

Irmhild Eva Knof  
Dr. med.

## **Pharmakokinetische Magnetresonanztomographie und immunhistochemische Charakterisierung der Mikrozirkulation als Marker der tumorbiologischen Aggressivität beim Zervix-Karzinom**

Geboren am 09.08.1961 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 04.06.1981 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WW 1985/86-SS 1997  
Physikum am 25.08.1987 in Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr im St. Josefs-Krankenhaus, Heidelberg  
Staatsexamen am 19.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med M. V. Knopp

Durch die Entwicklung von schnellen MR-Bildgebungssequenzen ist es möglich geworden, die rasche zeitliche Veränderung des Gewebesignals nach intravenöser Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels, die die Mikrozirkulation im Gewebe in vivo und wiederholbar widerspiegelt, meßtechnisch zu erfassen. Angiogenese ist entscheidend an der Pathogenese des Tumorwachstums und der Metastasierung beteiligt.

Im Rahmen dieser Studie wird bei 55 Patientinnen mit einem primären oder rezidivierenden Zervix-Karzinom die Tumormikrozirkulation mittels der dynamischen MR-Kontrastmitteluntersuchung (Gd-DTPA) gemessen und kongruent zum operativen Großflächenschnitt mit der immunhistochemischen Gefäßdichte (Faktor VIII Endothelmarkierung) korreliert. Weitere Korrelationen umfassen das Staging, Beteiligung des lymphatischen Systems und das Gesamtüberleben.

Grundlage der dynamischen MRT ist eine optimierte SRTF-Sequenz mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 1,3 Sekunden. Die so gewonnene Bildserien werden anschließend mittels der speziell entwickelten Software unter Verwendung eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modells analysiert. Auf diesem Modell basierend lassen sich zwei gewebespezifische Parameter - die Amplitude A und die Gewebedistribution  $k_{21}$  - bestimmen, welche den regionalen Blutfluß, Blutvolumen und die Kapillarpermeabilität erfassen. Das Ergebnis dieser Studie zeigt eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen der immunhistochemischen Mikrogefäßdichte und der Amplitude A ( $p < 0,001$ ) und entsprechend dem Parameter  $k_{21}$  ( $p < 0,05$ ). Die Klassifikation der Karzinome mit Befall des lymphatischen Systems gelingt am besten mit dem pharmakokinetischen Parameter  $k_{21}$  ( $p < 0,001$ ). Mittels der ROC-Kurve ergibt sich eine Trennung zwischen den beiden Gruppen (mit und ohne Befall des Lymphsystems) von 27 Gefäßen oder einem  $k_{21}$ -Wert von  $3,2[\text{min}^{-1}]$  wobei hohe  $k_{21}$ -Werte für die Infiltration des Lymphsystems sprechen und umgekehrt. Die 3-Jahres-Überlebensrate läßt sich durch den semiquantitativen ( $S_{\text{max}}/s$ ) und den pharmakokinetischen Parameter  $k_{21}$  signifikant abschätzen ( $p < 0,001 - 0,05$ ). Mittels der immunhistochemischen Gefäßdichte gelingt keine signifikante Trennung der beiden Gruppen mit einer schlechten bzw. guten Überlebensrate. Die Einschätzung des Tumorstaging gelingt für die Beurteilung der Blasen- und Rektumwandinfiltration am genauesten mit der pharmakokinetischen MRT (90%). Bei der Beurteilung der Parametriem sind die  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen am genauesten (86%). Einschränkend an dieser Analyse ist jedoch daß die Trennkriterien anhand der ausgewerteten Population bestimmt worden sind. Ihre Validität sollte in einer weiteren prospektiven Studie überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen daß durch den

Einsatz der dynamischen, kontrastverstärkten MRT, über die Erfassung der Mikrozirkulation, die Tumoraggressivität (Neoangiogenese, Metastasierungsverhalten, Gesamtüberleben) abgeschätzt werden kann. Diese zusätzliche Information könnte in die individuelle Therapieplanung mit einbezogen werden, z.B. welche Patienten von einer aggressiven oder weniger aggressiven Therapie profitieren könnten. Die Optimierung und das Verlaufsmoitoring einer individuellen Therapie könnte das Überleben der Patientinnen positiv beeinflussen.