

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Untersuchungen zum Einsatz der  
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der  
Zielvolumendefinition bei der Bestrahlungsplanung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ingo G. Steffen

aus Bonn

Datum der Promotion:

05.12.2014

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Abstract (deutsch)	3
2.	Abstract (englisch)	5
3.	Einleitung und Zielstellung	7
4.	Patienten und Methodik	9
5.	Ergebnisse	14
6.	Diskussion	18
7.	Referenzen	23
8.	Eidesstattliche Versicherung	30
9.	Anteilerklärung	31
10.	Originalarbeiten	32
11.	Lebenslauf	55
12.	Publikationsliste	56
13.	Danksagung	63

## 1. Abstract (deutsch)

**Zielsetzung:** Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Stellenwerts der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die Zielvolumendefinition am Beispiel unterschiedlicher Tumorentitäten sowie unterschiedlicher Tracer unter Berücksichtigung einer eventuellen Vorbehandlung der Patienten.

**Methoden:** Insgesamt umfasste das Studienkollektiv 109 Patienten, bei denen 112 Zielvolumina ausgewertet wurden. Bei 48 Patienten mit Schädelbasismeningeomen (SBM) sowie 42 Patienten mit Meningeomen sonstiger Lokalisation (SOM) wurden nach fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung die makroskopischen Zielvolumina (SBM, n=48; SOM, n=39) basierend auf Magnetresonanz-/Computertomographie MRT/CT und  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET retrospektiv miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgte bei 19 Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom (LM-CRC) nach durchgeführter CT-gestützter Brachytherapie (n=25) ein retrospektiver Vergleich der klinischen Zielvolumina (CTV) basierend auf MRT/CT und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. Die räumliche Übereinstimmung der Zielvolumina wurde mit Hilfe des Dice-Übereinstimmungs-Koeffizienten (DSC) bestimmt. Die Abhängigkeit des DSC von der Tumorentität sowie einer eventuellen Vorbehandlung wurde mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells (GLM) untersucht. Metrische Parameter werden als Median (25%/75%-Quartil) angegeben.

### **Ergebnisse:**

Für das Gesamtkollektiv betrug das PET-basierte Zielvolumen 24,1 (10,8/51,2) ml und war gegenüber dem MRT/CT-basierten Zielvolumen von 20,8 (8,6/45,0) ml um 18,9% (-3,6%/62,7%;  $p < 0,001$ ) signifikant erhöht. In der Subgruppe der LM-CRC war das PET-basierte Zielvolumen um 24,4 % (0%/71,4%;  $p = 0,021$ ) und bei den Patienten mit SBM um 23,9% (-1,7%/65,7%;  $p = 0,003$ ) signifikant erhöht, während sich bei den SOM eine nicht signifikante Differenz von 8,0% (-3,6%/51,7%;  $p = 0,199$ ) zeigte.

Der DSC für die PET- und MRT/CT-basierten Zielvolumina betrug für das Gesamtkollektiv 0,66 (0,46/0,76) und variierte zwischen 0,65 (0,46/0,71) in der SBM-Gruppe, und 0,70 (0,40/0,79) in der SOM-Gruppe.

In der Gruppe der LM-CRC wurde bei Patienten mit lokaler Vorbehandlung ein signifikant niedrigerer DSC von 0,62 (0,41/0,66) im Vergleich zu 0,84 (0,70/0,96) bei den Patienten ohne lokale Vorbehandlung beobachtet (signifikante Interaktion im GLM,  $p < 0,001$ ). Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit SBM und SOM kein signifikanter Einfluss einer Vorbehandlung.

Retrospektiv wiesen LM-CRC-Patienten mit unvollständiger Dosisabdeckung des PET-CTVs (<95%) eine signifikant höhere lokale 9-Monate-Progressionsrate (9/15 vs. 1/3;  $p < 0,05$ ) auf.

**Schlussfolgerung:** Die Zielvolumina von PET und MRT/CT zeigten klinisch relevante Unterschiede bezüglich Größe und Lage ( $DSC < 0,7$ ) für die untersuchten Tumorentitäten. Die Zielvolumina-Übereinstimmung wurde in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorentität unterschiedlich stark durch eine Vorbehandlung beeinflusst (signifikante Wechselwirkung). Die erhöhte Progressionsrate bei unvollständiger Dosisabdeckung des PET-basierten Zielvolumens bei den Patienten mit Lebermetastasen legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Berücksichtigung der PET in der Zielvolumendefinition möglicherweise zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle bzw. zu einem Überlebensvorteil führt. Prospektive Studien mit hohen Fallzahlen sind erforderlich, um diese Hypothese zu bestätigen.

## 2. Abstract (englisch)

**Aim:** The aim of the present study was to evaluate the clinical value of positron emission tomography (PET) for target volume definition in different tumor entities using different tracers and taking pretreatment of patients into account.

**Methods:** The study collective comprised 109 patients with 112 target volumes. In 48 patients with skull base meningiomas (SBM) and 42 patients with meningiomas of other localizations (SOM) undergoing fractionated stereotactic radiation therapy the gross tumor volumes (SBM, n=48; SOM, n=39) based on magnetic resonance imaging/computed tomography (MRI/CT) and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET were compared retrospectively. Additionally, in 19 patients with liver metastasis from colorectal cancer (LM-CRC) treated in 25 CT guided brachytherapy sessions the clinical target volumes (CTV) either based on MRI/CT or  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET were compared retrospectively. The spatial agreement of the target volumes was analyzed using the Dice similarity coefficient (DSC). The association of DSC, tumor entity and pre-treatment was analyzed using the general linear model (GLM). Metric parameters are given as median (25th/75th-quartile).

**Results:** In the complete patient sample the PET based target volume was 24.1 (10.8/51.2) ml and, thus, significantly ( $p < 0.001$ ) increased by 18.9% (-3.6%/62.7%) compared to the MRI/CT based target volume of 20.8 (8.6/45.0) ml. In the subgroup of LM-CRC, the PET based target volume was significantly increased by 24.4% (0%/71.4%;  $p = 0.021$ ), and in patients with SBM it was increased by 23.9% (-1.7%/65.7%;  $p = 0.003$ ) whereas in SOM the difference of 8.0% (-3.6%/51.7%;  $p = 0.199$ ) was not significant.

The DSC for PET and MRI/CT based target volumes was 0.66 (0.46/0.76) in the whole study group and varied between 0.65 (0.46/0.71) in patients with SBM and 0.70 (0.40/0.79) in patients with SOM.

In pre-treated patients with LM-CRC a significant lower DSC of 0.62 (0.41/0.66) was observed in comparison to 0.84 (0.70/0.96) in untreated patients (significant interaction in GLM,  $p < 0.001$ ). In contrast, in patients with SBM and SOM no significant effect of pretreatment was observed.

LM-CRC-patients with incomplete dose coverage of the PET-CTVs (<95%) showed a significant higher local 9-month-progression rate (9/15 vs. 1/3;  $p<0.05$ ) by retrospective analysis.

**Conclusion:** The target volumes either based on PET or MRI/CT showed clinically relevant differences with respect to size and overlap ( $DSC<0.7$ ) for all the analyzed tumor entities. The association of target volume agreement and pretreatment varied between different tumor entities (significant interactions). As incomplete dose coverage of PET-CTVs in colorectal liver metastasis was indicative of early onset of local progression, the use of PET in target volume definition may be associated with improved local tumor control as well as improved patient survival. Prospective studies with sufficiently high patient numbers are required to verify this hypothesis.

### 3. Einleitung und Zielstellung

Der Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Tracer  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose (FDG) im Rahmen der Diagnostik, der Bestimmung des Tumorstadiums sowie der Beurteilung des Therapieansprechens konnte bereits in zahlreichen Studien für unterschiedliche Tumorentitäten nachgewiesen werden. Mit besonders hoher Evidenz wurde der Zusatznutzen der FDG-PET bei der Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nachgewiesen [1]. Bei den NSCLC wird die FDG-PET zunehmend auch zur Bestrahlungsplanung zusammen mit den Standardverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt [2, 3]. Eine möglichst exakte Tumorabgrenzung ist im Rahmen der Bestrahlungsplanung essentiell, da bei einem zu klein abgegrenzten Tumolvolumen eine erhöhte Rezidivgefahr besteht, während bei einem zu groß konturierten Zielvolumen die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen durch die Strahlenexposition von gesundem Gewebe besteht. Die FDG-PET ermöglicht bei den NSCLC eine deutlich verbesserte Zielvolumendefinition, da sie z.B. im Gegensatz zur CT eine sichere Differenzierung zwischen Tumorgewebe und atelektatischen Lungenabschnitten ermöglicht [4]. In einer aktuellen prospektiven randomisierten Multicenter-Studie wird die rein PET-basierte Bestrahlungsplanung mit der konventionellen CT-basierten Bestrahlungsplanung verglichen (PET-PLAN Studie) [5]. Aufgrund der bisherigen positiven Studienergebnisse bei den NSCLC stellt sich die Frage, ob die PET auch bei anderen Tumorentitäten und/oder mit anderen Tracern im Rahmen der Bestrahlungsplanung eingesetzt werden sollte.

Ein mögliches Anwendungsgebiet für den Einsatz der PET in der Bestrahlungsplanung stellt die perkutane MRT/CT-gesteuerte Brachytherapie dar, die sich neben anderen lokal-ablativen Verfahren wie Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) und Radiofrequenzablation (RFA) bei Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom als wirksame Therapiealternative bezüglich einer lokalen Tumorkontrolle erwiesen hat [6-10]. Bei dieser Technik wird eine Strahlenquelle mit Hilfe von Brachytherapiekathetern, die mit Hilfe von CT und/oder MRT platziert werden, innerhalb des Tumolvolumens schrittweise bewegt. Die Brachytherapie erlaubt sowohl die Behandlung von sehr großen als auch von unregelmäßig

geformten Läsionen. Gegenüber den thermischen Verfahren kann die Brachytherapie auch bei Läsionen in direkter Nähe von Gefäßen durchgeführt werden, ohne in ihrer Wirksamkeit durch Kühlungseffekte beeinträchtigt zu werden. In einer matched-pair-Analyse zeigte die Brachytherapie ähnlich hohe bzw. höhere lokale Tumorkontrollraten als die LITT [11].

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die PET im Rahmen der Strahlentherapie stellt die stereotaktische Bestrahlung von Meningeomen dar. Therapeutisch wird bei den Meningeomen die vollständige chirurgische Resektion angestrebt, die jedoch bei Lokalisation der Tumoren in direkter Nähe von Nerven oder Blutgefäßen oder bei ossärer Infiltration im Bereich der Schädelbasis nicht immer möglich ist. Als alternative oder ergänzende Therapieoption bietet sich in diesen Fällen die stereotaktische Bestrahlung an. Als Standardverfahren für die Diagnose von Meningeomen werden sowohl die Computertomographie (CT) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt [12], da sich beide Verfahren bei der Erfassung der primären Tumorausdehnung komplementär ergänzen. Limitiert sind beide Verfahren allerdings bei der posttherapeutischen Differenzierung zwischen Narbengewebe und vitalem Tumorgewebe. Als mögliche Alternative zu CT und MRT haben sich Rezeptor-basierte bildgebende Verfahren erwiesen. Diese nutzen die Eigenschaft der Meningeome, den Somatostatinrezeptor des Subtyps 2 (SSTR-2) in hoher Konzentration zu exprimieren [13, 14]. Eine besonders hohe Affinität zu SSTR-2 konnte für den PET-Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC nachgewiesen werden [15].

Die vorliegende Arbeit soll daher anhand der oben genannten Tumorentitäten die Einsatzmöglichkeiten der PET bzw. PET/CT im Rahmen der Bestrahlungsplanung und deren Auswirkung auf die Zielvolumendefinition unter Verwendung von unterschiedlichen Tracern ( $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) untersuchen. Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Führt die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET bei der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung von Meningeomen zu einer Änderung der Zielvolumina im Vergleich zur konventionellen Bildgebung?

2. Führt die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET bei der Brachytherapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom zu einer Änderung der Zielvolumina im Vergleich zur konventionellen Bildgebung?

3. Welchen Einfluss hat die Vorbehandlung von Patienten auf die Unterschiede zwischen PET- und MRT/CT-basierten Zielvolumina unter Berücksichtigung der Tumorentität?

## 4. Patienten und Methodik

### *Patienten*

Das Studienkollektiv zur Evaluation der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET im Rahmen der Planung der stereotaktischen Bestrahlung von Schädelbasismeningeomen (SBM) umfasste 48 Patienten (weiblich: n=31; männlich: n=17; mittleres Alter: 56 Jahre; Spannweite: 21 - 79 Jahre) mit insgesamt 54 Läsionen (WHO-Grad 1: n=26; WHO-Grad 2: n=1; WHO-Grad unbekannt: n=27). Bei 4 Patienten lagen multiple Läsionen vor (2 Läsionen: n=2; 3 Läsionen: n=2). Sechs Läsionen zeigten keine erhöhte  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-Anreicherung und wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Von den 48 ausgewerteten Läsionen waren 34 chirurgisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelt. Alle Patienten erhielten vor der stereotaktischen Strahlentherapie eine MRT-Aufnahme sowie zusätzlich eine  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET-Untersuchung.

Zur Untersuchung der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET im Rahmen der Planung der stereotaktischen Bestrahlung von Meningeomen außerhalb der Schädelbasis (SOM) wurden 42 Patienten (weiblich: n=26; männlich: n=16; mittleres Alter: 55 Jahre; Spannweite: 21 - 73 Jahre) konsekutiv eingeschlossen. Drei Patienten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da sie keine SSTR-2-positive Anreicherung in der PET zeigten (n=2) bzw. keine ausreichend genaue Segmentierung möglich war (n=1). Bei 33 Patienten lag eine chirurgische und/oder strahlentherapeutische Vorbehandlung (Resektion: n=24; Strahlentherapie: n=1; Resektion und Strahlentherapie: n=8) vor. Alle Patienten erhielten vor der Strahlentherapie eine MRT-Aufnahme sowie zusätzlich eine  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET-Untersuchung.

Zur Evaluation der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET im Rahmen der Brachytherapie wurden insgesamt 19 Patienten (weiblich: n=5; männlich: n=14; mittleres Alter: 67 Jahre; Spannweite: 53 - 84 Jahre) mit Lebermetastasen bei histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom (LM-CRC) retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten neben CT und MRT-Aufnahme des Abdomens eine  $^{18}\text{F}$ -FDG-Ganzkörper-PET vor der Brachytherapie. Bei den Patienten wurden insgesamt 25 CT-gestützte Brachytherapien durchgeführt. Bei 11 der 25 Behandlungen lag eine lokoregionale Vorbehandlung in Form von Radiofrequenzablation und/oder Afterloading bzw. Chemoembolisation vor.

#### *MRT- und CT-Untersuchungen*

Die MRT-Aufnahmen des Schädels wurden unter Verwendung einer Kopfspule auf einem 1,5 T Scanner (1.5 T Sigma, General Electric, Milwaukee, USA, bzw. 1.5 T Philips Gyroscan ACS NT, Philips, Best, Holland) T1- und T2-gewichtet mit und ohne intravenöse Applikation von Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering AG, Berlin, Deutschland) erstellt.

Die Implantation der Brachytherapiekatheter erfolgte auf einem 4-Zeilen-Spiral-CT-Scanner (Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen, Deutschland). Nach Durchführung von nativen Aufnahmen der Leber erfolgte die Platzierung der Brachytherapiekatheter im CT-Fluoroskopie-Modus. Abschließend wurden CT-Aufnahmen der Leber unter Verwendung eines intravenös verabreichten Kontrastmittels (Ultravist 370, Bayer Schering, Berlin) durchgeführt. Diese Aufnahmen dienten als Basis für die Zielvolumendefinition.

#### *$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET-Untersuchungen*

Das  $^{68}\text{Ga}$  wurde unter Verwendung eines  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerators (Eckert & Ziegler, Berlin, Deutschland) gewonnen. Die Synthese von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC wurde entsprechend der Methode von Zhernosekov et al. durchgeführt [16]. Die PET-Aufnahmen erfolgten 60 Minuten nach i.v. Injektion entsprechend der Empfehlung von Henze et al. [17]. Die applizierten  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-Aktivitäten lagen zwischen 70 und 120 MBq. Mit Hilfe einer speziellen Halterung wurde eine ausreichende Fixierung des Kopfes erreicht. Die Akquisition der PET-Daten erfolgte mit einem PET/CT-Scanner (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Deutschland) in einer einzelnen

Bettposition mit einem 16-cm field of view (FOV) beginnend an der Schädelbasis über eine Dauer von 20 Minuten. Für die Schwächungskorrektur wurde ein CT ohne Kontrastmittel verwendet (Detektorkollimation, 16x1,5 mm; Röhrenstrom, 100 mA; Röhrenspannung, 120 kV; Gantryrotationszeit, 0,8 s). Die PET-Bilder wurden iterativ unter Verwendung des 3D-OSEM-Verfahrens in eine 168 x 168 Matrix rekonstruiert.

### *<sup>18</sup>F-FDG-PET-Untersuchungen*

Bei den 19 Patienten mit LM-CRC wurden insgesamt 25 FDG-PET-Untersuchungen durchgeführt. Der zeitliche Abstand der FDG-PET zur Chemotherapie betrug bei allen Patienten mindestens 4 Wochen. Das mediane Zeitintervall zwischen FDG-PET und Brachytherapie betrug 1 Tag bei einer Spannweite von 0-5 Tagen. Alle Behandlungen wurden entsprechend einem Standardprotokoll durchgeführt, das eine Nahrungskarenz von mindestens 8 Stunden und einen Blutglukose-Wert von <110 mg/dl vorsieht. Die statischen Ganzkörper-Aufnahmen erfolgten 60 Minuten nach i.v. Injektion von 5 (PET) bzw. 4 (PET/CT) MBq <sup>18</sup>F-FDG/kg Körpergewicht. Verwendet wurde bei 17 Aufnahmen ein Stand-alone PET-Scanner (ECAT EXACT 47, Siemens, Erlangen, Deutschland; 6-8 Bettpositionen; Emission: 8 min./Bettposition; Transmission zur Schwächungskorrektur mittels eingebauter Transmissionsquelle: 4 min.) und bei 8 Aufnahmen ein PET-CT-Scanner (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Deutschland; Schwächungskorrektur mittels low-dose-CT, 40mAS/ 120 kV; Detektorkollimation, 16x1,5 mm; 3D-Modus; 6-8 Bettpositionen; Emission, 3 min./Bettposition).

### *Koregistrierung von PET und CT*

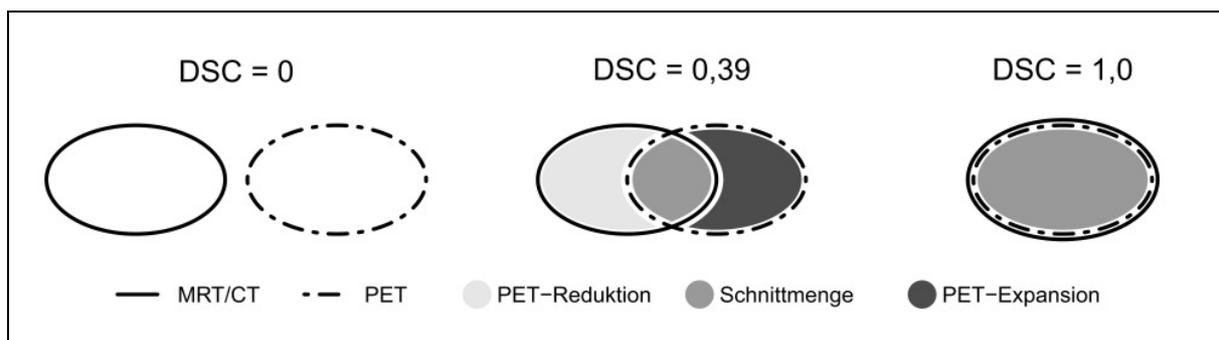
Bei den Patienten mit Schädelbasismeningeomen sowie Meningeomen sonstiger Lokalisation wurde die Koregistrierung der Bilddaten automatisch mit Hilfe des Mutual-Information-Algorithmus durchgeführt. Bei den Patienten mit Lebermetastasen bei CRC wurden die FDG-PET- und CT-Datensätze mit Hilfe eines automatischen Algorithmus für starre Transformation koregistriert (Fusion7D, Mirada/Siemens, Erlangen, Deutschland). Die automatische Bildfusion wurde durch einen erfahrenen Radiologen überprüft und ggf. manuell korrigiert. Die manuelle Ausrichtung orientierte sich dabei vor allem an der Kontur der Leber sowie intrahepatischen Landmarken, um Fehlregistrierungen durch unterschiedliche Lagerungen und Differenzen im Atmungszyklus zu vermeiden.

### Zielvolumendefinition

Bei den Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom erfolgte die Segmentierung des klinischen Zielvolumens (CTV) in CT und PET manuell durch jeweils zwei erfahrene Radiologen bzw. Nuklearmediziner im Konsensusverfahren mit Hilfe der Bestrahlungssoftware Brachyvision (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Die Abgrenzung des makroskopischen Zielvolumens (GTV) bei den Patienten mit Schädelbasismeningeomen und Meningeomen sonstiger Lokalisationen erfolgte unter Verwendung der Bestrahlungssoftware BrainSCAN (Version 5.1, BrainLAB AG, Deutschland). Die Zielvolumina wurden manuell im Konsensusverfahren durch einen erfahrenen Strahlentherapeuten und einen erfahrenen Nuklearmediziner abgegrenzt. Die PET-Segmentierung erfolgte entsprechend der Methode von Astner et al. [18].

### Analyse der Zielvolumina

Die PET- und MRT/CT-basierten Zielvolumina wurden bezüglich ihrer Größe miteinander verglichen. Zusätzlich wurde die räumliche Übereinstimmung der Zielvolumina mit Hilfe des Dice-Übereinstimmungs-Koeffizienten [ $DSC=2 \cdot (\text{Volumina-Schnittmenge}) / (\text{Volumina-Summe})$ ], auch als Sørensen-Dice-Index bekannt, bestimmt [19]. Ein DSC von eins entspricht einer perfekten Übereinstimmung, während ein DSC unterhalb von 0,7 auf deutliche Unterschiede hinweist (Abb. 1).



**Abb. 1. Schematische Darstellung der Zielvolumina, die in MRT/CT bzw. PET abgegrenzt wurden, sowie der Schnittmenge und der Zielvolumina-Anteile, die nur in der PET (PET-Expansion) bzw. nur in der MRT/CT (PET-Reduktion) segmentiert wurden, am Beispiel unterschiedlicher Dice-Koeffizienten (DSC).**

## *Statistische Analyse*

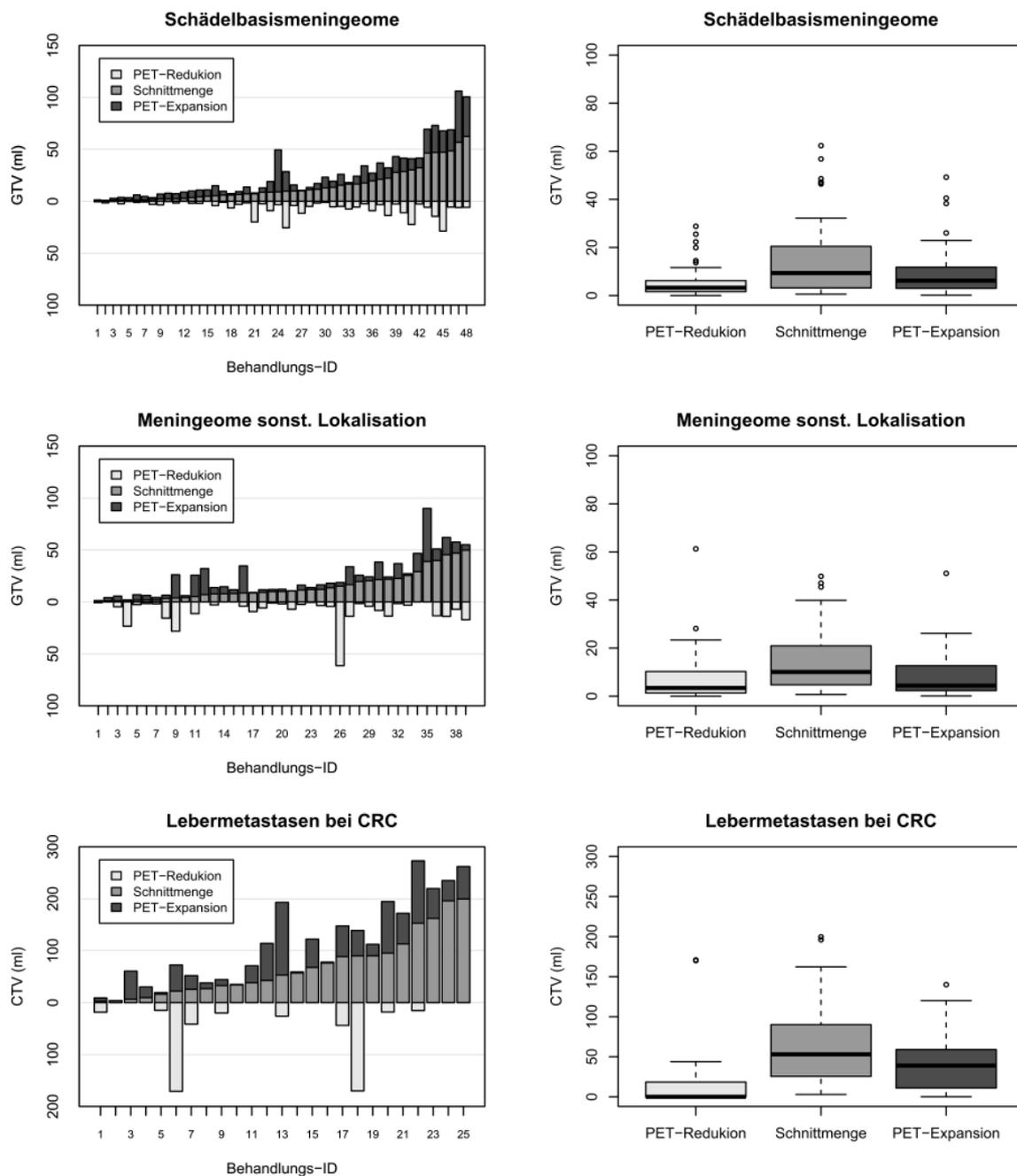
Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Programme SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 21, IBM, Chicago IL, USA) und R 2.15.3 (Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Verteilung der Daten wurde mit Hilfe von Histogrammen und Normalverteilungs-Tests untersucht. Metrische Parameter werden als Median (25%/75%-Quartil) angegeben.

Unter Annahme von nicht normalverteilten Daten wurden für Gruppenunterschiede von nicht verbundenen Daten der Mann-Whitney-U-Test und für verbundene Daten der Wilcoxon-Test verwendet. Der Zusammenhang von dichotomen Daten wurde mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests überprüft. Traten in Feldern der Kontingenztafeln Werte kleiner fünf auf, wurde der exakte Fisher-Test benutzt. Der Zusammenhang zweier metrischer Größen wurde mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelations-Koeffizienten beschrieben. Für den Vergleich zweier Verfahren wurde zusätzlich die Bland-Altman-Methode [20, 21] verwendet, bei der die Differenzen gegen die Mittelwerte aufgetragen und die 95%-Übereinstimmungsgrenzen (95%-Limits-of-Agreement) ermittelt wurden. Die Abhängigkeit des Dice-Koeffizienten von der Tumorentität sowie einer eventuellen Vorbehandlung wurde mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells (GLM) untersucht.

Für die grafische Darstellung der Daten wurden Streudiagramme, Boxplots und Balkendiagramme verwendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $<0,05$  festgelegt.

## 5. Ergebnisse

Die in MRT/CT bzw. in der PET abgegrenzten Zielvolumina sowie die Schnittmenge und die nur in der MRT/CT bzw. nur in der PET abgegrenzten Areale sind in Abbildung 2 als Balkendiagramm bzw. Boxplot dargestellt.

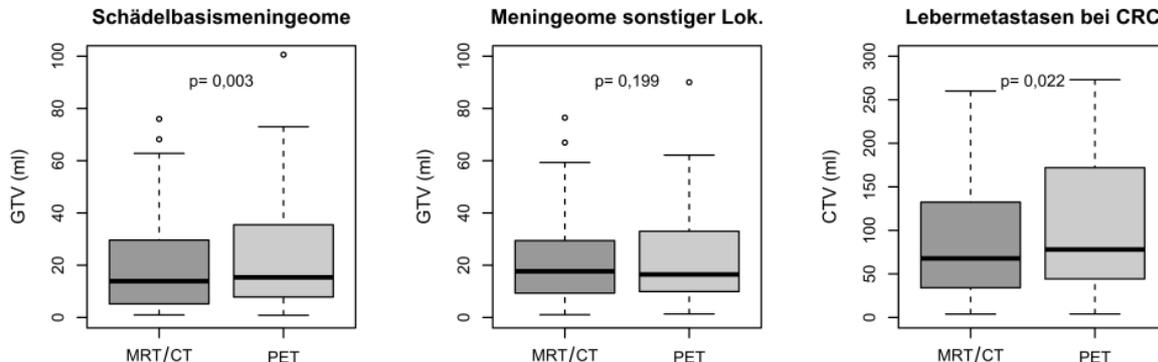


**Abb. 2. Balkendiagramme und Boxplots der Zielvolumina, die in MRT/CT bzw. PET abgegrenzt wurden sowie der Schnittmenge und der Zielvolumina-Anteile, die nur in der PET (PET-Expansion) bzw. nur in der MRT/CT (PET-Reduktion) segmentiert wurden.**

Für das Gesamtkollektiv betrug das PET-basierte Zielvolumen 24,1 (10,8/51,2) ml und war gegenüber dem MRT/CT-basierten Zielvolumen von 20,8 (8,6/45,0) ml um 18,9% (-3,6%/62,7%) signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht. Der Dice-Übereinstimmungs-Koeffizient für die PET- bzw. MRT/CT basierten Zielvolumina betrug für das Gesamtkollektiv 0,66 (0,46/0,76). Insgesamt wurde bei 56% (63/112) aller Läsionen ein Dice-Koeffizient kleiner 0,7 beobachtet.

### *Schädelbasismeningeome*

Das mediane PET-GTV betrug 15,3 (7,9/34,8) ml und war gegenüber dem MRT/CT-GTV von 13,9 (5,3/29,2) ml um 23,9% (-1,7%/65,7%;  $p = 0,003$ ) signifikant erhöht (Abb. 3). Das überlappende GTV wies einen Median von 9,3 (3,4/20,1) ml bei einem Dice-Koeffizienten von 0,65 (0,46/0,71) auf. Das PET-GTV zeigte gegenüber dem MRT/CT-GTV eine Expansion in 69% (33/48) der Fälle und eine Reduktion in 25% (12/48) der Fälle, während in den restlichen 6% (3/48) der Fälle keine deutliche Änderung des GTVs (Differenz  $< 5\%$ ) vorlag. Insgesamt lag bei 65% der Schädelbasismeningeome ein Dice-Koeffizient kleiner 0,7 vor.



**Abb. 3. Boxplots der auf Basis von MRT/CT und PET segmentierten Zielvolumina für die untersuchten Tumorentitäten.**

### *Meningeome sonstiger Lokalisation*

Das mediane PET-GTV umfasste 16,5 (9,9/33,0) ml und zeigte keine signifikante Differenz ( $p = 0,199$ ) gegenüber dem medianen MRT/CT-GTV von 17,7 (9,3/29,4) ml (Abb. 3). Die mediane Schnittmenge von MRT/CT-GTV und PET-GTV betrug 10,1 (4,7/20,9) bei einem Dice-Koeffizienten von 0,70 (0,40/0,79). Insgesamt bewirkte die PET bei 49% (19/39) der Patienten eine Expansion und bei 23% (9/39) der Patienten eine Reduktion, während in den restlichen 28% (11/39) der Patienten das GTV

unverändert (Differenz < 5%) blieb. Ein Dice-Koeffizient kleiner 0,7 lag bei 49% der Meningeome sonstiger Lokalisation vor.

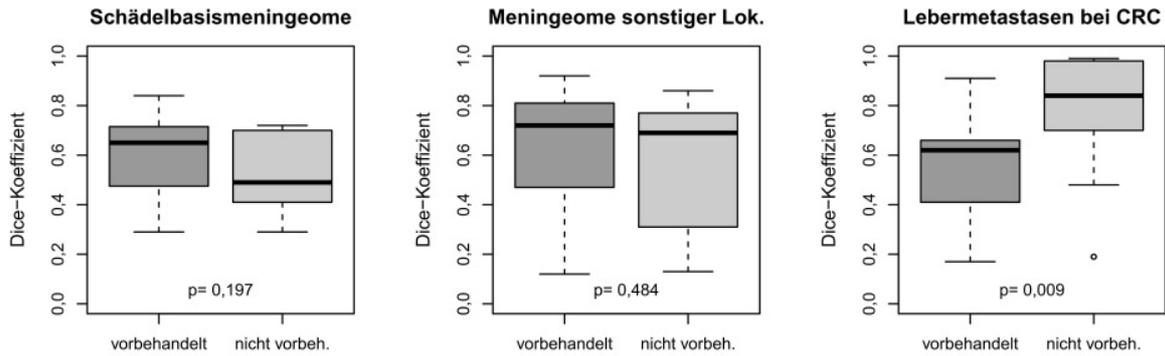
### *Lebermetastasen bei CRC*

Sämtliche in der MRT/CT sichtbaren Läsionen zeigten ebenfalls in der PET eine Anreicherung. Dagegen wurde eine Läsion, die sich am Resektionsrand nach Hemihepatektomie befand, nur in der PET erkannt. Das PET-CTV lag im Median bei 78,0 (44,3/172,0) ml und war gegenüber dem medianen CT-CTV von 67,8 (34,1/132,4) ml signifikant um 24,4% (0%/71,4%;  $p=0,021$ ) erhöht. Die mediane Schnittmenge betrug 53,0 (25,6/90,1) ml bei einem Dice-Koeffizienten von 0,69 (0,48/0,86). Ein durch die PET erweitertes CTV wurde in 60% (15/25) der Behandlungen beobachtet, eine Reduktion in 24% (6/25) der Fälle und in den restlichen 16% (4/25) der Fälle wurden die CTVs als identisch bewertet (Differenz < 5%). Bei 52% (13/25) der Lebermetastasen bei CRC lag ein Dice-Koeffizient < 0,7 vor. Retrospektiv wiesen LM-CRC-Patienten mit unvollständiger Dosisabdeckung (<95%) des PET-CTVs eine signifikant höhere lokale 9-Monate-Progressionsrate (9/15 vs. 1/3;  $p<0,05$ ) auf, als Patienten mit vollständiger Dosisabdeckung ( $\geq 95\%$ ).

### *Einfluss einer Vorbehandlung*

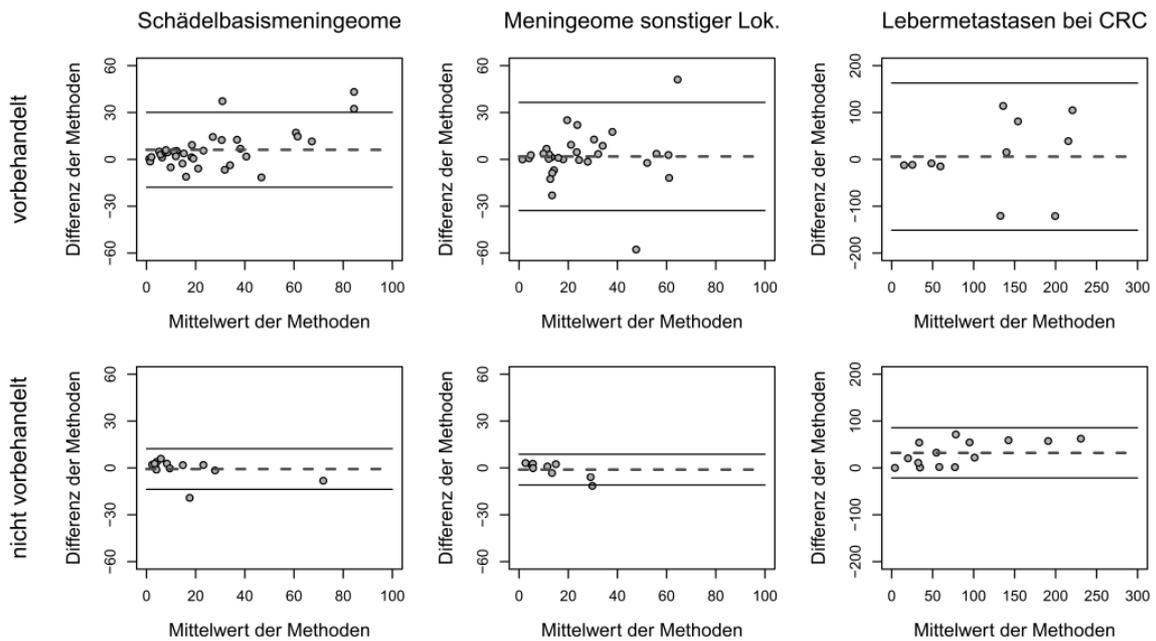
In der Gruppe der Lebermetastasen bei CRC war der Dice-Koeffizient bei einer Vorbehandlung mit 0,62 (0,41/0,66) gegenüber dem Dice-Koeffizienten bei Patienten ohne Vorbehandlung mit 0,84 (0,70/0,96) signifikant verringert ( $p=0,009$ ). Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit Schädelbasismeningeomen sowie bei den Patienten mit Meningeomen außerhalb der Schädelbasis kein signifikanter Einfluss einer Vorbehandlung auf den Dice-Koeffizienten (Abb. 4).

Im allgemeinen linearen Modell zeigte der Dice-Koeffizient eine signifikante Abhängigkeit von der Tumorentität (LM-CRC vs. SOM  $p<0,001$ ; LM-CRC vs. SBM,  $p=0,005$ ) sowie von einer Vorbehandlung ( $p<0,001$ ). Zwischen der Tumorentität sowie dem Vorliegen einer Vorbehandlung wurde eine signifikante Interaktion (LM-CRC vs. SBM:  $p=0,001$ ; LM-CRC vs. SOM:  $p=0,002$ ) beobachtet.



**Abb. 4. Boxplots der räumlichen Übereinstimmung der Zielvolumina (Dice-Koeffizient) zwischen PET und MRT/CT in Abhängigkeit einer Vorbehandlung.**

In den Bland-Altman-Diagrammen (Abb. 5) zeigen die vorbehandelten Patienten eine deutlich höhere Varianz der Differenzen zwischen PET- und MRT/CT-basierten Zielvolumina mit entsprechend höheren 95%-Limits-of-Agreement im Vergleich zu den Patienten ohne Vorbehandlung.



**Abb. 5. Bland-Altman-Diagramme für Volumendifferenzen in Abhängigkeit von Tumorentität und Vorbehandlung. Die gestrichelten Linien entsprechen dem Mittelwert der Differenzen und die durchgezogenen Linien dem Mittelwert  $\pm 1,96$  Standardabweichung (95%-Limits-of-Agreement).**

## 6. Diskussion

Eine exakte Zielvolumendefinition stellt die Voraussetzung für eine wirksame Tumorbestrahlung mit möglichst hoher Tumordosis bei möglichst geringer Exposition des tumorumgebenden Gewebes sowie der angrenzenden Risikoorgane dar. Zurzeit werden vorwiegend die konventionellen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT für die Zielvolumendefinition eingesetzt. Um aktives Tumorgewebe genauer identifizieren zu können, wurde der Einsatz von funktionellen bildgebenden Verfahren, wie z.B. PET bereits vor mehreren Jahren vorgeschlagen [22].

Der Einsatz der PET zur Zielvolumendefinition ist bisher im Bereich der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) am besten validiert. Bei dieser Tumorentität wird der Einsatz der FDG-PET für Dignitätsbeurteilung, Stadieneinteilung und Nachweis von Fernmetastasen bereits in der S3-Richtlinie empfohlen [23]. Auch für die Bestrahlungsplanung konnte mittlerweile in einer Vielzahl von Studien ein signifikanter Einfluss der PET auf die Zielvolumendefinition nachgewiesen werden [4, 24-28]. In einer prospektiven Studie bei NSCLC führte der zusätzliche Einsatz der PET zu einer Änderung der Bestrahlungsplanung bei über 50% der Patienten [3]. Die Möglichkeit einer Dosisescalation bei gleichbleibender Strahlenexposition des umgebenden Gewebes durch Integration der PET-CT in die Bestrahlungsplanung wurde von De Ruyscher et al. in einer Planungsstudie bei NSCLC erfolgreich demonstriert [29].

In der vorliegenden Arbeit führte der Einsatz der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET bei der stereotaktischen Bestrahlung von Schädelbasismeningeomen ebenfalls zu einer signifikanten Änderung der Zielvolumina. Insgesamt zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET bei den Schädelbasismeningeomen bei 65% der Patienten eine deutliche Abweichung (Dice-Koeffizient $<0,7$ ) zwischen PET- und MRT/CT-basiertem Zielvolumen, während bei Patienten mit Meningeomen sonstiger Lokalisation der Anteil mit 49% etwas niedriger lag, aber immer noch jeden zweiten Patienten betraf.

Die prinzipiell hohe Anreicherung von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC in Meningeomen begründet sich auf einer Überexpression von Somatostatinrezeptoren des Subtyps 2 mit einem daraus resultierenden hohen Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis, das es erlaubt, mit diesem funktionellen Biomarker auch ossäre Infiltration im Bereich der Schädelbasis

zuverlässig nachzuweisen, was mit CT und MRT nur eingeschränkt möglich ist [17]. Daher war folgerichtig das mediane PET-GTV mit 15,3 ml signifikant erhöht gegenüber dem MRT/CT-GTV mit 13,9 ml mit einer Expansion des Zielvolumens in 69% der Fälle. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Studie von Milker-Zabel et al., die bei 26 Patienten mit intrakraniellen Meningeomen eine Änderung der Zielvolumina in 73% der Fälle zeigte [30].

Bei der Zielvolumendefinition im Rahmen der Brachytherapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom zeigte der zusätzliche Einsatz der FDG-PET eine relevante Differenz (Dice-Koeffizient  $<0,7$ ) bezüglich der räumlichen Übereinstimmung der Zielvolumina bei 52% der Behandlungen. In der Subgruppe der lokal vorbehandelten Patienten lag der entsprechende Anteil sogar bei 91%, wobei die FDG-PET bei über der Hälfte dieser Patienten zu einer Reduktion des Zielvolumens führte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die FDG-PET bei Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom das aktive Metastasegewebe, insbesondere nach Vorbehandlung, zuverlässiger von Tumornekrosen und Narbengewebe abgrenzen kann, da bei einer unvollständigen Dosisabdeckung ( $<95\%$ ) des PET-basierten Zielvolumens eine signifikant erhöhte Progressionsrate beobachtet wurde gegenüber Läsionen mit vollständig ( $\geq 95\%$ ) abgedeckten Zielvolumina. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits für andere Tumorentitäten beschrieben. So wurde bei Integration der FDG-PET im Rahmen der Zielvolumendefinition beim NSCLC eine Änderung der Zielvolumina in 49% bis 86% der Fälle beobachtet [3, 25, 31, 32]. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass die FDG-PET bezüglich der Unterscheidung von vitalem und nekrotischem Tumorgewebe bei vortherapierten Patienten den konventionellen Verfahren CT und MRT deutlich überlegen ist. Auch bei Patienten mit Gliomen wurde bereits eindeutig nachgewiesen, dass die MRT nur eine unzureichende Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Pseudoprogress bzw. therapeutisch bedingter Tumornekrose und den damit verbundenen tumorähnlichen morphologischen Veränderungen ermöglicht [33]. Somit scheint die PET als funktioneller Biomarker, unabhängig von der Tumorentität, für die Tumorumfangbestimmung und die Abgrenzung von Tumorgewebe zu gesundem und Narbengewebe besser geeignet zu sein als die bisherigen Standardverfahren CT und MRT.

Als Limitation der vorliegenden Studie muss erwähnt werden, dass bezüglich der untersuchten Läsionen kein Referenzstandard vorlag. Jedoch ist aus klinischen und ethischen Gründen die histologische Untersuchung in vielen Fällen nicht möglich. Daher existieren nur wenige Studien, bei denen die Ergebnisse der PET mit einem histologischen Referenzstandard verglichen wurden [34-36]. Auch bei Vorlage einer Histologie ist die Beurteilung der räumlichen Übereinstimmung von PET-Bilddaten und histologischem Material jedoch sehr schwierig. Dahele et al. beschreiben einen innovativen Ansatz, um den dreidimensionalen volumetrischen Zusammenhang von PET-Aufnahmen und histologischen Korrelaten zu ermöglichen [37].

Die Verwendung koregistrierter Bilddatensätze bei der Zielvolumendefinition hat sich gegenüber der Side-by-Side-Analyse bezüglich Konsistenz und Interobservervariabilität als vorteilhaft erwiesen [38]. In der vorliegenden Arbeit wurde eine kommerziell verfügbare automatische Koregistrierung auf Basis des Mutual-Information-Algorithmus verwendet. Das Ergebnis der automatischen Koregistrierung wurde von zwei Observern kontrolliert und ggf. manuell korrigiert, so dass hier eine potenzielle Bias-Quelle vorliegt. Auch die Konturierung der Läsionen wurde manuell durchgeführt und muss daher ebenfalls als mögliche Ursache für einen Bias in Betracht gezogen werden. Zurzeit stellt die manuelle Segmentierung jedoch den Standard in der klinischen Routine dar. Als mögliche Alternative zur manuellen Segmentierung kann die Volumenabgrenzung auch automatisch mit Schwellwertbasierten Verfahren durchgeführt werden. In verschiedenen Studien haben sich feste Schwellwerte auf Grund unterschiedlicher Bildkontraste und variierender Tumorgröße bzw. Tumorgeometrien jedoch als unzureichend erwiesen [39-41]. Der Einsatz von automatischen Segmentierungs-Algorithmen unter Verwendung des Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisses ist dagegen vielversprechend und aktuell in der Erprobungsphase [42-49]. In einer Studie beim NSCLC zeigte die Tumorabgrenzung auf Basis eines Tumor-zu-Hintergrund-Algorithmus eine hohe Korrelation mit der Pathologie (Korrelationsfaktor: 0,9) bei gleichzeitiger Reduktion der Interobservervariabilität [50]. Eine weitere Studie, die die Bestrahlungsplanungsdaten von unterschiedlichen Tumorentitäten untersuchte, beschreibt dagegen eine nur geringe Übereinstimmung zwischen manuell und automatisch konturierten Zielvolumina und kommt zu dem Schluss, dass zur Zeit keiner der untersuchten Algorithmen in der Lage ist, die manuelle Abgrenzung vollständig zu ersetzen [51], so dass das in der

vorliegenden Arbeit gewählte Vorgehen zur Zielvolumenabgrenzung trotz des möglichen Bias weiterhin als ein Standardvorgehen gelten darf.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die PET-basierte Zielvolumendefinition mit Hilfe einer Konsensus-Entscheidung durchgeführt, um einen möglichen Bias zu reduzieren. Die hohe Interobservervariabilität der Zielvolumendefinition auf Basis von CT und MRT wurde bereits in vielen Studien beschrieben [52, 53]. Beim Bronchialkarzinom konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der FDG-PET zu einer Verringerung der Interobservervariabilität führt [54-56]. Trotz dieser Reduktion bleibt auch bei Integration der PET eine Variabilität der Tumorabgrenzung bestehen, die als maßgebliche potenzielle Fehlerquelle in weiteren Studien untersucht und optimiert bzw. standardisiert werden sollte [57, 58].

Gegenüber CT und MRT weist die PET eine deutlich geringere räumliche Auflösung auf, die dazu führt, dass kleine Läsionen aufgrund von Partialvolumeneffekten in der PET größer, aber weniger anreichernd erscheinen [59]. In der vorliegenden Arbeit wies nur ein geringer Anteil der Läsionen ein Volumen unter 5 ml bzw. einen Durchmesser unter 2 cm auf, so dass der Einfluss von Partialvolumeneffekten auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Studie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Zurzeit werden unterschiedliche Ansätze zur Partialvolumenkorrektur erprobt, die in der Zukunft möglicherweise auch bei kleinen Läsionen den Einsatz der PET im Rahmen der Zielvolumendefinition erlauben [60, 61].

Potenziellen Einfluss auf die Segmentation von Läsionen können auch die verwendeten Rekonstruktionsalgorithmen haben [62]. Da die exakte Quantifizierung der PET-Daten von einer Vielzahl von weiteren Parametern wie z.B. Blutglukosespiegel, Aktivitäts- und Tracermenge, Aufnahmezeit nach Tracerinjektion, Aufnahmedauer pro Bettzeit oder auch Scannerkalibration beeinflusst wird, sollte die PET nach standardisierten Protokollen durchgeführt werden [63-66].

Dennoch konnte unter Berücksichtigung der aufgeführten Limitationen in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die PET mit  $^{18}\text{F}$ -FDG bzw. mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC als funktionelle Untersuchung bei zwei so unterschiedlichen strahlentherapeutischen Verfahren wie der stereotaktischen Bestrahlung von Schädel-

basismeningeomen und der Brachytherapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom zu einer signifikanten Änderung des Zielvolumens führt. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, ob der Einsatz der PET eine erhöhte Korrektheit der Zielvolumendefinition und darauf basierend auch eine reduzierte Strahlenexposition des gesunden Gewebes sowie eine verbesserte Tumorkontrolle bzw. einen Überlebensvorteil bewirken kann. In einer Pilotstudie zur PET-PLAN-Studie war die FDG-PET-unterstützte Zielvolumendefinition mit darauf basierender Dosisescalation mit einer geringen mediastinalen out-of-field-Rezidivrate assoziiert [5]. Die Ergebnisse der aktuell laufenden prospektiven randomisierten multizentrischen Therapieoptimierungsstudie werden zeigen, ob bei den NSCLC durch eine rein FDG-PET-gestützt geplante kleinvolumige Bestrahlung eine verlängerte lokoregionär-progressionsfreie Überlebenszeit erreicht werden kann [67].

### *Schlussfolgerung*

Die Integration der PET in die Zielvolumendefinition führt unabhängig vom verwendeten Tracer sowohl bei Patienten mit Schädelbasismeningeomen als auch bei Patienten mit Lebermetastasen bei CRC zu einer signifikanten Änderung des Zielvolumens. Die räumliche Übereinstimmung der Zielvolumina wurde dabei in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorentität unterschiedlich stark durch eine Vorbehandlung beeinflusst (signifikante Wechselwirkung). Bei den Patienten mit Lebermetastasen bei CRC ermöglicht die PET insbesondere bei vorbehandelten Patienten gegenüber der MRT/CT eine bessere Differenzierung zwischen Narbengewebe und stoffwechselaktivem Tumorgewebe.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen somit, dass die PET aufgrund ihrer funktionell-metabolischen Funktionsweise unabhängig vom Tracer sowie unabhängig von der Tumorentität im Rahmen der Zielvolumendefinition gegenüber den konventionellen bildgebenden Verfahren echte Zusatzinformationen liefert. Die erhöhte Progressionsrate bei unzureichender Dosisabdeckung des PET-basierten Zielvolumens bei der Brachytherapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom deutet darauf hin, dass der Einsatz der PET in der Zielvolumendefinition auch mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle bzw. mit einem Überlebensvorteil der Patienten assoziiert sein kann. Prospektive Studien mit hohen Fallzahlen sind jedoch zukünftig erforderlich, um diesen Vorteil mit hoher Evidenz nachzuweisen.

## 7. Referenzen

1. Hicks RJ, Lau E, Alam NZ and Chen RY. Imaging in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Respirology* 2007;12: 165-172.
2. Mac Manus MP and Hicks RJ. The role of positron emission tomography/computed tomography in radiation therapy planning for patients with lung cancer. *Semin Nucl Med* 2012;42: 308-319.
3. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59: 78-86.
4. Nestle U, Walter K, Schmidt S et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 593-597.
5. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S et al. F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81: e283-e289.
6. Berber E, Pelley R and Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23: 1358-1364.
7. Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology* 1993;187: 333-337.
8. Sorensen SM, Mortensen FV and Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 2007;48: 253-258.
9. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995;196: 257-265.
10. Ricke J, Wust P, Stohlmann A et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 1496-1505.

11. Pech M, Wieners G, Kryza R et al. CT-guided brachytherapy (CTGB) versus interstitial laser ablation (ILT) of colorectal liver metastases: an intraindividual matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol* 2008;184: 302-306.
12. Khoo VS, Adams EJ, Saran F et al. A Comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 1309-1317.
13. Dutour A, Kumar U, Panetta R et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer* 1998;76: 620-627.
14. Schulz S, Pauli SU, Schulz S et al. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res* 2000;6: 1865-1874.
15. Reubi JC, Schar JC, Waser B et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27: 273-282.
16. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP et al. Processing of generator-produced <sup>68</sup>Ga for medical application. *J Nucl Med* 2007;48: 1741-1748.
17. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P et al. PET imaging of somatostatin receptors using [<sup>68</sup>Ga]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2001;42: 1053-1056.
18. Astner ST, Dobrei-Ciuchendea M, Essler M et al. Effect of <sup>11</sup>C-methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72: 1161-1167.
19. Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 1945;26: 297-302.
20. Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1: 307-310.
21. Bland JM and Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 85-93.

22. Ling CC, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47: 551-560.
23. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010;64: e1-e164.
24. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM et al. The contribution of <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998;19: 167-177.
25. Gondi V, Bradley K, Mehta M et al. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 187-195.
26. Kruser TJ, Bradley KA, Bentzen SM et al. The impact of hybrid PET-CT scan on overall oncologic management, with a focus on radiotherapy planning: a prospective, blinded study. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8: 149-158.
27. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001;92: 886-895.
28. Mah K, Caldwell CB, Ung YC et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 339-350.
29. De Ruyscher D, Wanders S, Minken A et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005;77: 5-10.
30. Milker-Zabel S, Zabel-du BA, Henze M et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65: 222-227.

31. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 853-863.
32. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 1432-1441.
33. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P and van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9: 453-461.
34. Faria SL, Menard S, Devic S et al. Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 1035-1038.
35. Stroom J, Blaauwgeers H, van Baardwijk A. et al. Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 267-275.
36. van Loon J, Siedschlag C, Stroom J et al. Microscopic disease extension in three dimensions for non-small-cell lung cancer: development of a prediction model using pathology-validated positron emission tomography and computed tomography features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 448-456.
37. Dahele M, Hwang D, Peressotti C et al. Developing a methodology for three-dimensional correlation of PET-CT images and whole-mount histopathology in non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2008;15: 62-69.
38. Fox JL, Rengan R, O'Meara W et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 70-75.
39. Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med* 2006;47: 1808-1812.
40. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 1997;80: 2505-2509.

41. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A et al. Comparison of different methods for delineation of <sup>18</sup>F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46: 1342-1348.
42. Hatt M, Lamare F, Boussion N et al. Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Phys Med Biol* 2007;52: 3467-3491.
43. Hatt M, Cheze Le RC, Turzo A, Roux C and Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28: 881-893.
44. Hofheinz F, Pötzsch C, Oehme L et al. Automatic volume delineation in oncological PET. Evaluation of a dedicated software tool and comparison with manual delineation in clinical data sets. *Nuklearmedizin* 2012;51: 9-16.
45. Hofheinz F, Langner J, Petr J et al. An automatic method for accurate volume delineation of heterogeneous tumors in PET. *Med Phys* 2013;40: 082503.
46. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M and Gregoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol* 2003;69: 247-250.
47. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M and Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34: 1427-1438.
48. van Dalen JA, Hoffmann AL, Dicken V et al. A novel iterative method for lesion delineation and volumetric quantification with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2007;28: 485-493.
49. Prieto E, Lecumberri P, Pagola M et al. Twelve automated thresholding methods for segmentation of PET images: a phantom study. *Phys Med Biol* 2012;57: 3963-3980.
50. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 771-778.

51. Niyazi M, Landrock S, Elsner A et al. Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiat Oncol* 2013;8: 180.
52. Vorwerk H, Beckmann G, Bremer M et al. The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;91: 455-460.
53. Fiorentino A, Caivano R, Pedicini P and Fusco V. Clinical target volume definition for glioblastoma radiotherapy planning: magnetic resonance imaging and computed tomography. *Clin Transl Oncol* 2013;15: 754-758.
54. Caldwell CB, Mah K, Ung YC et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 923-931.
55. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64: 435-448.
56. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 1016-1023.
57. Louie AV, Rodrigues G, Olsthoorn J et al. Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era. *Radiother Oncol* 2010;95: 166-171.
58. Rucker G, Schimek-Jasch T and Nestle U. Measuring inter-observer agreement in contour delineation of medical imaging in a dummy run using Fleiss' kappa. *Methods Inf Med* 2012;51: 489-494.
59. Soret M, Bacharach SL and Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48: 932-945.
60. Hoetjes NJ, van Velden FH, Hoekstra OS et al. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37: 1679-1687.
61. Hofheinz F, Langner J, Petr J et al. A method for model-free partial volume correction in oncological PET. *EJNMMI Res* 2012;2: 16.

62. Knäusl B, Hirtl A, Dobrozemsky G et al. PET based volume segmentation with emphasis on the iterative TrueX algorithm. *Z Med Phys* 2012;22: 29-39.
63. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35: 2320-2333.
64. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1: 11S-20S.
65. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37: 181-200.
66. Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin* 2012;51: 140-153.
67. Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN. Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mittels F-18-FDG - Prospektive randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie. PET-PLAN Studienprotokoll (V 10) 2013.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ingo Steffen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Klinische Untersuchungen zum Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Zielvolumendefinition bei der Bestrahlungsplanung" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## 9. Anteilserklärung

Ingo Steffen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T. Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 15;77(4):1178-85.

Beitrag im Einzelnen: 1. Teilnahme an der Konzeption der Studie. 2. Realisation des Imports von PET-Aufnahmen in die Bestrahlungsplanungs-Software "Brachyvision". 3. Teilnahme an den Brachytherapie-Behandlungen. 4. Teilnahme an der Zielvolumendefinition 5. Erstellung des Datenblatts. 6. Statistische Analyse der Daten. 7. Teilnahme an der Dateninterpretation 8. Entwurf des Manuskripts.

**Publikation 2:** Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, Brenner W, Budach V, Wurm R, Plotkin M. Contribution of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:68-73.

Beitrag im Einzelnen: 1. Statistische Analyse der Daten. 2. Teilnahme an der Dateninterpretation. 3. Teilnahme an der Erstellung des Manuskripts (Ergebnisteil).

**Publikation 3:** Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:310-18.

Beitrag im Einzelnen: 1. Statistische Analyse der Daten. 2. Teilnahme an der Erstellung des Manuskripts (Ergebnisteil).

Datum

---

Unterschrift

## 10. Originalarbeiten

**Publikation 1:** Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T. Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>















**Publikation 2:** Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, Brenner W, Budach V, Wurm R, Plotkin M. Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:68-73.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.021>











**Publikation 3:** Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:310-18.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-009-1270-2>

















## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

## 12. Publikationsliste

Dulce M, **Steffen IG**, Preuss A, Renz DM, Hamm B, Elgeti T. Topographic analysis and evaluation of anatomical landmarks for placement of central venous catheters based on conventional chest X-ray and computed tomography. *Br J Anaesth.* 2014;112:265-271.

**Steffen IG**, Hofheinz F, Rogasch JM, Furth C, Amthauer H, Ruf J. Influence of rigid coregistration of PET and CT data on metabolic volumetry: a user's perspective. *EJNMMI Res.* 2013;3:85.

Furth C, **Steffen IG**, Erdrich AS, Hundsdoerfer P, Ruf J, Henze G, Schönberger S, Amthauer H, Hautzel H. Explorative analyses on the value of interim PET for prediction of response in pediatric and adolescent non-Hodgkin lymphoma patients. *EJNMMI Res.* 2013;3:71.

Stelter L, **Steffen I**, Pinkernelle JG, von Dossow-Hanfstingl V, Kastrup M, Denecke T, Grieser C. Computed tomography findings in septic patients with acute respiratory distress syndrome: correlation with survival and pulmonary versus extrapulmonary septic focus. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37:602-609.

Furth C, Erdrich AS, **Steffen IG**, Ruf J, Stiebler M, Kahraman D, Kobe C, Schönberger S, Grandt R, Hundsdoerfer P, Hauptmann K, Amthauer H, Hautzel H. Interim PET response criteria in paediatric non-Hodgkin's lymphoma. Results from a retrospective multicenter reading. *Nuklearmedizin.* 2013;52:148-156.

Denecke T, Baur AD, Ihm C, **Steffen IG**, Tischer E, Arsenic R, Pascher A, Wiedenmann B, Pavel M. Evaluation of radiological prognostic factors of hepatic metastases in patients with non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Radiol.* 2013. [Epub ahead of print]

Froeling V, Diekmann F, Renz DM, Fallenberg EM, **Steffen IG**, Diekmann S, Lawaczeck R, Schmitzberger FF. Correlation of contrast agent kinetics between iodinated contrast-enhanced spectral tomosynthesis and gadolinium-enhanced MRI of breast lesions. *Eur Radiol.* 2013;23:1528-1536.

Grieser C, **Steffen IG**, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoteric acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:755-760

Grieser C, Heine G, Stelter L, **Steffen IG**, Rothe JH, Walter TC, Fischer C, Bahra M, Denecke T. Morphological analysis and differentiation of benign cystic neoplasms of the pancreas using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Rofo*. 2013;185:219-227.

Dobrindt O, Hoffmeyer B, Ruf J, Seidensticker M, **Steffen IG**, Fischbach F, Zarva A, Wieners G, Ulrich G, Lohmann CH, Amthauer H. Estimation of return-to-sports-time for athletes with stress fracture - an approach combining risk level of fracture site with severity based on imaging. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:139.

Graf R, Nyuyki F, **Steffen IG**, Michel R, Fahdt D, Wust P, Brenner W, Budach V, Wurm R, Plotkin M. Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:68-73.

Rothe JH, Grieser C, Lehmkuhl L, Schnapauff D, Fernandez CP, Maurer MH, Mussler A, Hamm B, Denecke T, **Steffen IG**. Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography-Comparison of RECIST and volumetric algorithms. *Eur J Radiol*. 2012. [Epub ahead of print]

Dobrindt O, Hoffmeyer B, Ruf J, Seidensticker M, **Steffen IG**, Zarva A, Fischbach F, Wieners G, Furth C, Lohmann CH, Amthauer H. MRI versus bone scintigraphy. Evaluation for diagnosis and grading of stress injuries. *Nuklearmedizin*. 2012;51:88-94.

Denecke T, **Steffen IG**, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Kramme IB, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, Grieser C. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoteric acid-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2012;22:1769-1775.

Marnitz T, Spiegel D, Hug K, Hüper M, Gerhardt C, **Steffen IG**, Denecke T, Greiner S, Scheibel M, Elgeti FA. MR imaging findings in flexed abducted supinated (FABS)

position and clinical presentation following refixation of distal biceps tendon rupture using bioabsorbable suture anchors. *Rofo*. 2012;184:432-436.

Grieser C, Denecke T, **Steffen IG**, Werner S, Kröncke T, Guckelberger O, Pape UF, Meier J, Thiel R, Kivelitz D, Sturm A, Hamm B, Röttgen R. Magnetic resonance enteroclysis in patients with Crohn's disease: fat saturated T2-weighted sequences for evaluation of inflammatory activity. *J Crohns Colitis*. 2012;6:294-301.

Graf R, Plotkin M, **Steffen IG**, Wurm R, Wust P, Brenner W, Budach V, Badakhshi H. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and 68Ga-DOTATOC positron emission tomography for imaging skull base meningiomas with intracranial extension treated with stereotactic radiotherapy - a case series. *Head Face Med*. 2012;8:1.

Furth C, Meseck RM, **Steffen IG**, Schoenberger S, Denecke T, Henze G, Hautzel H, Hofheinz F, Großer O, Hundsdorfer P, Amthauer H, Ruf J. SUV-measurements and patient-specific corrections in pediatric Hodgkin-lymphoma: is there a benefit for PPV in early response assessment by FDG-PET? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:475-480.

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, **Steffen IG**, Schreiter NF, Kröncke TJ. Change in health-related quality of life and change in clinical symptoms after uterine artery embolization in patients with symptomatic adenomyosis uteri - evaluation using a standardized questionnaire. *Rofo*. 2012;184:48-52.

Schreiter NF, Nogami M, **Steffen I**, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Röttgen R. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2012;22:458-467

Grieser C, **Steffen IG**, Gartenschläger S, Stiepani H, Perez Fernandez CM, Hamm B, Denecke T. Assessment of the cerebellar arteries with multidetector computed tomography angiography benefits from submillimeter slice thickness. *Clin Imaging*. 2011;35:247-252.

Schreiter NF, **Steffen IG**, Miller J, Fallenberg E, Poellinger A, Bick U, Diekmann F. Qualitative JPEG 2000 compression in digital mammography - evaluation using 480 mammograms of the CDMAM phantom. *Rofo*. 2011;183:650-657.

Denecke T, Seehofer D, **Steffen IG**, Grieser C, Stelter L, Schnapauff D, Rothe JH, Weigelt A, Pech M, Langrehr J, Podrabsky P, Neuhaus P, Hänninen EL. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1254-1262.

Grieser C, Goldmann A, **Steffen IG**, Kastrup M, Fernández CM, Engert U, Deja M, Lojewski C, Denecke T. Computed tomography findings from patients with ARDS due to Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Eur J Radiol.* 2012;81:389-394.

Dobrindt O, Hoffmeyer B, Ruf J, **Steffen IG**, Zarva A, Richter WS, Furth C, Ulrich G, Grosser OS, Neumann W, Amthauer H. Blinded-read of bone scintigraphy: the impact on diagnosis and healing time for stress injuries with emphasis on the foot. *Clin Nucl Med.* 2011;36:186-191.

Rothe JH, **Steffen IG**, Lehmkuhl L, Grieser C, Mussler A, Schnapauff D, Stelter L, Denecke T. Volume measurement of liver metastases using multidetector computed tomography: comparison of lesion diameter and volume segmentation - a phantom study. *Rofo.* 2010;182:1082-1090.

Furth C, Amthauer H, Hautzel H, **Steffen IG**, Ruf J, Schiefer J, Schönberger S, Henze G, Grandt R, Hundsdoerfer P, Dietlein M, Kobe C. Evaluation of interim PET response criteria in paediatric Hodgkin's lymphoma--results for dedicated assessment criteria in a blinded dual-centre read. *Ann Oncol.* 2011;22:1198-1203.

Grieser C, **Steffen IG**, Grajewski L, Stelter L, Streitparth F, Schnapauff D, Glanemann M, Langrehr J, Andreou A, Neuhaus P, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T. Preoperative multidetector row computed tomography for evaluation and assessment of resection criteria in patients with pancreatic masses. *Acta Radiol.* 2010;51:1067-1077.

Denecke T, Hundsdoerfer P, Misch D, **Steffen IG**, Schönberger S, Furth C, Plotkin M, Ruf J, Hautzel H, Stöver B, Kluge R, Bierbach U, Otto S, Beck JF, Franzius C, Henze G, Amthauer H. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1842-1853.

**Steffen IG**, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, Nee J, Krueger A, Jörres A, Storm C. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care*. 2010;14:R69.

**Steffen IG**, Mehl S, Heuck F, Elgeti F, Furth C, Amthauer H, Ruf J. Attenuation correction of somatostatin receptor SPECT by integrated low-dose CT: is there an impact on sensitivity? *Clin Nucl Med*. 2009;34:869-873.

**Steffen IG**, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T. Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:1178-1185.

Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, **Steffen I**, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:310-318.

Furth C, **Steffen IG**, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, Kobe C, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Hundsdorfer P. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:4385-4391.

Grieser C, Denecke T, **Steffen IG**, Avgenaki M, Fröhling V, Mogl M, Schnapauff D, Lehmkuhl L, Stelter L, Streitparth F, Langrehr J, Rothe JH, Hamm B, Hänninen EL. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur Radiol*. 2010;20:108-117.

Elgeti F, Amthauer H, Denecke T, **Steffen I**, Heuck F, Stelter L, Ruf J. Incidental detection of breast cancer by 68Ga-DOTATOC-PET/CT in women suffering from neuroendocrine tumours. *Nuklearmedizin*. 2008;47:261-265.

Denecke T, Grieser C, Fröling V, **Steffen IG**, Rudolph B, Stelter L, Lehmkuhl L, Streitparth F, Langrehr J, Neuhaus P, Lopez Hänninen E. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int.* 2009;22:395-402.

Storm C, **Steffen I**, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jorres A, Hasper D. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008;12:R78.

Misch D, **Steffen IG**, Schönberger S, Voelker T, Furth C, Stover B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H, Denecke T. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1642-1650.

Johnen C, **Steffen I**, Beichelt D, Brautigam K, Witascheck T, Toman N, Moser V, Ottomann C, Hartmann B, Gerlach JC. Culture of subconfluent human fibroblasts and keratinocytes using biodegradable transfer membranes. *Burns* 2008;34:655-663.

Volker T, Denecke T, **Steffen I**, Misch D, Schonberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stover B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5435-5441.

Denecke T, **Steffen I**, Hildebrandt B, Ruhl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hanninen EL. Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease. *Acta Radiol* 2007;48:821-830.

Ruf J, **Steffen I**, Mehl S, Rosner C, Denecke T, Pape UF, Plotkin M, Amthauer H. Influence of attenuation correction by integrated low-dose CT on somatostatin receptor SPECT. *Nucl Med Commun* 2007;28:782-788.

Pless G, **Steffen I**, Zeilinger K, Sauer IM, Katenz E, Kehr DC, Roth S, Mieder T, Schwartlander R, Muller C, Wegner B, Hout MS, Gerlach JC. Evaluation of primary

human liver cells in bioreactor cultures for extracorporeal liver support on the basis of urea production. *Artif Organs* 2006;30:686-694.

Furth C, Denecke T, **Steffen I**, Ruf J, Voelker T, Misch D, Vondran F, Plotkin M, Stover B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:501-512.

Johnen C, Hartmann B, **Steffen I**, Brautigam K, Witascheck T, Toman N, Kuntscher MV, Gerlach JC. Skin cell isolation and expansion for cell transplantation is limited in patients using tobacco, alcohol, or are exhibiting diabetes mellitus. *Burns* 2006;32:194-200.

Sauer IM, Schwartlander R, Van der Jagt O, **Steffen I**, Efimova E, Pless G, Kehr DC, Kardassis D, Fruhauf JH, Gerlach JC, Neuhaus P. In vitro evaluation of the transportability of viable primary human liver cells originating from discarded donor organs in bioreactors. *Artif Organs* 2005;29:144-151.

Sauer IM, Goetz M, **Steffen I**, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, Hwang YJ, Pascher A, Gerlach JC, Neuhaus P. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 2004;39:1408-1414.

Kollmar O, Lindemann W, Richter S, **Steffen I**, Pistorius G, Schilling MK. Boerhaave's syndrome: primary repair vs. esophageal resection--case reports and meta-analysis of the literature. *J Gastrointest Surg* 2003;7:726-734.

## 13. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Winfried Brenner möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie die umfassende wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit danken. Mein herzlicher Dank gilt auch Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Priv.-Doz. Dr. med. Timm Denecke und Dr. rer. nat. Ralph Buchert, die mich beim Erstellen dieser Dissertation in hohem Maße unterstützt haben. Bei Prof. Dr. med. Peter Wust, Priv.-Doz. Dr. med. Michail Plotkin, Priv.-Doz. Dr. med. Reinhold Graf und Dr. med. Fonyuy Nyuyki möchte ich mich für die gute und konstruktive Zusammenarbeit bei der Erstellung der Publikationen, die in dieser kumulativen Dissertation zusammengefasst wurden, bedanken.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank für wissenschaftliche Unterstützung und konstruktive Diskussionen im Rahmen dieser Dissertation Dr. med. Christian Furth, Daniel Kehr, Dr. med. Ivayla Apostolova, Dr. rer. nat. Frank Hofheinz und Dr. med. Christian Grieser.

Bei Elke Steffen-Bancé und Heiko Steffen möchte ich mich herzlich für das Korrekturlesen bedanken.