

Sina Maren Burth
Dr. med.

Parameter der diffusions- und perfusionsgewichteten Magnetresonanztomographie als prognostische Marker des Glioblastoms

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ass. jur. Alexander Radbruch

Das Glioblastom ist ein maligner hirneigener Tumor mit vernichtender Prognose trotz der Einführung eines nachweislich lebensverlängernden Therapieregimes bestehend aus Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolomid. Um durch Studien das Management der betroffenen Patienten weiter verbessern zu können, ist unter anderem eine zuverlässige Einschätzung der Prognose entscheidend. Klinische, histopathologische, molekulare und bildgebende Marker fließen bisher in die Risikostratifizierung ein, wobei die bildgebenden Parameter den Vorteil bieten, dass sie nicht-invasiv und wiederholt mit geringem Aufwand erhoben werden können. Nicht umsonst ist die Magnetresonanztomographie der Goldstandard in der Diagnostik des Glioblastoms. Mittlerweile ergänzen funktionelle Kontraste routinemäßig die herkömmlichen anatomischen Sequenzen in den Tumorprotokollen. Von besonderer klinischer Relevanz sind dabei die diffusions- und die perfusionsgewichtete Bildgebung.

Erstere kann durch eine eingeschränkte Diffusion im Sinne eines niedrigen „apparent diffusion coefficient“ Areale mit erhöhter Zelldichte und damit aggressives Tumorwachstum und eine ungünstige Prognose anzeigen.

Die perfusionsgewichtete Bildgebung funktioniert über zwei Prinzipien. Aus der „dynamic susceptibility contrast“-Perfusion lassen sich über eine Konzentrations-Zeit-Kurve Parameter bestimmen, die die Durchblutung und Vaskularisierung eines Tumors beschreiben. Dabei wurde bisher vor allem das relative zerebrale Blutvolumen als Marker für Tumorangiogenese und damit einer ungünstigen Prognose untersucht. Mithilfe der Transferkonstante k^{trans} wird bei der „dynamic contrast enhanced“-Perfusion die Permeabilität der Gefäße untersucht, was Rückschlüsse auf das mikrovaskuläre Tumormilieu erlaubt.

Diese Studie untersuchte die Fragestellung, inwiefern sich diese funktionellen MRT-Kontraste als prognostische Marker für das Überleben von Patienten mit primärem Glioblastom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eignen.

Das Alleinstellungsmerkmal dieser Studie ist das große, homogene Patientenkollektiv. Insgesamt wurden 125 Patienten mit primären Glioblastomen eingeschlossen. Das kontrastmittelaufnehmende Volumen und das perifokale Ödem wurden auf T1- und T2-gewichteten präoperativen Sequenzen halbautomatisch segmentiert. Aus den koregistrierten Sequenzen der funktionellen Kontraste wurde eine Histogrammanalyse erstellt.

Zusammen mit klinischen Daten zu Alter, Geschlecht, Umfang der Resektion, Therapieschema, Karnofsky Performance Status Scale und MGMT-Promoter-Status wurden Cox Proportional Hazard-Analysen zu Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben durchgeführt.

In der univariaten Cox-Regression waren ein niedriger „apparent diffusion coefficient“ und ein hohes relatives zerebrales Blutvolumen neben klinischen Parametern signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Dieses Ergebnis wird durch zahlreiche Studien in der Literatur bestätigt. Allerdings muss die prognostische Aussagekraft der bildgebenden Parameter nach der Durchführung der multivariaten Cox-Regression relativiert werden. Lediglich ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen innerhalb der Kontrastmittelanreicherung hatte einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben der Patienten. Ein hohes Alter, ein niedriger Karnofsky Performance Index und eine unvollständige Resektion sind die

dominierenden Risikofaktoren für ein kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Mit der halbautomatischen Segmentierung des kompletten Tumorumfangs wurde eine objektive, reproduzierbare Methode gewählt. Die statistische Analyse hebt sich ab durch eine multivariate Cox-Regression, in die die bisher bekannten Einflussfaktoren möglichst vollständig integriert wurden. Das „Concordance Probability Estimate“, also die Vorhersagekraft dieser Modelle, war akzeptabel.

Die Diskrepanz der ermittelten Ergebnisse zu bis dato publizierten Studien mit ähnlicher Fragestellung erklärt sich durch die starke Abweichung der radiologischen und statistischen Methoden, wobei einige der zuvor vorhandenen Limitationen in dieser Arbeit überwunden werden konnten. Möglicherweise können die prognostisch relevanten klinischen Marker mithilfe einer Weiterentwicklung der radiologischen Methoden auf dem Gebiet der Radiomics sinnvoll ergänzt werden.