

Katerina Deike
Dr. med.

Wachstumsmuster von Glioblastomen: Prognostischer Nutzen kombinierter diffusions- und perfusionsgewichteter Magnetresonanzbildgebung

Fach/Einrichtung: Neuroradiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Überblick

In dieser Studie wurden zwei funktionelle MRT-Sequenzen, eine perfusions-(DSC) und eine diffusionsgewichtete (DWI) Sequenz, von 65 Patienten mit untherapiertem GBM kombiniert. In Kombination gaben die beiden funktionellen MRT-Sequenzen räumliche Informationen über die Verteilung neoangiogenetischer und proliferativer Eigenschaften innerhalb der individuellen GBM. Anhand dieser konnten Wachstumsgruppen identifiziert werden, die prognostische Relevanz für die Patienten zeigten.

Material und Methodik

Der Koregistrierung der CBV-Karte der DSC und der ADC-Karte der DWI auf die axiale kontrastverstärkte T₁w-Sequenz folgte die Segmentierung einer tumorumgebenden ROI (s. Abb. 2.3). In jeder ROI wurde mithilfe des sog. p-Tile-Thresholding der Anteil der Pixel mit den 30 % maximalen CBV-Werten (sog. maxCBV) grün und der Anteil der Pixel mit den 30 % minimalen ADC-Werten (sog. minADC) blau dargestellt. Darüber hinaus wurden alle Pixel einer ROI, die beide Eigenschaften, maxCBV und minADC, zeigten (sog. Intersektion), rot dargestellt und ihr relativer Anteil an der Gesamtfläche der ROI berechnet. Es schloss sich zunächst die Analyse dieses im p-Tile-Thresholding vollautomatisch berechneten Parameters, der mittleren Intersektion, an: GBM mit einer Intersektion > 12,6 % wurden in die sog. BI-Wachstumsgruppe eingeteilt (s. Abb. 2.4 Schritt 1). Der Differenzierung der GBM nach der Größe ihrer mittleren relativen Intersektion folgte eine visuelle Evaluation, bei der die verbleibenden GBM mit einer Intersektion < 12,6 % anhand visueller Kriterien in folgenden drei Gruppen eingeteilt wurden (s. Abb. 2.4 Schritt 2): Die ADC-Wachstumsgruppe wurde anhand ihrer peripheren, minderperfundierte Zellinvasionsfront (minADC peripher von maxCBV) identifiziert (s. Abb. 2.4 B). Die CBV-Wachstumsgruppe wurde anhand ihrer von peripher organisierten Perfusionsfront (maxCBV peripher von minADC) identifiziert (s. Abb. 2.4 C). GBM, die die beiden genannten visuellen Kriterien nicht erfüllten, wurden in einer gemeinsamen Gruppe (sog. diffuse Wachstumsgruppe, s. Abb. 2.4 D) zusammengefasst.

Ergebnisse

Die BI-Gruppe (n = 16) zeigte ein signifikant längeres Überleben verglichen mit allen Patienten, deren GBM keinen so großen räumlichen Überlapp der beiden Eigenschaften minADC und maxCBV zeigten (Log-Rang-Test, $p < 0,01$, s. Kapitel 3.2 und Abb. 3.2). Auch nach der visuellen Einteilung der verbliebenen GBM mit einer Intersektion < 12,6 % (n = 49) in weitere drei Wachstumsgruppen, zeigten sich signifikant unterschiedliche mediane Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen (Log-Rang-Test, $p < 0,0001$, s. Kapitel 3.2 und Abb. 3.3). Der Einfluss der Wachstumsgruppen auf das Überleben blieb auch unter Berücksichtigung der Confounder Alter, KPS, Primärtherapie und OP-Status statistisch signifikant (Multiple Cox-Regression, adjustierte HR (p-Wert): 0,24 (< 0,001), 0,1 (< 0,05) und 0,33 (< 0,01) für BI-, CBV- und diffuse

Wachstumsgruppe verglichen mit der Referenzgruppe ADC, s. Tabelle 3.3).

Das Auftreten von MGMT-Methylierungen und Giant Cell GBM unterschied sich in den verschiedenen Wachstumsgruppen nicht signifikant (Exakter Fisher Test, $p = 0,5$ bzw. $p = 0,9$, s. Kapitel 3.6).

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Studie ist als hypothesengenerierende Studie zu verstehen, sodass im aktuellen Stadium keine konkreten Konsequenzen für Prognostik und Therapie von GBM-Patienten aus ihr abgeleitet werden dürfen. Sie gibt jedoch Hinweise auf die Existenz differenzierbarer GBM-Wachstumsgruppen, die histologisch nachzuweisen sind. Die Einteilung der GBM in Wachstumsgruppen wirft die Frage nach deren biologischem Korrelat auf. Es kann darüber allerdings nur spekuliert werden. Der Antwort muss sich zukünftig in vielen Hypothesen-prüfenden Einzelstudien angenähert werden. Daraus könnten sich Konsequenzen für die Therapie ergeben, die eine individuellere Therapie der GBM-Patienten in Abhängigkeit von ihrer GBM-Wachstumsgruppe verlangt.

Kritik an der Methodik ist fast ausschließlich Kritik am retrospektiven Studiendesign, da es eine niedrige Fallzahl sowie subjektive Kriterien zur Detektion eines KM-Preload vor der DSC zur Folge hatte.

Ziel ist sowohl die Optimierung der Software mit verbesserter Registrierungsqualität, automatischer Segmentierung und einer dreidimensionalen Tumorauswertung als auch die Optimierung der Schwellenwerte sowohl des p-Tile-Thresholdings (30 % maximale (minimale) Werte zur Darstellung von maxCBV (minADC)) als auch der Differenzierung von BI- und nonBI-Patienten (mittlere Intersektion von 12,6 %).