

Tobias Johannes Hellmuth Heye

Dr. med.

„Evaluation der diagnostischen Fähigkeiten eines neu entwickelten Konzepts zur endoluminalen Magnetresonanztomographie am Schweinemagenmodell und am Beispiel des Magenkarzinoms - Korrelation mit Histopathologie“

Geboren am 15.10.1976 in Mainz

Staatsexamen am 17.6.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie, Abteilung Radiodiagnostik

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Lars Grenacher

Das Magenkarzinom ist trotz in den letzten Jahren sinkender Inzidenz eine der häufigsten Ursachen für Tod durch maligne Erkrankungen mit einer relativen 5 Jahres-Überlebensrate von 20-35%. Insbesondere fortgeschrittene Tumorstadien weisen eine sehr niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10% auf. Weniger als 50% der Patienten werden einer intendierten kurativen chirurgischen Therapie zugeführt. Neue Ansätze in der Therapie des Magenkarzinoms bedürfen eines möglichst genauen klinischen Stagings. Multimodale Therapiekonzepte wie die neoadjuvante Chemotherapie zeigen erste viel versprechende Ergebnisse. Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Tumorstadien können durch Downstaging einer möglichen kurativen chirurgischen Therapie zugeführt werden. Die Kenntnis der Eindringtiefe des Tumorwachstums in Bezug auf die histologischen Wandschichten des Magens ist entscheidend für die Wahl der richtigen Therapieoption. In diesem Kontext spielen die klinisch verfügbaren Stagingmethoden wie CT und EUS eine entscheidende Rolle als Grundlage zur adäquaten, stadienadaptierten Therapieentscheidung. Die diagnostischen Fähigkeiten dieser Methoden in der sicheren Erfassung der Tumorstadien sind jedoch methodenabhängig limitiert. Nicht alle Tumorstadien werden mit einer ausreichend hohen Sensitivität und Spezifität identifiziert. In dieser Arbeit soll ein neuer Ansatz der endoluminalen MRT hinsichtlich seiner diagnostischen Fähigkeit zur Beurteilung der Tumorstadien evaluiert werden.

Die vorgelegte Studie zur Entwicklung eines Gesamtkonzepts der endoluminalen MRT Bildgebung beinhaltet mehrere Teilstudien:

I. Im ersten Studienabschnitt wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für biomedizinische Technik (IBMT, St. Ingbert) erfolgreich ein neuartiges Spulenkonzept zur endoluminalen MRT entwickelt. Das System besteht aus einer selbst expandierenden, flexiblen endoluminalen RF-Empfängerspule aus Memory-Metall (Nitinol) mit 8 cm Durchmesser welche durch den Arbeitskanal eines speziellen MRT-kompatiblen Endoskops platziert werden kann. Alle sicherheitsrelevanten Aspekte zum Einsatz des Spulenkonzepts wurden ausreichend überprüft und erfolgreich getestet.

II. In einer Machbarkeitsstudie an explantierten Schweinemägen wurden die technischen und bildgebenden Eigenschaften der RF-Spule sowie die MRT Kompatibilität des MR-Endoskops überprüft. Die Schweinemagenwand konnte in bis zu 4 Wandschichten (Mukosa, Submukosa, Muscularis propria, Serosa/Subserosa) aufgelöst werden und jeder Schicht eine spezifische Signalintensität zugeordnet werden. Die endoluminale MRT mittels RF-Spule ist somit machbar und durchführbar und liefert hochaufgelöste, adäquate Bilddaten der Magenwand. Auf dieser Basis wurde erfolgreich ein Magenwandmodell als Grundlage für die sich anschließende Studie etabliert.

III. In einer Studie an 28 konsekutiven Patienten mit der klinischen Diagnose Magentumor wurden die ex-vivo Gastrektomiepräparate unmittelbar nach Resektion im MRT mit der endoluminalen RF-Spule untersucht. Die Charakteristika und Morphologie gesunder Magenwand als auch die des Tumors und der assoziierten Lymphknoten wurden ausgewertet. Die Tumore wurden in das TNM-System eingeordnet und mit den Ergebnissen der Histopathologie verglichen. Es konnten 2-5 Magenwandschichten mit jeweils spezifischer Signalintensität dargestellt werden. Alle Magentumore wurden auf den endo-MRT Daten (26 Karzinome, 2 Lymphome) identifiziert (100%). Die diagnostische Genauigkeit für das T-Staging betrug 75% (18/24); die Sensitivität zur Identifizierung der Serosainvasion 80%, Spezifität 89%. Das N-Staging korrelierte in 58% (14/24) mit der Histopathologie (N+ versus N-). Wir konnten zeigen das die endoluminale MRT in der Lage eine ausreichende Auflösung der einzelnen Magenwandschichten zu liefern als Grundlage zur Einordnung von Magentumoren in das TNM-System. Problematisch bleibt die Identifizierung der Serosa als distinkte Schicht, ihre Darstellbarkeit war inkonstant. Die hohe Visualisierungstiefe dieser Methode erlaubt es zudem auch fortgeschrittene Tumorstadien zu detektieren.

IV. Der Vergleich der Ergebnisse des Endo-MRT Stagings am ex-vivo Gastrektomiepräparat mit den Ergebnissen der klinisch verfügbaren Stagingmethoden zeigt im direkten Vergleich eine höhere Genauigkeit der endoluminalen MRT (75%) gegenüber der EUS (42,9%) und CT (30,8%) in der Identifizierung der T-Stadien sowie in der Detektion der Serosainvasion (Endo-MRT 87,5% und EUS 50%) als Unterscheidung zwischen T2 und T3 Stadien. Die Ergebnisse des N-Stagings für Endo-MRT (58,3%), EUS (64,3%) und CT (65,4%) differieren weniger stark. Das N- Staging in der bildgebenden Diagnostik bleibt problematisch aufgrund rein morphologischer Kriterien. Limitiert werden diese Ergebnisse aufgrund des Vergleichs einer experimentellen Methode mit Daten aus der klinischen Routine. In einer in-vivo Umgebung kann die Genauigkeit endoluminale MRT aufgrund von Bewegungsartefakten reduziert sein. Andererseits wird deutlich das die diagnostische Genauigkeit der klinisch verfügbaren Stagingmodalitäten wie CT und EUS eingeschränkt ist. Weitere Studien müssen zeigen inwieweit sich die viel versprechenden Ergebnisse des T-Staging der endoluminalen MRT auf einen klinischen Einsatz übertragen lassen.

Wir konnten zeigen, dass das endoluminale MRT-Spulen-Konzept in einer ex-vivo Umgebung machbar und anwendbar ist. Die endoluminalen Bilddaten liefern eine adäquate Auflösung und Bildqualität zur Differenzierung der unterschiedlichen Magenwandschichten und dadurch der Identifizierung der T-Stadien des Magenkarzinoms. Die erreichbare Visualisierungstiefe ist adäquat zur Beurteilung und Detektion fortgeschrittener Tumorstadien und kann selbst Infiltration in Nachbarorgane darstellen. Die Ergebnisse des T-Staging der endoluminalen MRT an ex-vivo Magenkarzinomen belegen die diagnostischen Fähigkeiten der Methode insbesondere in der Detektion der Serosainvasion als Unterscheidung zwischen lokalem und fortgeschrittenem Tumorwachstum. Zukünftige Untersuchungen sollten das Potential des endoluminalen MRT-Konzepts in einer in-vivo Umgebung überprüfen. Im möglichen klinischen Einsatz kann die Endo-MRT vorhandene Staging-Modalitäten (EUS, CT) nicht ersetzen, sondern in speziellen Fragestellungen oder bestimmten Tumorentitäten für relevante Therapieentscheidungen ergänzen.

Der Einsatz der endoluminalen MRT könnte mit zunehmender Erfahrung mit dieser Methode auf andere Bereiche der gastrointestinalen Bildgebung ausgedehnt werden.