

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Klinikum der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka

Kumulative Habilitationsschrift

## **Individualisierte Strahlentherapie des Glioblastoms**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Strahlentherapie

vorgelegt von

Dr. med. Daniel Felix Fleischmann, M.Sc.

2025

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
1. Einleitung.....	3
2. Individualisierte Strahlentherapie in der Primärbehandlung von Glioblastomen ....	4
2.1 <sup>18</sup> F-FET PET zur Bestrahlungsplanung in der Primärsituation.....	4
2.2 Radiomics-basierte Überlebensvorhersage bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen auf Basis einer <sup>18</sup> F-FET PET vor Bestrahlungsbeginn.....	7
2.3 Bestrahlungsplanung bei höhergradigen Gliomen mit Hilfe der <sup>18</sup> F-GE-180 PET..	8
2.4 MiRNA-basierte Risikostratifizierung in der Primärsituation .....	10
2.5 Radiotherapie von multifokalen höhergradigen Gliomen .....	12
3. Individualisierte Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung von Glioblastomen .	14
3.1 Re-Bestrahlung mit Bevacizumab zur Radioprotektion .....	14
3.2 Evaluation der optimalen Re-Bestrahlungsdosis sowie der besten konkomitanten Therapie.....	16
4. Kenntnisvermittlung der individualisierten Strahlentherapie in der Lehre und Facharztweiterbildung.....	18
4.1 Aktuelle Situation in der Facharztweiterbildung in der Radioonkologie - Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage.....	18
4.2 Grundlagen der Onkologie, gelehrt in einem einwöchigen Intensivkurs .....	19
5. Zusammenfassung.....	20
6. Literaturverzeichnis .....	22
7. Abkürzungsverzeichnis .....	27
8. Verzeichnis der Originalarbeiten .....	28
8.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor .....	28
8.2 Originalarbeiten als Koautor .....	30
8.3 Kasuistiken/Case reports .....	34
8.4 Übersichtsartikel/Reviews.....	35
8.5 Sonstige Veröffentlichungen.....	35
9. Danksagung.....	36

## 1. Einleitung

Glioblastome sind die am häufigsten auftretenden hirneigenen Tumore und mit einem Anteil von über 58 Prozent die häufigsten Gliome [1]. Mit einer Inzidenz von 3,23 pro 100.000 Fällen sind Glioblastome insgesamt eine eher selten auftretende Tumorentität [1]. Die Überlebenszeit nach multimodaler Standardtherapie beträgt trotz intensiver Forschungsaktivitäten weiterhin nur 15 bis 18 Monate im Median [2].

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsarbeit wurden neue Ansätze in der bildgebenden Diagnostik sowie in der strahlentherapeutischen Behandlung von Glioblastomen und höhergradigen Gliomen in der Primär- und Rezidivsituation untersucht, mit dem Ziel die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen und höhergradigen Gliomen zu optimieren.

Die Standardtherapie von Glioblastomen in der Primärsituation umfasst die möglichst vollständige Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumors im Sinne einer sogenannten Gross Total Resection (GTR) oder einer stereotaktischen Probenentnahme, sofern eine Resektion nicht oder nur subtotal möglich ist [3]. Anschließend wird in Abhängigkeit des Alters, des Allgemeinzustandes sowie des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus der Patientinnen und Patienten eine konventionelle Radiochemotherapie, eine hypofraktionierte Radio- bzw. Radiochemotherapie oder eine alleinige Temozolomid-Chemotherapie empfohlen [4].

Zur Planung der Bestrahlung wird eine Planung-Computertomographie-(CT) durchgeführt, bei der eine thermoplastische Bestrahlungsmaske angefertigt wird, um die Lagerung jeder einzelnen Bestrahlungsfraction millimetergenau reproduzieren zu können. Unterstützend zur Planungs-CT kommen kontrastmittelverstärkte, dünn-schichtige Kernspintomographie-(MRT)-sequenzen zum Einsatz.

Der zusätzliche Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-Bildgebung mittels des Aminosäuretracers <sup>18</sup>Fluor-Fluorethylthiysin (<sup>18</sup>F-FET) sowie des Translocator Protein (TSPO) Tracers <sup>18</sup>F-GE180 wird unter 2.1, 2.2 und 2.3 dieser Arbeit gezeigt. Der Einsatz von Biomarkern zur weitergehenden Stratifizierung und Personalisierung der Gliom-Therapie wird unter 2.4 dieser Arbeit dargestellt. Die besonderen Herausforderungen bei der Bestrahlung von multifokalen Gliomen mit komplexen und großen Zielvolumen werden unter 2.5 dieser Arbeit beschrieben.

Im Gegensatz zur Primärsituation gibt es für das Rezidiv von Glioblastomen und höhergradigen Gliomen kein Standardvorgehen, da hier randomisierte, prospektive Studiendaten weitestgehend fehlen [5]. Der Einsatz des Angiogenesehemmers Bevacizumab konkomitant zur Re-Bestrahlung zum Schutz vor einer Radionekrose wurde im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsarbeit ebenfalls untersucht und wird unter 3.1 und 3.2 dargelegt. Aktuelle Forschungsergebnisse hinsichtlich der Kenntnisvermittlung der Individualisierten Strahlentherapie in der Lehre sowie in der Facharztweiterbildung werden unter 4.1 und 4.2 dieser kumulativen Habilitationsschrift dargestellt.

## 2. Individualisierte Strahlentherapie in der Primärbehandlung von Glioblastomen

### 2.1 $^{18}\text{F}$ -FET PET zur Bestrahlungsplanung in der Primärsituation

**D.F. Fleischmann\***, M. Unterrainer\*, R. Schön, S. Corradini, C. Maihöfer, P. Bartenstein, C. Belka, N.L. Albert, M. Niyazi

Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosine PET? - A recurrence pattern analysis

Radiother Oncol, 145 (2020) 49-55. (IF 6,280) \*geteilte Erstautorschaft

Für die Bestrahlungsplanung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen wird neben der Planungs-CT-Bildgebung standardmäßig eine aktuelle dünn-schichtige, kontrastmittelverstärkte MRT-Bildgebung und sofern eine Resektion von Tumorgewebe erfolgte auch die präoperative MRT-Bildgebung herangezogen [6].

Der zusätzliche Nutzen der PET-Bildgebung mit dem Aminosäuretracer  $^{18}\text{F}$ -FET im Rahmen der Bestrahlungsplanung ist weiterhin Gegenstand klinischer Forschung und wird von den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Radioonkologie (ESTRO) [6], der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) [7], der Amerikanischen Gesellschaft für Neuroonkologie (SNO) sowie der Europäischen Gesellschaft für Neuroonkologie (EANO) [2] und der Arbeitsgruppe PET Response Assessment in Neuro-Oncology (PET/RANO) [8] unterschiedlich bewertet.

Das Advisory Committee for Radiation Oncology Practice der ESTRO ACROP sah in ihrer Leitlinie zur Zielvolumendefinition von Glioblastomen von 2016 auf Grundlage der damals vorhandenen Datenlage einen Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FET PET v.a. im Rahmen der Bestrahlungsplanung von Rezidivtumoren [6]. In der aktuellen Leitlinie der ESTRO-EANO von 2023 zur Zielvolumendefinition von Glioblastomen wird die  $^{18}\text{F}$ -FET PET in der Delphi-Methode des Expertenkomitees mit 73 Prozent Übereinstimmung als wertvolle zusätzliche Bildgebung für die Radiotherapieplanung angesehen [9]. In der EANM Leitlinie von 2019 wird der Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -FET PET zur Detektion von Arealen mit einer gesteigerten Traceraufnahme zur Abgrenzung des metabolisch aktiven Tumorgewebes im Rahmen der Bestrahlungsplanung beschrieben [7]. Die Konsensus-Leitlinie von SNO und EANO von 2020 sieht einen Informationsgewinn durch die  $^{18}\text{F}$ -FET PET bei der Zielvolumendefinition in der Bestrahlungsplanung [2]. Die Sk2-Leitlinie Gliome der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2021 schließlich sieht einen Vorteil durch die PET mit Aminosäure-Tracern in der Zielvolumendefinition in der Re-Bestrahlungssituation, fordert jedoch weitere Studien zur Klärung des Stellenwerts der  $^{18}\text{F}$ -FET PET in der Radiotherapieplanung [10].

Die Vorteile der  $^{18}\text{F}$ -FET PET bei der Radiotherapieplanung in der Rezidivsituation werden aktuell in der multizentrischen, prospektiven, randomisierten Phase II Studie GLIAA untersucht [11]. Für den Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -FET PET in der Bestrahlungsplanung in der Primärsituation gibt es allerdings bislang keine prospektiven, randomisierten Studien.

Die im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsarbeit durchgeführte retrospektive Rezidivmusteranalyse untersuchte die Möglichkeiten der  $^{18}\text{F}$ -FET PET hinsichtlich einer Verkleinerung der Randsäume bei der Bestrahlungsplanung in der Primärsituation.

In der Leitlinie der ESTRO-ACROP zur Zielvolumendefinition von 2016 wurde noch immer ein Randsaum von 2 cm auf den makroskopischen Tumor (Gross Tumor Volume = GTV) empfohlen um die, den Tumor umgebende, mikroskopische Tumoraussaat komplett in das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume = CTV) zu inkludieren. Das CTV wird um einen weiteren Sicherheitssaum von 3 mm ergänzt, um mögliche Lagerungsvariabilitäten zu berücksichtigen. Eine Senkung des Randsaumes um das GTV auf das CTV wird seit geraumer Zeit diskutiert, da die Rezidive nach einer Bestrahlung meist zentral im Bestrahlungsfeld auftreten und selten im Randbereich [12, 13].

Mit einer Senkung des Randsaumes um das GTV könnte das Bestrahlungsvolumen insgesamt weiter verkleinert werden. Hiermit könnte zum einen die Dosisbelastung des gesunden Hirngewebes gesenkt werden. Zum anderen wäre auch eine gezielte zentrale Dosiserhöhung möglich, mit welcher die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs verlängert werden könnte.

In die vorliegende retrospektive Rezidivmusteranalyse wurden die Bestrahlungspläne von 36 Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen eingeschlossen, bei denen eine  $^{18}\text{F}$ -FET PET Bildgebung vorlag, welche vor Beginn der Strahlentherapie durchgeführt wurde und bei denen ein makroskopisches Tumolvolumen in der PET abgrenzbar war. Hierzu wurden zunächst halb-automatisiert biologische Tumolvolumina erstellt, welche die Bereiche mit einer 1,6-fach höheren Traceraufnahme im Vergleich zur Hintergrundaktivität umfassten.

Auf Grundlage der PET-basierten biologischen Tumolvolumina wurden sodann durch Fusion mit den MR-basierten GTVs (MR-GTVs) kombinierte PET-MR-GTVs erstellt. Es zeigte sich, dass der notwendige Sicherheitssaum, der notwendig war, um den Rezidivtumor vollständig einzuschließen, für die kombinierte PET-MR-GTVs signifikant kleiner war, als für die MR-GTVs ( $p < 0,001$  im Wilcoxon-Test). Die mediane Größe der notwendigen Sicherheitssäume lag hierbei bei 12,5 mm für die PET-MR-GTVs und bei 16,5 mm für die MR-GTVs. Um zu verifizieren, dass sich hiermit das Gesamtvolumen verringern lässt, wurden PET-MR-GTVs mit einem reduzierten Randsaum von 15 mm mit MR-GTVs mit einem zu diesem Zeitpunkt standardmäßigen Randsaum von 20 mm verglichen. Unter Ausschluss von 3 Fällen mit großen nicht kontrastmittelanreichernden Tumoren war das Volumen für die PET-MR-GTVs mit 15 mm Randsaum signifikant kleiner als für die MR-GTVs mit 20 mm Randsaum ( $p = 0,02$ , Wilcoxon-Test). Das mediane Volumen lag hierbei bei 255,92 vs. 258,35  $\text{cm}^3$ .

In der Analyse des Rezidivmusters zeigten sich für beide CTV Volumina vergleichbare Ergebnisse mit 32 bzw. 30 im zentralen Bestrahlungsfeld, 2 bzw. 4 im Bestrahlungsfeld und 2 bzw. 2 außerhalb des Bestrahlungsfelds gelegenen Rezidiven. Randständig gelegene Rezidive lagen für beide CTV Volumina nicht vor.

Die Rezidivmusteranalyse lässt darauf schließen, dass mit der  $^{18}\text{F}$ -FET PET die Darstellung des aktiven Tumors verbessert und hiermit die Randsäume angepasst und verkleinert werden können ohne Risiko einer höheren Rate an randständig gelegenen Rezidiven.

Aktuell wurden zwei prospektive randomisierte Phase-II-Studien mit PET-basierter Bestrahlungsplanung durchgeführt, in welchen die Sicherheitssäume vom GTV auf das CTV verringert wurden [14, 15]. In beiden Studien lag das mediane Gesamtüberleben bei 16 Monaten [14, 15] und lag somit im üblichen Bereich des medianen Gesamtüberlebens von 15 bis 18 Monaten [2]. Zudem konnte in retrospektiven Studien mit konventioneller MRT basierter Radiotherapieplanung sowohl gezeigt werden, dass verringerte Randsäume nicht mit einer Verkürzung des Gesamtüberlebens assoziiert sind [16] als auch, dass verringerte Randsäume nicht mit einer erhöhten Rate an randständigen Rezidiven einhergehen [17]. Hieraus folgend wurde in der aktuellen Leitlinie der ESTRO-EANO von 2023 zur Zielvolumendefinition von Glioblastomen eine Verringerung der Sicherheitssäume vom GTV auf das CTV von 20 auf 15 mm vom Expertenkomitee empfohlen [9].

## 2.2 Radiomics-basierte Überlebensvorhersage bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen auf Basis einer $^{18}\text{F}$ -FET PET vor Bestrahlungsbeginn

T. Wiltgen\*, D.F. Fleischmann\*, L. Kaiser, A. Holzgreve, S. Corradini, G. Landry, M. Ingrisch, I. Popp, A.L. Grosu, M. Unterrainer, P. Bartenstein, K. Parodi, C. Belka, N. Albert, M. Niyazi, M. Riboldi

( $^{18}\text{F}$ -FET PET radiomics-based survival prediction in glioblastoma patients receiving radio(chemo)therapy

Radiat Oncol, 17 (2022) 198. (IF 3,6) \*geteilte Erstautorschaft

In einer Gruppe von Patientinnen und Patienten mit IDH-Wildtyp Glioblastomen, welche vor Beginn einer primären Radio(chemo)therapie eine  $^{18}\text{F}$ -FET PET erhielten, wurde diese retrospektiv mittels Radiomics-Methoden untersucht. Die Trainings-Kohorte bestand aus 25 Fällen, bei welchen die  $^{18}\text{F}$ -FET PET mittels des OSEM-2D Algorithmus rekonstruiert wurde und die Validierungs-Cohorte aus 12 Fällen, bei welchen die  $^{18}\text{F}$ -FET PET mittels des OSEM-3D Algorithmus rekonstruiert wurde. Ziel der Radiomics Untersuchung war es, Features aus der  $^{18}\text{F}$ -FET PET vor Beginn der primären Radio(chemo)therapie zu extrahieren, welche mit dem Gesamtüberleben ab Beginn der primären Radio(chemo)therapie statistisch signifikant verknüpft sind. Die Extraktion der Features wurde innerhalb des gesamten Planungszielvolumens (PTV) sowie innerhalb der Volumina erstellt, in denen die Traceraktivität die Hintergrundaktivität 1,4fach, 1,6fach oder 1,8fach überschritt. Hieraus ergaben sich die Volumes of Interest (VOIs) voi14, voi16 und voi18.

Innerhalb der homogenen Kohorte von 37 Patientinnen und Patienten mit IDH-Wildtyp Glioblastomen, die vor Beginn einer Radio(chemo)therapie eine  $^{18}\text{F}$ -FET PET Untersuchung erhielten, ließen sich somit sowohl in den gängigen Schwellenwert-basierten Volumina voi14 und voi16 als auch im PTV statistisch signifikant mit dem Gesamtüberleben verknüpfte Radiomics Features extrahieren. Diese Radiomics Features könnten in Folgeanalysen auch hinsichtlich einer weitergehenden Stratifizierung von Patientinnen und Patienten mit IDH-Wildtyp Glioblastomen vor Beginn einer Radio(chemo)therapie genutzt werden.

## 2.3 Bestrahlungsplanung bei höhergradigen Gliomen mit Hilfe der <sup>18</sup>F-GE-180 PET

**D.F. Fleischmann**, M. Büttner, M. Unterrainer, S. Corradini, B. Zollner, J. Hofmaier, R. Bodensohn, N. Thon, C. Belka, P. Bartenstein, N.L. Albert, M. Niyazi  
High-Grade Glioma Radiation Therapy and Reirradiation Treatment Planning Using Translocator Protein Positron Emission Tomography With (18)F-GE-180  
Adv Radiat Oncol, 8 (2023) 101185. (IF 2,2)

<sup>18</sup>F-GE180 ist ein Translocator Protein (TSPO) Tracer der dritten Generation [18]. Das TSPO ist ein mitochondriales Protein, das in eine Vielzahl der mitochondrialen Funktionen involviert ist, u.a. in den Cholesterintransport durch die Mitochondrienmembran als Teil der Biosynthese von Steroidhormonen [19, 20]. In einer Reihe von Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass mittels der <sup>18</sup>F-GE180 PET bei Patientinnen und Patienten mit Gliomen der vitale Tumor zuverlässig dargestellt werden kann [21-23]. Zudem konnte in Vorarbeiten gezeigt werden, dass die Areale mit hoher Aufnahme des TSPO Tracers über die kontrastmittelaufnehmenden Areale hinausgehen. Die <sup>18</sup>F-GE180 PET ist daher neben der Planung von neurochirurgischen Eingriffen wie der Planung von stereotaktischen Probeentnahmen oder einer Resektion auch für die Radiotherapieplanung von Bedeutung. Hierbei stellt sich jedoch die Schwierigkeit, dass es bezüglich der Unterstützung bei der Zielvolumendefinition aktuell keine wissenschaftlichen Daten hinsichtlich eines optimalen Schwellenwertes gibt, anhand dessen die sogenannten biologischen Tumervolumina (BTV) verlässlich und reproduzierbar erstellt werden können. In Vorstudien wurden das 1,6-, 1,8- oder 2,0-fache über der Hintergrundaktivität als Schwellenwerte für die BTVs genutzt. Diese wurden jedoch im Rahmen der Bestrahlungsplanung bislang noch nicht wissenschaftlich untersucht. Innerhalb der vorliegenden Studie wurden BTVs mit den o.g. Schwellenwerten mit konsensusbasierten GTVs verglichen hinsichtlich der Konformität, welche mittels des Sørensen-Dice-Koeffizienten und des Konformitätsindex berechnet wurden. Zudem wurde untersucht, wie groß der minimale Randsaum sein muss, damit die BTVs vollständig in die konsensusbasierten GTVs inkludiert sind. Hierbei wurden sowohl Bestrahlungspläne von Patientinnen und Patienten in der Primärsituation (n=35) als auch in der Rezidivsituation (n=16) auf diese Weise analysiert.

Hierbei wurde zunächst festgestellt, dass für die BTVs aller drei Schwellenwerte die Volumina im Median deutlich größer waren als für die konsensusbasierten GTVs. Die BTVs mit einem Schwellenwert von 2,0-fach über der Hintergrundaktivität zeigten sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation die höchsten Werte in Bezug auf den Sørensen-Dice-Koeffizienten (0,58; 0,40) und den Konformitätsindex (0,41; 0,25). Zudem waren die BTVs mit einem Schwellenwert von 2,0-fach über der Hintergrundaktivität in Bezug auf die medianen Volumina in der Primär- und Rezidivsituation (39,1 cm<sup>3</sup>; 41,6 cm<sup>3</sup>) am ehesten mit den Volumina der konsensusbasierten GTVs (22,6 cm<sup>3</sup>; 22,7 cm<sup>3</sup>) vergleichbar.

---

Für die BTVs mit einem Schwellenwert von 1,6-fach oder 1,8-fach über der Hintergrundaktivität waren die Volumina sowohl in der Primär- ( $67,4 \text{ cm}^3$ ;  $50,7 \text{ cm}^3$ ) als auch in der Rezidivsituation ( $80,5 \text{ cm}^3$ ;  $55,0 \text{ cm}^3$ ) deutlich größer als die konsensusbasierten GTVs. Der Minimale Randsaum, um die BTVs vollständig in die konsensusbasierten GTVs zu inkludieren, war für die BTVs mit den Schwellenwerten von 1,6 und 1,8 signifikant kleiner in der Primär- verglichen mit der Rezidivsituation (Medianwerte des minimalen Randsaums: 16 vs. 21,5 mm, 12 vs. 17,5 mm;  $p = 0,007$ ,  $p = 0,031$ ). Für die BTVs mit dem Schwellenwert 2,0 waren die minimalen Randsäume in der Primär- verglichen mit der Rezidivsituation nicht signifikant unterschiedlich (10 vs. 13 mm;  $p = 0,093$ ). Somit stellten sich in dieser retrospektiven Bestrahlungsplanungsstudie die BTVs mit Schwellenwerten von 2,0 als am stabilsten heraus.

## 2.4 MiRNA-basierte Risikostratifizierung in der Primärsituation

K. Unger\*, **D.F. Fleischmann\***, V. Ruf, J. Felsberg, D. Piehlmaier, D. Samaga, J. Hess, M.P. Suresh, M. Mittelbronn, K. Lauber, W. Budach, M. Sabel, C. Rödel, G. Reifenberger, J. Herms, J.C. Tonn, H. Zitzelsberger, C. Belka, M. Niyazi.

Improved risk stratification in younger IDH wild-type glioblastoma patients by combining a 4-miRNA signature with MGMT promoter methylation status

Neurooncol Adv, 2 (2020) vdaa137. (IF erstmals 2023: 3,7) \*geteilte Erstautorschaft

Gemäß der aktuellen EANO Leitlinie von 2021 zur Diagnose und Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffusen Gliomen wird die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit IDH-Wildtyp Glioblastomen, ZNS-WHO-Grad 4 nach Alter, Allgemeinzustand und MGMT-Promotor-Methylierungsstatus stratifiziert [4].

Bei Patientinnen und Patienten unter 70 Jahren in gutem Allgemeinzustand wird eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie mit Temozolomid mit nachfolgender Temozolomid-Erhaltungstherapie empfohlen und bei schlechtem Allgemeinzustand, d.h. einem Karnofsky-Performance-Score (KPS) unter 70 Prozent eine hypofraktionierte Radiotherapie [4]. Patientinnen und Patienten über 70 Jahren werden in Abhängigkeit der MGMT-Promotor-Methylierung stratifiziert, welche das Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie vorhersagt. Für ältere Patientinnen und Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung wird bei gutem Allgemeinzustand daher eine hypofraktionierte Radiochemotherapie mit Temozolomid und nachfolgender Temozolomid-Erhaltungstherapie und bei einem KPS unter 70 Prozent eine alleinige Temozolomid-Chemotherapie empfohlen. Bei älteren Patientinnen und Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung wird hingegen eine hypofraktionierte Radiotherapie ohne konkomitante Chemotherapie empfohlen [4].

Insbesondere für jüngere Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen sind zusätzliche einfach zu bestimmende Biomarker für die weitere Stratifizierung und darauf aufbauend eine Personalisierung der Therapie von großer klinischer Bedeutung, da für diese aktuell, sofern sie sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, unabhängig vom MGMT-Promotor-Methylierungsstatus eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie mit Temozolomid sowie eine darauffolgende Temozolomid-Erhaltungstherapie empfohlen wird [24] und keine weiteren Therapiestratifikatoren in der klinischen Routine im Einsatz sind [4].

Eine in Kooperation mit der Abteilung für Strahlenzytogenetik des Helmholtz Zentrum München entwickelte Signatur bestehend aus den vier microRNAs (miRNAs) hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-615-5p und hsa-miR-125a-5p [25] wurde in der vorliegenden Arbeit in einem Kollektiv von 102 Patientinnen und Patienten mit IDH-Wildtyp Glioblastomen validiert, mit dem Ziel eine weitergehende Stratifizierung zu ermöglichen.

Die 4-miRNA-Signatur wurde in Tumorproben bestimmt, welche den Patientinnen und Patienten im Rahmen der stereotaktischen Probenentnahme zur Diagnosesicherung oder bei der operativen Resektion entnommen worden war. Das Kollektiv umfasste 37 Fälle des Klinikums der Universität München, 33 Fälle des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie 32 Fälle des Cancer Genome Atlas (TCGA).

Die prognostische Wertigkeit der 4-miRNA-Signatur bzgl. der Prädiktion des Gesamtüberlebens konnte validiert werden. Hierbei lag das mediane Gesamtüberleben in der Hochrisikogruppe bei 15,8 und in der Niedrigrisikogruppe bei 20,7 Monaten ( $p = 0,01$ ). Mit Hilfe einer erweiterten Risikoanalyse, die neben dem Expressionsprofil der vier miRNAs auch das Alter der Patientinnen und Patienten ( $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre bei Diagnosestellung) sowie die MGMT-Promotor-Methylierungsstatus berücksichtigte, konnte das Modell noch weiter verbessert werden ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, welche bei Diagnosestellung nicht älter als 60 Jahre alt waren, konnte mit Hilfe der Kombination der 4-miRNA-Signatur zur routinemäßig bestimmten MGMT-Promotor-Methylierung eine deutliche Auftrennung der Überlebenszeiten zwischen den kombinierten Risikogruppen gezeigt werden. Hierbei lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit der günstigen Risikokonstellation bestehend aus Niedrigrisikogruppe der 4-miRNA-Signatur und MGMT-Promotor-Methylierung bei 37,4 Monaten ( $n = 18$ ). Demgegenüber hatten Patientinnen und Patienten mit der ungünstigen Risikokonstellation bestehend aus Hochrisikogruppe der 4-miRNA-Signatur und einem unmethylierten MGMT-Promotor eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 18,5 Monaten ( $n = 32$ ,  $p = 0,003$ ).

Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die Kombination der 4-miRNA-Signatur mit dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus insbesondere in der Gruppe der jüngeren Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen eine verbesserte Risikoabschätzung erlaubt und hierbei die Therapie dieser Patientengruppe zukünftig gegebenenfalls weiter personalisiert werden könnte.

## 2.5 Radiotherapie von multifokalen höhergradigen Gliomen

**D.F. Fleischmann\***, R. Schön\*, S. Corradini, R. Bodensohn, I. Hadi, J. Hofmaier, R. Forbrig, N. Thon, M. Dorostkar, C. Belka, M. Niyazi  
Multifocal high-grade glioma radiotherapy safety and efficacy  
Radiat Oncol, 16 (2021) 165. (IF 4,309) \*geteilte Erstautorschaft

Auch in der neuesten WHO Klassifikation der ZNS Tumore von 2021 werden multifokale höhergradige Gliome nicht als eigenständige Unterform behandelt [26], obwohl diese mit einer besonders ungünstigen Prognose einhergehen und obwohl es Forschungsarbeiten gibt, welche distinkte Merkmale der Pathogenese multifokaler Gliome herausgearbeitet haben, die jedoch weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung sind [27-29].

Darüber hinaus werden in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlungen für die multifokale Form der höhergradigen Gliome gegeben [2, 4, 6-10]. Für die interdisziplinären Therapieentscheidungen kann man sich daher einerseits an den Empfehlungen zur Behandlung von unifokalen Gliomen orientieren sowie andererseits auf klinische Erfahrungsberichte zur Behandlung von multifokalen Gliomen zurückgreifen. In der vorliegenden Analyse von 20 Fällen dieser selten auftretenden, multifokalen Form von höhergradigen Gliomen wurden unterschiedliche Fraktionierungskonzepte sowie unterschiedliche konkomitante Chemotherapieschemata miteinander verglichen. Hiermit soll eine weitere Hilfestellung für die interdisziplinäre, klinische Entscheidungsfindung der Behandlung von multifokalen, höhergradigen Gliomen gegeben werden.

In die vorliegende Analyse wurden die Bestrahlungspläne sowie die klinischen Parameter und die Überlebenszeiträume von 20 Patientinnen und Patienten mit multifokalen, höhergradigen Gliomen untersucht, welche zwischen 2011 und 2019 mit einer fraktionierten Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden. In die Analyse wurden Fälle eingeschlossen, welche zwei oder mehr voneinander unabhängige kontrastmittelaufnehmende Gliomherde in der kontrastmittelverstärkten T1-Sequenz der Planungs-MRT-Untersuchung zeigten. Die Multifokalität wurde hierbei neuroradiologisch zweitbegutachtet.

Histopathologisch handelte es sich in 18 Fällen um IDH-Wildtyp Glioblastome, ZNS-WHO-Grad 4 sowie in einem Fall um ein diffuses astrozytäres Gliom, ein IDH-Wildtyp Gliom mit molekularen Merkmalen eines Glioblastoms sowie in einem Fall um ein anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp. Eine MGMT-Promotor-Methylierung lag in 11 der 20 Fälle vor. Die Bestrahlung wurde in 18 Fällen als definitive Therapie nach einer stereotaktischen Probenentnahme zur Diagnosesicherung und in zwei Fällen postoperativ durchgeführt.

Die am häufigsten angewendeten Fraktionierungsschemata waren 30 x 2 Gy und 33 x 1,8 Gy, welche in 15 bzw. 3 Fällen angewendet wurden. 25 x 2,2 Gy und 20 x 2,5 Gy wurden in je einem Fall angewendet.

Als konkomitante Chemotherapie kam Temozolomid in 16 Fällen zum Einsatz sowie eine kombinierte Chemotherapie bestehend aus Temozolomid und Lomustin in einem Fall. Eine konkomitante Bevacizumab-Therapie wurde in einem Fall verabreicht.

Im Median lagen drei GTVs vor und das mediane Volumen der GTVs lag bei 26 cm<sup>3</sup>. Das mediane Volumen der PTVs lag bei 425,7 cm<sup>3</sup>, womit das Verhältnis vom PTV zum Gesamthirnvolumen im Median bei 32,8 Prozent lag. Das Gehirnvolumen, dessen Dosisbelastung 30 bzw. 45 Gy überstieg, lag prozentual im Median bei 59,9 bzw. 40,7 Prozent. Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Radiotherapie lag mit acht Monaten (95%-Konfidenzintervall 3,6 – 12,4 Monate) deutlich unterhalb von Kollektiven mit monofokalen, höhergradigen Gliomen. Ebenso zeigte das progressionsfreie Überleben ab Beginn der Radiotherapie bis zur ersten Diagnose eines Rezidivs in der Kontroll-MRT-Untersuchung mit fünf Monaten im Median (95%-Konfidenzintervall 2,8 – 7,2 Monate) einen deutlich geringeren Wert, als bei monofokalen, höhergradigen Gliom-Fällen.

Es wurden insgesamt fünf höhergradige Toxizitäten festgestellt, davon drei symptomatische Hirnödeme Grad 3 sowie ein neu aufgetretener Krampfanfall Grad 3 sowie eine febrile Neutropenie Grad 4 in Zusammenhang mit der konkomitanten Chemotherapie.

Mit der Analyse der Strahlentherapiepläne und der Toxizitätsdaten in der vorliegenden Serie lässt sich schlussfolgern, dass eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie auch in multifokalen, höhergradigen Gliomen angewendet werden kann, wobei die Überlebenszeiträume jedoch auch mit modernen Radiotherapietechniken bei multifokalen Gliomen weiterhin deutlich unterhalb derer von monofokalen Gliomen liegen.

### 3. Individualisierte Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung von Glioblastomen

#### 3.1 Re-Bestrahlung mit Bevacizumab zur Radioprotektion

**D.F. Fleischmann**, J. Jenn, S. Corradini, V. Ruf, J. Herms, R. Forbrig, M. Unterrainer, N. Thon, F.W. Kreth, C. Belka, M. Niyazi

Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma

Radiother Oncol, 138 (2019) 99-105. (IF 4,856)

Für die Rezidivtherapie von höhergradigen Gliomen gibt es keine evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen, sodass individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden müssen. Die aktuelle EANO Leitlinie von 2021 listet als Therapiemöglichkeiten eine erneute Resektion, eine erneute Chemotherapie mit Alkylantien, eine Bevacizumab-Therapie, die Re-Bestrahlung sowie experimentelle Therapieansätze auf [4].

Während die Bevacizumab-Therapie in der Rezidivtherapie von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (FDA) zugelassen ist, wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) keine Zulassung erteilt, wohingegen die erneute Chemotherapie mit Temozolomid von der EMA zugelassen ist [30].

Eine erneute Resektion bei Rezidiv eines Glioblastoms kann nur in wenigen, gut ausgewählten Fällen eingesetzt werden. In einem von Park et al. entwickelten Score konnte gezeigt werden, dass v.a. diejenigen Patientinnen und Patienten von einer Rezidiv-Resektion profitieren, bei denen keine als eloquent bzw. kritisch gelegenen Hirnareale vom Rezidiv betroffen sind, der KPS bei 80 Prozent oder mehr liegt und das Rezidivtumorvolumen  $50 \text{ cm}^3$  oder weniger beträgt [31].

Die Re-Bestrahlung von Rezidiv-Gliomen ist weniger eingeschränkt als die Rezidiv-Resektion, da auch eloquent gelegene Rezidivtumore und Rezidivtumore mit Volumina über  $100 \text{ cm}^3$  behandelt werden können [5]. Eine Re-Bestrahlung wird von den meisten Experten im Regelfall frühestens sechs Monate nach Abschluss der primären Bestrahlung empfohlen, da nach diesem Zeitintervall mit einer ausreichend großen Erholung des Normalgewebes und damit kalkulierbaren Nebenwirkungen zu rechnen ist [5]. In den multizentrisch entwickelten Re-Bestrahlungs-Risiko-Score (Reirradiation Risk Score = RRRS) zur Abschätzung der Überlebensvorteils einer Re-Bestrahlung wurden nur die Parameter Alter bei Re-Bestrahlung, ZNS-WHO-Grad und  $\text{KPS} \geq 70$  vs.  $< 70$  Prozent aufgenommen [32]. Die übrigen getesteten Parameter Geschlecht, MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, Dosis der Re-Bestrahlung, Größe des PTVs, Zeitabstand zwischen primärer Bestrahlung und Re-Bestrahlung fanden hingegen keinen Eingang in den Prognosescore [32]. Im Umkehrschluss kann daher davon ausgegangen werden, dass die Re-Bestrahlung auch bei größeren Zielvolumina einen Überlebensvorteil bei Patientinnen und Patienten mit dem Rezidiv eines höhergradigen

Glioms einen Überlebensvorteil bietet, sofern die Risikokonstellation hinsichtlich des Alters, des ZNS-WHO-Grads und des KPS günstig ist.

Aufgrund der hohen kumulativen Gesamtdosis nach einer Re-Bestrahlung besteht ein erhöhtes Risiko für eine Radionekrose, insbesondere wenn die kumulative Gesamtdosis konventionell fraktioniert 96 Gy übersteigt [5]. Bevacizumab wird in der Therapie der Radionekrose eingesetzt [33] und wurde vor der im folgenden beschriebenen Analyse in kleineren Fallserien bereits konkomitant zur Re-Bestrahlung eingesetzt [34, 35]. In der vorliegenden Arbeit wurde die radioprotektive Wirkung der konkomitant zur Bestrahlung eingesetzten Bevacizumab-Therapie in einem monozentrischen Kollektiv überprüft, welches zunächst mehrheitlich mit Bevacizumab, jedoch ab dem EMA Entscheid gegen eine Zulassung von Bevacizumab in der Rezidivsituation nur noch mit einer alleinigen Re-Bestrahlung behandelt wurde.

Im Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2017 wurde die Re-Bestrahlung von insgesamt 161 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eines anaplastischen Astrozytoms ( $n = 37$ ) oder dem Rezidiv eines Glioblastoms ( $n = 124$ ) retrospektiv auf das Überleben ab Beginn der Rezidivtherapie sowie hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils untersucht. Hierbei wurde sowohl das Auftreten einer symptomatischen Radionekrose sowie das Auftreten von symptomatischen Hirnödemen evaluiert. Bevacizumab wurde am 1. und am 15. Tag der Re-Bestrahlung mit je 10 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht.

Die Rate von symptomatischen Radionekrosen sowie von symptomatischen Radionekrosen und/oder symptomatischen Hirnödemen waren in der Bevacizumab-Gruppe deutlich geringer als in der Gruppe ohne Bevacizumab ( $6/124$  (4,8%) vs.  $5/37$  (13,5%);  $27/124$  (21,8%) vs.  $14/37$  (37,8%)). In der multivariaten Analyse war die konkomitante Bevacizumab-Gabe bzw. das Weglassen dieser der einzige statistisch signifikante Risikofaktor bzgl. des Überlebens ohne Auftreten einer Radionekrose ( $p = 0,018$ ) bzw. ohne Auftreten einer Radionekrose oder eines symptomatischen Ödems ( $p = 0,026$ ) mit einer Hazard Ratio von 3,969 (95%-Konfidenzintervall 1,271–12,390) bzw. 2,137 (95%-Konfidenzintervall 1,096–4,166).

Hiermit kann auf Grundlage der vorliegenden Arbeit geschlussfolgert werden, dass die konkomitante Bevacizumab-Therapie das Auftreten der klinisch relevanten Nebenwirkungen einer Re-Bestrahlung effizient senken kann.

Daten einer aktuellen prospektiven, multizentrischen einarmigen Studie von 54 Patientinnen und Patienten, die eine konkomitante Therapie mit Bevacizumab und Temozolomid konkomitant zur Re-Bestrahlung erhielten, zeigten ebenso ein günstiges Nebenwirkungsprofil für diese Kombinationsbehandlung [36]. In der aktuell publizierten prospektiven, randomisierten Phase-II-Studie NRG Oncology/RTOG1205 wurde eine Re-Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 35 Gy in 10 Fraktionen mit einer konkomitanten Bevacizumab-Therapie appliziert, welche von den Patientinnen und Patienten gut toleriert wurde. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3 oder höher wurden in 5 Prozent der Fälle beschrieben [37].

### 3.2 Evaluation der optimalen Re-Bestrahlungsdosis sowie der besten konkomitanten Therapie

**D.F. Fleischmann**, L. Gajdi, S. Corradini, S. Schönecker, S. Marschner, R. Bodensohn, J. Hofmaier, S. Garny, R. Forbrig, N. Thon, C. Belka, M. Niyazi

Re-irradiation treatment regimens for patients with recurrent glioma

– Evaluation of the optimal dose and best concurrent therapy

Radiother Oncol, 199 (2024) 110437. (IF von 2023: 4,9)

In einem großen Kollektiv von 223 Patientinnen und Patienten, welche mit einem Rezidiv eines höhergradigen Glioms mit einer Re-Bestrahlung behandelt wurden, wurden verschiedene Behandlungskonzepte hinsichtlich des Überlebens ab Beginn der Behandlung mittels Re-Bestrahlung sowie des Auftretens einer Radionekrose miteinander verglichen. Das Auftreten einer Radionekrose nach Durchführung der Re-Bestrahlung wurde durch einen neuroradiologischen Experten verifiziert.

Die Re-Bestrahlung wurde mit einer Dosis von bis zu 36 Gy (n = 140) oder mehr als 36 Gy (n = 83) verabreicht. Im Falle einer Dosisescalation, d.h. einer Re-Bestrahlungsdosis von mehr als 36 Gy, wurde ein simultan integrierter Boost (SIB) von 43,2 Gy angewendet.

Die Patientinnen und Patienten wurden hierbei mit (n = 122) oder ohne eine konkomitante Bevacizumab-Therapie (n = 101) behandelt. Eine konkomitante Temozolomid-Therapie kam in 32 Fällen zum Einsatz. In der retrospektiven Analyse ergab sich bei einer Re-Bestrahlungsdosis von mehr als 36 Gy eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten ab Beginn der Re-Bestrahlung (95%-Konfidenzintervall 8,7 – 11,3 Monate) und bei einer Re-Bestrahlungsdosis von bis zu 36 Gy eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten ab Beginn der Re-Bestrahlung (95%-Konfidenzintervall 6,8 – 9,2 Monate). Die Dosisescalation zeigte sich bezüglich der Verlängerung des Überlebens ab Beginn der Rezidivtherapie in dieser Kohorte allerdings nur univariabel (p = 0,032) nicht aber multivariabel (p = 0,583) als statistisch signifikant. Hinsichtlich des Auftretens einer Radionekrose im Anschluss an die Re-Bestrahlung zeigte sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Höhe der Radiotherapiedosis (univariabel: p = 0,073; multivariabel: p = 0,404).

Konsistent zu den vorausgehenden retrospektiven Analysen hatten Patientinnen und Patienten, welche eine konkomitante Bevacizumab-Therapie zur Re-Bestrahlung erhielten, eine niedrigere Rate an Radionekrosen. In der Gruppe, welche mit einer konkomitanten Bevacizumab-Therapie behandelt wurden, trat bei 17 von 122 Fällen, d.h. in 13,9% der Fälle eine Radionekrose auf, wohingegen in der Gruppe, welche keine konkomitante Bevacizumab-Therapie erhielten, in 30 von 101 Fällen eine Radionekrose auftrat, d.h. in 29,7% der Fälle.

---

Der Einfluss der konkomitanten Bevacizumab-Therapie auf das Radionekrose-freie Überleben war statistisch sowohl univariabel ( $p = 0,006$ ) als auch multivariabel ( $p = 0,023$ ) signifikant mit einer Hazard-Ratio von 0,436 bzw. 0,479. Hinsichtlich des Überlebens ab Beginn der Re-Bestrahlung zeigte die konkomitante Bevacizumab-Therapie keine statistische Signifikanz.

Eine konkomitante Temozolomid-Therapie, zeigte sowohl univariabel ( $p = 0,041$ ) als auch multivariabel (0,019) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Beginn der Re-Bestrahlung mit 14 Monaten vs. 9 Monaten im Median. Hierbei ist anzumerken, dass nur eine kleine Gruppe von 32 Patientinnen und Patienten mit Temozolomid behandelt wurde und die Entscheidung hinsichtlich einer konkomitanten Temozolomid-Therapie im interdisziplinären neuroonkologischen Tumorboard abhängig vom MGMT-Promotor-Methylierungsstatus sowie der Rezidivfreiheit unter der vorausgehenden Temozolomid-Therapie getroffen wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Dosisescalation bei der Re-Bestrahlung in Form eines SIB-Konzeptes mit 43,2 Gy sicher durchführbar ist. Eine konkomitante Bevacizumab-Therapie hat sich weiterhin als protektiver Faktor hinsichtlich des Auftretens einer Radionekrose bewiesen. Die Entscheidung hinsichtlich des Dosiskonzeptes sowie der konkomitanten Therapie zur Re-Bestrahlung sollte immer fallbasiert im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards getroffen werden.

## 4. Kenntnisvermittlung der individualisierten Strahlentherapie in der Lehre und Facharztweiterbildung

### 4.1 Aktuelle Situation in der Facharztweiterbildung in der Radioonkologie - Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage

D.F. Fleischmann, M. Büttner, M. Oertel, M. Waltenberger, C. Süß, S. Ziegler, L. Käsmann, D. Jazmati, A. Schröder, M. Mäurer, P. Linde

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  
Strahlenther Onkol, 199 (2023) 961-972. (IF 2,7)

Der aktuelle Stand der Facharztweiterbildung in der Radioonkologie wurde in einer Umfrage der Sektion Weiterbildung der Arbeitsgruppe Junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) eruiert. Die deutschlandweit durch die DEGRO zirkulierte Umfrage wurde von 97 Teilnehmenden vollständig ausgefüllt. Zum Zeitpunkt der Umfrage befanden sich 65 Teilnehmende in der Facharztweiterbildung und 32 Teilnehmende hatten bereits Facharztstatus.

Neben einer Erhebung bzgl. Zeitdauer einer Freistellung von der klinischen Arbeit für Weiterbildungsveranstaltungen, Finanzierung der Teilnahme an internationalen und inländischen Kongressen lag der Fokus der Erhebung auf der Selbsteinschätzung des Wissenstands zur radioonkologischen Behandlung von verschiedenen Entitäten. Das Wissen zur Behandlung von Hirntumoren wurde sowohl bezüglich der hirneigenen Tumore (8, Interquartilbereich (IQR) 7-9) sowie der Hirnmetastasen (9, IQR 8-10) eher hoch eingeschätzt im Vergleich z.B. zur Behandlung von Lymphomen (4, IQR 3-7). Dies spiegelt höchstwahrscheinlich die Häufigkeit der Behandlung von Hirntumoren in der Radioonkologie wider, da das Wissen bezüglich anderer häufig radioonkologisch behandelter Entitäten wie Brustkrebs (8, IQR 6-9) oder Prostatakrebs (8, IQR 6,5-9) ähnlich hoch selbsteingeschätzt wurden. Trotz des als hoch eingeschätzten vorhandenen Wissens bezüglich der Hirntumore wurde von Teilnehmenden weiter ein hoher Bedarf zu kontinuierlichen Fortbildungsveranstaltungen genannt, dies wiederum sowohl zu hirneigenen Tumoren (9, IQR 8-10) als auch zu Hirnmetastasen (10, IQR 7-10).

Von den Teilnehmenden der Umfrage wurde insbesondere der Wunsch nach strukturiertem Feedback und Supervision während der Facharztweiterbildung sowie nach einer Ausgestaltung eines deutschlandweit einheitlichen Weiterbildungscurriculums geäußert. Hierbei wäre eine enge Verzahnung mit dem Fortbildungscurriculum der DEGRO Akademie [38] sowie dem kontinuierlichen Weiterbildungsprogramm der jungen DEGRO [39] von besonderem Vorteil.

## 4.2 Grundlagen der Onkologie, gelehrt in einem einwöchigen Intensivkurs

M. Oettle, M. Büttner, M. Forster, L. Gajdi, J. Mücke, A. Nieto, S. Heuser, J. Huber, F. Walter, S. Corradini, M. Niyazi, C. Belka, M. Dreyling, M.R. Fischer, **D.F. Fleischmann**

Principles of oncology taught in a one-week course

J Cancer Res Clin Oncol, 149 (2023) 17071-17079. (IF 2,7)

Um die onkologische Lehre im Medizinstudium weiter zu verbessern, wurden zunächst Studierende der Medizin aus dem vorklinischen sowie aus dem klinischen Abschnitt zu ihren allgemeinen Kenntnissen hinsichtlich der onkologischen Epidemiologie, Diagnostik und Therapie befragt.

Darauf aufbauend wurde eine onkologische Basiswoche konzipiert, welche die Grundlagen der Entstehung, Diagnostik und Therapie von onkologischen Erkrankungen in einem einwöchigen Intensivkurs vermittelt.

Hierbei werden am ersten Tag die Grundlagen der Krebsentstehung und der onkologischen Diagnostik, am zweiten Tag die Grundpfeiler der onkologischen Therapie in Form der medikamentösen Tumortherapie, der Tumorchirurgie, der Radioonkologie sowie der Supportivtherapie und Palliativmedizin gelehrt. Am dritten und vierten Tag werden dann die sechs Basisentitäten Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Lungentumore, Lymphome und Hals-Nasen-Ohren-Tumore vorgestellt sowie didaktisch aufbereitete Tumorboardfälle von einem interdisziplinären Dozierendenteam mit den Studierenden erarbeitet. Glioblastome und andere hirneigene Tumore werden innerhalb der onkologischen Basiswoche im Rahmen der Präsenzveranstaltungen aktuell nicht primär bearbeitet, sollen perspektivisch aber in Form von Vertiefungsangeboten mit in das Portfolio des onkologischen Curriculums integriert werden.

Bei Abfrage der selbsteingeschätzten Kenntnisse hinsichtlich der Krebsentstehung sowie der onkologischen Diagnostik und Therapie zeigten sich große Zuwächse im Anschluss an den einwöchentlichen Intensivkurs. Die Studierenden konnten hierbei bei allen abgefragten Dimensionen z.T. sehr deutliche Kenntniszuwächse verbuchen. Auch hinsichtlich der selbst eingeschätzten Kenntnisse bezüglich der o.g. sechs Basisentitäten hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes, des diagnostischen Vorgehens sowie der Behandlungsmöglichkeiten bzgl. Chemotherapie bzw. Immuntherapie, tumorchirurgischer und radioonkologischer Therapieoptionen zeigten sich durchweg deutliche Kenntniszuwächse.

Hinsichtlich der Lehre zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von neuroonkologischen Erkrankungen insbesondere des Glioblastoms bietet der einwöchige Intensivkurs zu den Grundlagen der Onkologie eine gute Basis, auf der die Studierenden ihr spezifisches neuroonkologisches Wissen gezielt aufbauen können. Weiterführende Kurse hierzu sind aktuell in der Entwicklung.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der Habilitationsarbeit zur Individualisierung der Strahlentherapie des Glioblastoms konnte erarbeitet werden, dass die Durchführung einer  $^{18}\text{F}$ -FET PET Bildgebung bereits in der Primärsituation einen Vorteil in der Bestrahlungsplanung von Glioblastomen bringen kann, da hiermit ohne Risiko für eine erhöhte Randrezidivrate die Planungszielvolumina reduziert werden können. Mittels Radiomics-Analysen konnten in  $^{18}\text{F}$ -FET PET Bildgebungen, welche vor einer Radio(chemo)therapie durchgeführt wurden, retrospektiv Features extrahiert werden, welche mit dem Gesamtüberleben ab Beginn der Radio(chemo)therapie verknüpft waren. Der Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -GE180 PET in der Radiotherapieplanung in der Primär- und Rezidivsituation wurde retrospektiv untersucht, indem  $^{18}\text{F}$ -GE180 PET basierte BTVs mit Konsensus-GTVs verglichen wurden. Hierbei zeigten BTVs mit einem Schwellwert von 2,0 über der Hintergrundaktivität die höchste Reproduzierbarkeit sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation.

In der Primärsituation lässt sich zudem durch die Kombination der 4-miRNA-Signatur mit dem routinemäßig bestimmtem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus bereits vor Beginn der Radiochemotherapie das Gesamtüberleben präziser voraussagen. Dieser Effekt war vor allem in der Gruppe der jüngeren Patientinnen und Patienten bis einschließlich 60 Jahren deutlich vorhanden, was klinisch zukünftig für eine weitere Individualisierung in dieser Patientengruppe führen könnte. Bezüglich der primären strahlentherapeutischen Behandlung der selten auftretenden multifokalen höhergradigen Gliome konnte gezeigt werden, dass auch hier eine normofraktionierte Radiochemotherapie mit kalkulierbarer Nebenwirkungsrate angewendet werden kann, jedoch mit im Vergleich zur monofokalen Form weiterhin deutlich eingeschränkter Gesamt- und progressionsfreier Überlebenszeit.

Zur Rezidivsituation konnte erarbeitet werden, dass die konkomitante Bevacizumab-Gabe während der Re-Bestrahlung von Rezidiven von Glioblastomen und höhergradigen Gliomen mit einer signifikant niedrigeren Rate von symptomatischen Radionekrosen und symptomatischen Hirnödemen einhergeht verglichen mit einer alleinigen Re-Bestrahlung. In einer nachfolgenden retrospektiven Analyse wurde zusätzlich der Einfluss einer Dosisescalation im Rahmen der Re-Bestrahlung untersucht. Hierbei zeigte sich die Dosisescalation mittels eines simultan integrierten Boosts mit einer Dosis von 43,2 Gy als sicheres Konzept. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens ab Beginn der Re-Bestrahlung konnte allerdings nur univariabel, nicht aber multivariabel für die Dosisescalation nachgewiesen werden.

---

In einer bundesweiten Umfrage zur radioonkologischen Facharztweiterbildung wurde sowohl das selbsteingeschätzte vorhandene Wissen hinsichtlich hirneigener Tumore hoch eingeschätzt mit 8 von 10 möglichen Punkten als auch der Bedarf an weiteren Fortbildungsveranstaltungen zu hirneigenen Tumoren mit 9 von 10 möglichen Punkten. Mittels eines einwöchigen Intensivkurses zu den Grundlagen der Onkologie konnten Medizinstudierende einen signifikanten Wissenszuwachs hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes sowie der Diagnostik und Therapie von sechs Basisentitäten erreichen, welcher eine gute Grundlage für die hierauf aufbauende Lehre von neuroonkologischen Erkrankungen bietet.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Q.T. Ostrom, G. Cioffi, K. Waite, C. Kruchko, J.S. Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018, *Neuro Oncol*, 23 (2021) iii1-iii105.
- [2] P.Y. Wen, M. Weller, E.Q. Lee, B.M. Alexander, J.S. Barnholtz-Sloan, F.P. Barthel, T.T. Batchelor, R.S. Bindra, S.M. Chang, E.A. Chiocca, T.F. Cloughesy, J.F. DeGroot, E. Galanis, M.R. Gilbert, M.E. Hegi, C. Horbinski, R.Y. Huang, A.B. Lassman, E. Le Rhun, M. Lim, M.P. Mehta, I.K. Mellinghoff, G. Minniti, D. Nathanson, M. Platten, M. Preusser, P. Roth, M. Sanson, D. Schiff, S.C. Short, M.J.B. Taphoorn, J.C. Tonn, J. Tsang, R.G.W. Verhaak, A. von Deimling, W. Wick, G. Zadeh, D.A. Reardon, K.D. Aldape, M.J. van den Bent, Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions, *Neuro Oncol*, 22 (2020) 1073-1113.
- [3] F.W. Kreth, N. Thon, M. Simon, M. Westphal, G. Schackert, G. Nikkhah, B. Hentschel, G. Reifenberger, T. Pietsch, M. Weller, J.C. Tonn, Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy, *Ann Oncol*, 24 (2013) 3117-3123.
- [4] M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser, E. Le Rhun, J.C. Tonn, G. Minniti, M. Bendszus, C. Balana, O. Chinot, L. Dirven, P. French, M.E. Hegi, A.S. Jakola, M. Platten, P. Roth, R. Rudà, S. Short, M. Smits, M.J.B. Taphoorn, A. von Deimling, M. Westphal, R. Soffietti, G. Reifenberger, W. Wick, EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood, *Nat Rev Clin Oncol*, 18 (2021) 170-186.
- [5] G. Minniti, M. Niyazi, F. Alongi, P. Navarria, C. Belka, Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma, *Radiat Oncol*, 16 (2021) 36.
- [6] M. Niyazi, M. Brada, A.J. Chalmers, S.E. Combs, S.C. Erridge, A. Fiorentino, A.L. Grosu, F.J. Lagerwaard, G. Minniti, R.O. Mirimanoff, U. Ricardi, S.C. Short, D.C. Weber, C. Belka, ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas", *Radiother Oncol*, 118 (2016) 35-42.
- [7] I. Law, N.L. Albert, J. Arbizu, R. Boellaard, A. Drzezga, N. Galldiks, C. la Fougère, K.J. Langen, E. Lopci, V. Lowe, J. McConathy, H.H. Quick, B. Sattler, D.M. Schuster, J.C. Tonn, M. Weller, Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure

standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and  $^{18}\text{F}$ FDG: version 1.0, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46 (2019) 540-557.

[8] N. Galldiks, M. Niyazi, A.L. Grosu, M. Kocher, K.J. Langen, I. Law, G. Minniti, M.M. Kim, C. Tsien, F. Dhermain, R. Soffietti, M.P. Mehta, M. Weller, J.C. Tonn, Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group, *Neuro Oncol*, 23 (2021) 881-893.

[9] M. Niyazi, N. Andratschke, M. Bendszus, A.J. Chalmers, S.C. Erridge, N. Galldiks, F.J. Lagerwaard, P. Navarria, P. Munck Af Rosenschöld, U. Ricardi, M.J. van den Bent, M. Weller, C. Belka, G. Minniti, ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma, *Radiother Oncol*, 184 (2023) 109663.

[10] W. Wick, Gliome, S2k-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 08.09.2024), (2021).

[11] O. Oehlke, M. Mix, E. Graf, T. Schimek-Jasch, U. Nestle, I. Götz, S. Schneider-Fuchs, A. Weyerbrock, I. Mader, B.G. Baumert, S.C. Short, P.T. Meyer, W.A. Weber, A.L. Grosu, 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*, 16 (2016) 769.

[12] B.J. Gebhardt, M.C. Dobelbower, W.H. Ennis, A.K. Bag, J.M. Markert, J.B. Fiveash, Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide, *Radiat Oncol*, 9 (2014) 130.

[13] A.G. Wernicke, A.W. Smith, S. Taube, M.P. Mehta, Glioblastoma: Radiation treatment margins, how small is large enough?, *Pract Radiat Oncol*, 6 (2016) 298-305.

[14] N.N. Laack, D. Pafundi, S.K. Anderson, T. Kaufmann, V. Lowe, C. Hunt, D. Vogen, E. Yan, J. Sarkaria, P. Brown, S. Kizilbash, J. Uhm, M. Ruff, M. Zakhary, Y. Zhang, M. Seaberg, H.S. Wan Chan Tseung, B. Kabat, B. Kemp, D. Brinkmann, Initial Results of a Phase 2 Trial of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-Guided Dose-Escalated Radiation Therapy for Glioblastoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 110 (2021) 1383-1395.

[15] F. Pessina, P. Navarria, E. Clerici, L. Bellu, A. Franzini, D. Milani, M. Simonelli, P. Persico, L.S. Politi, A. Casarotti, B. Fernandes, S. Olei, M. Sollini, A. Chiti, M. Scorsetti, Role of  $^{11}\text{C}$  Methionine Positron Emission Tomography ( $^{11}\text{C}$ METPET) for Surgery and

Radiation Therapy Planning in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Enrolled into a Phase II Clinical Study, *J Clin Med*, 10 (2021).

[16] K. Guram, M. Smith, T. Ginader, K. Bodeker, D. Pelland, E. Pennington, J.M. Buatti, Using Smaller-Than-Standard Radiation Treatment Margins Does Not Change Survival Outcomes in Patients with High-Grade Gliomas, *Pract Radiat Oncol*, 9 (2019) 16-23.

[17] G. Minniti, P. Tini, M. Giraffa, L. Capone, G. Raza, I. Russo, E. Cinelli, P. Gentile, A. Bozzao, S. Paolini, V. Esposito, Feasibility of clinical target volume reduction for glioblastoma treated with standard chemoradiation based on patterns of failure analysis, *Radiother Oncol*, 181 (2023) 109435.

[18] H. Wadsworth, P.A. Jones, W.F. Chau, C. Durrant, N. Fouladi, J. Passmore, D. O'Shea, D. Wynn, V. Morisson-Iveson, A. Ewan, M. Thaning, D. Mantzilas, I. Gausemel, I. Khan, A. Black, M. Avory, W. Trigg, [ $^{18}\text{F}$ ]GE-180: a novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging Translocator protein 18 kDa (TSPO), *Bioorg Med Chem Lett*, 22 (2012) 1308-1313.

[19] V. Papadopoulos, J. Fan, B. Zirkin, Translocator protein (18 kDa): an update on its function in steroidogenesis, *J Neuroendocrinol*, 30 (2018).

[20] A.M. Scarf, M. Kassiou, The translocator protein, *J Nucl Med*, 52 (2011) 677-680.

[21] N.L. Albert, M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, S. Lindner, F. Vettermann, A. Brunegraf, L. Vomacka, M. Brendel, V. Wenter, C. Wetzel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand (18)F-GE-180: first results in patients with glioblastoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (2017) 2230-2238.

[22] M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, C. Diekmann, L. Vomacka, S. Lindner, F. Vettermann, M. Brendel, V. Wenter, B. Ertl-Wagner, J. Herms, C. Wetzel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, Comparison of (18)F-GE-180 and dynamic (18)F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46 (2019) 580-590.

[23] M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, F. Vettermann, V. Ruf, L. Kaiser, D. Nelwan, S. Lindner, M. Brendel, V. Wenter, S. Stöcklein, J. Herms, V.M. Milenkovic, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative (18)F-GE-180 PET study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47 (2020) 1368-1380.

- 
- [24] R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med*, 352 (2005) 987-996.
- [25] M. Niyazi, A. Pitea, M. Mittelbronn, J. Steinbach, C. Sticht, F. Zehentmayr, D. Piehlmaier, H. Zitzelsberger, U. Ganswindt, C. Rödel, K. Lauber, C. Belka, K. Unger, A 4-miRNA signature predicts the therapeutic outcome of glioblastoma, *Oncotarget*, 7 (2016) 45764-45775.
- [26] D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D.J. Brat, I.A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H.K. Ng, S.M. Pfister, G. Reifenberger, R. Soffietti, A. von Deimling, D.W. Ellison, The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Neuro Oncol*, 23 (2021) 1231-1251.
- [27] Q. Liu, Y. Liu, W. Li, X. Wang, R. Sawaya, F.F. Lang, W.K. Yung, K. Chen, G.N. Fuller, W. Zhang, Genetic, epigenetic, and molecular landscapes of multifocal and multicentric glioblastoma, *Acta Neuropathol*, 130 (2015) 587-597.
- [28] K. Abou-El-Ardat, M. Seifert, K. Becker, S. Eisenreich, M. Lehmann, K. Hackmann, A. Rump, G. Meijer, B. Carvalho, A. Temme, G. Schackert, E. Schröck, D. Krex, B. Klink, Comprehensive molecular characterization of multifocal glioblastoma proves its monoclonal origin and reveals novel insights into clonal evolution and heterogeneity of glioblastomas, *Neuro Oncol*, 19 (2017) 546-557.
- [29] V. Karlowee, V.J. Amatya, H. Hirano, T. Takayasu, R. Nosaka, M. Kolakshyapati, M. Yoshihiro, Y. Takeshima, K. Sugiyama, K. Arita, K. Kurisu, F. Yamasaki, Multicentric Glioma Develops via a Mutant IDH1-Independent Pathway: Immunohistochemical Study of Multicentric Glioma, *Pathobiology*, 84 (2017) 99-107.
- [30] C. Balañá, O. Etxaniz, C. Bugés, A. Martínez, Approval denied by the European Medicines Agency (EMA) for bevacizumab in the treatment of high-grade glioma recurrence: a good idea or a grave error?, *Clin Transl Oncol*, 13 (2011) 209-210.
- [31] J.K. Park, T. Hodges, L. Arko, M. Shen, D. Dello Iacono, A. McNabb, N. Olsen Bailey, T.N. Kreisl, F.M. Iwamoto, J. Sul, S. Auh, G.E. Park, H.A. Fine, P.M. Black, Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme, *J Clin Oncol*, 28 (2010) 3838-3843.

- [32] M. Niyazi, S. Adeberg, D. Kaul, A.L. Boulesteix, N. Bougatf, D.F. Fleischmann, A. Grün, A. Krämer, C. Rödel, F. Eckert, F. Paulsen, K.A. Kessel, S.E. Combs, O. Oehlke, A.L. Grosu, A. Seidlitz, A. Lattermann, M. Krause, M. Baumann, M. Guberina, M. Stuschke, V. Budach, C. Belka, J. Debus, Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis, *Radiother Oncol*, 127 (2018) 121-127.
- [33] J. Gonzalez, A.J. Kumar, C.A. Conrad, V.A. Levin, Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67 (2007) 323-326.
- [34] P.H. Gutin, F.M. Iwamoto, K. Beal, N.A. Mohile, S. Karimi, B.L. Hou, S. Lymberis, Y. Yamada, J. Chang, L.E. Abrey, Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75 (2009) 156-163.
- [35] M. Niyazi, U. Ganswindt, S.B. Schwarz, F.W. Kreth, J.C. Tonn, J. Geisler, C. la Fougère, L. Ertl, J. Linn, A. Siefert, C. Belka, Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82 (2012) 67-76.
- [36] K.S. Dixit, S. Sachdev, C. Amidei, P. Kumthekar, T.J. Kruser, V. Gondi, S. Grimm, R.V. Lukas, M.K. Nicholas, S.J. Chmura, A.J. Fought, M. Mehta, J.J. Raizer, A multi-center prospective study of re-irradiation with bevacizumab and temozolomide in patients with bevacizumab refractory recurrent high-grade gliomas, *J Neurooncol*, 155 (2021) 297-306.
- [37] C.I. Tsien, S.L. Pugh, A.P. Dicker, J.J. Raizer, M.M. Matuszak, E.C. Lallana, J. Huang, O. Algan, N. Deb, L. Portelance, J.L. Villano, J.T. Hamm, K.S. Oh, A.N. Ali, M.M. Kim, S.M. Lindhorst, M.P. Mehta, NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma, *J Clin Oncol*, 41 (2023) 1285-1295.
- [38] M. Büttner, N. Cordes, T. Gauer, D. Habermehl, G. Klautke, O. Micke, M. Mäurer, J. Sokoll, E.G.C. Troost, H. Christiansen, M. Niyazi, Current status and developments of German curriculum-based residency training programmes in radiation oncology, *Radiat Oncol*, 16 (2021) 55.
- [39] M. Büttner, P. Melton, R. Fietkau, C. Petersen, M. Krause, K. Borgmann, U. Wolf, M. Niyazi, H. Christiansen, U. Höller, D. Schmitt, L. Käsmann, P. Linde, D.F. Fleischmann, S. Ziegler, A. Bresch, M. Mäurer, Successful implementation of online educational lectures of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO), *Strahlenther Onkol*, 200 (2024) 151-158.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACROP	Advisory Committee for Radiation Oncology Practice
BTV	Biologisches Tumolvolumen
CT	Computertomographie
CTV	Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Strahlentherapie und Radioonkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EANM	Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANO	Europäische Gesellschaft für Neuroonkologie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESTRO	Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Radioonkologie
FDA	Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der USA (Food and Drug Administration)
FET	Fluorethylthyrosin
GLCM	Grauwertematrix (Gray Level Co-occurrence Matrix)
GTR	Gross Total Resection
GTV	Makroskopisches Tumolvolumen (Gross Tumor Volume)
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IQR	Interquartilbereich
KPS	Karnofsky-Performance-Score
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
miRNA	MicroRNA
MRT	Magnetresonanztomographie
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planungszielvolumen (Planning Target Volume)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RRRS	Re-Bestrahlungs-Risiko-Score (ReRT Risc Score)
SIB	simultan integrierter Boost
SNO	Amerikanische Gesellschaft für Neuroonkologie
TSPO	Translocator Protein
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VOI	Volumes of Interest
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Verzeichnis der Originalarbeiten

### 8.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

[1] K. Fink, M. Forster, M. Oettle, M. Büttner, C. Eze, L. Käsmann, A. Tufman, D. Kauffmann-Guerrero, T.A. Bolt, J. Kovacs, J. Neumann, J. Mücke, S. Heuser, S. Corradini, F. Walter, M. Niyazi, C. Belka, M. Dreyling, M.R. Fischer, D.F. Fleischmann, Tumor board simulation improves interdisciplinary decision-making in medical students, J Cancer Res Clin Oncol, 150 (2024) 407. [IF von 2023: 2,7]

[2] D.F. Fleischmann, L. Gajdi, S. Corradini, S. Schönecker, S. Marschner, R. Bodensohn, J. Hofmaier, S. Garny, R. Forbrig, N. Thon, C. Belka, M. Niyazi, Re-irradiation treatment regimens for patients with recurrent glioma - Evaluation of the optimal dose and best concurrent therapy, Radiother Oncol, 199 (2024) 110437. [IF von 2023: 4,9]

[3] R. Bodensohn\*, D.F. Fleischmann\*, S.H. Maier, V. Anagnostatou, S. Garny, A. Nitschmann, M. Büttner, J. Mücke, S. Schönecker, K. Unger, E. Hoffmann, F. Paulsen, D. Thorwarth, A. Holzgreve, N.L. Albert, S. Corradini, G. Tabatabai, C. Belka, M. Niyazi, Dosimetric feasibility analysis and presentation of an isotoxic dose-escalated radiation therapy concept for glioblastoma used in the PRIDE trial (NOA-28; ARO-2022-12), Clin Transl Radiat Oncol, 45 (2024) 100706. [IF von 2023: 2,7] \*geteilte Erstautorschaft

[4] M. Oettle, M. Büttner, M. Forster, L. Gajdi, J. Mücke, A. Nieto, S. Heuser, J. Huber, F. Walter, S. Corradini, M. Niyazi, C. Belka, M. Dreyling, M.R. Fischer, D.F. Fleischmann, Principles of oncology taught in a one-week course, J Cancer Res Clin Oncol, 149 (2023) 17071-17079. [IF 2,7]

[5] D.F. Fleischmann, M. Büttner, M. Oertel, M. Waltenberger, C. Süß, S. Ziegler, L. Käsmann, D. Jazmati, A. Schröder, M. Mäurer, P. Linde, 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, Strahlenther Onkol, 199 (2023) 961-972. [IF 2,7]

[6] D.F. Fleischmann, M. Büttner, M. Unterrainer, S. Corradini, B. Zollner, J. Hofmaier, R. Bodensohn, N. Thon, C. Belka, P. Bartenstein, N.L. Albert, M. Niyazi, High-Grade Glioma Radiation Therapy and Reirradiation Treatment Planning Using Translocator Protein Positron Emission Tomography With (18)F-GE-180, Adv Radiat Oncol, 8 (2023) 101185. [IF 2,2]

[7] T. Wiltgen\*, D.F. Fleischmann\*, L. Kaiser, A. Holzgreve, S. Corradini, G. Landry, M. Ingrisch, I. Popp, A.L. Grosu, M. Unterrainer, P. Bartenstein, K. Parodi, C. Belka, N. Albert, M. Niyazi, M. Riboldi, (18)F-FET PET radiomics-based survival prediction in glioblastoma patients receiving radio(chemo)therapy, *Radiat Oncol*, 17 (2022) 198. [IF 3,6] \*geteilte Erstautorschaft

[8] D.F. Fleischmann\*, R. Schön\*, S. Corradini, R. Bodensohn, I. Hadi, J. Hofmaier, R. Forbrig, N. Thon, M. Dorostkar, C. Belka, M. Niyazi, Multifocal high-grade glioma radiotherapy safety and efficacy, *Radiat Oncol*, 16 (2021) 165. [IF 4,309] \*geteilte Erstautorschaft

[9] K. Unger\*, D.F. Fleischmann\*, V. Ruf, J. Felsberg, D. Piehlmaier, D. Samaga, J. Hess, M.P. Suresh, M. Mittelbronn, K. Lauber, W. Budach, M. Sabel, C. Rödel, G. Reifenberger, J. Herms, J.C. Tonn, H. Zitzelsberger, C. Belka, M. Niyazi, Improved risk stratification in younger IDH wild-type glioblastoma patients by combining a 4-miRNA signature with MGMT promoter methylation status, *Neurooncol Adv*, 2 (2020) vdaa137. [IF erstmals 2023: 3,7] \*geteilte Erstautorschaft

[10] D.F. Fleischmann\*, M. Unterrainer\*, R. Schön, S. Corradini, C. Maihöfer, P. Bartenstein, C. Belka, N.L. Albert, M. Niyazi, Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through (18)F-fluoroethyltyrosine PET? - A recurrence pattern analysis, *Radiother Oncol*, 145 (2020) 49-55. [IF 6,280] \*geteilte Erstautorschaft

[11] D.F. Fleischmann, M. Unterrainer, S. Corradini, M. Rottler, S. Förster, C. la Fougère, T. Siepmann, M. Schwaiger, P. Bartenstein, C. Belka, N.L. Albert, M. Niyazi, Report of first recurrent glioma patients examined with PET-MRI prior to re-irradiation, *PLoS One*, 14 (2019) e0216111. [IF 2,740]

[12] D.F. Fleischmann, J. Jenn, S. Corradini, V. Ruf, J. Herms, R. Forbrig, M. Unterrainer, N. Thon, F.W. Kreth, C. Belka, M. Niyazi, Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma, *Radiother Oncol*, 138 (2019) 99-105. [IF 4,856]

[13] D.F. Fleischmann\*, M. Unterrainer\*, P. Bartenstein, C. Belka, N.L. Albert, M. Niyazi, (18)F-FET PET prior to recurrent high-grade glioma re-irradiation-additional prognostic value of dynamic time-to-peak analysis and early static summation images?, *J Neurooncol*, 132 (2017) 277-286. [IF 3,060] \*geteilte Erstautorschaft

## 8.2 Originalarbeiten als Koautor

[1] S.H. Maier, S. Schönecker, V. Anagnostatou, S. Garny, A. Nitschmann, D.F. Fleischmann, M. Büttner, D. Kaul, D. Imhoff, E. Fokas, C. Seidel, P. Hau, O. Kölbl, I. Popp, A.L. Grosu, J. Haussmann, W. Budach, E. Celik, K.H. Kahl, E. Hoffmann, G. Tabatabai, F. Paulsen, A. Holzgreve, N.L. Albert, U. Mansmann, S. Corradini, C. Belka, M. Niyazi, R. Bodensohn, Dummy run for planning of isotoxic dose-escalated radiation therapy for glioblastoma used in the PRIDE trial (NOA-28; ARO-2024-01; AG-NRO-06), *Clin Transl Radiat Oncol*, 47 (2024) 100790. [IF von 2023: 2,7]

[2] A. Holzgreve, A. Nitschmann, S.H. Maier, M. Büttner, S. Schönecker, S.N. Marschner, D.F. Fleischmann, S. Corradini, C. Belka, C. la Fougère, R. Bodensohn, N.L. Albert, M. Niyazi, FET PET-based target volume delineation for the radiotherapy of glioblastoma: A pictorial guide to help overcome methodological pitfalls, *Radiother Oncol*, 198 (2024) 110386. [IF von 2023: 4,9]

[3] M. Büttner, P. Melton, R. Fietkau, C. Petersen, M. Krause, K. Borgmann, U. Wolf, M. Niyazi, H. Christiansen, U. Höller, D. Schmitt, L. Käsmann, P. Linde, D.F. Fleischmann, S. Ziegler, A. Bresch, M. Mäurer, Successful implementation of online educational lectures of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO), *Strahlenther Onkol*, 200 (2024) 151-158. [IF von 2023: 2,7]

[4] N.L. Albert, D.V. Nelwan, D.F. Fleischmann, S. Quach, K. von Rohr, L. Kaiser, N. Teske, L.M. Unterrainer, L.M. Bartos, V.C. Ruf, M. Brendel, M.J. Riemenschneider, C. Wetzel, J. Herms, R. Rupperecht, N. Thon, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, L. von Baumgarten, M. Niyazi, M. Unterrainer, A. Holzgreve, Prognostic Value of TSPO PET Before Radiotherapy in Newly Diagnosed IDH-Wild-Type Glioblastoma, *J Nucl Med*, 64 (2023) 1519-1525. [IF 9,1]

[5] R. Bodensohn, A.L. Kaempfel, A.L. Boulesteix, A.M. Orzelek, S. Corradini, D.F. Fleischmann, R. Forbrig, S. Garny, I. Hadi, J. Hofmaier, G. Minniti, U. Mansmann, M. Pazos Escudero, N. Thon, C. Belka, M. Niyazi, Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy in patients with 4-10 brain metastases: A nonrandomized controlled trial, *Radiother Oncol*, 186 (2023) 109744. [IF 4,9]

[6] M. Mäurer, J. Staudacher, R. Meyer, I. Mäurer, L. Lazaridis, M. Mütter, T. Huber, N.P. Sommer, D.F. Fleischmann, L. Käsmann, S. Ziegler, C. Kropf-Sancken, J. Wikert, K. Pietzner, A. Holzgreve, T. Nestler, C. Siech, M.J. Sturm, S. Sulzer, K. Heinrich, A. Stahler, Importance of interdisciplinarity in modern oncology: results of a national intergroup survey of the Young Oncologists United (YOU), *J Cancer Res Clin Oncol*, 149 (2023) 10075-10084. [IF 2,7]

[7] L.E. Schnöller, D. Piehlmaier, P. Weber, N. Brix, D.F. Fleischmann, A.E. Nieto, M. Selmansberger, T. Heider, J. Hess, M. Niyazi, C. Belka, K. Lauber, K. Unger, M. Orth, Systematic in vitro analysis of therapy resistance in glioblastoma cell lines by integration of clonogenic survival data with multi-level molecular data, *Radiat Oncol*, 18 (2023) 51. [IF 3,3]

[8] M. Träger, L. Schweizer, E. Pérez, S. Schmid, E.G. Hain, C. Dittmayer, J. Onken, K. Fukuoka, K. Ichimura, U. Schüller, L. Dührsen, M. Mütter, W. Paulus, C. Thomas, M. Gutt-Will, P. Schucht, T. Maragkou, J. Schittenhelm, F. Eckert, M. Niyazi, D.F. Fleischmann, M.M. Dorostkar, P. Feyer, S.A. May, D. Moskopp, H. Badakhshi, C. Radke, J. Walter, F. Ehret, D. Capper, D. Kaul, Adult intracranial ependymoma-relevance of DNA methylation profiling for diagnosis, prognosis, and treatment, *Neuro Oncol*, 25 (2023) 1286-1298. [IF 16,4]

[9] J. Roesch, M. Oertel, S. Wegen, M. Trommer, J. Schleifenbaum, D. Hering, M. Mäurer, S. Knippen, S. Dobiasch, M. Waltenberger, J. von der Grün, D. Medenwald, C. Süß, M. Hoeck, L. Käsmann, D.F. Fleischmann, A. Rühle, N.H. Nicolay, A. Fabian, A. Löser, S. Heß, B. Tamaskovics, M. Vinsensia, M. Hecht, Dose-escalated re-irradiation improves outcome in locally recurrent head and neck cancer - Results of a large multicenter analysis, *Radiother Oncol*, 181 (2023) 109380. [IF 4,9]

[10] L.E. Schnöller, V. Albrecht, N. Brix, A.E. Nieto, D.F. Fleischmann, M. Niyazi, J. Hess, C. Belka, K. Unger, K. Lauber, M. Orth, Integrative analysis of therapy resistance and transcriptomic profiling data in glioblastoma cells identifies sensitization vulnerabilities for combined modality radiochemotherapy, *Radiat Oncol*, 17 (2022) 79. [IF 3,6]

[11] H. Dapper, C. Belka, F. Bock, V. Budach, W. Budach, H. Christiansen, J. Debus, L. Distel, J. Dunst, F. Eckert, H. Eich, W. Eicheler, R. Engenhart-Cabillic, R. Fietkau, D.F. Fleischmann, B. Frerker, F.A. Giordano, A.L. Grosu, K. Herfarth, G. Hildebrandt, D. Kaul, O. Kölbl, M. Krause, D. Krug, D. Martin, C. Matuschek, D. Medenwald, N.H. Nicolay, M. Niewald, M. Oertel, C. Petersen, F. Pohl, A. Raabe, C. Rödel, C. Rube, C. Schmalz, L.C. Schmeel, D. Steinmann, G. Stüben, R. Thamm, D. Vordermark,

H. Vorwerk, T. Wiegel, D. Zips, S.E. Combs, Integration of radiation oncology teaching in medical studies by German medical faculties due to the new licensing regulations : An overview and recommendations of the consortium academic radiation oncology of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO), *Strahlenther Onkol*, 198 (2022) 1-11. [IF 3,1]

[12] R. Bodensohn, R. Forbrig, S. Quach, J. Reis, A.L. Boulesteix, U. Mansmann, I. Hadi, D.F. Fleischmann, J. Mücke, A. Holzgreve, N.L. Albert, V. Ruf, M. Dorostkar, S. Corradini, J. Herms, C. Belka, N. Thon, M. Niyazi, MRI-based contrast clearance analysis shows high differentiation accuracy between radiation-induced reactions and progressive disease after cranial radiotherapy, *ESMO Open*, 7 (2022) 100424. [IF 7,3]

[13] M. von Maltitz, H. Ballhausen, D. Kaul, D.F. Fleischmann, M. Niyazi, C. Belka, G. Carle, A Privacy-Preserving Log-Rank Test for the Kaplan-Meier Estimator With Secure Multiparty Computation: Algorithm Development and Validation, *JMIR Med Inform*, 9 (2021) e22158. [IF 2,955]

[14] C. Ostheimer, M. Mäurer, N. Ebert, D. Schmitt, D. Krug, R. Baumann, C. Henkenberens, F.A. Giordano, L. Sautter, G. López, D.F. Fleischmann, M. Niyazi, L. Käsmann, D. Kaul, A.H. Thieme, C. Billiet, S. Dobiasch, C.R. Arnold, M. Oertel, J. Haussmann, T. Gauer, Y. Goy, C. Suess, S. Ziegler, C.M. Panje, C. Baues, M. Trommer, T. Skripcak, D. Medenwald, Prognostic impact of gross tumor volume during radical radiochemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer-results from the NCT03055715 multicenter cohort study of the Young DEGRO Trial Group, *Strahlenther Onkol*, 197 (2021) 385-395. [IF 4,033]

[15] D. Krug, M. Hecht, N. Ebert, M. Mäurer, D.F. Fleischmann, E. Fokas, C. Straube, N.H. Nicolay, J. Hörner-Rieber, D. Schmitt, C. von Neubeck, C. Zamboglou, E. Sperk, D. Kaul, J. Hess, S. Corradini, C. Seidel, C. Gani, C. Baues, B. Frey, O. Blanck, T. Gauer, M. Niyazi, Innovative radiation oncology Together - Precise, Personalized, Human : Vision 2030 for radiotherapy & radiation oncology in Germany, *Strahlenther Onkol*, 197 (2021) 1043-1048. [IF 4,033]

[16] L. Käsmann, A. Schröder, B. Frey, D.F. Fleischmann, T. Gauer, N. Ebert, M. Hecht, D. Krug, M. Niyazi, M. Mäurer, Peer review analysis in the field of radiation oncology: results from a web-based survey of the Young DEGRO working group, *Strahlenther Onkol*, 197 (2021) 667-673. [IF 4,033]

- [17] R. Bodensohn, A.L. Kaempfel, D.F. Fleischmann, I. Hadi, J. Hofmaier, S. Garny, M. Reiner, R. Forbrig, S. Corradini, N. Thon, C. Belka, M. Niyazi, Simultaneous stereotactic radiosurgery of multiple brain metastases using single-isocenter dynamic conformal arc therapy: a prospective monocentric registry trial, *Strahlenther Onkol*, 197 (2021) 601-613. [IF 4,033]
- [18] M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, F. Vettermann, V. Ruf, L. Kaiser, D. Nelwan, S. Lindner, M. Brendel, V. Wenter, S. Stöcklein, J. Herms, V.M. Milenkovic, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative (18)F-GE-180 PET study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47 (2020) 1368-1380. [IF 9,236]
- [19] M. Oertel, P. Linde, M. Mäurer, D.F. Fleischmann, C.T. Dietzel, D. Krug, Quality of teaching radiation oncology in Germany-where do we stand? : Results from a 2019 survey performed by the working group "young DEGRO" of the German Society of Radiation Oncology, *Strahlenther Onkol*, 196 (2020) 699-704. [IF 3,621]
- [20] R. Bodensohn, I. Hadi, D.F. Fleischmann, S. Corradini, N. Thon, J. Rauch, C. Belka, M. Niyazi, Bevacizumab as a treatment option for radiation necrosis after cranial radiation therapy: a retrospective monocentric analysis, *Strahlenther Onkol*, 196 (2020) 70-76. [IF 3,621]
- [21] M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, C. Diekmann, L. Vomacka, S. Lindner, F. Vettermann, M. Brendel, V. Wenter, B. Ertl-Wagner, J. Herms, C. Wetzel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, Comparison of (18)F-GE-180 and dynamic (18)F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46 (2019) 580-590. [IF 7,081]
- [22] J. Hofmaier, R. Bodensohn, S. Garny, I. Hadi, D.F. Fleischmann, M. Eder, Y. Dinc, M. Reiner, S. Corradini, K. Parodi, C. Belka, M. Niyazi, Single isocenter stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: dosimetric comparison of VMAT and a dedicated DCAT planning tool, *Radiat Oncol*, 14 (2019) 103. [IF 2,817]
- [23] M. Niyazi, S. Adeberg, D. Kaul, A.L. Boulesteix, N. Bougatf, D.F. Fleischmann, A. Grün, A. Krämer, C. Rödel, F. Eckert, F. Paulsen, K.A. Kessel, S.E. Combs, O. Oehlke, A.L. Grosu, A. Seidlitz, A. Lattermann, M. Krause, M. Baumann, M. Guberina, M. Stuschke, V. Budach, C. Belka, J. Debus, Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis, *Radiother Oncol*, 127 (2018) 121-127. [IF 5,252]

[24] S.E. Combs, M. Niyazi, S. Adeberg, N. Bougattf, D. Kaul, D.F. Fleischmann, A. Gruen, E. Fokas, C.M. Rödel, F. Eckert, F. Paulsen, O. Oehlke, A.L. Grosu, A. Seidlitz, A. Lattermann, M. Krause, M. Baumann, M. Guberina, M. Stuschke, V. Budach, C. Belka, J. Debus, K.A. Kessel, Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK), *Cancer Med*, 7 (2018) 1742-1749. [IF 3,357]

[25] N.L. Albert, M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, S. Lindner, F. Vettermann, A. Brunegraf, L. Vomacka, M. Brendel, V. Wenter, C. Wetzel, R. Rupperecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand (18)F-GE-180: first results in patients with glioblastoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (2017) 2230-2238. [IF 7,704]

[26] O. Schnell, J. Thorsteinsdottir, D.F. Fleischmann, M. Lenski, W. Abenhardt, A. Giese, J.C. Tonn, C. Belka, F.W. Kreth, M. Niyazi, Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma, *J Neurooncol*, 130 (2016) 591-599. [IF 2,980]

### 8.3 Kasuistiken/Case reports

[1] M. Mäurer, L. Käsmann, D.F. Fleischmann, M. Oertel, D. Jazmati, D. Medenwald, PET/CT-based adaptive radiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer in multicenter yDEGRO ARO 2017-01 cohort study, *Radiat Oncol*, 17 (2022) 29. [IF 3,6]

[2] F.J. Vettermann, M. Unterrainer, V. Ruf, D.F. Fleischmann, R. Rupperecht, R. Forbrig, J. Herms, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, Dual PET Imaging of an H3K27M-Mutant Glioma With <sup>18</sup>F-GE-180 and <sup>18</sup>F-FET PET, *Clin Nucl Med*, 45 (2020) 992-993. [IF 7,794]

[3] M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, S. Lindner, M. Brendel, R. Rupperecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi, N.L. Albert, Detection of Cerebrospinal Fluid Dissemination of Recurrent Glioblastoma Using TSPO-PET With <sup>18</sup>F-GE-180, *Clin Nucl Med*, 43 (2018) 518-519. [IF 6,498]

## 8.4 Übersichtsartikel/Reviews

[1] L. Käsmann, M. Niyazi, O. Blanck, C. Baues, R. Baumann, S. Dobiasch, C. Eze, D. Fleischmann, T. Gauer, F.A. Giordano, Y. Goy, J. Hausmann, C. Henkenberens, D. Kaul, L. Klook, D. Krug, M. Mäurer, C.M. Panje, J. Rosenbrock, L. Sautter, D. Schmitt, C. Süß, A.H. Thieme, M. Trommer-Nestler, S. Ziegler, N. Ebert, D. Medenwald, C. Ostheimer, Predictive and prognostic value of tumor volume and its changes during radical radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer : A systematic review, *Strahlenther Onkol*, 194 (2018) 79-90. [IF 2,717]

## 8.5 Sonstige Veröffentlichungen

[1] M. Mäurer, S. Sulzer, A. Holzgreve, I. Mäurer, D.F. Fleischmann, N. Gagelmann, I. Krey-Grauert, L. Käsmann, J. Kött, C. Oster, R. Meyer, T. Nestler, K.K. Rauwolf, S. Schlosser-Hupf, J.J. Staudacher, L. Weydandt, J. Wikert, K. Heinrich, Young Oncologists United (YOU) als interdisziplinäre Nachwuchsarbeitsgruppe der DKG gegründet, *Forum*, 39 (2024) 173-176. [Kein IF]

[2] M.A. Mäurer, T. Huber, N.P. Sommer, I. Mäurer, L. Lazaridis, R. Bodensohn, S. Ziegler, D.F. Fleischmann, L. Käsmann, J. Staudacher, C. Kropf-Sanchen, A. Scherg, J. Wikert, K. Pietzner, C. Oing, G. Beyer, M. Hollenbach, T. Nestler, C. Siech, R. Meyer, K. Heinrich, A. Stahler, Erstmalige interdisziplinäre DKK-Programmplanung durch Zusammenschluss onkologischer Nachwuchsgruppen, *Forum*, 37 (2022) 19-23. [Kein IF]

[3] D.F. Fleischmann, S. Rieken, E. Fokas, U. Nestle, Bericht vom ARO-Mentoring-Tag 2022, *Forum*, 38 (2022) 236-237. [Kein IF]

[4] D.F. Fleischmann, L. Käsmann, D. Jazmati, A. Fabian, M. Waltenberger, C. Süß, D. Medenwald, P. Linde, D. Krug, M. Krause, U. Nestle, E. Fokas, M. Mäurer, S. Ziegler, M. Oertel, Zusammenarbeit der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) mit der AG Junge DEGRO (jDEGRO), *Forum*, 36 (2021) 446-450. [Kein IF]

[5] D.F. Fleischmann, K. Unger, V. Ruf, T. Heider, J. Herms, N. Thon, F.-W. Kreth, J.-C. Tonn, H. Zitzelsberger, K. Lauber, C. Belka, M. Niyazi, Prospektive Validierung einer prognostischen 4-miRNA-Signatur bei Glioblastom-Patienten, *Forum*, 35 (2020) 418-419. [Kein IF]

## 9. Danksagung

Den Mitgliedern meines Fachmentorates Herrn Prof. Dr. med. Claus Belka, Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein und Frau Prof. Dr. med. Louisa von Baumgarten danke ich herzlich für die stete Unterstützung meiner Habilitation.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Claus Belka, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der mich ab dem ersten Tag in der Radioonkologie kontinuierlich wissenschaftlich und klinisch unterstützt hat. Frau Prof. Dr. med. Stefanie Corradini, Stellvertretende Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie danke ich für Ihre fortwährende Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit.

Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Niyazi, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen, danke ich für die herausragende wissenschaftliche Förderung und Zusammenarbeit.

Für die hervorragende interdisziplinäre wissenschaftliche Zusammenarbeit danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit nuklearmedizinischen Aspekten Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Frau Prof. Dr. med. Nathalie Albert und Herrn Prof. Dr. med. Dr. Marcus Unterrainer. Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn, Herrn Prof. Dr. med. Niklas Thon und Frau Prof. Dr. med. Louisa von Baumgarten danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit neurochirurgischen Aspekten. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Robert Forbrig danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit neuroradiologischen Aspekten. Herrn Prof. Dr. med. Jochen Herms und Frau Dr. med. Viktoria Ruf danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit neuropathologischen Aspekten. Frau Prof. Dr. rer. nat. Kirsten Lauber danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit radiobiologischen Aspekten. Herrn Prof. Dr. rer. nat. Kristian Unger danke ich für die gemeinsamen Forschungsprojekte mit Aspekten zur Künstlichen Intelligenz. Herrn Prof. Dr. med. Martin Dreyling, Herrn Prof. Dr. med. Martin R. Fischer und Frau Priv.-Doz. Dr. med. Franziska Walter danke ich für die gemeinsamen Lehrforschungsprojekte.

Nicht zuletzt danke ich allen Kolleginnen und Kollegen sowie meiner Familie für Ihre Unterstützung bei meiner Habilitation.