

Claudia Rüeck-Haghgo

Dr. med.

Magnetresonanztomographisches Verlaufsmoitoring zur Evaluierung einer klinischen Subklassifizierung des Glioblastoma multiforme

Geboren am 24.09.1966 in Schwäbisch Hall

Reifeprüfung am 12.06.1986 in Schwäbisch Hall

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986 bis WS 1993

Physikum am 14.03.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Schwetzingen

Staatsexamen am 28.10.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Albert

Inhalt dieser Arbeit war die klinische Subklassifizierung des multiformen Glioblastoms anhand objektiv erfasster, nicht multivalider Faktoren. Verschiedene Parameter, welche auf die Überlebenszeit nach Glioblastom-Exstirpation einen Einfluss nehmen, wurden analysiert und hinsichtlich ihrer Prognoserelevanz statistisch geprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass unter allen Faktoren die folgenden mit Abstand den höchsten prädiktiven Stellenwert haben: die durch MRT objektiv bestimmte Operationsradikalität, das radiologisch progressionsfreie Intervall sowie die Erfassung variabler Progressionsmuster im neuroradiologisch dokumentierten Verlauf.

Andere Faktoren zeigten zwar einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit, waren jedoch zur Objektivierung der tumorspezifischen Progressionsdynamik im Sinne einer Subklassifizierung nicht geeignet. Hierzu zählten z.B. die präoperative Tumorgöße, Alter und Performance-Status. Da Alter, Performance und die Überlebenszeit selbst multivalide Größen darstellen, welche vielfältigen Einflüssen unterliegen, konnten sie im Hinblick auf die Charakterisierung von Glioblastom-Subtypen keinen Beitrag leisten.

Die präoperative Symptomatik, das Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung sowie die Tumorlokalisation zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum postoperativen Verlauf. Somit waren auch hieraus keine Rückschlüsse auf eine Glioblastom-Typisierung möglich.

Zur Erfassung der Operationsradikalität mit Nachweis und Quantifizierung von Resttumorgewebe beim Glioblastom stellt das frühe postoperative MRT die momentan am besten geeignete Methode dar. Sie ist damit eine objektive Grundlage für die Effizienzkontrolle neuer Therapiestudien, aber auch für etablierte Therapiemaßnahmen wie Strahlen- und Chemotherapie. Die postoperative Strahlentherapie zeigte sich bei Auswertung unserer Ergebnisse in etwa 75% der Fälle als wirksam.

Um dem Ziel der Glioblastom-Subklassifizierung näher zu kommen, musste das Progressionsverhalten des Rezidivtumors nach radiomorphologischen Gesichtspunkten verlaufsdokumentiert und ausgewertet werden. Da gemäß den Ergebnissen der neuroradiologischen Verlaufsuntersuchungen das rezidivierende Glioblastom überwiegend aus einem soliden Tumorrest hervorgeht, lieferten die Größe des sichtbaren Resttumors, dessen zeitliche Entwicklung bis zur Tumorprogression sowie das Wachstumsmuster und die Dynamik des Rezidivs die entscheidenden Eckdaten. Die hierbei beobachtete Variabilität ermöglichte die Definition von vier klinischen Subtypen des Glioblastoms, die sich hauptsächlich nach ihrem radiologisch objektivierten Progressionsverhalten unterscheiden ließen: Gruppe A mit nachweisbarem Resttumor im FPMR und einer raschen Weiterentwicklung des Rezidivs, Gruppe B mit ebenfalls postoperativem Resttumor, jedoch einer längeren progressionsfreien Zeit mit anschließendem protrahiertem Krankheitsverlauf. Gruppe C und D waren im FPMR resttumorfrei. Im Vergleich zu Gruppe C mit rascher Rezidiventwicklung war Gruppe D durch eine langsame klinische Progredienz gekennzeichnet.

Die definierten Subgruppen erklären sich aus der komplexen Tumorbilogie des multiformen Glioblastoms mit verschiedenen Einflussgrößen auf zellulärer Steuerungsebene.

Die zugrundeliegenden heterogenen molekulargenetischen Veränderungen (wie z.B. die Amplifikation des EGFR) präsentieren sich pathomorphologisch in entsprechend vielfältigen phänotypischen Bildern (z.B. durch Ausbildung unterschiedlicher Proliferationsvorteile). Diese Beobachtung der Multiformität des Glioblastoms bestätigte sich klinisch anhand der erstellten Subklassifizierung, ausgewertet auf dem Boden eines

spezifischen und sensitiven diagnostischen Mediums: der MRT. Die objektive Magnetresonanztomographie mit ihrem Verlaufsmonitoring hat sich nachweislich als unverzichtbarer Partner für die Korrelation mit Therapie- und Forschungsergebnissen aus der Neuroonkologie etabliert.