

Sebastian Peter Regnery

Dr. med.

## **Prospektive 7-Tesla-Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Glioblastomen unter Radiotherapie**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Rieken

### Einführung

Glioblastome sind die häufigsten bösartigen primären Hirntumore und mit einer ausgesprochen schlechten Prognose vergesellschaftet. Die Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien steht vor großen Herausforderungen in der Magnetresonanztomographie als Eckpfeiler der Therapieplanung und -evaluation. Zum einen ist die Visualisierung des Tumors in seiner diffusen Ausdehnung zurzeit nur unzureichend möglich. Andererseits findet die starke biologische Heterogenität der Tumore kein bildgebendes Korrelat im Sinne verlässlicher prädiktiver Marker. Dabei gestaltet sich auch die frühe Evaluation des therapeutischen Ansprechens mit Festlegung des Behandlungs- und Nachsorgekonzeptes als schwierig.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Ultra-Hochfeld-Magnetresonanztomographie bei 7 Tesla in der Diagnostik und Therapieplanung von Glioblastomen. Die Technik verspricht zum einen eine höhere Bildauflösung, welche die Darstellung der Glioblastome verfeinern könnte. Zum anderen profitiert die Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Bildgebung von einem ultra-hohen Magnetfeld. Diese Methode erzeugt Protein-gewichtete Magnetresonanztomographie-Kontraste und erlaubt eine biologische Charakterisierung von Tumoren.

### Zielsetzungen

Im Rahmen zweier prospektiver Patientenstudien wurde folgendes untersucht:

- 1) Es sollten hochaufgelöste, Liquor-unterdrückte Sequenzen für den 7 Tesla Tomographen entwickelt und erstmalig eingesetzt werden. Die Hypothese lautete, dass sich deren Bildqualität sowie die dargestellten Tumorumfänge bei Patienten mit Glioblastomen von der klinischen Standard-Bildgebung unterscheiden.
- 2) Die Möglichkeit der Vorhersage einer intrinsischen Therapieresistenz von Glioblastomen auf die „First-Line“-Therapie mittels 7 Tesla Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Magnetresonanztomographie sollte nachgewiesen werden.

### Projekt 1: Hochaufgelöste 7 Tesla Bildgebung zur Radiotherapieplanung

Es wurden hochaufgelöste, Liquor-unterdrückte Bildsequenzen für den 7 Tesla Tomographen entwickelt und bei 15 prospektiv untersuchten Glioblastom-Patienten angewendet. Oberhalb der Schädelbasis ergaben sich signifikant höhere Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (klinisch: 68,7; 7 Tesla (korrigiert um höhere Auflösung): 107,7;  $p = 0,01$ ) und Kontraste zwischen grauer und weißer Substanz (klinisch: 1,14; 7 Tesla: 1,30;  $p = 0,01$ ). Der Kontrast zwischen weißer Substanz und Tumorödem (klinisch: 1,85; 7 Tesla: 1,44;  $p = 0,0004$ ) sowie die Tumorumfänge (mediane Differenz: -7,4%;  $p = 0,008$ ) waren signifikant verringert.

Der Zugewinn an Bildauflösung stimmte gut mit vorherigen Studien überein, wohin-gegen die Erhöhung des Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz vorige Arbeiten übertraf. Es ist zu vermuten, dass die eingesetzte Methodik essentiell für die Bildqualität ist. Möglicherweise

erleichtern die Zugewinne an Bildqualität die Berücksichtigung von Tumorinfiltrationsrouten wie auch Risikostrukturen im Rahmen der Bestrahlungsplanung. Die Verringerung des Kontrastes zwischen Tumorödem und weißer Substanz sowie die Verringerung der Tumorumfänge könnten darauf hindeuten, dass die 7 Tesla Magnetresonanztomographie der klinischen Bildgebung komplementäre Informationen zur Tumorausdehnung liefert. Dies könnte einen relevanten Einfluss auf die Lage und Größe der bestrahlten Zielvolumina haben. Limitationen der Studie sind der Einsatz von Kontrastmittel in der klinischen Bildgebung, Artefakte in der 7 Tesla Bildgebung im Bereich der Schädelbasis, eine beschränkte zeitliche Latenz zwischen klinischen sowie 7 Tesla Untersuchungen und eine kleine Patientenkohorte. Jedoch ist es die erste prospektive Evaluation hochauflösender, Liquor-unterdrückter 7 Tesla Magnetresonanztomographie an Glioblastom-Patienten zur Bestrahlungsplanung.

Der potentiell bereits mögliche, klinische Einsatz hochauflösender 7 Tesla Magnetresonanztomographie könnte in Zukunft eine präzisere Anpassung der Bestrahlungsvolumina von Glioblastomen an die tatsächlichen Tumorausdehnung im Verhältnis zu benachbarten Risikostrukturen und Infiltrationsrouten erlauben.

## Projekt 2: Die Vorhersage der Therapieresistenz von Glioblastomen

Drei Kontraste aus der Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Magnetresonanztomographie erlaubten in einer prospektiven Auswertung von 20 Patienten mit Glioblastomen die signifikante Prädiktion einer frühen Tumorprogression trotz Standardbehandlung (Lineare Differenz des Kern-Overhauser-Effektes: Sensitivität = 91%, Spezifität = 100%,  $p = 0,0005$ ; Asymmetrieanalyse: Sensitivität = 73%, Spezifität = 100%,  $p = 0,02$ ; „downfield-nuclear-Overhauser-effect-suppressed“-Amid-Protonen-Transfer: Sensitivität = 82%, Spezifität = 88%,  $p = 0,03$ ).

Die Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Bildgebung erlaubt die Darstellung von zwei verschiedenen Effekten: Amid-Protonen-Transfer und Kern-Overhauser-Effekt. Beide korrelieren in verschiedenem Maße mit der Proteinkonzentration und -konformation, der Zellproliferation und dem pH-Wert. Progressivere Tumoren wiesen höhere prätherapeutische Amid-Protonen-Transfer Signale auf, wobei der Unterschied nur für den methodisch am stärksten isolierten Kontrast signifikant war. Dies ist im Einklang mit vorigen Studien, welche einen hohen Amid-Protonen-Transfer in Glioblastomen mit einer hohen Proliferation und therapeutischem Versagen assoziierten. Darüber hinaus zeigten progressivere Tumoren in den prätherapeutischen Kern-Overhauser-Kontrasten niedrigere Werte. Hier lieferten die weniger isolierten Kontraste signifikante Ergebnisse, was mit einer geringeren statistischen Streuung des Signals zusammenhängen könnte. Die klinischen Vergleichsparameter konnten eine Therapieresistenz nicht signifikant prognostizieren. Limitationen der Studie waren das kleine Patientenkollektiv mit fehlender Möglichkeit zur Kreuzvalidierung, die Nutzung des bildgebenden Goldstandards als Surrogat des therapeutischen Ansprechens sowie die heterogene Behandlung innerhalb der Patientenkohorte. Es handelt sich um die erste Studie der Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Bildgebung als Prädiktor des Therapieansprechens in Patienten mit Glioblastomen.

Die Chemical-Exchange-Saturation-Transfer Magnetresonanztomographie könnte in Zukunft die Prädiktion der therapeutischen Resistenz von Glioblastomen komplementär zu klinischen Parametern erlauben. Damit wäre eine individuelle Anpassung der (Bestrahlungs-)Therapie mit dem Ziel einer Verringerung der Rate von frühen Rezidiven potentiell möglich.