

Isabel Schifferdecker
Dr. med.

Bildgebende Bestimmung der Differenzierung von Nierenzellkarzinomen anhand der Dynamischen Kontrastaufnahme zur Planung der organerhaltenden Operation.

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Hallscheidt

Das Ziel der vorliegenden klinischen Studie bestand darin herauszufinden, ob die Messung funktionaler Parameter der Tumorvaskularisation durch eine DCE-MRT Rückschlüsse auf das morphologische Grading von Nierenzellkarzinomen erlaubt und es somit möglich ist dieses schon präoperativ nicht-invasiv zu bestimmen.

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden 29 Patienten mit Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom rekrutiert. Nachdem 8 Patienten ausgeschlossen werden mussten, da sie in der Nachbearbeitung eine andere Histologie oder eine insuffiziente MR-Untersuchung aufwiesen, konnten die Daten von 21 Patienten (Altersdurchschnitt: 61,5 Jahre) weiter analysiert werden. Bei allen Patienten wurden zunächst morphologische T1- und T2- gewichtete MRT-Sequenzen gemäß dem diagnostischen MR-Routineuntersuchungsprotokoll eingesetzt, um die Größe, die Lokalisation und das Staging des Tumors zu bestimmen. Anschließend erfolgte die DCE-MRT unter Verwendung einer Gadobutrol-verstärkten dynamischen „saturation-recovery turbo-FLASH“ (turbo fast low-angle shot) Sequenz zur Messung der Perfusion und des relativen Tumorbloodvolumens. Die Operation der Patienten erfolgte einen Tag nach der MRT-Untersuchung und das rezidierte Tumorgewebe wurde anschließend im Pathologischen Institut hinsichtlich des histologischen Tumortyps und des Gradings analysiert. Es konnten dabei 14 G2 und 7 G3 Tumore diagnostiziert werden. Diese ließen sich gemäß der Klassifikation histologischer Subtypen in klarzellige, papilläre, und chromophobe Nierenzellkarzinome unterteilen, wobei das Studienkollektiv aus einer Mehrzahl von klarzelligem Karzinomen (18/ 21) bestand.

Die Nachbearbeitung und Analyse der physiologischen Parameter, die durch die DCE-MRT gemessen werden, kann durch pharmakologische Modelle wie „first-pass“ Analysen oder Zwei-Kompartiment-Modelle erfolgen. Da die Lage der Nieren stark durch die Atmung beeinflusst wird, wurden die Bilder in dieser Studie in einem atemgetriggerten Untersuchungsablauf akquiriert. Trotzdem traten bei den meisten Patienten starke Bewegungsartefakte nach der initialen Atemanhaltephase auf. Dadurch war es zwar möglich den genauen „first-pass“ des Kontrastmittelbolus zu erfassen, ein pharmakologisches Zwei-Kompartiment-Modell wie es von Tofts und Brix beschrieben wird, erlaubte jedoch keine zufriedenstellende Nachbearbeitung der Daten. Entgegen der primären Studienplanung wurde deshalb eine „first-pass“ Analyse nach dem Modell nach Miles durchgeführt, welche die Bestimmung von Vaskularisationsparametern während einer Atemanhaltephase ermöglicht.

Neben einer „region of interest“ (ROI) zur Messung der arteriellen Inputfunktion (AIF) im Lumen der Aorta, wurden zusätzliche ROIs um den gesamten kontrastmittelanreichernden Tumor und um den am stärksten vaskularisierten Bereich gelegt. Nachfolgend wurden die Perfusion und das relative Blutvolumen („tissue-blood ratio“) innerhalb der jeweiligen ROIs ermittelt und die Ergebnisse der Bildgebung mit dem histologischen Grading verglichen.

Die Korrelation ergab, sowohl den gesamten Tumor, als auch den am stärksten vaskularisierten Bereich betreffend, bei G3 Tumoren im Vergleich zu G2 Tumoren signifikant ($p < 0.05$) höhere Perfusionswerte. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die Unterschiede in den Werten für das relative Blutvolumen zwischen G2 und G3 Tumoren als zu klein, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Anders als das relative Blutvolumen scheint die durch eine DCE-MRT gemessene Tumorperfusion ein potenter Marker zur nicht-invasiven Bestimmung des Tumorgradings von Nierenzellkarzinomen zu sein. Die kurze Untersuchungszeit, die dafür benötigt wird die „first-pass“ Perfusion zu messen, stellt zudem einen Vorteil für die Eingliederung in das klinische Routineuntersuchungsprotokoll dar. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in einem Rekrutierungszeitraum von fast zwei Jahren keine G1 Tumore untersucht werden konnten. Gerade die Möglichkeit zwischen niedermalignen (G1) und höher malignen (G2 und G3) Tumoren schon präoperativ unterscheiden zu können, würde wichtige klinische Informationen bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens und der geeigneten Operationsmethode liefern. Dennoch bietet bereits die Möglichkeit zwischen G2 und G3 Tumoren zu differenzieren eine starke Motivation die Studie mit höheren Patientenzahlen unter Einschluss von Patienten mit G1 Tumoren fortzuführen. Auf diese Weise könnte das volle Potential und der klinisch Nutzen der DCE-MRT für das nicht-invasive Grading von Nierenzellkarzinomen evaluiert und auf lange Sicht eine ergänzende Methode in der Diagnostik etabliert werden. Die präoperative Kenntnis des Gradings eines NCCs würde es bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien gestatten eine neo-/ adjuvante Therapie optimal zu planen und zu überwachen. Beim Einsatz neuer zielgerichteter Medikamente gegen Tumorzellen, sog. „molecular-targeted drugs“, wie etwa Tyrosinkinase-Inhibitoren, könnte die Effektivität mit dem Grad der Entartung und angiogenen Aktivität des Tumors korrelieren und durch eine individuelle Dosisanpassung gesteigert werden. Auch im Rahmen einer Strahlentherapie wäre eine Adaptation der Dosis abhängig vom Grading in unterschiedlichen Tumorarealen möglich. Besonders aber könnten durch den Einsatz der DCE-MRT wichtige Informationen bezüglich der Planung und Wahl einer adäquaten Operationsmethode (Nierenteilresektion vs. radikale Nephrektomie) bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom gewonnen werden.