

Caroline Andrea Reimer
Dr. med.

Unterscheidung von Pseudoprogression und realer Progression mittels Parametric Response Maps bei Patienten mit höhergradigen Gliomen

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Gegenstand dieser Arbeit war der Versuch an einem Glioblastom multiforme erkrankte Patienten mit wirklichem Tumorprogress und jene mit Pseudoprogression zeitnah voneinander unterscheiden zu können. Im Rahmen der aktuellen Standardtherapie mit Temozolomid ist bei bis zu 50% der Patienten mit neuem oder vergrößertem Enhancement im MRT eine Pseudoprogression zu beobachten. Bei ihnen verschwindet die Kontrastmittelanreicherung oder nimmt an Größe ab, ohne dass das Therapieregime geändert worden wäre. Bis heute gibt es kein nicht invasives Verfahren, welches einen realen Progress von einer Pseudoprogression unterscheiden könnte. Aufgrund dessen müssen zumeist weitere Kontrolluntersuchungen abgewartet werden.

In der vorliegenden Arbeit wendeten wir die Methodik der Parametric Response Map an den Bilddaten von 35 Patienten an. Hierbei handelt es sich um eine voxelweise Betrachtungsweise der Veränderungen eines ausgewählten Parameters über einen festgelegten Zeitraum hinweg. Wir analysierten die Änderungen des auf der Basis von Diffusionswichtungen berechneten Apparent Diffusion Coefficient. Je stärker die Diffusion eingeschränkt ist, desto niedriger sind seine Werte. Wir vermuteten einen stärkeren Abfall dieser Werte bei Patienten mit realem Progress als bei jenen mit Pseudoprogression, da dies für eine höhere Zunahme der Zellularität sprechen würde. Als Ausgangspunkt wählten wir die postoperative MRT-Untersuchung; als Endpunkt diejenige Kontrolluntersuchung mit auffälliger Kontrastmittelanreicherung. Nach der Koregistrierung der genannten Untersuchungen, legten wir die Region of Interest des Tumors auf der T1-gewichteten Aufnahme der Kontrolluntersuchung fest. Eine Region of Interest zur Normalisierung wurde auf der kontralateralen Seite des Tumors eingezeichnet. Die so erhaltenen relativen Werte des Apparent Diffusion Coefficient subtrahierten wir voneinander. Voxel, deren Werte um $\geq 0,25$ zunahmen, wurden rot gekennzeichnet, diejenigen mit einem Abfall von $\geq 0,25$ blau und alle anderen grün. Unsere Analysen zeigten eine optimale Trennung der Phänomene Progress und Pseudoprogression ab einem Anteil blau gekennzeichnete Voxel von 27,05%. Patienten, welche diesen Schwellenwert überschritten, wurden als realer Progress klassifiziert. Solch ein Grenzwert kann bei der Unterscheidung hilfreich sein und somit Therapieentscheidungen erleichtern. Darüber hinaus unterschied sich der Anteil blau gekennzeichnete Voxel zwischen den Gruppen signifikant ($p=0,005$). Andere Parameter mit Vorhersagekraft für eines der beiden Phänomene konnten nicht nachgewiesen werden. Die Tests für das Alter und den Karnofsky Performance Scale bei Erstdiagnose, das Resektionsausmaß und die erhaltene Radiodosis erwiesen sich nicht als signifikant.

Die zur Testung auf eine mögliche Korrelation des Anteils an blau gekennzeichneten Voxeln mit dem Gesamtüberleben durchgeführte Cox-Regression war nicht signifikant ($p=0,06$). Eine Tendenz in Richtung dieser Hypothese war mit einer rund fünfzehnprozentigen Erhöhung des Risikos zu versterben bei einer Zunahme des Anteils blau gekennzeichnete Voxel um 10% jedoch nicht verkennbar.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bei der Unterscheidung von realem Progress und Pseudoprogression mittels einer Parametric Response Map, sind Einschränkungen zu beachten. Unser Patientenkollektiv war mit 35 Patienten von begrenztem Umfang und es ergaben sich in Bezug auf den von uns errechneten Grenzwert von 27,05% blau

gekennzeichneter Voxel fünf Fehlklassifizierungen. Größere Patientenzahlen sind ratsam, um aussagekräftigere Werte zu erhalten und die Ergebnisse dieser Arbeit zu überprüfen.