

Marianne Schell  
Dr. med.

## **Diffusion MRI phenotypes: Validation of an imaging biomarker in patients with recurrent glioblastoma**

Fach/Fachrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Glioblastome sind die häufigsten bösartigen primären Hirntumore des Erwachsenen. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Therapie des Glioblastoms ist die Gesamtprognose nach wie vor schlecht und ein Langzeitüberleben selten. Eine Therapie mit Bevacizumab stellte eine mögliche Option in der Behandlung eines Tumorprogresses dar. Die aktuelle Studienlage konnte jedoch keinen statistischen Beleg für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten durch diese Behandlung vorweisen. Aufgrund der Tumorheterogenität innerhalb der Gruppe der Glioblastome erscheint es jedoch wahrscheinlich, dass einzelne Untergruppen von Patienten von einer Therapie profitieren könnten.

Frühere Studien wiesen auf einen potenziellen bildgebenden Biomarker hin (hier bezeichnet als  $ADC_{low}$ ), der auf Grundlage eines spezifischen Diffusionsphänotyps, ein zuverlässiges Maß für die Empfindlichkeit des Glioblastoms gegenüber der Behandlung mit Bevacizumab widerspiegeln sollten. Dieser Biomarker könnte somit die Möglichkeit für eine personalisierte Medizin bieten.

In dieser Dissertation wurde  $ADC_{low}$  erstmalig anhand einer großen, randomisierten Studie mit einer adäquaten Kontrollgruppe ohne Bevacizumab-Therapie validiert.

In einem ersten Schritt wurde die technische Validierung des Extraktionsverfahrens evaluiert. Hierzu wurden  $ADC_{low}$ -Werte unter Verwendung von sechs gängigen Methoden für die Bestimmung der Klassenbreite eines Histogramms extrahiert und ihre statistische Übereinstimmung ermittelt. Die Gesamtübereinstimmung der  $ADC_{low}$  Werte zwischen den verschiedenen Methoden war exzellent (Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,902) mit einer guten (40%, 6/15 Paare) oder exzellenten Übereinstimmung (60%, 9/15 Paare) in den nachfolgenden, gepaarten post-hoc Analysen. Die höchste mittlere Übereinstimmung zeigte sich bei der automatischen Methode mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,926. Sturges Methode erreichte die niedrigste Übereinstimmung (Intraklassen-Korrelationskoeffizient: 0,838), welche hauptsächlich auf die geringere Anzahl der Histogrammklassen und damit auf einer weniger detaillierten Darstellung der Einzelverteilung begründet war. Insgesamt unterstreicht dieses Ergebnis die Notwendigkeit eines standardisierten Verfahrens für die Extraktion des Biomarkers, um zuverlässige und replizierbare Parameter zu erzielen.

In einem zweiten Schritt wurde die klinische Validierung von  $ADC_{low}$  als mutmaßlicher prädiktiver Parameter für eine Therapie mit Bevacizumab evaluiert.  $ADC_{low}$  erwies sich

als unabhängiger prognostischer Parameter und spiegelte das Gesamtergebnis des Patienten unabhängig von der Therapie wider (Gesamtüberleben: Hazard ratio = 0,66; p-Wert = 0,031 und progressionsfreies Überleben: Hazard ratio = 0,63; p-Wert = 0,007). Im Gegensatz zu früheren Studien wurde keine prädiktive Interaktion zwischen dem Diffusionsphänotyp und den Behandlungsgruppen gefunden ( $p = 0,722$  für das Gesamtüberleben;  $p = 0,865$  für das progressionsfreie Überleben). Der prognostische Effekt hingegen konnte auch nach Adjustierung durch epidemiologische, klinische, bildgebende und molekulare Störfaktoren bestätigt werden ( $p \leq 0,02$  für das Gesamtüberleben;  $p \leq 0,01$  für das progressionsfreie Überleben).

Die optimalen Schwellenwerte von  $ADC_{low}$  betragen  $1241 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  für das Gesamtüberleben und  $1217 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  für das progressionsfreie Überleben. Diese Schwellenwerte sind vergleichbar mit früheren Veröffentlichungen und zeigen vorteilhafte Effekte für die Gruppen mit höheren  $ADC_{low}$ -Werten. Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben für die mit Bevacizumab-behandelten Patienten oberhalb des Schwellenwerts 10,39 Monate gegenüber 8,09 Monate für diejenigen unterhalb des Schwellenwerts ( $p = 0,004$ ). In ähnlicher Weise verhielt sich auch die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten in der Kontrollgruppe: 9,80 Monate oberhalb zu 7,79 Monate unterhalb des Schwellenwerts ( $p = 0,054$ ). Die Ergebnisse spiegeln die bekannte Beziehung zwischen niedrigeren ADC-Werten und einer erhöhten Zellularität des Tumors wider, die wiederum mit einem niedrigeren Gesamtüberleben assoziiert ist.

Neben  $ADC_{low}$  stellte sich auch der Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase Enzyms als prognostischer Faktor dar. Es konnte jedoch keine Assoziation des bildgebenden Biomarkers mit dem Methylierungsstatus des Enzyms nachgewiesen werden ( $p = 0,13$ ). Somit wurde  $ADC_{low}$  als unabhängiger und additiver Biomarker bestätigt.

Zusammengefasst konzentrierte sich diese Arbeit auf die klinische und technische Validierung von  $ADC_{low}$ , einem spezifischen Diffusionsphänotyp als bildgebender Biomarker für Patienten mit Glioblastom-Rezidiv. Die klinische Validierung erlaubt es frühere Annahmen zu korrigieren:  $ADC_{low}$  wurde nicht als prädiktiver bildgebender Biomarker für die Behandlung mit Bevacizumab identifiziert. Stattdessen zeigte sich der Parameter als prognostischer Biomarker für das Gesamtüberleben, unabhängig der verwendeten Therapie. Darüber hinaus unterstreicht die technische Validierung von  $ADC_{low}$  die Bedeutung einer automatisierten und standardisierten Parameterextraktion, um zuverlässige Studienergebnisse mit hoher klinischer Relevanz zu erzielen.