

Maximilian Dominik Haas
Dr. med.

Therapie-Monitoring von Immuntherapien im Gliommodell mittels multimodaler Magnetresonanztomographie

Fach/Einrichtung: Neurologie
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Sabine Heiland

Das Glioblastom ist der häufigste maligne primär intrazerebrale Tumor und der aggressivste Vertreter der Gliome. Das Gesamtüberleben des Glioblastoms beträgt ~ 15 Monate unter Radiochemotherapie mit Temozolomid. Gliomen gelingt es beispielsweise durch Expression von immunsuppressiven Liganden wie cytotoxic T-lymphocyte protein 4 (CTLA4) und Programmed death ligand 1 (PD-L1) ein immunsuppressives Tumormikromilieu zu entwickeln, wodurch das Glioblastom der Immunabwehr entgehen kann. Die Checkpointinhibitoren als Vertreter der Immuntherapeutika verstärken die T-Zell-Immunantwort und inhibieren Immunescape-Mechanismen. Aktuell zugelassene Checkpointinhibitoren sind monoklonale Antikörper gegen programmed death 1 (PD-1) und CTLA4, die beim Malignen Melanom, dem Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und beim Nierenzellkarzinom zum Einsatz kommen. Eine Herausforderung bei der Leitlinientherapie und Immuntherapien des Glioblastoms ist es, ein Therapieansprechen früh und spezifisch durch eine geeignete Bildgebung zu bewerten. Die aktuellen Klassifikationen (immunotherapy) response assessment of neuro-oncology RANO und iRANO haben Defizite bei der Unterscheidung von Pseudoprogression und Progression sowie der frühzeitigen Identifikation einer Response. Funktionelle MRT-Sequenzen wie die dynamic contrast-enhanced-Bildgebung (DCE) und Suszeptibilitäts-gewichtete Bildgebung geben Einblicke in die Perfusion, Permeabilität und Vaskularisierung von Tumoren. Am murinen Gliommodell wurde das Ansprechen einer Anti-CTLA4-/PD-1-Kombinationstherapie mithilfe der DCE und der T2*-gewichteten Bildgebung (T2*-w) vor und nach Kontrastmittelgabe (CE-T2*-w) untersucht.

Eine Reduktion der Tumormasse unter der CTLA4-/PD-1-Therapie wurde beobachtet und 61% der Tiere sprachen auf die Therapie an. Das klinische Phänomen der Pseudoprogression konnte in ~ 14% der Tumore beobachtet werden. Ein Therapieansprechen war mit einer Abnahme der Gefäßpermeabilität und einer Stabilisierung der Vaskularisierung des Tumors assoziiert. Da Angiogenese und Immunabwehr über Zytokine oder mechanischen Stress in Zusammenhang stehen, ist es möglich, das Monitoring von Immuntherapien durch funktionelle MRT-Parameter

der Vaskularisierung und Permeabilität durchzuführen. Die Parameter $BBB-D_{Anstieg}$, $BBB-D_{Plateau}$ (blood-brain-barrier-disruption) und ITSS% (relatives Volumen von intratumoralen Suszeptibilitätssignalen) deuteten an, zuverlässig und frühzeitig das Therapieansprechen zu erkennen. Ebenso waren die Parameter PEAK (maximale Intensität der Kontrastmittelanreicherung), AUC (area under the curve), T1-ratio (T1-gewichtetes Signalintensitätsratio) und ITSS% zum späten Messzeitpunkt signifikant kleiner bei Therapieansprechen. Semiquantitative Parameter aus der T2*-w wie ITSS-V (Volumen intratumoraler Suszeptibilitätssignale), CE-ITSS-V (Volumen der Kontrastmittel verstärkten ITSS) und D-ITSS (Differenz der ITSS-Volumina vor und nach Kontrastmittelgabe) waren kleiner bei Respondern. Dahingegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Transferkonstante k_{trans} und dem Plasmavolumenanteil V_p .

Die DCE-Bildgebung erwies sich als MRT-Sequenz mit robusteren Parametern als T2*-w Sequenzen. Dabei hatten DCE-Parameter, die ohne pharmakokinetisches Modell berechnet wurden, einen Vorteil. Es sind weitere Studien nötig, um funktionelle MRT-Parameter bei Immuntherapien am Gliommodell und Glioblastom zu evaluieren. Parameter der DCE-Bildgebung und der T2*-w können die aktuelle Therapieklassifikation iRANO möglicherweise ergänzen und das Erkennen des Therapieansprechens verbessern.