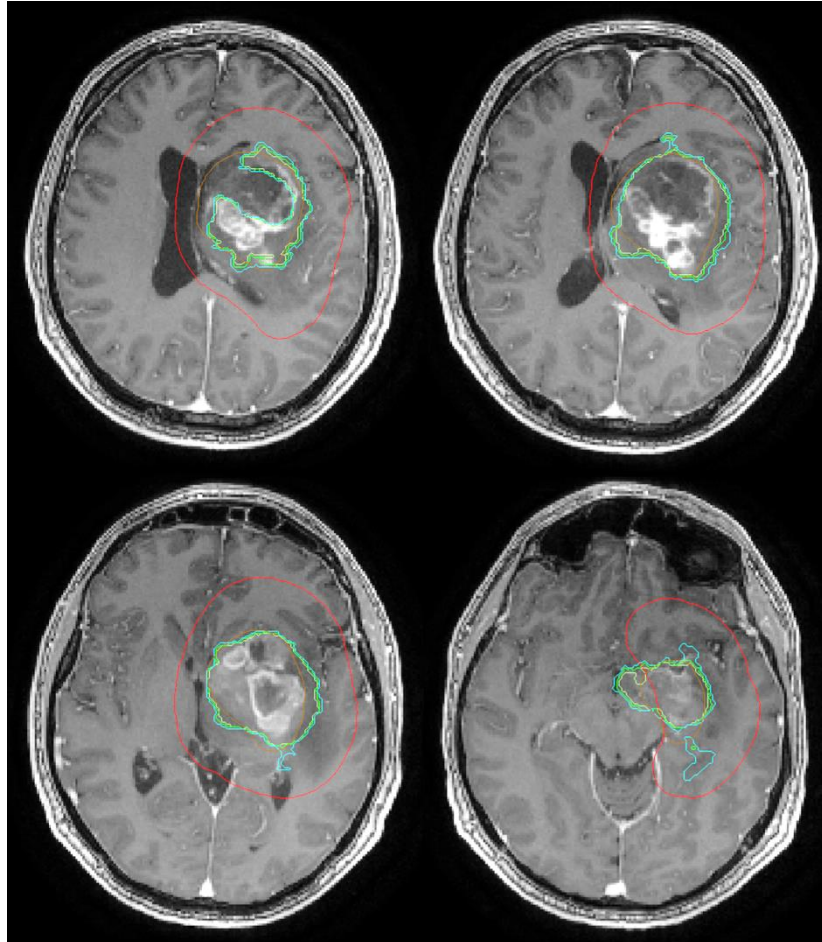
**V. Prozentuale Unterschiede (Vol.-%)**

$$\text{Vol.-%} = \frac{B}{A}$$

Dabei bezeichnet A das Basisvolumen, mit dem das Volumen B verglichen werden soll.

**2.6 Schnitt- und Vereinigungsmengen von BTV und cGTV**

Die BTVs wurden im weiteren Schritt an der Klinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikums exportiert und gemeinsam mit dem cGTV im Structure-Set des PCTs an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie importiert. Hier wurden die PET-CT, MRT (jeweils inkl. Konturen) auf die PCT koregistriert. Beispielhaft sind die Zielvolumina cGTV, CTV und BTVs der unterschiedlichen Schwellenwerte in Abbildung 3 abgebildet.



**Abbildung 3 Beispiel der Zielvolumina cGTV, CTV und BTV**

Männlicher Patient, 65 J., KPS 60 %, Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4 mit MGMT-Promotor nicht methyliert. Exemplarisch zu sehen sind 4 Schichten der T1-KM-MRT mit cGTV (in braun), original CTV (in rot) und  $BTV_{1,6}$  (in hellblau),  $BTV_{1,8}$  (in hellgrün) und  $BTV_{2,0}$  (in dunkelgrün).

Um BTV mit cGTV zu vergleichen, wurden Schnittmengen (volume of intersection, VI) und Vereinigungsmengen (volume of unification, VU) der Volumina gebildet:

**VI. Volumes of intersection (VI)**

$$VI_{cGTV, BTV_x} = cGTV \cap BTV_x$$

**VII. Volumes of unification (VU)**

$$VU_{cGTV, BTV_x} = cGTV \cup BTV_x$$

## 2.7 Ähnlichkeitskoeffizienten („conformity indices“)

Zum Vergleich der cGTV mit dem BTV verschiedener Schwellenwerte wurden folgende zwei Ähnlichkeitskoeffizienten Sørensen-Dice coefficient (SD) [171] und Conformity index (CI) [172] verwendet:

### VIII. Sørensen-Dice coefficient (SDC)

$$SD = \frac{2 \times VI_{cGTV, BTV_x}}{|cGTV| + |BTV_x|} = \frac{2 \times |cGTV \cap BTV_x|}{|cGTV| + |BTV_x|}$$

### IX. Conformity index (CI)

$$CI = \frac{VI_{cGTV, BTV_x}}{VU_{cGTV, BTV_x}} = \frac{|cGTV \cap BTV_x|}{|cGTV \cup BTV_x|}$$

## 2.8 Minimaler Randsaum

Neben dem direkten Vergleich zwischen cGTV und BTV des jeweiligen Schwellenwerts wurde die notwendige Volumenexpansion des cGTV bis zum Einschluss des  $BTV_x$  geprüft. Hierfür wurde ein Randsaum dem cGTV mit einer Größe von 1 bis 20mm in 1mm-Schritten ergänzt und die Schnittmenge mit dem  $BTV_x$  ermittelt:

### X. Expandiertes cGTV ( $cGTV_{\text{expa}}$ )

$cGTV_{\text{expa}} = cGTV$  mit Expansion um „a“

Dabei bezeichnet „a“ die 1-20mm in 1mm-Schritten.

### XI. Volumes of intersection mit expandiertem cGTV und BTV

$$VI_{cGTV(\text{expa}), BTV_x} = cGTV_{\text{expa}} \cap BTV_x$$

Zum Vergleich wurde die Differenz von  $cGTV_{\text{expa}}$  und  $BTV_x$  ermittelt und bei einem Wert von  $< 0,5 \text{ mm}^3$  eine klinische Übereinstimmung angenommen.



---

## 2.9 Statistik

Abbildungen wurden mit GraphPad Prism (V9, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) aufbereitet sowie IBM SPSS Statistics (V28, IBM Corp., Armonk, NY, USA) für statistische Tests verwendet. Zum Vergleich hinsichtlich signifikanter Unterschiede wurden folgende statistischen Tests verwendet:

- (1) Wilcoxon-Rangsummentest für zwei gepaarte Stichproben (siehe Zielvolumina der primär bestrahlten Patienten, Zielvolumina der Rezidiv-bestrahlten Patienten und Ähnlichkeitskoeffizienten)
- (2) Mann-Whitney-U Test für zwei ungepaarte Stichproben (siehe Minimaler Randsaum)
- (3) Friedman-Test für vier gepaarte Stichproben (siehe cGTV mittels Interrater-Methode).

Für die Signifikanztests wurden folgende Niveaus gewählt:

- \*  $p = < 0,05$  bis  $0,01$  (signifikant)
- \*\*  $p = 0,01$  bis  $0,001$  (sehr signifikant)
- \*\*\*  $p = < 0,001$  (höchst signifikant)

Konfidenzintervalle wurden auf 95 % festgelegt.

---

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Für alle Patienten wurden die Einschlusskriterien berücksichtigt. Nach Patienteneinschluss wurden zwei Gruppen gebildet und nach Therapieschema in primäre RT und Re-RT eingeteilt. Diese wurden unabhängig voneinander analysiert. Es wurden für alle Patienten klinische Parameter, tumorbiologische Eigenschaften (siehe 3.1.1) und das angewendete Behandlungsschema (siehe 3.1.2) erhoben.

#### **3.1.1 Epidemiologie, Tumormorphologie und -biologie des Patientenkollektivs**

Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 51 Patienten mit einem Anteil von 35 Patienten mit primärer RT und 16 Patienten mit Re-RT. Hiervon betrug ca. ein Drittel weibliche Patienten sowohl in primär- als auch in der Re-RT-Situation. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektivs unter Angabe der Epidemiologie, Tumormorphologie und -biologie.

Ca. drei Viertel aller Patienten sind im Alter zwischen 50 und 79 Jahren und nur 4% über 79 Jahre. In der Re-RT-Kohorte war kein Patient über 79 Jahren vertreten.

Von rund 43 % der 51 Patienten wurde innerhalb der Nachsorge der genaue Zeitpunkt des Todes dokumentiert. Hierbei lag das OS bei durchschnittlich  $62 \pm 13,5$  Jahren und das OS der Re-RT-Kohorte war mit ca. 13 Jahren geringer als bei der primär-RT-Kohorte. Das PFS lag insgesamt bei beiden Kohorten durchschnittlich bei  $8,7 \pm 5,7$  Monaten.

Hinsichtlich der Lokalisation waren die meisten hochgradigen Gliome im Temporal- (43 %) und Frontallappen (22 %) diagnostiziert worden, und 12 % zeigten eine übergreifende Ausdehnung mehrerer Teilbereiche des Gehirns.

Bei Patienten mit primärer RT wurden rund 23 % mit anaplastischem Astrozytom (ZNS-WHO-Grad 3) und rund 77 % mit Glioblastom (ZNS-WHO-Grad 4) eingeschlossen (davon insgesamt 43 % mit methyliertem MGMT-Status und 11 % mit mutierter IDH1 oder IDH2). Innerhalb der Re-RT-Kohorte lag bei 13 % ein anaplastisches Astrozytom (ZNS-WHO-Grad 3) und bei 87 % ein Glioblastom (ZNS-WHO-Grad 4) vor (davon 63 % methylierter MGMT-Status und 19 % mutierte IDH1 oder IDH2). Bei einem Patienten war der MGMT-Status unbekannt.

**Tabelle 1 Eigenschaften des Patientenkollektivs hinsichtlich Epidemiologie und Tumormorphologie und -biologie**

Das PFS bei Patienten mit primärer RT schließt den Zeitraum von Diagnosestellung bis Tod ein. Bei Patienten mit Re-RT den Zeitraum von Diagnosestellung bis OP-Datum des Rezidivs. Wenn nicht anders beschrieben handelt es sich um die absolute Anzahl der Patienten und Anteil in % am jeweiligen Patientenkollektiv.

	<b>Primäre RT</b>	<b>Re-RT</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	35	16	51
<b>Geschlecht</b> (% der weiblichen Patienten)	34,3%	31,3%	33,3%
<b>Altersverteilung</b>			
Medianes Alter (in Jahren)	62	55	61
< 40 Jahre	2 (6%)	3 (18,5%)	5 (10%)
40 - 49 Jahre	4 (11%)	3 (18,5%)	7 (14%)
50 - 59 Jahre	10 (28,5%)	3 (18,5%)	13 (25%)
60 - 69 Jahre	7 (20%)	5 (31,5%)	12 (23,5%)
70 - 79 Jahre	10 (28,5%)	2 (13%)	12 (23,5%)
> 79 Jahre	2 (6%)	0 (0%)	2 (4%)
<b>Anteil mit bekanntem Todeszeitpunkt</b> (in %)	45,7%	37,5%	43,1%
davon $\emptyset$ OS und SD (in J.)	65,6 (14,4)	52,6 (14,9)	62,0 (15,3)
davon $\emptyset$ PFS und SD (in M.)	8,7 (6,5)	8,6 (2,9)	8,7 (5,7)

<b>Lokalisation</b>					
<b>Hemisphäre</b>					
Linke Hemisphäre	14	(40%)	11	(69%)	25 (49%)
Rechte Hemisphäre	15	(43%)	5	(31%)	20 (39%)
Beide Hemisphären, Mittellinie	6	(17%)	0	(0%)	6 (12%)
<b>ICD-10</b>					
C71.1 (Frontallappen)	5	(14%)	6	(38%)	11 (21,5%)
C71.2 (Temporallappen)	14	(40%)	8	(50%)	22 (43%)
C71.3 (Parietallappen)	8	(23%)	0	(0%)	8 (15,5%)
C71.4 (Okzipitallappen)	0	(0%)	1	(6%)	1 (2%)
C71.6 (Zerebellum)	1	(3%)	0	(0%)	1 (2%)
C71.7 (Hirnstamm)	1	(3%)	0	(0%)	1 (2%)
C71.8 (mehrere Teilbereiche)	5	(14%)	1	(6%)	6 (12%)
C71.9 (nicht näher bez.)	1	(3%)	0	(0%)	1 (2%)
<b>Molekularbiologie</b>					
<b>ICD-O Morphologie</b>					
Anaplastisches Astrozytom, WHO Grad 3 (9401/3)	8	(23%)	2	(12,5%)	10 (20%)
Glioblastom, WHO Grad 4 (9440/3)	27	(77%)	14	(87,5%)	41 (80%)
<b>MGMT-Status</b>					
methyliert	15	(43%)	10	(63%)	25 (49%)
unmethyliert	20	(57%)	5	(31%)	25 (49%)
unbekannt	0	(0%)	1	(6%)	1 (2%)
<b>IDH-Status</b>					
IDH1 oder IDH2 mutiert	4	(11%)	3	(19%)	7 (14%)
IDH-Wildtyp	31	(89%)	13	(81%)	44 (86%)

### 3.1.2 Behandlungsprotokolle des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden sowohl mit primärer RT als auch mit Re-RT auf ihre primäre Behandlung hin untersucht. Für die Re-RT-Kohorte wurde zusätzlich die Rezidivtherapie erhoben.

Im primären Setting zeigten rund 49 % Patienten vor primärer RT oder Re-RT keine oder geringe Symptome bei normaler Aktivität (KPS 90-100 %) und 31 % deutliche Symptome mit teils Einschränkungen der Aktivität oder der Arbeit (KPS 70-80 %). Ein Patient (2 %) zeigte stärkere Einschränkungen mit einem KPS unter 70 % und bei einigen Patienten aus der Re-RT-Kohorte wurde die symptombezogene Einschränkung nicht anhand des KPS ermittelt.

---

Tabelle 2 zeigt die Aufteilung auf die zwei Patientengruppen primäre- und Re-RT inkl. der Behandlungsschemata der Patienten. Neurochirurgisch wurde bei einem Großteil der Patienten mit primärer RT eine stereotaktische Biopsie durchgeführt (91 %), während 9 % eine Resektion erhielten. Bei Patienten mit Re-RT wurde im Verhältnis 50 % zu 50 % stereotaktisch biopsiert / reseziert.

In der Kohorte der primär bestrahlten Patienten wurden mit empfohlenen Behandlungsschema ( $60 \times 2$  Gy + TMZ simultan) 18 Patienten behandelt. 2 Patienten erhielten bei 60 Gy Gesamtdosis keine simultane CTx mit TMZ aufgrund von Kontraindikationen. Aufgrund höheren Alters und/oder schlechtem Leistungsstatus erhielten mit primärer RT 15 Patienten eine hypofraktionierte RT (davon 6 simultan TMZ).

Bei Patienten der Re-RT-Kohorte wurden in deren primären Setting 11 Patienten mit 60 Gy Gesamtdosis ( $30 \times 2$  Gy) + TMZ und ein Patient ohne simultanes TMZ behandelt. 2 Patienten (davon 1 mit simultan TMZ) erhielten eine hypofraktionierte RT. Insgesamt 2 Patienten erhielten weitere Fraktionierungen von 61,2 Gy ( $34 \times 1,8$  Gy) ohne simultan TMZ und 55 Gy ( $25 \times 2,2$  Gy) mit simultan TMZ. Adjuvant erhielten 28 Patienten eine CTx, davon 24 TMZ und 4 Bevacizumab.

In der Rezidivtherapie der Re-RT Kohorte (unterer Teil der Tabelle 2) zeigte sich insgesamt ein schlechterer Leistungsstatus als in der Primärtherapie dieser Kohorte. 75 % der Patienten wurden mit einem KPS von 80 % und weniger eingestuft. Die Hälfte der Patienten erhielt keine neurochirurgische Intervention. Patienten mit einer Gesamtdosis von 43,2 Gy (8 Patienten) erhielten in der Behandlung zur Hälfte Bevacizumab simultan, 2 TMZ und 2 keine simultane CTx. Bei den Patienten mit einer Gesamtdosis von 36 Gy (8 Patienten) wurden 2 mit Bevacizumab, 2 mit TMZ und 4 nicht simultan therapiert. Adjuvant wurden 4 Patienten mit TMZ und 3 mit Bevacizumab behandelt.

**Tabelle 2 Therapieschemata der Patienten der Neurochirurgie, RT und CTx**  
 Wenn nicht anders beschrieben handelt es sich um die absolute Anzahl der Patienten und Anteil in % am jeweiligen Patientenkollektiv (Gy: Gray).

	Primäre RT	Re-RT	Total
<b>Primärtherapie</b>			
<b>Karnofsky-Index vor Therapie</b>			
90-100 %	20 (57%)	5 (31%)	25 (49%)
70-80 %	14 (40%)	2 (13%)	16 (31%)
< 70 %	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)
unbekannt	0 (0%)	9 (56%)	9 (18%)
<b>Neurochirurgische Intervention</b>			
Stereotaktische Biopsie	32 (91%)	8 (50%)	40 (78%)
Resektion	3 (9%)	8 (50%)	11 (22%)
<b>Bestrahlungsdosis</b>			
61,2 Gy (34 × 1,8 Gy)	0 (0%)	1 (6%)	1 (2%)
60 Gy (30 × 2 Gy)	20 (57%)	12 (75%)	32 (63%)
55 Gy (25 × 2,2 Gy)	0 (0%)	1 (6%)	1 (2%)
40,05 Gy (15 × 2,67 Gy)	15 (43%)	2 (13%)	17 (33%)
<b>Simultane Chemotherapie</b>			
Temozolomid	24 (69%)	13 (81%)	37 (73%)
Keine	11 (31%)	3 (19%)	14 (27%)
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
Temozolomid	12 (34%)	12 (75%)	24 (47%)
Bevacizumab	3 (9%)	1 (6%)	4 (8%)
Keine	20 (57%)	3 (19%)	23 (45%)
<b>Rezidivtherapie</b>			
<b>Karnofsky-Index vor Therapie</b>			
90-100 %	-	4 (25%)	-
70-80 %	-	11 (69%)	-
< 70 %	-	1 (6%)	-
unbekannt	-	0 (0%)	-
<b>Neurochirurgische Intervention</b>			
Stereotaktische Biopsie	-	5 (31%)	-
Resektion	-	3 (19%)	-
Keine	-	8 (50%)	-
<b>Bestrahlungsdosis</b>			
43,2 Gy (2,4 Gy x 18)	-	8 (50%)	-
36 Gy (2 Gy x 18)	-	8 (50%)	-
<b>Simultane Chemotherapie</b>			
Temozolomid	-	4 (25%)	-
Bevacizumab	-	6 (37,5%)	-
Keine	-	6 (37,5%)	-
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
Temozolomid	-	4 (25%)	-
Bevacizumab	-	3 (19%)	-
Keine	-	9 (56%)	-

### 3.2 Zielvolumina der primär bestrahlten Patienten

Für 35 Patienten wurden die folgenden Zielvolumina erhoben, Tabelle 3 gibt einen Überblick über alle cGTVs und BTVs mit jeweiligem Schwellenwert, dessen SUVs und die TBR-Werte. Zusätzlich wurde in Patienten mit Biopsie und mit Resektion unterteilt und die medianen bzw. mittleren cGTVs und BTVs in Tabelle 4 gegenübergestellt.

#### Tabelle 3 cGTV und BTV der Patienten mit einer primären RT

Beschrieben sind die jeweiligen Größen der Zielvolumina und die Traceraktivität anhand des Plots: linkes Ende:  $SUV_{Bg}$ ; rechtes Ende:  $SUV_{max}$ . %-Vol.: Volumen des BTV in Prozent verglichen mit dem cGTV. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: cGTV-BTV<sub>1,6</sub>  $p < 0,001$  \*\*\* (höchst signifikant), cGTV-BTV<sub>1,8</sub>  $p < 0,001$  \*\*\* (höchst signifikant), cGTV-BTV<sub>2,0</sub>  $p = 0,018$  \* (signifikant).

Pat. Nr.	Volumengröße in cm <sup>3</sup>				Traceraktivität		
	cGTV	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	SUV <sub>Bg</sub>	SUV <sub>max</sub>	TBR <sub>max</sub>
1	3,0	23,7	17,9	14,3	0,93	5,84	6,28
2	3,8	19,0	13,9	10,3	0,46	1,82	3,96
3	4,6	12,4	10,3	8,9	0,33	3,08	9,33
4	4,9	1,1	0,9	0,0	0,25	0,63	2,52
5	7,0	26,0	21,4	18,3	0,48	4,43	9,23
6	8,3	51,6	44,3	39,1	0,36	3,75	10,42
7	9,4	13,4	9,0	5,9	0,52	2,87	5,52
8	10,8	9,9	8,2	6,6	0,39	2,95	7,56
9	12,8	68,7	50,7	36,9	0,41	3,00	7,32
10	15,6	2,9	0,9	0,2	0,38	1,00	2,63
11	16,5	69,2	63,4	58,9	0,33	3,43	10,39
12	16,9	35,5	31,2	27,1	0,48	2,48	5,17
13	20,2	48,3	41,0	34,9	0,47	3,58	7,62
14	20,6	44,2	33,4	28,3	0,54	3,44	6,37
15	21,6	16,1	12,1	8,9	0,39	2,05	5,26
16	21,8	51,5	43,3	36,6	0,41	2,50	6,10
17	21,8	104,5	91,1	79,9	0,38	3,87	10,18
18	22,6	67,4	53,7	44,2	0,40	1,81	4,53
19	27,5	92,5	79,8	68,5	0,41	3,72	9,07
20	29,8	43,4	37,1	31,1	0,39	2,82	7,23
21	29,9	81,7	69,0	51,5	0,45	3,85	8,56
22	35,8	97,2	82,9	72,9	0,45	3,90	8,67
23	36,1	84,3	68,9	45,0	0,37	2,80	7,57
24	36,7	89,1	77,5	68,1	0,51	4,68	9,18
25	40,1	40,2	30,7	24,1	0,56	11,71	20,91

<b>26</b>	44,8	117,5	94,5	81,2	0,52	3,29	6,33
<b>27</b>	45,0	125,0	100,2	85,8	0,41	2,71	6,61
<b>28</b>	45,5	18,0	10,2	6,4	0,38	1,32	3,47
<b>29</b>	52,0	77,8	68,9	61,2	0,44	2,29	5,20
<b>30</b>	63,4	149,7	111,7	86,1	0,39	3,17	8,13
<b>31</b>	74,1	115,7	97,5	84,0	0,49	4,35	8,88
<b>32</b>	75,8	76,2	64,4	54,0	0,40	2,65	6,63
<b>33</b>	76,2	80,0	70,4	63,2	0,49	3,58	7,31
<b>34</b>	125,7	172,3	139,9	112,3	0,45	2,70	6,00
<b>35</b>	146,5	180,9	153,8	131,4	0,38	2,59	6,82
<b>Median</b>	22,6	67,4	50,7	39,1	0,41	3,00	7,23
<b>Mediane Vol.-% BTV zu cGTV</b>		236%	191%	160%			
<b>Wilcoxon-Test BTV zu cGTV</b>		***	***	*			

Das cGTV liegt im Median bei 22,6 cm<sup>3</sup>, im Mittelwert bei 35,1 cm<sup>3</sup> und liegt mit einer Standardabweichung von 32,7 im Bereich von 3,0 bis 146,5 cm<sup>3</sup>. Die BTVs nehmen in ihrem Volumen mit zunehmendem Schwellenwert ab: BTV<sub>1,6</sub> / BTV<sub>1,8</sub> / BTV<sub>2,0</sub> liegen im Median bei 67,4 / 50,7 / 39,1 cm<sup>3</sup> und im Mittelwert bei 65,9 / 54,4 / 45,3 cm<sup>3</sup> (SD: 47,1 / 39,2 / 33,3). Somit liegt der Mittelwert und Median des BTV<sub>2,0</sub> weiterhin insgesamt über denen des cGTV. Die maximale Größe nimmt mit zunehmendem Schwellenwert bei 180,9 / 153,8 / 131,4 cm<sup>3</sup> für BTV<sub>1,6</sub> / BTV<sub>1,8</sub> / BTV<sub>2,0</sub> deutlich ab. Bei einem Patienten liegt das Volumen des BTV<sub>2,0</sub> bei < 0,03 cm<sup>3</sup>.

3 der 35 Patienten wurden vor Konturierung des cGTVs reseziert. Im Median (bzw. Mittelwert) lag das cGTV bei diesen drei Patienten bei 36,1 cm<sup>3</sup> (32,7 cm<sup>3</sup>) im Vergleich zu 22,2 cm<sup>3</sup> (35,3 cm<sup>3</sup>) für die 32 Patienten mit Biopsie. Auch bei Patienten mit Resektion liegen somit die Größen der BTVs über demjenigen des cGTV, obwohl hierbei die Resektionshöhle in der Konturierung eingeschlossen wird. Der mediane Abstand ist jedoch zwischen cGTV und BTV<sub>2,0</sub> niedriger bei Patienten mit Resektion (Differenz<sub>(cGTV, BTV<sub>2,0</sub>)</sub> = 8,9 cm<sup>3</sup>) vergleichen zu Patienten mit Biopsie (Differenz<sub>(cGTV, BTV<sub>2,0</sub>)</sub> = 15,8 cm<sup>3</sup>).



**Tabelle 4 Zielvolumina nach OP Typ der Patienten mit primärer RT**

Mediane (und durchschnittliche) Volumengrößen der 32 Patienten mit Biopsie und 3 Patienten mit Resektion vor Radiatio.

OP Typ (Anzahl)	Primäre RT			
	Median (Mittelwert) in cm <sup>3</sup>			
	cGTV	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>
Biopsie (n = 32)	22,2 (35,3)	59,5 (66,7)	47,5 (55)	38 (46,1)
Resektion (n = 3)	36,1 (32,7)	69,2 (57,2)	63,4 (47,5)	45 (36,8)

Die rechten Spalten der Tabelle 3 zeigen das  $SUV_{Bg}$ ,  $SUV_{max}$  und den  $TBR_{max}$ . Die entsprechenden Werte des  $TBR_{mean}$  für die BTV-Konturen sind im Anhang unter Abschnitt 9.1 zu finden. Die Zielvolumina der BTVs wurden semiautomatisch auf Basis der vorliegenden Traceraktivität gebildet (siehe Abschnitt 2.5.2). Die Radioaktivitätskonzentration des Hintergrunds ( $SUV_{Bg}$ ) liegt im Median bei 0,41 (SD: 0,11) und im Bereich von 0,25 bis 0,93. Der maximale Uptake,  $SUV_{max}$  weist durch vereinzelte Ausreißer einen weiten Bereich von 0,63 bis 11,71 auf und liegt im Median bei 3,00 (SD: 1,80).

Das  $TBR_{max}$  der BTV-Konturen liegt im Median bei 7,23 und bei 4 Patienten über 10. Das niedrigste Verhältnis liegt bei 2,52 mit dem niedrigsten  $SUV_{max}$  von 0,63 und  $SUV_{Bg}$  von 0,25 (Patient mit der ID 4).

Zusätzlich wurde der Unterschied der Volumina von cGTV im Vergleich zu den BTVs unterschiedlicher Schwellenwerte untersucht. Im Median ist das BTV<sub>1,6</sub> 236 %, das BTV<sub>1,8</sub> 191 % und BTV<sub>2,0</sub> 160 % größer als das cGTV. Hierbei zeigten das BTV<sub>1,6</sub> und BTV<sub>1,8</sub> einen höchst signifikanten Unterschied zum cGTV. BTV<sub>2,0</sub> im Vergleich zum cGTV zeigte einen signifikanten Unterschied.

Detaillierte Ergebnisse der Konturierung des cGTV sind in Abschnitt 3.4 zu finden.

### 3.3 Zielvolumina der Rezidiv-bestrahlten Patienten

Tabelle 5 zeigt die Zielvolumina in  $\text{cm}^3$  von 16 Patienten, welche eine Re-RT erhalten haben. Der Median und Mittelwert der cGTVs ist kleiner als bei denjenigen der primär bestrahlten Patienten und liegt bei  $22,7 \text{ cm}^3$  und  $30,2 \text{ cm}^3$  mit einer Standardabweichung von  $25,1 \text{ cm}^3$  in einem Bereich von  $6,4 \text{ cm}^3$  bis  $94,6 \text{ cm}^3$ .

#### Tabelle 5 cGTV und BTV der Patienten mit einer Re-RT

Beschrieben sind die jeweiligen Größen der Zielvolumina und die Traceraktivität anhand des Plots: linkes Ende:  $\text{SUV}_{\text{Bg}}$ ; rechtes Ende:  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . %-Vol.: Volumen des BTV in Prozent vergleichen mit dem cGTV. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: cGTV-BTV<sub>1,6</sub>  $p < 0,001$  \*\*\* (höchst signifikant), cGTV-BTV<sub>1,8</sub>  $p = 0,007$  \*\* (hoch signifikant), cGTV-BTV<sub>2,0</sub>  $p = 0,134$  (nicht signifikant).

Pat. Nr.	Volumengröße in $\text{cm}^3$				Traceraktivität		
	cGTV	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	$\text{SUV}_{\text{Bg}}$	$\text{SUV}_{\text{max}}$	TBR <sub>max</sub>
1	6,4	22,3	10,8	4,3	0,53	1,43	2,70
2	7,6	7,8	6,6	5,2	0,45	1,83	4,07
3	7,6	74,6	41,2	29,0	0,49	2,85	5,82
4	12,7	23,6	13,0	8,4	0,56	2,12	3,79
5	13,8	369,5	109,0	73,7	0,33	2,62	7,94
6	14,9	36,1	25,2	17,8	0,66	2,56	3,88
7	18,8	98,6	81,5	66,8	0,53	3,76	7,09
8	19,3	134,2	102,4	79,6	0,35	2,09	5,97
9	26,1	86,4	66,1	50,0	0,28	2,32	8,29
10	27,9	99,4	75,1	55,3	0,52	3,28	6,31
11	28,8	143,9	116,1	88,7	0,44	3,55	8,07
12	29,7	55,7	42,9	33,2	0,37	2,34	6,32
13	44,7	65,5	43,8	31,3	0,41	2,07	5,05
14	62,8	89,7	70,5	54,9	0,46	2,61	5,67
15	67,0	57,6	24,5	6,7	0,46	1,40	3,04
16	94,6	165,7	128,9	101,0	0,40	2,20	5,50
Median	22,7	80,5	55,0	41,6	0,46	2,33	5,75
Mediane %-Diff. BTV zu cGTV		286%	168%	115%			
Wilcoxon-Test cGTV - BTV		***	***	*			

Der Median und Mittelwert ist beim BTV<sub>1,6</sub> ca. doppelt so groß wie die des BTV<sub>2,0</sub> (Median/Mittelwert des BTV<sub>1,6</sub> 80,5/95,7, BTV<sub>1,8</sub> 55,0/59,9 und BTV<sub>2,0</sub> 41,6/44,1). Wie bei

Patienten mit primärer RT liegen Median und Mittelwert des  $BTV_{2,0}$  dennoch über denen des cGTV. Die BTVs weisen einen Bereich von 7,8 bis 369,5  $\text{cm}^3$  für  $BTV_{1,6}$ , 6,61 bis 28,9 für  $BTV_{1,8}$  und 4,3 bis 101,0  $\text{cm}^3$  für  $BTV_{2,0}$  auf. Die BTVs einiger Patienten zeigen somit eine große Volumendifferenz zwischen  $BTV_{1,6}$  und  $BTV_{2,0}$  auf. Beispiele sind Patienten mit der ID 5 ( $BTV_{1,6}$  von rund 370  $\text{cm}^3$  und  $BTV_{2,0}$  von rund 74  $\text{cm}^3$ ) und ID 15 ( $BTV_{1,6}$  von rund 58  $\text{cm}^3$  und  $BTV_{2,0}$  von rund 7  $\text{cm}^3$ ). Der Bereich des  $SUV_{Bg}$  liegt bei 0,28 bis 0,66 (Mittelwert 0,45 und SD 0,1) und ist geringer als bei der primär-RT-Kohorte und das  $SUV_{max}$  liegt im engeren Bereich von 1,40 bis 3,76 (Mittelwert 2,44).

Hervorzuheben sind die Vergleiche des cGTV zu den BTV-Konturen. Das  $BTV_{1,6}$  ist 286 %, das  $BTV_{1,8}$  168 % und  $BTV_{2,0}$  115 % größer als das cGTV.  $BTV_{1,6}$  und  $BTV_{1,8}$  zeigen wie bei Patienten mit primärer RT (siehe Tabelle 3) einen signifikanten Unterschied zum cGTV. Das  $BTV_{2,0}$  hat zum cGTV keine signifikante Abweichung mit  $p = 0,134$ .

Hinsichtlich des Einflusses der resezierten Patienten auf die Größe des cGTV zeigt Tabelle 6, dass das cGTV resezierter Patienten im Median mehr als doppelt so groß ist. Anders als bei der Kohorte primär bestrahlter Patienten ist das cGTV resezierter Patienten mit einem Median von 44,7  $\text{cm}^3$  größer als das  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$ .

#### **Tabelle 6 Zielvolumina nach OP Typ der Patienten mit Re-RT**

Mediane (und durchschnittliche) Volumengrößen der 13 Patienten mit Biopsie oder keinem operativen Eingriff und 3 Patienten mit Resektion vor Radiatio.

OP Typ (Anzahl)	Re-RT Median (Mittelwert) in $\text{cm}^3$			
	cGTV	$BTV_{1,6}$	$BTV_{1,8}$	$BTV_{2,0}$
Biopsie oder keine OP (n = 13)	19,3 (27,7)	86,4 (103)	66,1 (62,9)	50 (46,3)
Resektion (n = 3)	44,7 (40,8)	65,5 (63,8)	43,8 (46,5)	31,3 (34,7)

Die detaillierten Konturierungen der Expertinnen und Experten wurden im folgenden Abschnitt 3.4 verglichen.

### 3.4 cGTV mittels Interrater-Methode

Sowohl die Patienten mit primärer RT als auch mit Re-RT wurden durch die erfahrenen Expertinnen und Experten in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge und unabhängig voneinander konturiert. Es wurde untersucht, inwieweit die Konturen der unterschiedlichen Expertinnen und Experten von gemeinsamen Zielvolumina, cGTVs, abweichen. Abbildung 4 gibt einen vergleichenden Überblick über die Expertinnen und Experten (E), wobei der Volumengrößenunterschied in Prozent zwischen GTV der jeweiligen Expertin bzw. des jeweiligen Experten und cGTV bei Patienten mit primärer RT und Re-RT zugrunde gelegt werden.

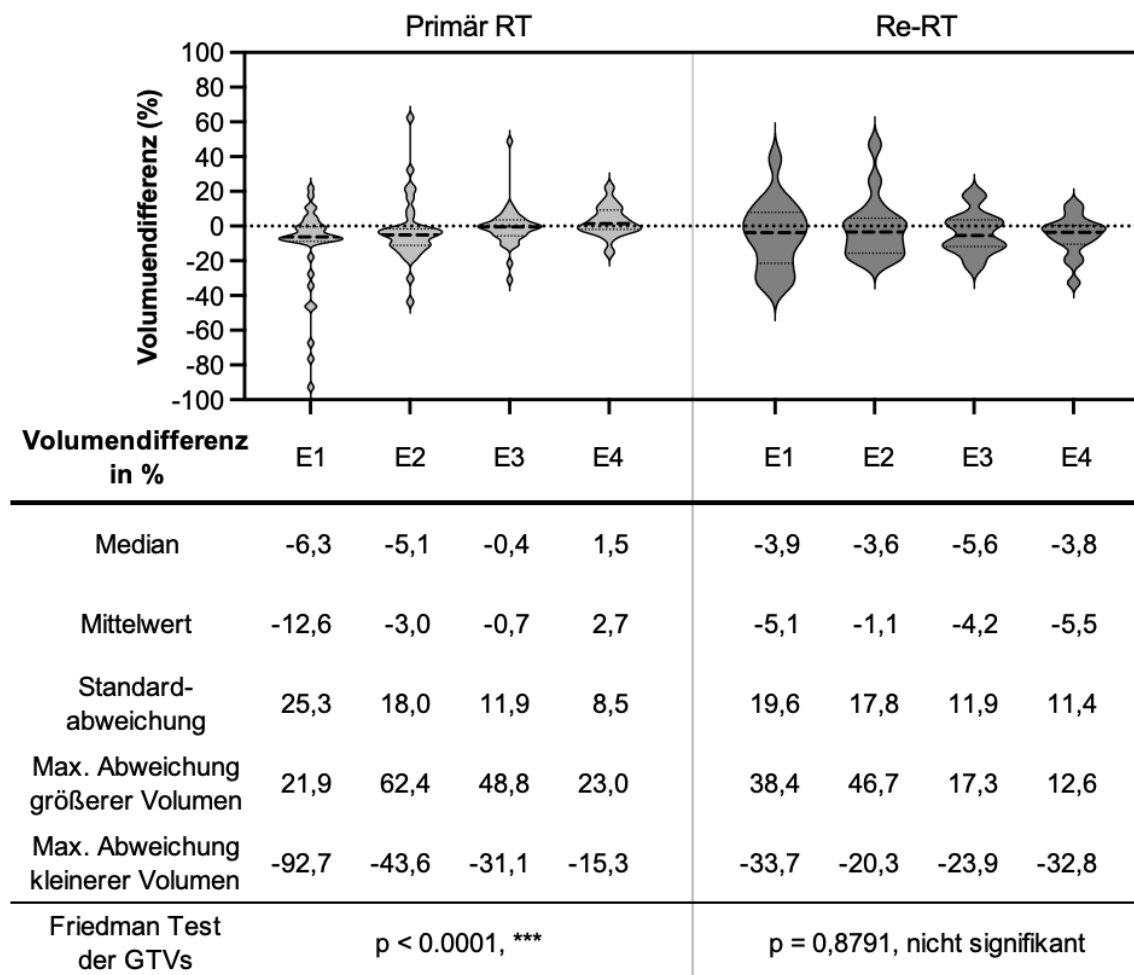
Bei Patienten mit primärer RT zeigen E1 und E2 die größten Abweichungen zum cGTV: im Durchschnitt und im Median wurden von E1 zu 12,6 % und 3,0 % und von E2 3 % und 5,1 % kleinere Konturen gezeichnet im Vergleich zum cGTV. Die Standardabweichung ist bei E1 und E2 mit 25,3 % und 18,0 % deutlich größer als bei E3 und E4. Im Vergleich hierzu sind die Konturen von E4 durchschnittlich größer (im Median 1,5 % und Durchschnitt 2,7 %) bei kleinerer Standardabweichung von 8,5 % Volumendifferenz zum cGTV. Die maximalen Abweichungen von einer Kontur einer Expertin bzw. eines Experten im Vergleich zum cGTV liegt bei 92,7 % Volumendifferenz und ist von E1 kleiner als das cGTV gezeichnet worden. Die zweitgrößte Abweichung wurde um 62,4 % größer als das cGTV evaluiert.

Die Streuung der Daten bei Patienten mit Re-RT liegt mit einer Standardabweichung von 19,6 % bis 11,4 % für E1 bis E4 in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Zielvolumendifferenzen der primär bestrahlten Patienten. Die maximalen Abweichungen sind geringer als die Konturen der gleichen Expertinnen und Experten bei Patienten mit primärer RT. Die größte Abweichung ist 46,7 % größer als das jeweilige cGTV gefolgt von 38,4 % kleiner als das cGTV. Median und Durchschnitt der prozentualen

Volumendifferenz liegen bei allen Expertinnen und Experten unter 0 % und sind damit kleiner als das Volumen des cGTV.

Die Zielvolumina der Patienten mit primärer RT wiesen bei den unterschiedlichen Expertinnen und Experten im gepaarten Vergleich einen deutlich signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) auf. Im Vergleich zeigten die Expertinnen und Experten bei der Konturierung der Re-RT-Patienten weniger Größenabweichungen der Volumina. Hier gibt es keinen signifikanten Unterschied der Zielvolumengröße ( $p = 0,8791$ ).

Alle Datenpunkte sind im Anhang unter Abschnitt 9.2 zu finden.



**Abbildung 4 GTV der jeweiligen Expertinnen und Experten verglichen mit dem cGTV anhand des Volumengrößenunterschieds in Prozent bei Patienten mit primärer RT und Re-RT**

Es ergibt sich ein negativer Prozentsatz, wenn das konturierte Volumen einer Expertin bzw. eines Experten kleiner ist als das cGTV des jeweiligen Patienten. Grob gestrichelte Linie im Violin-Plot: Median, fein gestrichelte Linie im Violin-Plot: Quartale,

gepunktete Linie außerhalb der Violin-Plots: 0 % Abweichung zum Volumen des cGTV. Friedman Test: E1 bis E4 für Patienten mit primärer RT  $p < 0,0001$  \*\*\* (höchst signifikant), E1 bis E4 für Patienten mit Re-RT  $p > 0,05$  (nicht signifikant).

### 3.5 Ähnlichkeitskoeffizienten („conformity indices“)

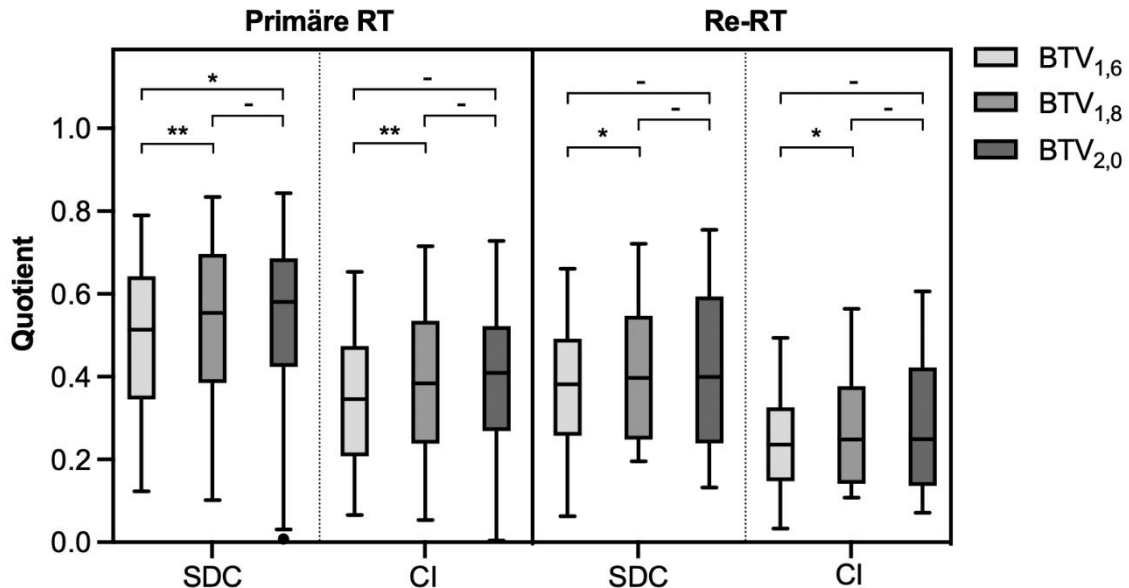
cGTV und BTV zeigten bei Patienten mit primärer RT und Re-RT unterschiedliche Übereinstimmungen. Grundsätzlich stieg der Median und Mittelwert mit zunehmendem Schwellenwert des BTV an. Der SDC stieg bei Patienten mit primärer RT im Median von 0,51 auf 0,55 und 0,58 für  $BTV_{1,6}$ ,  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$  und der CI von 0,35 auf 0,38 und 0,41 für  $BTV_{1,6}$ ,  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$ .

Bei Patienten mit Re-RT lag der SDC auf einem niedrigeren Niveau ab 0,38 für  $BTV_{1,6}$  und stieg weniger mit zunehmendem Schwellenwert auf 0,40 für  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$ . Der CI lag bei 0,24 für  $BTV_{1,6}$  und stieg auf 0,25 für  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$ . Insgesamt sind die Ähnlichkeitskoeffizienten niedrig sowohl von primären und Re-RT-Konturen.

Sowohl bei Patienten mit primärer RT und Re-RT liegt nach Ausschluss der Patienten mit Resektion vor Radiatio ein höherer SDC und CI vor. Der SDC ist bei Patienten mit primärer RT im Median um 0,02 für  $BTV_{1,6}$  und  $BTV_{1,8}$  und 0,01 für  $BTV_{2,0}$  größer, wenn die drei Patienten mit Resektion vor Radiatio ausgeschlossen werden. Der CI ist im Median um 0,01, 0,02 und 0,01 für  $BTV_{1,6}$ ,  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$  größer bei Patienten mit Z. n. Biopsie. Bei Patienten nach Re-RT ist im Gegensatz zur Kohorte der Patienten mit primärer RT der SDC und CI größer bei Patienten nach Resektion. Ein grober Trend lässt sich hier nur begrenzt ableiten. Die detaillierten Mediane und Mittelwerte der SDC und CI aufgeteilt nach OP Typ vor Radiatio ist im Anhang 6 zu finden.

Es lag eine signifikant größere Ähnlichkeitskoeffizienten zwischen cGTV und  $BTV_{1,6}$  gegenüber cGTV und  $BTV_{1,8}$  sowohl in primärer- als auch in Re-RT-Situation vor. Bei der Kohorte mit primärer RT waren die Ähnlichkeitskoeffizienten SDC und CI zwischen

cGTV und BTV<sub>1,6</sub> gegenüber cGTV und BTV<sub>1,8</sub> hoch signifikant (SDC und CI von BTV<sub>1,6</sub> zu BTV<sub>1,8</sub>  $p < 0,01$ ) und mit Re-RT signifikant (SDC und CI von BTV<sub>1,6</sub> zu BTV<sub>1,8</sub>  $p < 0,05$ ). Die detaillierten und vollständigen Werte sind unter Abschnitt 9.3 im Anhang zu finden.



**Abbildung 5 Ähnlichkeitskoeffizienten SDC und CI zwischen cGTV und BTV<sub>1,6</sub>, BTV<sub>1,8</sub> und BTV<sub>2,0</sub>**

Wilcoxon-Rangsummentest der Ähnlichkeitskoeffizienten: signifikanter Unterschied in SDC und CI zwischen cGTV mit BTV<sub>1,6</sub> und cGTV mit BTV<sub>1,8</sub> bei Patienten mit primärer und ReRT. Abkürzungen: SDC: Sørensen-Dice coefficient; CI: Conformity Index

### 3.6 Minimaler Randsaum

Im primären Setting lag der Median / Durchschnitt (und Bereich mit maximalem und minimalen Randsaum) des BTV<sub>1,6</sub> bei 16 / 15,5 mm (0 bis 33 mm), des BTV<sub>1,8</sub> bei 12 / 12,6 mm (0 bis 28 mm) und des BTV<sub>2,0</sub> bei 10 / 10,7 mm (0 bis 25 mm). Bei zwei Patienten lag das BTV<sub>1,6</sub> im cGTV ohne Volumenexpansion, beim BTV<sub>1,8</sub> und BTV<sub>2,0</sub> lag dies bei Zielvolumina von drei Patienten vor.

Im Re-RT Setting waren Median / Durchschnitt größer als bei Patienten mit primärer RT (BTV<sub>1,6</sub> 21,5 / 26,8 mm, BTV<sub>1,8</sub> 17,5 / 23,4 mm und BTV<sub>2,0</sub> 13 / 19,9 mm). Der Bereich der notwendigen Volumenexpansion bis Einschluss der BTVs war in der Re-RT-Situation

deutlich größer, da das cGTV von zwei Patienten das BTV<sub>1,6</sub> und BTV<sub>1,8</sub> erst bei einem minimalen Randsaum von mehr als 50 mm einschlossen. Für das BTV<sub>2,0</sub> war dies bei einem Patienten der Fall. Bei keinem Patienten lag das BTV im cGTV ohne Volumenexpansion (minimale Randsäume lagen hier bei 6 / 5 / 3 mm für BTV<sub>1,6</sub> / BTV<sub>1,8</sub> / BTV<sub>2,0</sub>).

Die Daten zeigten, dass der Median und Durchschnitt des minimalen Randsaums bis zum Einschluss der BTV-Konturen sowohl bei Patienten mit primärer- als auch mit Re-RT immer geringer wurden bei zunehmendem Schwellenwert. Die Standardabweichung nahm dabei im primären Setting mit zunehmenden Schwellenwerten ab und im Re-RT Setting zu. Die minimalen Randsäume hatten in der Re-RT Situation eine deutlich größere Streuung als in der primär-Situation. Zusätzlich waren die minimalen Randsäume für BTV<sub>1,6</sub> und BTV<sub>1,8</sub> in der Re-RT-Kohorte signifikant größer als in der primär-Situation. Für das BTV<sub>2,0</sub> gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 7 Minimaler Randsaum bei Volumenexpansion des cGTV zum Einschluss des BTV**

Alle Werte sind in mm angegeben. Bei noch nicht erreichtem Einschluss der BTVs nach Expansion > 50 mm, wurde mit 50 mm kalkuliert.

	BTV <sub>1,6</sub>		BTV <sub>1,8</sub>		BTV <sub>2,0</sub>	
	Primäre RT	Re-RT	Primäre RT	Re-RT	Primäre RT	Re-RT
Median	16	21,5	12	17,5	10	13
Mittelwert	15,5	26,8	12,6	23,4	10,7	19,9
Standardabweichung	8,3	14,3	7,5	15,8	6,8	15,9
Maximum	33	>50	28	>50	25	>50
Minimum	0	6	0	5	0	3
Mann-Whitney-U Test	p = 0,0067 **		p = 0,0306 *		p = 0,1078	



---

## 4. Diskussion

Obwohl durch modernere und präzisere RT-Techniken die Steuerung der Strahlendosen auf der Grundlage klinischer Parameter und anatomischer Informationen immer mehr Genauigkeit und Erfolge verspricht [173], hat sich die Diagnose eines hochgradigen Glioms und spezieller eines Glioblastoms in den letzten Jahrzehnten nur unwesentlich verbessert und ist mit einem sehr geringem medianen Gesamtüberleben verbunden [174, 175]. Die RT-Planung auf Basis bildgebender Verfahren ermöglicht anatomische und biologische Darstellungen von Tumoren und ist ein immer wichtigerer Bestandteil, um die Strahlendosen präzise auswählen und steuern zu können [176].

In den aktuellen Leitlinien ist die MRT Teil der notwendigen Bildgebungsmodalitäten zur Bestrahlungsplanung, während die funktionellen Bildgebungen mit unterschiedlichen PET-Tracern in der aktuellen Forschung eingesetzt werden und sich ein Nutzen in der diagnostischen Genauigkeit deutlich abzeichnet [130, 177]. Obwohl die PET eine besondere Ausstattung an Krankenhäusern erfordert und die Verfügbarkeit durch logistische und finanzielle Faktoren eingeschränkt ist, gewinnt sie im Staging maligner Tumorerkrankung stetig an Bedeutung [112, 135]. Beispielsweise wird die FET-PET als wertvolles zusätzliches diagnostisches Mittel für die Zielabgrenzung von hochgradigen Gliomen in der aktuellen ESTRO-EANO-Leitlinie zur Zielvolumenabgrenzung unterstützt [112]. Die FET-PET-Bildgebung zeigt somit schon sehr gute Ergebnisse. Weitere Erforschungen sind dringend erforderlich.

Die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET ist ein neueres und vielversprechendes bildgebendes Verfahren bei hochgradigen Gliomen. Der TSPO-Tracer dritter Generation zeigte bereits in vorklinischen Studien verhältnismäßig sehr hohe Tumor-to-Background-Aktivitäten und lange Halbwertszeiten. In ersten klinischen Studien wurde der bisherige Goldstandard der Diagnostik bei Glioblastomen (MRT der T1 und T2-Sequenz) mit der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-

---

Bildgebung korreliert und zeigte vielversprechende Ergebnisse [138, 178]. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Filippi et al. (2023) fasst die Vorteile der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET wie folgt zusammen: i. die Beurteilung der biologischen Aggressivität von Glioblastomen; ii. die Bewertung der Glioblastom-assoziierten Tumormikroumgebung, die möglicherweise für molekular gezielte Therapien geeignet sind und iii. die Vorhersage des Überlebens nach einem Rezidiv [179]. Auf der anderen Seite wird die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET kritisch diskutiert. In einem „Letter to the Editor“ kritisieren Zanotti-Fregonara et al. 2020 die Empfindlichkeit des Tracers. Dabei wird vermutet, dass der Tracer  $^{18}\text{F}$ -GE180 die BHS nicht passieren kann und die hohe TBR wahrscheinlich auf die Anreicherung des Radioliganden und seiner Radiometaboliten in Bereichen mit durchbrochener Blut-Hirn-Schranke hinweist [180]. Albert et al. antworteten im selben Jahr, dass in vielen Beispielen eine intensive Tracer-Akkumulation ohne sichtbare Kontrastmittelanreicherung vorliegt und dies eine Unterbrechung der BHS sehr unwahrscheinlich macht [181]. Es herrschen demzufolge unterschiedliche Ansichten hinsichtlich der Eindeutigkeit des klinischen Nutzens der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. Es sind sich dabei alle Autoren der verschiedenen Studien einig, dass weitere größere Studien dringend notwendig sind, um die aussichtsreichen Ergebnisse der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET in unterschiedlichen Anwendungsbereichen zu bestätigen. Mit diesem Ziel wurde diese Planungsstudie entwickelt und durchgeführt.

In dieser Arbeit konnten die vielversprechenden Ergebnisse aus vorangegangenen Studien bestätigt werden. In der Pilotstudie von Albert et al. 2017 wurden bei einer geringen Anzahl von 11 Patienten mit histologisch bestätigtem IDH-Wildtyp Glioblastom die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-Bildgebung mit MRT verglichen. Es wurde dabei nachgewiesen, dass höhere  $^{18}\text{F}$ -GE-180-Traceraktivität in Bereichen ohne Kontrastverstärkung in der MRT

vorliegt und dass die BTV-Konturen wesentlich größer als die MR-basierten Zielvolumina sind [138]. In dieser Arbeit wurden u. a. die signifikanten Volumenunterschiede zwischen den BTV-Konturen und cGTV mit einer höheren Patientenzahl von 35 Patienten mit primärer RT und 16 Patienten mit Re-RT bestätigt (siehe Tabelle 3 und Tabelle 5). Im Vergleich waren die BTV-Konturen sogar noch größer als in der Pilotstudie (Ergebnisse der Pilotstudie im Median im Vergleich zu primäre RT / Re-RT für BTV<sub>1,6</sub> 179 % zu 236 / 286 %, für BTV<sub>1,8</sub> 135% zu 191 / 168 % und für BTV<sub>2,0</sub> 90 % zu 160 / 115 %). Die <sup>18</sup>F-GE-180-PET gibt der Expertin bzw. dem Experten noch weitere Informationen über die mögliche Tumoraktivität, da fast alle BTVs signifikant größer sind als das jeweilige cGTV (siehe Tabelle 3 und Tabelle 5).

Die Überexpression in Randgebieten der BTVs zeigen eine Ausdehnung des TSPO-Signals in nahe gelegene Bahnen der weißen Substanz sowie in durale und leptomeningeale Areale [182]. Die Entstehung dieser Signalanhebungen sind grundsätzlich kontrovers zu diskutieren, da verschiedene zelluläre Mechanismen die Interpretation des TSPO-Uptakes in der Mikroumgebung des Tumors erschweren. Die <sup>18</sup>F-GE-180-PET gibt Hinweise auf inflammatorische Prozesse, welche durch das infiltrative Wachstum des Tumors bedingt sein können und durch das fortschreitende Wachstum im Mikroumfeld des Tumors Entzündungswege aktiviert werden [183]. Bartos und Kolleg\*innen zeigten 2023, dass Tumorzellen im Vergleich zu tumorassoziierten Mikroglia/Makrophagen am meisten zur TSPO-Anreicherung im Glioblastom beitragen [184]. Dabei verursachen hauptsächlich im Tumorsaum CD68-positive Mikroglia/Makrophagen TSPO-Signale [185]. In Korrelation des Uptakes des <sup>18</sup>F-GE-180-PET und Outcome der Patienten wurde von Albert et al. und Quach et al. 2023 ein prognostischer Zusammenhang im Rahmen des inflammatorischen Prozesses gezeigt [186, 187]. Diese Aspekte unterstreichen die Tatsache, dass aufgrund der fehlenden histologischen Verifikation die vorliegenden Ergebnisse keine klare Aussage zur tatsächlichen Tumorgrenze zulassen. Dennoch sind

---

tumorassoziierte Mikroglia- und Makrophagen und myeloide Suppressorzellen potente Immunsuppressoren in der Mikroumgebung des Gliomtumors und können bei dessen nicht-invasiven Darstellung mittels PET bildgesteuerte Therapien erleichtern [188](Zennhardt et al., 2020).

Zudem besteht die Herausforderung, dass größere Zielvolumen durch die geringere Auflösung der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET zu räumlichen Unsicherheiten führen [180].

Im weiteren Vergleich von BTV und cGTV ist durch die Aufteilung in Patienten mit primärer RT und Re-RT in der Re-RT-Kohorte kein signifikanter Unterschied zwischen cGTV und  $\text{BTV}_{2,0}$  in der Re-RT-Kohorte aufgefallen, was auf vergleichbare Volumengrößen hinweist. Dabei lässt die Anzahl der 16 Patienten im Re-RT-Setting nur eine bedingte Generalisierbarkeit der Ergebnisse zulässt.

Wie in Abschnitt 1.2.3.1 erwähnt, sind im cGTV bei Patienten mit Z. n. Resektion die Resektionshöhlen im cGTV enthalten. Bei BTV-Konturen sind diese grundsätzlich nicht enthalten, sodass der Einfluss auf ein zunehmendes cGTV durch Konturierung der Resektionshöhlen überprüft wurde. In dieser Arbeit wurden jeweils 3 Patienten mit primärer RT und Re-RT mit einer Resektion vor Radiatio behandelt. Tabelle 4 und Tabelle 6 zeigen jeweils, dass das cGTV bei Patienten mit Z. n. Resektion im Vergleich zu den BTV-Konturen größer sind. Dies reduziert leicht den Effekt, dass cGTV-Konturen in dieser Arbeit kleiner sind als BTV-Konturen. Der Einfluss auf die Übereinstimmung des cGTV und der BTVs bei Patienten mit primärer RT ist sehr gering. Beispielsweise steigt der SDC um 0,02 für  $\text{BTV}_{1,6}$  und  $\text{BTV}_{1,8}$  und 0,01 für  $\text{BTV}_{2,0}$  nach Ausschluss der Patienten mit Resektion (siehe Anhang 6). Bei Patienten mit Re-RT ist kein deutlicher Trend erkennlich, was durch die niedrige Fallzahl erklärt werden könnte.

Neben der Volumengröße des BTV muss die Größe des cGTV diskutiert werden, denn mit kürzlich erschienen Empfehlungen zur Zielvolumendefinition von Glioblastomen

---

nimmt der Stellenwert von T2-wichteten-MRT-Squenzen zu, was zu größeren cGTVs führen kann. Hierbei ist die Unterscheidung zwischen Ödem und aktivem Tumorgewebe eine bestehende Herausforderung [112]. Da Zielvolumina der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET kleiner als T2 Veränderungen in der MRT sind, kann die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET nützliche Informationen über metabolisch aktives Gewebe innerhalb dieser T2-Veränderungen bieten. In dieser Arbeit wurden zudem durch vier verschiedene Expertinnen und Experten die gleichen Tumolvolumen auf Basis der MRT konturiert. Die dabei definierten MRT-Zielvolumina waren hoch signifikant unterschiedlich in Ihrer Größe zwischen 4 Expertinnen und Experten in der primär-Situation, wohingegen in der Re-RT-Situation kein Unterschied in den Größen der Volumina besteht (siehe Abbildung 4). Diese Variabilität unterstreicht, dass die RT-Planung auf Basis der MRT-Bildgebung sehr unterschiedlich sein kann und weitere diagnostische Mittel, wie die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET, notwendig sind, um Expertinnen und Experten eine genauere Definition der Zielvolumina zu ermöglichen.

Insgesamt besteht eine niedrige Übereinstimmung zwischen den BTV-Konturen und cGTV (siehe Abbildung 5), was anhand des SDC und CI gezeigt werden konnte. Obwohl die Volumengröße bei höheren Schwellenwerten in der Re-RT-Situation vergleichbarer war (siehe Tabelle 5), zeigten sich geringere Übereinstimmungswerte bei Re-RT im Vergleich zu primärer RT. Der Effekt, dass die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET Areale ohne Kontrastverstärkung in der MRT nachweist, ist somit in der Re-RT Situation stärker ausgeprägt als bei primärer RT. Dabei bleibt die Qualität zu diskutieren (siehe Seite 49).

In einer Studie von Unterrainer et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass alle Patienten mit einem Glioblastom (ZNS-WHO Grad 4) anhand der PET-Untersuchung erkannt wurden. Dagegen waren alle Fälle, bei denen das Gliom nicht nachgewiesen werden konnte, ZNS-WHO-Grad 2-Gliome [168]. Dieser Zusammenhang gibt möglicherweise Aufschluss

---

über die Aggressivität der Glioblastome. In dieser Arbeit zeigten sich bemerkenswert hohe  $TBR_{max}$ , wie sie auch bereits in der Voruntersuchung an kleineren Patientengruppen festgestellt worden sind: der  $TBR_{max}$  zeigt wie in der Arbeit von Albert et al. (2017) einen hohen Quotient von 7,23 bei primären- und bei Re-RT von 5,75 (im Vergleich zu 7.31 und 5.86 bei Albert et al.). Dies spricht unterstützend für einen hohen Uptake des Tumors im Verhältnis zur Hintergrundaktivität. Diese Bereiche mit hoher Traceraktivität könnten als zusätzliche Informationen in der RT-Planung für beispielsweise SIB-Konzepte dienen oder als Punktionsstelle für gezielte stereotaktische Biopsien genutzt werden.

Aufgrund von der starken Abhängigkeit der Größe der BTV vom  $SUV_{Bg}$ , publizierten Unterrainer et al. 2017 eine Methode zur Standardisierung der Bewertung des  $SUV_{Bg}$ . Diese erfolgt jeweils anhand eines halbmondförmigen VOI [170]. Diese Methode hat sich aufgrund der Reduzierung der Variabilität sowohl innerhalb als auch zwischen den Geräten als vorteilhaft erwiesen und wird somit als umfassende methodische Standardisierung empfohlen. Trotz systematischer Bewertung des  $SUV_{Bg}$ , können diese zu Störfaktoren führen. Dabei führen wie folgt zu niedrige (1) und (2) oder zu hohe (3)  $SUV_{Bg}$  schlussendlich zu klinisch unscharfen BTV-Konturen:

- (1) Zum einen kann eine zu niedrige Bewertung des  $SUV_{Bg}$  bei normaler Traceraufnahme zu großen BTV-Konturen führen wie bei Patient ID 5 der Re-RT-Kohorte mit einem niedrigen  $SUV_{Bg}$  von 0,33 (mit  $BTV_{1,6}$  370 cm<sup>3</sup>,  $BTV_{1,8}$  109 cm<sup>3</sup> und  $BTV_{2,0}$  74 cm<sup>3</sup> im Vergleich zu 14 cm<sup>3</sup> des cGTV). Da diese Größen der BTV-Konturen klinisch nur bedingt verwertbar sind, müssen BTVs von Patienten mit niedriger Traceraufnahme individuell evaluiert werden.
- (2) Auch Daten von Patienten mit einer insgesamt geringeren Traceraufnahme führen zu einer niedrigen Bewertung des  $SUV_{Bg}$ . In der vorliegenden Arbeit liegt dies beispielsweise bei dem Patienten mit der ID 4 oder ID 10 mit primärer RT vor

---

(siehe Tabelle 3). Die geringe Traceraufnahme führt zu einem niedrigen  $TBR_{max}$  ( $< 2,7$ ) bei diesen Patienten und zu kleinen BTV-Konturen:  $BTV_{1,6} < 25$  % des cGTV,  $BTV_{1,8} < 18$  % des cGTV und beim  $BTV_{2,0}$  sogar  $< 2$  % des cGTV.

- (3) Auf der anderen Seite kann es zu einem erhöhten  $SUV_{Bg}$  kommen, wenn Patienten nach einem chirurgischen Eingriff die Bildgebung mittels  $^{18}F$ -GE-180-PET erhalten. Durch die Operation verstärkte Aktivität von Mikroglia und Makrophagen erhöht vermutlich die Expression des markierten TSPO, was zu einer vermehrten Bindung des Tracers und folglich Verstärkung der PET-Aktivität führt. Den Stellenwert der Aktivierung der Mikroglia und Makrophagen durch Glioblastome mit Störung der BHS und dessen Darstellung in der  $^{18}F$ -GE-180-PET unterliegen derzeit weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen [189].

Ein weiterer Störfaktor stellt der TSPO Polymorphismus dar (siehe Abschnitt 1.2.3.2). Durch die drei unterschiedlichen Bindungsaffinitäten bei Menschen kann es zur unterschiedlichen Ausprägung des Uptakes kommen. Da im vorliegenden Patientenkollektiv dieser Arbeit kein individueller TSPO Polymorphismus ermittelt wurde, ist der Vergleich absoluter Werte des  $SUV_{max}$  und  $SUV_{mean}$  nur begrenzt möglich. Zudem kann dieser Störfaktor bei niedriger Bindungsaffinität zu niedrigen  $SUV_{BG}$ -Werten und resultierend zu eher größeren BTVs führen, da der Schwellenwert nur einen verhältnismäßig niedrigen Unterschied zum  $SUV_{BG}$  darstellt.

Aufgrund der Neuartigkeit der  $^{18}F$ -GE-180-PET sind noch keine festgelegten Schwellenwerte zur Aminosäure-PET-Analyse gegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden analog zur Pilotstudie von Albert et al. die üblichen Schwellenwerte 1,6, 1,8 und 2,0 verwendet [128, 138, 160, 161] und zur Volumendefinition mit dem  $SUV_{Bg}$  multipliziert. Im Vergleich der unterschiedlichen Schwellenwerte und dessen Bewertung lassen die Ergebnisse folgende Schlüsse zu:

- 
- Das  $BTV_{1,6}$  hat eine signifikant niedrigere Übereinstimmung als das  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$ . Gleichzeitig besteht zwischen dem  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$  kein signifikanter Unterschied, sodass ein Schwellenwert ab 1,8 und größer diskutiert werden sollte, um zu niedrige Übereinstimmungen zu vermeiden. Bei Patienten mit primärer RT zeigt das  $BTV_{2,0}$  die größte Übereinstimmung im Durchschnitt und Median, aber auch die größte Streuung. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der Schwellenwert 2,0 in der primär-Situation am ehesten genutzt werden bei gleichzeitiger individueller Abwägung aufgrund der großen Streuung der Übereinstimmung.
  - In der Re-RT-Situation sind die Effekte steigender Übereinstimmung bei größer werdenden Schwellenwerten niedriger. Lediglich zwischen 1,6 und 1,8 besteht ein signifikanter Unterschied der Übereinstimmung, und die Durchschnitts- und Medianwerte sind zwischen  $BTV_{1,8}$  und  $BTV_{2,0}$  gleich. Da hier das  $BTV_{2,0}$  weiterhin eine größere Streuung der Übereinstimmung aufweist, sollten hier ähnlich zur primär-Situation der Schwellenwert 1,8 oder 2,0 erwogen werden bei gleichzeitiger individueller Evaluation des BTV. Die niedrigeren Ähnlichkeitskoeffizienten in der Re-RT-Situation zeigen, dass mögliche Störfaktoren bei Patienten mit Re-RT weiter evaluiert werden müssen.



---

## 5. Ausblick

In dieser Planungsstudie der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-Bildgebung von hochgradigen Gliomen wurde untersucht, inwiefern die Zielvolumina des BTV mit dem cGTV in der primär- und Re-RT-Situation korrelieren. Auf Basis dieser Arbeit konnte klinisch bestätigt werden, dass  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET Hinweise auf myeloide Prozesse und somit Inflammation liefert, was die prognostische Bedeutung des  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET unterstreicht. Zweitens konnte gezeigt werden, dass die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET weitere nützliche Informationen in der RT-Planung liefert und dass für die Konturierung der BTVs höhere Schwellenwerte ab 1,8 empfohlen werden können. Wie diskutiert sind neben histologischen Studien weitere klinische Studien mit größerem Umfang erforderlich, um diese ermutigenden Ergebnisse weiter zu untersuchen und zu bestätigen. Durch den genannten zunehmenden Stellenwert der T2-Bildgebung in der ESTRO-EANO-Leitlinie zur Zielvolumenabgrenzung bei Glioblastomen sollte das BTV mit Zielvolumen nach aktuell empfohlenen Leitlinien in weiteren Planungsstudien verglichen werden. Hierbei könnte das BTV + 1 cm der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET mit neuen den MRT-basierten Volumen der T2/FLAIR + 5 mm Randsaum im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten-T1-MRT + 1,5 cm Randsaum evaluiert werden.

Weiterhin ist der Stellenwert der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET im Rahmen einer Rezidivmusteranalyse analog Chan et al. (2002) interessant [190]. Bislang liegen diese Analysen nach primärer RT und Re-RT nur für  $^{18}\text{F}$ -FET vor [128, 191]. Dabei könnte die BTV-Volumendefinition weiter spezifiziert werden und die Rate an randständigen Rezidiven untersucht werden. Es wären prospektive Studien denkbar, in denen unter Zuhilfenahme der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-basierten BTVs eine Anpassung und Verkleinerung der bislang sehr großen Sicherheitsrandsäume möglich sein könnten. Diese Reduktion der diagnostischen Unsicherheit würde zu einer gezielteren Dosisapplikation führen und nach unserer Hypothese eine

---

Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität ermöglichen. Die Voraussetzung für diese Analyse sind diagnostizierte Rezidive.

---

## 6. Zusammenfassung

Die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET liefert wertvolle ergänzende diagnostische Genauigkeit zum aktuellen Goldstandard der MRT bei der Planung der primären- und Re-RT-Behandlung von Patienten mit hochgradigen Gliomen. Die Ergebnisse aus einer Pilotstudie von Albert et al. (2017) konnten mit vorliegenden Ergebnissen anhand von größeren Patientenzahlen bestätigt und darüber hinaus weitere erzielt werden. BTV-Konturen auf Basis der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET sind signifikant größer als jeweilige cGTVs. Einerseits gibt die Aktivität des Tracers in Randgebieten des cGTV Hinweise auf neuroonkologische und damit verbundene neuroinflammatorische Prozesse, was die Prognostische Bedeutung des  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET unterstreicht. Auf der anderen Seite kann es zu räumlichen Unsicherheiten führen aufgrund der geringeren Auflösung der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. Zudem ist eine klare Limitation, dass die Tumorgrenzen bei ausbleibender histologischer Verifikation unbekannt bleiben. Dennoch bleiben die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-basierten BTVs kleiner als T2 Veränderungen in der MRT, was nützliche erweiterte Informationen zu der aktuell empfohlenen Zielvolumendefinition bietet. In dieser Arbeit wurden zudem durch vier verschiedene Expertinnen und Experten die gleichen Tumolvolumen auf Basis der MRT konturiert, und es konnte in der primär-Situation eine signifikante Variabilität zwischen den Expertinnen und Experten festgestellt werden, die aus unserer Sicht die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Mittel wie der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET unterstreicht. Mit der Bewertung des  $\text{SUV}_{\text{Bg}}$  kann es zu Streuungen der Größe der BTV-Konturen kommen, die in der RT-Planung dringend beachtet werden müssen. Mögliche Störfaktoren sind hierbei eine niedrige Traceraufnahme von Patienten, kürzlich vorausgegangene chirurgischen Eingriffe im Bereich des Glioblastoms und der TSPO-Polymorphismus. Areale mit hoher Traceraktivität könnten als Ziel für RT-Techniken wie SIB-Konzepte oder als gezieltes Volumen für Biopsien genutzt werden. Zur Erstellung des  $^{18}\text{F}$ -GE-180-basierten BTVs kann aufgrund

---

pragmatischer Aspekte wie der geringen Auflösung der PET und klinisch praktikablen BTV-Größen ein Schwellenwert von 2,0 und in der Re-RT-Situation ein Schwellenwert von 1,8 bis 2,0 gewählt werden. Hierbei ist die gleichzeitige individuelle Evaluation des BTV obligat aufgrund großer Streuungen der Übereinstimmung zwischen cGTV und BTV. Die  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET ist ein neueres bildgebendes Verfahren, welches bislang in präklinischen und klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse liefert. Aktuell herrschen unterschiedliche Ansichten hinsichtlich der Eindeutigkeit des klinischen Nutzens der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET, wobei sich alle Autoren einig sind, dass weitere größere Studien dringend notwendig sind, um die bedeutenden Ergebnisse der  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET zu bestätigen. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit wird konkret eine weitere Planungsstudie auf Basis aktueller Leitlinien zur Dosisdefinition und die Rezidivmusteranalyse empfohlen.

**Abstract (English):**

$^{18}\text{F}$ -GE-180-PET provides valuable complementary diagnostic accuracy to the current gold standard of MRI in planning primary and re-RT treatment of patients with high-grade glioma. The results from a pilot study by Albert et al. (2017) could be confirmed using larger patient numbers, and more results could be obtained. BTV contours based on  $^{18}\text{F}$ -GE-180 PET are significantly larger than respective cGTVs. On the one hand, the activity of the tracer in marginal areas of the cGTV gives evidence for neurooncological and related neuroinflammatory processes, which underlines the prognostic significance of  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. On the other hand, it may lead to spatial uncertainties due to the lower resolution of  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. Another clear limitation is that the tumour boundaries remain unknown in the absence of histological verification. Nevertheless, the  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET-based BTVs remain smaller than T2 changes in MRI, which may provide useful information in the current recommended target volume definition. Moreover, in this work, four different experts contoured the same tumor volumes based on MRI and

---

significant variability between experts was found in the primary situation, which in our view highlights the need for more diagnostic tools such as  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. With  $\text{SUV}_{\text{Bg}}$  assessment, there may be scatter in the size of BTV contours, which must be urgently considered in radiation planning. Possible confounding factors are low tracer uptake by patients, recent surgical procedures in the glioma area and the TSPO polymorphism. Areas with high tracer activity could be used as targets for irradiation techniques such as SIB concepts or as targeted volumes for biopsies. To create the  $^{18}\text{F}$ -GE-180-based BTV, a threshold value of 2.0 can be selected due to pragmatic aspects such as the low resolution of PET and clinically practicable BTV sizes, and a threshold value of 1.8 to 2.0 in the re-RT situation. Here, simultaneous individual evaluation of BTV is obligatory, due to large scattering of conformation between cGTV and BTV.  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET is a newer imaging technique that has shown promising results in preclinical and clinical studies to date. Currently,  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET still finds a heterogeneous opinion among experts, where all authors agree that further larger studies are urgently needed to confirm the exciting and promising results of  $^{18}\text{F}$ -GE-180-PET. The results of this work confirm this consensus and provide recommendations for further planning studies and recurrence pattern analysis.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Wolf U, Barnes B, Bertz J, Haberland J, Laudi A, Stöcker M, Schönfeld I, Kraywinkel K, Kurth BM: **[The (German) Center for Cancer Registry Data (ZfKD) at the Robert Koch Institute (RKI) in Berlin]**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011, **54**(11):1229-1234.
2. **Zentrum für Krebsregisterdaten. Robert-Koch-Institut. Krebs des Zentralen Nervensystems;**  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Zentrales\\_Nervensystem/krebs\\_zentrales\\_nervensystem\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Zentrales_Nervensystem/krebs_zentrales_nervensystem_node.html). Accessed Feb. 27, 2023.
3. Wick A, Unterberg A, Debus J: **Hirntumoren**. In: *Neurologie*. edn. Edited by Hacke W. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016: 311-365.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary**. *Acta neuropathologica* 2016, **131**(6):803-820.
5. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, Fuchs HE, Waite KA, Jemal A, Siegel RL *et al*: **Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021**. *CA Cancer J Clin* 2021, **71**(5):381-406.
6. Trepel: **Neuroanatomie**. *Urban & Fischer in Elsevier* 2011, **5. Auflage**.
7. Zülch KJ: **Histological typing of tumours of the central nervous system**. Geneva: World Health Organization; 1979.
8. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: **Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System**. In: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. edn. Edited by Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993: 5-10.
9. Kleihues P, Sobin LH: **World Health Organization classification of tumors**. *Cancer* 2000, **88**(12):2887-2887.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: **The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system**. *Acta neuropathologica* 2007, **114**(2):97-109.
11. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G *et al*: **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary**. *Neuro Oncol* 2021, **23**(8):1231-1251.
12. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C *et al*: **International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading**. *Brain Pathol* 2014, **24**(5):429-435.
13. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D *et al*: **Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy**. *Acta neuropathologica* 2017, **133**(1):1-3.
14. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D *et al*: **cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification**. *Brain Pathol* 2017, **27**(6):851-852.
15. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T *et al*: **cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas**. *Acta neuropathologica* 2020, **139**(3):603-608.
16. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R *et al*: **cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV"**. *Acta neuropathologica* 2018, **136**(5):805-810.
17. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN *et al*: **cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading**. *Brain Pathol* 2020, **30**(4):844-856.

18. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W *et al*: **cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)**. *Acta neuropathologica* 2018, **135**(3):481-484.
19. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN: **cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF(V600E) mutation**. *Acta neuropathologica* 2019, **137**(4):683-687.
20. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W *et al*: **cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant**. *Acta neuropathologica* 2018, **135**(4):639-642.
21. Bruford EA, Braschi B, Denny P, Jones TEM, Seal RL, Tweedie S: **Guidelines for human gene nomenclature**. *Nat Genet* 2020, **52**(8):754-758.
22. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PE: **HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update**. *Hum Mutat* 2016, **37**(6):564-569.
23. Weller M, Knobbe-Thomsen CB, Le Rhun E, Reifenberger G: **Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021**. *Der Onkologe* 2022, **28**(2):155-163.
24. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE *et al*: **DNA methylation-based classification of central nervous system tumours**. *Nature* 2018, **555**(7697):469-474.
25. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, Koelsche C, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V *et al*: **Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations**. *Acta neuropathologica* 2018, **136**(2):273-291.
26. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Koelsche C, Wefers AK, Ebrahimi A, Sievers P, Huang K, Casalini MB, Fernández-Klett F *et al*: **Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities**. *Acta Neuropathologica Communications* 2019, **7**(1):163.
27. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A *et al*: **IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO**. *Acta neuropathologica* 2015, **129**(6):867-873.
28. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL *et al*: **An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme**. *Science (New York, NY)* 2008, **321**(5897):1807-1812.
29. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L *et al*: **EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood**. *Nat Rev Clin Oncol* 2021, **18**(3):170-186.
30. Davis ME: **Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment**. *Clin J Oncol Nurs* 2016, **20**(5 Suppl):S2-8.
31. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K *et al*: **Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas**. *Acta neuropathologica* 2018, **136**(1):153-166.
32. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, Platten M, Weller M, Wick W: **ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis**. *Acta neuropathologica* 2013, **126**(3):443-451.
33. Appay R, Dehais C, Colin C, Alentorn A, Carpentier C, Ducray F, Ibdaih A, Kamoun A, Mokhtari K, Tabouret E *et al*: **PL1.1 CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDHmutant gliomas**. *Neuro-Oncology* 2019, **21**(Supplement\_3):iii1-iii1.
34. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, Reardon DA, van den Bent M, Wen P, Reifenberger G, Weller M: **Molecular targeted therapy of glioblastoma**. *Cancer Treat Rev* 2019, **80**:101896.
35. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, Reifenberger G, Weller M, Hänggi D, Wick W *et al*: **Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma**. *Acta neuropathologica* 2018, **136**(5):793-803.

36. **Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas.** *New England Journal of Medicine* 2015, **372**(26):2481-2498.
37. Hasselblatt M, Jaber M, Reuss D, Grauer O, Bibo A, Terwey S, Schick U, Ebel H, Niederstadt T, Stummer W *et al*: **Diffuse Astrocytoma, IDH-Wildtype: A Dissolving Diagnosis.** *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2018, **77**(6):422-425.
38. Sun Y, Zhang W, Chen D, Lv Y, Zheng J, Lilljebjörn H, Ran L, Bao Z, Sonesson C, Sjögren HO *et al*: **A glioma classification scheme based on coexpression modules of EGFR and PDGFRA.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, **111**(9):3538-3543.
39. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F *et al*: **Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas.** *Nature Genetics* 2015, **47**(5):458-468.
40. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, Anvari K, Avan A: **The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials.** *J Cell Physiol* 2018, **233**(1):378-386.
41. Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Rüter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, Reifenberger G, Tonn JC, Kretzschmar HA: **Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas.** *Int J Cancer* 2007, **121**(11):2458-2464.
42. Bady P, Delorenzi M, Hegi ME: **Sensitivity Analysis of the MGMT-STP27 Model and Impact of Genetic and Epigenetic Context to Predict the MGMT Methylation Status in Gliomas and Other Tumors.** *J Mol Diagn* 2016, **18**(3):350-361.
43. Wirsching HG, Galanis E, Weller M: **Glioblastoma.** *Handbook of clinical neurology* 2016, **134**:381-397.
44. Kraywinkel K, Spix C: **Epidemiologie primärer Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland.** *Der Onkologe* 2019, **25**(1):5-9.
45. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH: **Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics.** *Surgical neurology international* 2014, **5**:64.
46. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P: **Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review.** *Neuro Oncol* 2012, **14**(11):1316-1324.
47. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL: **Epidemiology of brain tumors.** *Neurol Clin* 2007, **25**(4):867-890, vii.
48. D'Angelo F, Ceccarelli M, Tala, Garofano L, Zhang J, Frattini V, Caruso FP, Lewis G, Alfaro KD, Bauchet L *et al*: **The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1.** *Nat Med* 2019, **25**(1):176-187.
49. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL: **Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2014, **23**(10):1985-1996.
50. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017.** *Neuro Oncol* 2020, **22**(12 Suppl 2):iv1-iv96.
51. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018.** *Neuro Oncol* 2021, **23**(12 Suppl 2):iii1-iii105.
52. Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, Howard A, Mahmood U, Chmura SJ, Weichselbaum RR, McCarthy BJ: **Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries.** *J Neurooncol* 2012, **107**(1):207-212.
53. Tran B, Rosenthal MA: **Survival comparison between glioblastoma multiforme and other incurable cancers.** *J Clin Neurosci* 2010, **17**(4):417-421.
54. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idubai A, Ahluwalia MS, Fink K *et al*: **Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2017, **318**(23):2306-2316.
55. Elder JB, Chiocca EA: **Low Karnofsky Performance Scale score and glioblastoma multiforme.** *J Neurosurg* 2011, **115**(2):217-218; discussion 218-219.
56. **Wick W. et al., Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.** Accessed Mar. 04, 2023.



57. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O *et al*: **Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet (London, England)* 2019, **393**(10172):678-688.
58. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhahbi A, Ahluwalia MS, Fink K *et al*: **Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial.** *Jama* 2017, **318**(23):2306-2316.
59. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, Weyerbrock A, Westermaier T, Senft C, Schucht P *et al*: **Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection.** *Neuro Oncol* 2016, **18**(1):96-104.
60. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, Herrlinger U, Ketter R, Schlegel U, Marosi C *et al*: **Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial.** *Neuro Oncol* 2016, **18**(4):549-556.
61. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idhahbi A *et al*: **Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma.** *N Engl J Med* 2017, **377**(20):1954-1963.
62. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD *et al*: **Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(12):2051-2057.
63. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Schnell O, Hau P, Herrlinger U, Sabel MC *et al*: **MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial.** *Clin Cancer Res* 2015, **21**(9):2057-2064.
64. Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, Hau P: **Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas.** *J Neurol* 2009, **256**(5):734-741.
65. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Le Rhun E, Balana C, Chinot O *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-e329.
66. Alexander BM, Ba S, Berger MS, Berry DA, Cavenee WK, Chang SM, Cloughesy TF, Jiang T, Khasraw M, Li W *et al*: **Adaptive Global Innovative Learning Environment for Glioblastoma: GBM AGILE.** *Clinical Cancer Research* 2018, **24**(4):737-743.
67. Weller M, Le Rhun E: **How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?** *Cancer Treatment Reviews* 2020, **87**:102029.
68. Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O: **The Risk of Getting Worse: Surgically Acquired Deficits, Perioperative Complications, and Functional Outcomes After Primary Resection of Glioblastoma.** *World Neurosurgery* 2011, **76**(6):572-579.
69. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA: **Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma.** *J Neurosurg* 2014, **121**(5):1115-1123.
70. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, Zhang Y, Phillips JJ, Shai A, Lafontaine M *et al*: **Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma.** *JAMA Oncology* 2020, **6**(4):495-503.
71. Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB: **The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults.** *Cancer* 1999, **86**(10):2117-2123.
72. Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, Juenger ST, Teske N, Morshed RA, Haddad AF *et al*: **Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group.** *Neuro Oncol* 2023, **25**(5):940-954.
73. Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M *et al*: **Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network.** *Nature* 2015, **528**(7580):93-98.

74. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M *et al*: **Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy.** *Ann Oncol* 2013, **24**(12):3117-3123.
75. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, Ahmed G, Shaffrey ME: **Advances in brain tumor surgery.** *Neurol Clin* 2007, **25**(4):975-1003, viii-ix.
76. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E *et al*: **A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival.** *J Neurosurg* 2001, **95**(2):190-198.
77. Brennum J, Maier CM, Almdal K, Engelmann CM, Gjerris M: **Primo non nocere or maximum survival in grade 2 gliomas? A medical ethical question.** *Acta Neurochir (Wien)* 2015, **157**(2):155-164; discussion 164.
78. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V: **Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial.** *Lancet Oncol* 2011, **12**(11):997-1003.
79. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ: **Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.** *Lancet Oncol* 2006, **7**(5):392-401.
80. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: **Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis.** *Neurosurgery* 1994, **34**(1):45-60; discussion 60-41.
81. Bette S, Gempt J, Huber T, Boeckh-Behrens T, Ringel F, Meyer B, Zimmer C, Kirschke JS: **Patterns and Time Dependence of Unspecific Enhancement in Postoperative Magnetic Resonance Imaging After Glioblastoma Resection.** *World Neurosurg* 2016, **90**:440-447.
82. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G: **High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2014, **25 Suppl 3**:iii93-101.
83. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U *et al*: **Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.** *N Engl J Med* 2005, **352**(10):987-996.
84. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K *et al*: **Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.** *Lancet Oncol* 2009, **10**(5):459-466.
85. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L *et al*: **MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.** *N Engl J Med* 2005, **352**(10):997-1003.
86. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME *et al*: **Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2012, **13**(9):916-926.
87. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M *et al*: **Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2012, **13**(7):707-715.
88. Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, Felsberg J, Weyerbrock A, Papsdorf K, Steinbach JP *et al*: **Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma.** *Neuro Oncol* 2020, **22**(8):1162-1172.
89. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W *et al*: **Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma.** *N Engl J Med* 2017, **376**(11):1027-1037.
90. Schulz-Ertner D, Sterzing F, Karger C: **Strahlentherapie.** In: *Duale Reihe Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage* edn. Edited by Reiser M, Kuhn F-P, Debus J: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
91. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB *et al*: **Evaluation of BCNU and/or**

- radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978, **49**(3):333-343.
92. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Krusun S: **Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme**. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018, **19**(9):2613-2617.
93. Paszat L, Laperriere N, Groome P, Schulze K, Mackillop W, Holowaty E: **A population-based study of glioblastoma multiforme**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **51**(1):100-107.
94. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY *et al*: **Radiotherapy for glioblastoma in the elderly**. *N Engl J Med* 2007, **356**(15):1527-1535.
95. Press RH, Shafer SL, Jiang R, Buchwald ZS, Abugideiri M, Tian S, Morgan TM, Behera M, Sengupta S, Voloschin AD *et al*: **Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification**. *Cancer* 2020, **126**(14):3255-3264.
96. Garibaldi C, Jereczek-Fossa BA, Marvaso G, Dicuonzo S, Rojas DP, Cattani F, Starzyńska A, Ciardo D, Surgo A, Leonardi MC *et al*: **Recent advances in radiation oncology**. *Ecancermedalscience* 2017, **11**:785.
97. Corn BW, Wang M, Fox S, Michalski J, Purdy J, Simpson J, Kresl J, Curran WJ, Jr., Diaz A, Mehta M *et al*: **Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03**. *J Neurooncol* 2009, **95**(2):247-257.
98. Scheibel RS, Meyers CA, Levin VA: **Cognitive dysfunction following surgery for intracerebral glioma: influence of histopathology, lesion location, and treatment**. *J Neurooncol* 1996, **30**(1):61-69.
99. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff RO *et al*: **ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas"**. *Radiother Oncol* 2016, **118**(1):35-42.
100. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA: **Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging**. *J Nucl Med* 2015, **56**(10):1554-1561.
101. Straube C, Scherb H, Gempt J, Kirschke J, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Meyer B, Combs SE: **Adjuvant stereotactic fractionated radiotherapy to the resection cavity in recurrent glioblastoma – the GlioCave study (NOA 17 – ARO 2016/3 – DKTK ROG trial)**. *BMC Cancer* 2018, **18**(1):15.
102. Oehlke O, Mix M, Graf E, Schimek-Jasch T, Nestle U, Gotz I, Schneider-Fuchs S, Weyerbrock A, Mader I, Baumert BG *et al*: **Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1)**. *BMC Cancer* 2016, **16**(1):769.
103. Merten R, Christiansen H, Ivanyi P, Lafos M, von Klot CAJ, Knöchelmann AC: **Hypofraktionierte Strahlentherapie – ein modernisierter Klassiker**. *Die Onkologie* 2022, **28**(9):831-840.
104. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ: **The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline**. *J Neurooncol* 2014, **118**(3):489-499.
105. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K *et al*: **Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(5):740-745.
106. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WKA, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R *et al*: **Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(28):4733-4740.
107. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C: **Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma**. *Radiat Oncol* 2021, **16**(1):36.
108. Tsien C, Pugh S, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana E, Huang J, Algan O, Taylor N, Portelance L *et al*: **Randomized Phase II Trial of Re-Irradiation and Concurrent Bevacizumab versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): Initial Outcomes and RT Plan Quality Report**. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2019, **105**(1):S78.
109. Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana EC, Huang J, Algan O, Deb N, Portelance L *et al*: **NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial**

- of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma.** *J Clin Oncol* 2023, **41**(6):1285-1295.
110. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, Famiglietti R, Allen PK, Chao KS, Mahajan A *et al.*: **Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **68**(1):144-150.
111. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Enrici RM: **Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide.** *Radiother Oncol* 2010, **97**(3):377-381.
112. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, Lagerwaard FJ, Navarria P, Munck Af Rosenschöld P, Ricardi U *et al.*: **ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma.** *Radiother Oncol* 2023, **184**:109663.
113. Lin D, Wahid KA, Nelms BE, He R, Naser MA, Duke S, Sherer MV, Christodouleas JP, Mohamed ASR, Cisko M *et al.*: **E pluribus unum: prospective acceptability benchmarking from the Contouring Collaborative for Consensus in Radiation Oncology crowdsourced initiative for multiobserver segmentation.** *J Med Imaging (Bellingham)* 2023, **10**(Suppl 1):S11903.
114. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C *et al.*: **Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(9):1583-1588.
115. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN: **External beam radiation dose escalation for high grade glioma.** *Cochrane Database Syst Rev* 2020, **5**(5):Cd011475.
116. Kelly C, Majewska P, Ioannidis S, Raza MH, Williams M: **Estimating progression-free survival in patients with glioblastoma using routinely collected data.** *J Neurooncol* 2017, **135**(3):621-627.
117. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, von Deimling A: **Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis.** *Arch Neurol* 2012, **69**(4):523-526.
118. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE *et al.*: **Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**(9):704-710.
119. Hoelzinger DB, Demuth T, Berens ME: **Autocrine factors that sustain glioma invasion and paracrine biology in the brain microenvironment.** *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**(21):1583-1593.
120. Haug A, Bartenstein P, Hünerbein R: **Nuklearmedizinische Diagnostik.** In: *Duale Reihe Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage* edn. Edited by Reiser M, Kuhn F-P, Debus J: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
121. Haug A, Bartenstein P, Hünerbein R: **PET (Positronen-Emissionstomografie).** In: *Duale Reihe Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage* edn. Edited by Reiser M, Kuhn F-P, Debus J: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
122. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Garry S, Schnell O, Suchorska B, Kreth FW, Tonn JC *et al.*: **FET-PET for malignant glioma treatment planning.** *Radiother Oncol* 2011, **99**(1):44-48.
123. Götz I, Grosu AL: **[(18)F]FET-PET Imaging for Treatment and Response Monitoring of Radiation Therapy in Malignant Glioma Patients - A Review.** *Front Oncol* 2013, **3**:104.
124. Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, Hoffmann C, Burger U, Rief H, Welzel T, Haberkorn U, Debus J, Combs SE: **Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy.** *Radiother Oncol* 2013, **109**(3):487-492.
125. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, Nouet P, Dipasquale G, Ratib O, Zaidi H *et al.*: **[(18)F]Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma.** *Radiat Oncol* 2008, **3**:44.
126. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, Schwaiger M, Molls M, Wester HJ, Weber WA: **An interindividual comparison of O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-(11)C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **81**(4):1049-1058.

127. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, Parney IF, Lowe VJ, Giannini C, Kemp BJ, Grams MP, Morris JM, Hoover JM *et al*: **Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study.** *Neuro Oncol* 2013, **15**(8):1058-1067.
128. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ: **O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas.** *Brain* 2005, **128**(3):678-687.
129. Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M, Klein JC, Herholz K, Heiss WD: **Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology.** *Clin Cancer Res* 2004, **10**(21):7163-7170.
130. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffiatti R, Kim MM, la Fougere C, Pope W, Law I, Arbizu J *et al*: **Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas.** *Neuro Oncol* 2016, **18**(9):1199-1208.
131. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, Bauer EK, Ceccon G, Werner JM, Neumaier B, Fink GR, Shah NJ, Langen KJ *et al*: **FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019, **46**(3):591-602.
132. Roodakker KR, Alhuseinalkhudhur A, Al-Jaff M, Georganaki M, Zetterling M, Berntsson SG, Danfors T, Strand R, Edqvist PH, Dimberg A *et al*: **Region-by-region analysis of PET, MRI, and histology in en bloc-resected oligodendrogliomas reveals intratumoral heterogeneity.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019, **46**(3):569-579.
133. Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Barkhof F, Pouwels PJW, Reijneveld JC, Heimans JJ, Rozemuller AJM *et al*: **Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study.** *Neuro Oncol* 2020, **22**(3):412-422.
134. Schön S, Cabello J, Liesche-Starnecker F, Molina-Romero M, Eichinger P, Metz M, Karimov I, Preibisch C, Keupp J, Hock A *et al*: **Imaging glioma biology: spatial comparison of amino acid PET, amide proton transfer, and perfusion-weighted MRI in newly diagnosed gliomas.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020, **47**(6):1468-1475.
135. Galldiks N, Niyazi M, Grosu AL, Kocher M, Langen KJ, Law I, Minniti G, Kim MM, Tsien C, Dhermain F *et al*: **Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group.** *Neuro Oncol* 2021.
136. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C: **Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**(2):511-519.
137. Kirchner MA, Holzgreve A, Brendel M, Orth M, Ruf VC, Steiger K, Pötter D, Gold L, Unterrainer M, Mittlmeier LM *et al*: **PSMA PET Imaging in Glioblastoma: A Preclinical Evaluation and Theranostic Outlook.** *Front Oncol* 2021, **11**:774017.
138. Albert NL, Unterrainer M, Fleischmann DF, Lindner S, Vettermann F, Brunegraf A, Vomacka L, Brendel M, Wenter V, Wetzel C *et al*: **TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand (18)F-GE-180: first results in patients with glioblastoma.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2017, **44**(13):2230-2238.
139. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère JJ, Lindemann P, Norenberg MD, Nutt D, Weizman A, Zhang MR *et al*: **Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function.** *Trends Pharmacol Sci* 2006, **27**(8):402-409.
140. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, Groyer G, Adams D, Schumacher M: **Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders.** *Nat Rev Drug Discov* 2010, **9**(12):971-988.
141. Casellas P, Galiegue S, Basile AS: **Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function.** *Neurochem Int* 2002, **40**(6):475-486.
142. Corsi L, Geminiani E, Baraldi M: **Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) new insight in cell proliferation and cell differentiation review.** *Curr Clin Pharmacol* 2008, **3**(1):38-45.

143. Unterrainer M, Mahler C, Vomacka L, Lindner S, Havla J, Brendel M, Böning G, Ertl-Wagner B, Kümpfel T, Milenkovic VM *et al*: **TSPO PET with [(18)F]GE-180 sensitively detects focal neuroinflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2018, **45**(8):1423-1431.
144. Maeda J, Higuchi M, Inaji M, Ji B, Haneda E, Okauchi T, Zhang MR, Suzuki K, Sahara T: **Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor.** *Brain Res* 2007, **1157**:100-111.
145. Veenman L, Shandalov Y, Gavish M: **VDAC activation by the 18 kDa translocator protein (TSPO), implications for apoptosis.** *J Bioenerg Biomembr* 2008, **40**(3):199-205.
146. Batarseh A, Papadopoulos V: **Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states.** *Mol Cell Endocrinol* 2010, **327**(1-2):1-12.
147. Papadopoulos V, Lecanu L: **Translocator protein (18 kDa) TSPO: an emerging therapeutic target in neurotrauma.** *Exp Neurol* 2009, **219**(1):53-57.
148. Decaudin D, Castedo M, Nemati F, Beurdeley-Thomas A, De Pinieux G, Caron A, Pouillart P, Wijdenes J, Rouillard D, Kroemer G *et al*: **Peripheral benzodiazepine receptor ligands reverse apoptosis resistance of cancer cells in vitro and in vivo.** *Cancer Res* 2002, **62**(5):1388-1393.
149. Han Z, Slack RS, Li W, Papadopoulos V: **Expression of peripheral benzodiazepine receptor (PBR) in human tumors: relationship to breast, colorectal, and prostate tumor progression.** *J Recept Signal Transduct Res* 2003, **23**(2-3):225-238.
150. Miettinen H, Kononen J, Haapasalo H, Helén P, Sallinen P, Harjuntausta T, Helin H, Alho H: **Expression of peripheral-type benzodiazepine receptor and diazepam binding inhibitor in human astrocytomas: relationship to cell proliferation.** *Cancer Res* 1995, **55**(12):2691-2695.
151. Schweitzer PJ, Fallon BA, Mann JJ, Kumar JS: **PET tracers for the peripheral benzodiazepine receptor and uses thereof.** *Drug Discov Today* 2010, **15**(21-22):933-942.
152. Scarf AM, Kassiou M: **The translocator protein.** *J Nucl Med* 2011, **52**(5):677-680.
153. Su Z, Roncaroli F, Durrenberger PF, Coope DJ, Karabatsou K, Hinz R, Thompson G, Turkheimer FE, Janczar K, Du Plessis D *et al*: **The 18-kDa mitochondrial translocator protein in human gliomas: an 11C-(R)PK11195 PET imaging and neuropathology study.** *J Nucl Med* 2015, **56**(4):512-517.
154. Wadsworth H, Jones PA, Chau WF, Durrant C, Fouladi N, Passmore J, O'Shea D, Wynn D, Morisson-Iveson V, Ewan A *et al*: **[<sup>18</sup>F]GE-180: a novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging Translocator protein 18 kDa (TSPO).** *Bioorg Med Chem Lett* 2012, **22**(3):1308-1313.
155. Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dollé F, Tavitian B: **Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [11C]PK11195 challengers.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008, **35**(12):2304-2319.
156. Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, Femminella GD, Waldman A, Buckley C, Trigg W, Brooks DJ, Hinz R, Edison P: **Flutriciclamide (18F-GE180) PET: First-in-Human PET Study of Novel Third-Generation In Vivo Marker of Human Translocator Protein.** *J Nucl Med* 2016, **57**(11):1753-1759.
157. Feeney C, Scott G, Raffel J, Roberts S, Coello C, Jolly A, Searle G, Goldstone AP, Brooks DJ, Nicholas RS *et al*: **Kinetic analysis of the translocator protein positron emission tomography ligand [(18)F]GE-180 in the human brain.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016, **43**(12):2201-2210.
158. Boutin H, Murray K, Pradillo J, Maroy R, Smigova A, Gerhard A, Jones PA, Trigg W: **18F-GE-180: a novel TSPO radiotracer compared to 11C-R-PK11195 in a preclinical model of stroke.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015, **42**(3):503-511.
159. Dickens AM, Vainio S, Marjamäki P, Johansson J, Lehtiniemi P, Rokka J, Rinne J, Solin O, Haaparanta-Solin M, Jones PA *et al*: **Detection of microglial activation in an acute model of neuroinflammation using PET and radiotracers 11C-(R)-PK11195 and 18F-GE-180.** *J Nucl Med* 2014, **55**(3):466-472.
160. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, Niyazi M, Tonn JC, Bartenstein P, Kreth FW *et al*: **Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma.** *J Nucl Med* 2015, **56**(1):9-15.

161. Mehrkens JH, Pöpperl G, Rachinger W, Herms J, Seelos K, Tatsch K, Tonn JC, Kreth FW: **The positive predictive value of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment.** *J Neurooncol* 2008, **88**(1):27-35.
162. Unterrainer M, Fleischmann DF, Diekmann C, Vomacka L, Lindner S, Vettermann F, Brendel M, Wenter V, Ertl-Wagner B, Herms J *et al*: **Comparison of (18)F-GE-180 and dynamic (18)F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019, **46**(3):580-590.
163. Fleischmann DF, Jenn J, Corradini S, Ruf V, Herms J, Forbrig R, Unterrainer M, Thon N, Kreth FW, Belka C *et al*: **Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma.** *Radiother Oncol* 2019, **138**:99-105.
164. Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann DF, Lenski M, Abenhardt W, Giese A, Tonn JC, Belka C, Kreth FW, Niyazi M: **Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma.** *J Neurooncol* 2016, **130**(3):591-599.
165. Deasy JO, Blanco AI, Clark VH: **CERR: a computational environment for radiotherapy research.** *Med Phys* 2003, **30**(5):979-985.
166. Warfield SK, Zou KH, Wells WM: **Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation.** *IEEE Trans Med Imaging* 2004, **23**(7):903-921.
167. Vomacka L, Albert NL, Lindner S, Unterrainer M, Mahler C, Brendel M, Ermoschkin L, Gosewisch A, Brunegraf A, Buckley C *et al*: **TSPO imaging using the novel PET ligand [<sup>18</sup>F]GE-180: quantification approaches in patients with multiple sclerosis.** *EJNMMI Research* 2017, **7**(1):89.
168. Unterrainer M, Fleischmann DF, Vettermann F, Ruf V, Kaiser L, Nelwan D, Lindner S, Brendel M, Wenter V, Stocklein S *et al*: **TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative (18)F-GE-180 PET study.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019.
169. Wickstrøm T, Clarke A, Gausemel I, Horn E, Jørgensen K, Khan I, Mantzilas D, Rajanayagam T, in 't Veld DJ, Trigg W: **The development of an automated and GMP compliant FASTlab™ Synthesis of [(18) F]GE-180; a radiotracer for imaging translocator protein (TSPO).** *J Labelled Comp Radiopharm* 2014, **57**(1):42-48.
170. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, Holzgreve A, Lifschitz M, Zähringer M, Suchorska B, Wenter V, Illigens BM, Bartenstein P *et al*: **Towards standardization of (18)F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment?** *EJNMMI Res* 2017, **7**(1):48.
171. Dice LR: **Measures of the amount of ecologic association between species.** *Ecology* 1945, **26**(3):297-302.
172. Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P: **Conformity index: a review.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **64**(2):333-342.
173. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T: **Radiation oncology in the era of precision medicine.** *Nat Rev Cancer* 2016, **16**(4):234-249.
174. Delgado-López PD, Corrales-García EM: **Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities.** *Clin Transl Oncol* 2016, **18**(11):1062-1071.
175. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Rønning P, Scheie D, Vik A, Meling TR: **Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme.** *Acta Neurol Scand* 2010, **122**(3):159-167.
176. Beaton L, Bandula S, Gaze MN, Sharma RA: **How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology.** *Br J Cancer* 2019, **120**(8):779-790.
177. Yang Y, He MZ, Li T, Yang X: **MRI combined with PET-CT of different tracers to improve the accuracy of glioma diagnosis: a systematic review and meta-analysis.** *Neurosurg Rev* 2019, **42**(2):185-195.
178. Holzgreve A, Pötter D, Brendel M, Orth M, Weidner L, Gold L, Kirchner MA, Bartos LM, Unterrainer LM, Unterrainer M *et al*: **Longitudinal [(18)F]GE-180 PET Imaging Facilitates In Vivo Monitoring of TSPO Expression in the GL261 Glioblastoma Mouse Model.** *Biomedicines* 2022, **10**(4).
179. Filippi L, Frantellizzi V, Vincentis G, Schillaci O, Evangelista L: **Clinical Applications of TSPO PET for Glioma Imaging: Current Evidence and Future Perspective-A Systematic Review.** *Diagnostics (Basel)* 2023, **13**(10).

180. Zanotti-Fregonara P, Pascual B, Rostomily RC, Rizzo G, Veronese M, Masdeu JC, Turkheimer F: **Anatomy of (18)F-GE180, a failed radioligand for the TSPO protein.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020, **47**(10):2233-2236.
181. Albert NL, Unterrainer M, Kaiser L, Brendel M, Vettermann FJ, Holzgreve A, Bartenstein P: **In response to: Anatomy of (18)F-GE180, a failed radioligand for the TSPO protein.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020, **47**(10):2237-2241.
182. Huang P, Allam A, Taghian A, Freeman J, Duffy M, Suit HD: **Growth and metastatic behavior of five human glioblastomas compared with nine other histological types of human tumor xenografts in SCID mice.** *Journal of Neurosurgery* 1995, **83**(2):308-315.
183. Mostofa AG, Punganuru SR, Madala HR, Al-Obaide M, Srivenugopal KS: **The Process and Regulatory Components of Inflammation in Brain Oncogenesis.** *Biomolecules* 2017, **7**(2).
184. Bartos LM, Kirchleitner SV, Kolabas ZI, Quach S, Beck A, Lorenz J, Blobner J, Mueller SA, Ulukaya S, Hoehner L *et al*: **Deciphering sources of PET signals in the tumor microenvironment of glioblastoma at cellular resolution.** *Sci Adv* 2023, **9**(43):eadi8986.
185. Weidner L, Lorenz J, Quach S, Braun FK, Rothhammer-Hampl T, Ammer LM, Vollmann-Zwerenz A, Bartos LM, Dekorsy FJ, Holzgreve A *et al*: **Translocator protein (18kDA) (TSPO) marks mesenchymal glioblastoma cell populations characterized by elevated numbers of tumor-associated macrophages.** *Acta Neuropathol Commun* 2023, **11**(1):147.
186. Quach S, Holzgreve A, Kaiser L, Unterrainer M, Dekorsy FJ, Nelwan DV, Bartos LM, Kirchleitner SV, Weller J, Weidner L *et al*: **TSPO PET signal using [(18)F]GE180 is associated with survival in recurrent gliomas.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2023, **50**(3):859-869.
187. Albert NL, Nelwan DV, Fleischmann DF, Quach S, von Rohr K, Kaiser L, Teske N, Unterrainer LM, Bartos LM, Ruf VC *et al*: **Prognostic Value of TSPO PET Before Radiotherapy in Newly Diagnosed IDH-Wild-Type Glioblastoma.** *J Nucl Med* 2023, **64**(10):1519-1525.
188. Zinnhardt B, Müther M, Roll W, Backhaus P, Jeibmann A, Foray C, Barca C, Döring C, Tavitian B, Dollé F *et al*: **TSPO imaging-guided characterization of the immunosuppressive myeloid tumor microenvironment in patients with malignant glioma.** *Neuro Oncol* 2020, **22**(7):1030-1043.
189. Kaiser L, Holzgreve A, Quach S, Ingrisich M, Unterrainer M, Dekorsy FJ, Lindner S, Ruf V, Brosch-Lenz J, Delker A *et al*: **Differential Spatial Distribution of TSPO or Amino Acid PET Signal and MRI Contrast Enhancement in Gliomas.** *Cancers (Basel)* 2021, **14**(1).
190. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM: **Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(6):1635-1642.
191. Fleischmann DF, Unterrainer M, Schon R, Corradini S, Maihofer C, Bartenstein P, Belka C, Albert NL, Niyazi M: **Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through (18)F-fluoroethyltyrosine PET? - A recurrence pattern analysis.** *Radiother Oncol* 2020, **145**:49-55.



---

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ACROP	Advisory Committee on Radiation Oncology Practice
ATRX	Alpha Thalassemia/mental Retardation Syndrome X-linked
BTV	Biologisches Tumolvolumen
cGTV	Consensus gross tumour volume, Zusammenführung der GTVs, welche von unterschiedlichen Expertinnen und Experten erstellt worden sind
CI	Conformity index
cIMPACT-NOW	Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
CTx	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFRamp	Amplifikation des Epidermal Growth Factor Receptor ()
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
FDG	Fluorodeoxyglucose
FET	<sup>18</sup> F-Fluorethylthyrosin
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery

---

GTR	Gross total resection, Totale Resektion (nach Kreth et al. operative Entfernung von mehr als 95 % des KM-aufnehmenden Areals; neuere Einteilung Karschnia et al. 2023)
GTV	Gross tumour volume, makroskopischer Tumor zur Definition des zentralen Zielvolumens während der Bestrahlungsplanung
HHG	High-grade-Gliome (ZNS-WHO-Grad 3 und 4)
IDH	Isocitratdehydrogenase
IMRT	Intensitätsmodulierte RT
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky-Index (Leistungsstatus eines Patienten)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MET	L-[Methyl-11C]Methionine
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomografie
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PCT	Planungs-CT
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival, Progressionsfreies Überleben
Primäre RT	Bestrahlung nach Erstdiagnose
pTERTmut	TERT-Promotor-Mutation
PTV	Planning tumour volume, Zielvolumen zur Spezifizierung der Zieldosis während der Bestrahlungsplanung
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Re-RT	Bestrahlung nach Rezidiv

---

RT	Radiotherapie/Bestrahlung
RTOG	Radiotherapy and Oncology Group
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SDC	Sørensen-Dice coefficient
SIB	Simultaneous integrated boost, Simultan integrierter Boost
SUVmean	Mean standardized uptake value, physiologische Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen
SUVmax	Maximum standardized uptake value, physiologische Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen
TBR	Tumour-to-background ratio, Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis
TMZ	Temozolomid
TSPO	Mitochondrial translocator protein
TTFields	Tumorbehandelnde Felder
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy = Volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung
VOI	Volume of interest, Volumen von Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei den Begriffen „Patient“ und „Patienten“ auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## 9. Anhang

### 9.1 TBR<sub>mean</sub> des <sup>18</sup>F-GE-180-PET

Primäre RT				Re-RT			
Pat.ID	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	Pat.ID	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>
1	1,60	1,80	3,15	1	1,83	1,98	2,13
2	2,24	2,43	2,59	2	2,24	2,42	2,60
3	3,24	3,58	3,88	3	2,12	2,35	2,53
4	1,76	1,84	2,12	4	1,98	2,23	2,41
5	3,17	3,50	3,77	5	1,70	2,48	2,76
6	3,03	3,47	3,47	6	2,12	2,30	2,48
7	2,23	2,50	2,81	7	2,55	2,72	2,91
8	3,28	3,44	3,59	8	2,34	2,51	2,66
9	2,51	2,80	3,15	9	2,36	2,57	2,79
10	1,84	1,97	2,18	10	2,25	2,44	2,63
11	3,82	4,06	4,27	11	2,50	2,70	2,95
12	2,35	2,50	2,65	12	1,08	2,43	2,59
13	2,79	3,00	3,19	13	2,10	2,29	2,44
14	2,76	3,11	3,33	14	2,33	2,50	2,67
15	2,31	2,51	2,69	15	1,83	1,98	2,17
16	2,54	2,73	2,88	16	2,28	2,43	2,58
17	2,97	3,16	3,34				
18	2,35	2,53	2,68				
19	3,02	3,24	3,46				
20	2,69	2,87	3,08				
21	2,73	2,93	3,13				
22	2,93	3,16	3,33				
23	2,59	2,78	3,19				
24	3,65	3,94	4,22				
25	1,84	2,02	4,75				
26	2,46	2,71	2,87				
27	2,71	2,95	3,15				
28	1,95	2,16	2,32				
29	2,48	2,64	2,77				
30	2,56	2,82	3,08				
31	2,82	2,98	3,14				
32	2,68	2,83	3,03				
33	2,96	3,16	3,33				
34	2,49	2,64	2,82				
35	2,61	2,79	2,95				
Median	2,61	2,82	3,14	Median	2,18	2,43	2,60

Anhang 1 TBR<sub>mean</sub> des <sup>18</sup>F-GE-180-PET für Patienten mit primärer und ReRT

## 9.2 Konturen des GTV und Volumendifferenz zum cGTV

Pat. ID	E1		E2		E3		E4	
	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.
1	2,2	-27,7	2,7	-10,5	2,8	-5,5	3,5	15,7
2	3,7	-1,0	3,6	-5,1	5,6	48,8	4,1	9,3
3	3,8	-17,9	4,0	-13,0	4,3	-6,5	5,1	10,3
4	5,2	5,6	5,9	20,1	4,7	-4,9	4,7	-4,6
5	6,4	-8,6	6,8	-2,0	6,2	-11,1	7,2	3,4
6	7,7	-7,4	7,9	-5,3	8,7	4,8	8,2	-1,5
7	10,3	10,1	8,8	-6,5	9,4	0,2	10,6	12,5
8	0,8	-92,7	11,5	5,7	10,6	-2,0	13,1	21,3
9	13,4	4,5	12,6	-1,6	14,0	9,1	13,5	5,2
10	8,4	-45,8	18,0	15,9	10,7	-31,1	17,2	10,6
11	16,9	2,2	16,2	-2,1	18,5	12,1	18,9	14,1
12	15,6	-7,8	15,3	-9,5	17,5	3,7	17,2	1,5
13	24,7	21,9	16,7	-17,5	15,9	-21,5	19,9	-1,7
14	19,1	-7,4	17,5	-15,3	21,9	6,1	20,2	-2,3
15	24,0	11,0	15,1	-30,2	21,5	-0,3	20,6	-4,7
16	20,0	-8,2	19,7	-9,5	22,0	1,1	21,7	-0,6
17	20,7	-4,8	18,5	-15,1	22,0	0,9	24,0	10,2
18	21,5	-4,9	22,3	-1,6	21,4	-5,6	23,1	2,0
19	25,8	-6,3	26,2	-4,7	29,8	8,2	27,3	-0,6
20	27,5	-7,8	26,6	-10,9	29,7	-0,3	29,3	-1,9
21	28,1	-5,9	26,6	-11,1	28,5	-4,8	31,3	4,6
22	32,6	-8,8	34,9	-2,5	34,6	-3,4	36,9	3,3
23	19,3	-46,6	20,4	-43,6	36,4	0,9	37,9	5,0
24	37,2	1,5	29,5	-19,5	38,3	4,4	31,3	-14,5
25	13,1	-67,3	53,0	32,2	36,6	-8,7	39,2	-2,3
26	43,9	-2,1	41,4	-7,6	43,8	-2,3	44,9	0,1
27	42,4	-5,8	44,0	-2,3	44,6	-0,9	44,4	-1,4
28	53,5	17,4	39,7	-12,8	46,3	1,8	38,6	-15,3
29	51,8	-0,5	49,1	-5,5	51,8	-0,4	55,6	6,8
30	58,5	-7,8	69,5	9,6	62,6	-1,4	62,3	-1,8
31	17,5	-76,4	90,8	22,6	66,4	-10,3	91,1	23,0
32	70,0	-7,7	72,9	-3,9	76,2	0,5	72,9	-3,9
33	50,0	-34,4	123,8	62,4	67,6	-11,3	75,7	-0,7
34	124,5	-0,9	126,4	0,6	131,2	4,4	128,0	1,8
35	143,9	-1,8	141,1	-3,7	145,4	-0,7	135,2	-7,7

### Anhang 2 GTVs der Patienten mit primärer RT von unterschiedlichen Expertinnen und Experten mit jeweils Volumendifferenz zum cGTV

GTV-Konturen der vier unabhängigen Experten. Volumen in cm<sup>3</sup> und Volumendifferenz zum cGTV in %. Abkürzungen: E: Experte; %-diff.: Volumendifferenz in %

Pat. ID	E1		E2		E3		E4	
	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.	cm <sup>3</sup>	%-diff.
1	5,8	-9,3	9,4	46,7	5,2	-19,9	4,3	-32,8
2	6,8	-10,4	9,5	25,7	7,9	4,3	5,9	-21,3
3	5,9	-22,7	6,3	-17,0	7,8	2,4	8,3	9,0
4	12,0	-5,5	13,2	3,5	9,7	-23,9	13,3	4,3
5	16,2	16,8	14,5	4,7	12,3	-11,3	13,9	0,2
6	20,7	38,4	12,4	-16,8	13,4	-10,6	13,8	-7,8
7	18,4	-2,2	16,9	-10,1	18,9	0,3	17,9	-4,6
8	12,8	-33,7	19,4	0,8	22,6	17,3	17,1	-11,4
9	29,2	11,8	20,8	-20,3	27,1	3,8	21,4	-17,9
10	30,2	8,4	26,0	-6,9	24,5	-12,2	27,1	-2,9
11	29,1	1,1	28,7	-0,3	25,7	-11,0	28,9	0,3
12	24,3	-18,2	33,1	11,4	25,4	-14,5	29,6	-0,5
13	29,6	-33,7	35,8	-20,1	52,5	17,3	42,4	-5,3
14	66,3	5,6	58,3	-7,2	57,8	-8,0	57,7	-8,2
15	67,8	1,1	67,3	0,4	64,9	-3,2	66,2	-1,2
16	67,6	-28,5	82,8	-12,4	96,0	1,5	106,4	12,6

**Anhang 3 GTVs der Patienten mit ReRT von unterschiedlichen Expertinnen und Experten mit jeweils Volumendifferenz zum cGTV**

GTV-Konturen der vier unabhängigen Experten. Volumen in cm<sup>3</sup> und Volumendifferenz zum cGTV in %. Abkürzungen: E: Experte; %-diff.: Volumendifferenz in %

### 9.3 Detaillierte Vergleichsdaten

Patienten ID	SDC			CI		
	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>
1	0,12	0,14	0,16	0,07	0,08	0,09
2	0,33	0,42	0,52	0,20	0,27	0,35
3	0,35	0,36	0,35	0,21	0,22	0,21
4	0,28	0,24	0,01	0,16	0,14	0,00
5	0,42	0,49	0,54	0,27	0,32	0,37
6	0,28	0,32	0,35	0,16	0,19	0,21
7	0,56	0,60	0,59	0,39	0,43	0,42
8	0,74	0,72	0,69	0,59	0,56	0,52
9	0,31	0,40	0,51	0,19	0,25	0,34
10	0,26	0,10	0,03	0,15	0,05	0,02
11	0,38	0,41	0,43	0,23	0,25	0,27
12	0,64	0,70	0,73	0,47	0,54	0,57
13	0,51	0,57	0,63	0,35	0,40	0,46
14	0,61	0,70	0,73	0,44	0,54	0,58
15	0,59	0,55	0,48	0,42	0,38	0,32
16	0,59	0,66	0,69	0,42	0,49	0,53
17	0,35	0,39	0,42	0,21	0,24	0,27
18	0,49	0,55	0,58	0,32	0,38	0,41
19	0,46	0,49	0,52	0,30	0,32	0,35
20	0,72	0,74	0,75	0,56	0,58	0,60
21	0,48	0,52	0,49	0,31	0,35	0,32
22	0,54	0,60	0,65	0,37	0,43	0,49
23	0,23	0,24	0,23	0,13	0,13	0,13
24	0,58	0,63	0,69	0,41	0,47	0,52
25	0,70	0,68	0,64	0,54	0,51	0,47
26	0,52	0,57	0,59	0,35	0,39	0,42
27	0,47	0,51	0,54	0,31	0,34	0,37
28	0,50	0,35	0,24	0,33	0,22	0,14
29	0,79	0,83	0,84	0,65	0,72	0,73
30	0,31	0,32	0,35	0,19	0,19	0,21
31	0,69	0,70	0,69	0,53	0,54	0,53
32	0,79	0,77	0,74	0,65	0,63	0,59
33	0,78	0,79	0,78	0,63	0,66	0,64
34	0,70	0,70	0,68	0,54	0,54	0,52
35	0,63	0,62	0,59	0,46	0,45	0,42
Median	0,51	0,55	0,58	0,35	0,38	0,41
Mittelwert	0,51	0,52	0,53	0,36	0,38	0,38
Standardabweichung	0,18	0,19	0,21	0,16	0,17	0,18
Maximum	0,79	0,83	0,84	0,65	0,72	0,73
Minimum	0,12	0,10	0,01	0,07	0,05	0,00
<b>Wilcoxon-Rangsummentest</b>	BTV <sub>1,6/1,8</sub>		BTV <sub>1,8/2,0</sub>		BTV <sub>1,6/2,0</sub>	
SDC	p = 0,0045 **		p = 0,3080		p = 0,0425 *	
CI	p = 0,0038 **		p = 0,3613		p = 0,0588	

**Anhang 4 Detaillierte Vergleichsdaten für Patienten mit primärer RT**

Wilcoxon-Rangsummentest der Ähnlichkeitskoeffizienten: Test auf signifikante Unterschiede in SDC und CI jeweils zwischen den unterschiedlichen BTVs der Schwellenwerte 1,6, 1,8 und 2,0.

Patienten ID	SDC			CI		
	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>
1	0,26	0,29	0,25	0,15	0,17	0,15
2	0,63	0,62	0,60	0,46	0,45	0,43
3	0,15	0,21	0,23	0,08	0,12	0,13
4	0,40	0,44	0,40	0,25	0,28	0,25
5	0,06	0,20	0,27	0,03	0,11	0,16
6	0,50	0,56	0,61	0,33	0,39	0,43
7	0,29	0,34	0,40	0,17	0,21	0,25
8	0,20	0,22	0,23	0,11	0,12	0,13
9	0,42	0,50	0,57	0,27	0,33	0,39
10	0,41	0,49	0,57	0,25	0,32	0,40
11	0,26	0,23	0,22	0,15	0,13	0,12
12	0,66	0,71	0,73	0,49	0,55	0,57
13	0,48	0,47	0,45	0,31	0,31	0,29
14	0,36	0,36	0,35	0,22	0,22	0,22
15	0,36	0,30	0,13	0,22	0,18	0,07
16	0,65	0,72	0,76	0,49	0,56	0,61
Median	0,38	0,40	0,40	0,24	0,25	0,25
Mittelwert	0,38	0,42	0,42	0,25	0,28	0,29
Standardabweichung	0,18	0,17	0,19	0,14	0,15	0,17
Maximum	0,66	0,72	0,76	0,49	0,56	0,61
Minimum	0,06	0,20	0,13	0,03	0,11	0,07
Wilcoxon-Rangsummentest	BTV <sub>1,6/1,8</sub>		BTV <sub>1,8/2,0</sub>		BTV <sub>1,6/2,0</sub>	
SDC	p = 0,0125 *		p = 0,4557		p = 0,1263	
CI	p = 0,0125 *		p = 0,3755		p = 0,1475	

**Anhang 5 Detaillierte Vergleichsdaten für Patienten mit ReRT**

Wilcoxon-Rangsummentest der Ähnlichkeitskoeffizienten: Test auf signifikante Unterschiede in SDC und CI jeweils zwischen den unterschiedlichen BTVs der Schwellenwerte 1,6, 1,8 und 2,0.



<b>Mediane (durchschnittliche) Ähnlichkeitskoeffizienten von cGTV und BTV</b>			
	<b>BTV<sub>1,6</sub></b>	<b>BTV<sub>1,8</sub></b>	<b>BTV<sub>2,0</sub></b>
<b>Primäre RT</b>			
<b>SDC</b>			
Biopsie	0,53 (0,52)	0,57 (0,54)	0,59 (0,55)
Resektion	0,38 (0,37)	0,35 (0,33)	0,24 (0,3)
Gesamt	0,51 (0,51)	0,55 (0,52)	0,58 (0,53)
<b>CI</b>			
Biopsie	0,36 (0,37)	0,4 (0,39)	0,42 (0,4)
Resektion	0,23 (0,23)	0,22 (0,2)	0,14 (0,18)
Gesamt	0,35 (0,36)	0,38 (0,38)	0,41 (0,38)
<b>Re-RT</b>			
<b>SDC</b>			
Biopsie oder keine OP	0,36 (0,37)	0,34 (0,41)	0,4 (0,41)
Resektion	0,48 (0,44)	0,47 (0,47)	0,45 (0,47)
Gesamt	0,38 (0,38)	0,4 (0,42)	0,4 (0,42)
<b>CI</b>			
Biopsie oder keine OP	0,22 (0,24)	0,21 (0,27)	0,25 (0,28)
Resektion	0,31 (0,29)	0,31 (0,31)	0,29 (0,31)
Gesamt	0,24 (0,25)	0,25 (0,28)	0,25 (0,29)

### **Anhang 6 Ähnlichkeitskoeffizienten der Zielvolumina nach OP Typ vor Radiatio**

Mediane (Mittelwert) Volumengrößen der 35 Patienten mit primärer RT (davon 32 Patienten mit Biopsie und 3 Patienten mit Resektion vor Radiatio) und 16 Patienten mit Re-RT (davon 13 Patienten mit Biopsie oder ohne operativen Eingriff und 3 Patienten mit Resektion vor Radiatio) und jeweils im Vergleich zum Gesamtkollektiv unabhängig des OP Typs.

## 9.4 Minimaler Randsaum

Primäre RT				Re-RT			
Pat.ID	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>	Pat.ID	BTV <sub>1,6</sub>	BTV <sub>1,8</sub>	BTV <sub>2,0</sub>
1	27	22	19	1	14	9	4
2	19	11	8	2	6	5	3
3	10	10	9	3	>50	>50	>50
4	0	0	0	4	21	8	6
5	16	13	11	5	>50	>50	43
6	19	17	16	6	36	35	33
7	11	9	3	7	31	29	26
8	4	3	2	8	47	43	40
9	32	28	22	9	18	16	11
10	0	0	0	10	27	25	20
11	19	17	16	11	43	41	37
12	10	8	7	12	13	10	8
13	15	13	10	13	19	14	10
14	19	9	7	14	14	12	10
15	6	4	3	15	18	9	3
16	12	9	8	16	22	19	15
17	20	19	18				
18	18	16	15				
19	19	15	13				
20	9	7	5				
21	18	17	17				
22	17	15	13				
23	29	28	25				
24	13	12	11				
25	12	8	7				
26	24	20	18				
27	33	27	21				
28	6	0	0				
29	9	7	6				
30	22	20	18				
31	27	19	17				
32	7	6	5				
33	9	6	5				
34	14	11	8				
35	17	14	12				

### Anhang 7 Detaillierte Werte der minimalen Randsäume der Patienten mit primärer und Re-RT

Minimaler Randsaum des cGTV bis Einschluss der BTVs des jeweiligen Thresholds.  
Alle Angaben in mm.

---

## 10. Danksagung

Ich möchte ausdrücklich all jenen ganz herzlich danken, die mich bei der Verwirklichung dieser medizinischen Promotion unterstützt haben.

Im besonderen Maße möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Karim-Maximilian Niyazi, für die sehr gute Betreuung, stete Unterstützung und Geduld danken. Seine Ratschläge und sein umfangreiches Fachwissen haben mich nicht nur im Rahmen dieser Arbeit, sondern auch persönlich mich entwickeln lassen und die Basis für die große Begeisterung für das Fach gelegt.

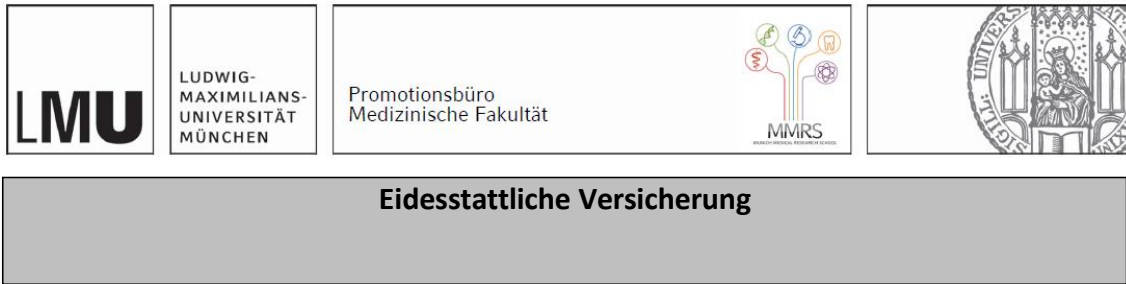
Ein besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer, Herrn Dr. Daniel Fleischmann, der mich bei der Forschung und Analyse tatkräftig unterstützt hat. Seine wertvollen Beiträge und Diskussionen waren eine unverzichtbare Quelle für neue Ideen und eine kontinuierliche Verbesserung der Qualität dieser Promotion.

Auch möchte ich mich bei Frau Prof. Nathalie Albert und Herrn PD Dr. Marcus Unterwiesing der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und der Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum München für die Bereitstellung der PET-Datensätze sehr bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während dieser gesamten Zeit bedingungslos unterstützt und besonders in arbeitsintensiven oder schwierigeren Phasen gestärkt haben.

Ich bin allen, die mich auf diesem Weg begleitet haben, zutiefst dankbar.

## 11. Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

*Büttner, Marcel Miklos*

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

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

*„Bestrahlungsplanungsstudie von höhergradigen Gliomen mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie mit <sup>18</sup>F-GE-180 im Vergleich zur MRT-basierten Bestrahlungsplanung“*

.....

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.

München, 14.12.2024

Marcel Büttner

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

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## 12. Schriftenverzeichnis

### 12.1 Abstracts

- „Erfolgreiche Etablierung des DEGRO/jDEGRO-Webinars“  
*M Büttner, P Melton, R Fietkau, C Petersen, M Krause, K Borgmann, U Wolf, K M Niyazi, U Höller, D Schmitt, L Käsmann, P Linde, D Fleischmann, S Ziegler, A Bresch, M Mäurer (vorgestellt von M Büttner)*  
 Abstract + Vortrag für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2023 in Kassel
- „Aktuelle Situation der Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten in der Radioonkologie – eine Umfrage der Sektion Weiterbildung der AG Junge DEGRO“  
*D Fleischmann, M Büttner, M Oertel, M Waltenberger, C Süß, S Ziegler, L Käsmann, D Jazmati, A Schröder, M Mäurer, P Linde (vorgestellt von D Fleischmann und P Linde)*  
 Abstract + Poster für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2023 in Kassel
- „Umfrage unter Medizinstudierenden zeigt Reformbedarf in der onkologischen und radioonkologischen Lehre auf“  
*M Oettle, M Büttner, M Forster, J Mücke, A Nieto, J Huber, S Corradini, M Niyazi, C Belka, M Dreyling, M R Fischer, D Fleischmann (vorgestellt von M Oettle)*  
 Abstract + Poster für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2022 in Stuttgart
- „<sup>18</sup>F-GE-180 TSPO PET in High-Grade Glioma RT Planning“  
*D.F. Fleischmann, M. Buettner, M. Unterrainer, S. Corradini, B. Zollner, J. Hofmaier, R. Bodensohn, N. Thon, C. Belka, P. Bartenstein, N. Albert, M. Niyazi (vorgestellt von Fleischmann D. F.)*  
 Abstract + Poster für die ASTRO (American Society for Radiation Oncology) Annual Meeting 2021 in Chicago
- „Bestrahlungsplanung mittels <sup>18</sup>F-GE-180 TSPO PET bei Gliom-Patienten in der Primärsituation“  
*Fleischmann D. F., Büttner M., Unterrainer M., Corradini S., Zollner B., Belka C., Bartenstein P., Albert N., Niyazi M. (vorgestellt von Büttner M.)*  
 Abstract + Poster für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2020 in Wiesbaden
- „<sup>18</sup>F-GE-180 TSPO PET zur Re-Bestrahlungsplanung von Glioblastom-Rezidiven“  
*Fleischmann D. F., Büttner M., Unterrainer M., Corradini S., Zollner B., Belka C., Bartenstein P., Albert N., Niyazi M. (vorgestellt von Fleischmann D. F.)*  
 Abstract + Poster für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2020 in Wiesbaden
- DEGRO 2019 Vortrag „Psycho-Onkologie in der Strahlentherapie“  
*Nieto A., Schnöller L., Käsmann L. (vorgestellt von Büttner M.)*  
 Vortrag für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Jahrestagung 2019 in Münster

---

## 12.2 Publikationen

- Bodensohn R, Fleischmann DF, Maier SH, Anagnostatou V, Garny S, Nitschmann A, Büttner M, Mücke J, Schönecker S, Unger K et al: Dosimetric feasibility analysis and presentation of an iso-toxic dose-escalated radiation therapy concept for glioblastoma used in the PRIDE trial (NOA-28; ARO-2022-12). *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2024, 45.
- Büttner M, Melton P, Fietkau R, Petersen C, Krause M, Borgmann K, Wolf U, Niyazi M, Christiansen H, Höller U et al: Successful implementation of online educational lectures of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol* 2023.
- Oettle M\*, Büttner M\*, Forster M, Gajdi L, Mücke J, Nieto A, Heuser S, Huber J, Walter F, Corradini S et al: Principles of oncology taught in a one-week course. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2023. (\* geteilte Erstautorenschaft)
- Fleischmann DF, Büttner M, Oertel M, Waltenberger M, Süß C, Ziegler S, Käsmann L, Jazmati D, Schröder A, Mäurer M, Linde P: Current situation in radiation oncology residency—Results of a national survey performed by the working group Young DEGRO of the German Society of Radiation Oncology. *Strahlentherapie und Onkologie* 2023.
- Fleischmann DF, Büttner M, Unterrainer M, Corradini S, Zollner B, Hofmaier J, Bodensohn R, Thon N, Belka C, Bartenstein P, Albert N, Niyazi M: High-Grade Glioma Radiation Therapy and Reirradiation Treatment Planning Using Translocator Protein Positron Emission Tomography With 18F-GE-180. *Advances in Radiation Oncology* 2023, 8(3):101185.
- Büttner M, Cordes N, Gauer T, Habermehl D, Klautke G, Micke O, Mäurer M, Sokoll J, Troost EGC, Christiansen H, Niyazi M: Current status and developments of German curriculum-based residency training programmes in radiation oncology. *Radiation oncology (London, England)* 2021, 16(1):55.

## 12.3 Preise und Stipendien

- Nachwuchsförderungsprogramm Club 100 der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, 2018 – 2023
- Reisestipendium für den Deutschen Krebskongress 2022
- Lehrinnovationspreis der LMU München zusammen mit Dr. Daniel F. Fleischmann, Prof. Dr. Claus Belka, Prof. Dr. Martin Dreyling, Johannes Mücke, Marie Forster und Matthias Oettle für das Onkologische Curriculum, 2022