

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Verkürztes MR-Late Enhancement Protokoll zur Differenzierung  
zwischen Tumorprogression und therapieinduzierten Veränderungen  
beim Glioblastom**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Neda Satvat  
aus Aachen

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 02. August 2023

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1.1 Einführung in die Thematik.....	1
1.2 Ziel der Dissertation.....	2
2.1 Gliome und WHO-Klassifikation .....	4
2.2 Das Glioblastoma multiforme.....	5
2.2.1 Molekularpathologie und Morphologie .....	7
2.3 Klinische Erscheinung .....	8
2.4 Das Glioblastom in der Bildgebung .....	9
2.5 Therapie .....	11
2.5.1 Operation.....	11
2.5.2 Radio- und Radiochemotherapie.....	13
2.5.3 Rezidivtherapie .....	15
2.5.4 Antiödematöse Therapie .....	16
2.5.5 Prognose .....	16
2.6 Problematik in der Diagnostik während der Therapie .....	17
2.6.1 Pseudoprogess und Strahlennekrose .....	17
2.6.2 Beurteilung des Therapieansprechens.....	19
2.6.3 Bildgebende Verfahren zur Differenzierung zwischen tumorassoziierten und therapieinduzierten Veränderungen .....	22
2.6.4 Late Enhancement zur Differenzierung zwischen therapieinduzierten Veränderungen und Tumorgewebe.....	25
3.1 Studiendesign .....	28
3.2 Datenakquise und Datenbankerstellung .....	28
3.3 Patientenselektion anhand von Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
3.4 MR-Bildakquisition.....	32

3.4.1	Geräte.....	32
3.4.2	MRT-Protokoll.....	32
3.5	Verarbeitung der Bilddaten und Erstellung von Subtraktionsbildern .....	33
3.6	Evaluation des Late Enhancements .....	34
3.7	Statistische Auswertung .....	40
4.1	Studienpopulation.....	44
4.2	Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW .....	45
5.1	Diskussion der Methodik .....	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	56
5.3	Limitationen.....	57

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient (apparenter Diffusionskoeffizient)
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CR	Complete Response (vollständige Remission)
DSC-MRI	dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging (dynamische Suszeptibilität kontrastverstärkte Magnetresonanz-Bildgebung)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine (Digitale Bildverarbeitung und Kommunikation in der Medizin)
DWI	diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
DCO	death certificate only (Krebsfall, der dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt wurde)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FDG	Fluordesoxyglucose
h	Stunde
IDH	Isocytatdehydrogenase-Gen
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status, Karnofsky-Index
MET	<sup>11</sup> C-Methionin
MGMT	O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MPRAGE	magnetization-prepared rapid gradient-echo
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PD	Progressive Disease (Progression)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PR	Partial Response (Partielle Remission)
rCBV	relative cerebral blood volume (relatives zerebrales Blutvolumen)
RIS	Radiologieinformationssystem
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SUB1	Subtraktionsbild 1: 2 Minuten minus nativ
SUB2	Subtraktionsbild 2: 2 Minuten minus 20 Minuten
T1w	T1-weighted (T1-gewichtet)
T2w	T2-weighted (T2-gewichtet)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TRAMS	treatment response assessment maps
VEGF	vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (15, 18) .....	6
<b>Abbildung 2:</b> Prozentuale Verteilung der Histologien für bösartige Hirntumore (ICD-10 C71) in Deutschland nach WHO-Klassifikation (2016), ohne DCO-Fälle (Death Certificate Only), 2013 – 2014, nach Geschlecht (28) .....	6
<b>Abbildung 3:</b> Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliomen WHO-Grad II bis IV (1) .....	14
<b>Abbildung 4:</b> Signalintensitäts-Zeit-Kurve .....	27
<b>Abbildung 5:</b> Patientenakquise und Einschlusskriterien für das Kollektiv-mit-Goldstandard .....	31
<b>Abbildung 6:</b> Patientenakquise und Einschlusskriterien für das Kollektiv-ohne-Goldstandard .....	31
<b>Abbildung 7:</b> Prinzip des "Wash-out" und des "Pooling" .....	36
<b>Abbildung 8:</b> MRT-Bildgebung eines 66-jährigen Patienten mit Glioblastom .....	36
<b>Abbildung 9:</b> MRT-Bildgebung eines 52-jährigen Patienten mit Glioblastom .....	37
<b>Abbildung 10:</b> Beispiel für eine Läsion mit Wash-out .....	37
<b>Abbildung 11:</b> Beispiel für eine Läsion mit Pooling .....	38
<b>Abbildung 12:</b> Beispiel für eine Läsion mit Wash-out .....	38
<b>Abbildung 13:</b> Beispiel für eine Läsion mit Pooling .....	39
<b>Abbildung 14:</b> Beispiel für eine Läsion mit Pooling .....	39
<b>Abbildung 15:</b> Bewertungsskalen ohne / unter Hinzuziehung von SUB 2 .....	50

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (15, 18) .....	5
<b>Tabelle 2:</b> Karnofsky-Index und ECOG/WHO Performance Status (35).....	9
<b>Tabelle 3:</b> RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (1).....	22
<b>Tabelle 4:</b> MRT-Protokoll mit Late Enhancement .....	33
<b>Tabelle 5:</b> Drei MR-Verlaufskontrollen von einem Patienten .....	41
<b>Tabelle 6:</b> Neuroradiologe 1, Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW für das Kollektiv-mit-Goldstandard.....	47
<b>Tabelle 7:</b> Neuroradiologe 2, Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für das Kollektiv-mit-Goldstandard.....	47
<b>Tabelle 8:</b> Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für das Kollektiv-ohne-Goldstandard.....	48
<b>Tabelle 9:</b> Interpretation von Cohens Kappa nach Landis & Koch (102).....	49
<b>Tabelle 10:</b> Wilcoxon-Test für das Kollektiv-ohne-Goldstandard .....	49

## 1 Einleitung

„Glioblastoma multiforme: a devastating diagnosis“ – unter diesem Titel publizierten zwei Ärzte einen Fallbericht, in dem sie die Erkrankung ihres Vaters von der Diagnose bis zu dessen Tod schildern (3). Bereits aus dem Titel geht die schlechte Prognose des Glioblastoms hervor, bei dem die durchschnittliche Überlebenszeit unter Therapie nur etwas mehr als ein Jahr beträgt. Umso bedeutender ist es, jede progressive Läsion bzw. jedes Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen und dementsprechend zu behandeln, um die Überlebenszeit so weit wie möglich zu verlängern.

### 1.1 Einführung in die Thematik

Die genaue Unterscheidung von Tumorprogression und therapieinduzierten Veränderungen beim Glioblastom mittels MRT kann für die behandelnden Ärzte eine Herausforderung sein (4, 5). Bislang ist eine frühzeitige ätiologische Zuordnung dieser Läsionen mit konventionellen MR-Sequenzen nicht immer möglich, was die Therapie erschwert (5–7).

Im Laufe der letzten Jahre konzipierten mehrere Studien radiologische und nuklearmedizinische Verfahren zur Differenzierung von therapieinduziertem Pseudoprogress und Tumorrezidiv. Die Methoden konnten sich allerdings zum Teil noch nicht im klinischen Alltag im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung etablieren oder boten keine ausreichende Sicherheit (7). Beispielhaft seien die MR-Spektroskopie, die Perfusions-MRT und die Aminosäuretracer-PET genannt. Daher untersuchten andere Studien das Verhalten von Kontrastmitteln (KM) in verdächtigen Arealen mit dem sogenannten Late Enhancement-Verfahren. Hierbei wurden über einen Zeitraum bis zu 75 Minuten nach der KM-Applikation hochauflösende T1-gewichtete MR-Sequenzen aufgenommen, aus denen anschließend Subtraktionskarten zur „einfacheren“ Visualisierung der KM-Extravasation erstellt wurden. Die positiven Ergebnisse der Studien von Zach et al. betonen die Bedeutung der Late Enhancement-basierten Verlaufsbeurteilung, die nur einen geringen technischen Mehraufwand im klinischen Alltag mit sich bringt (5, 8). Behandlungsbedingte Veränderungen führen bis zu 75 Minuten nach KM-Gabe nachweislich zu einer KM-Akkumulation (Pooling) im betroffenen Gewebe, während ein echtes Tumorrezidiv durch ein frühes Ausschwemmen (Wash-out) des KM

gekennzeichnet ist. Angelehnt an diese Studie wurde in der Klinik für Neuroradiologie das MR-Protokoll für die Glioblastom-Nachsorge modifiziert. Um die Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu optimieren, wurde das Late Enhancement-Untersuchungsprotokoll verkürzt, indem die T1w-Spätphase (Late Enhancement-Serie) bereits 20 Minuten nach KM-Gabe aufgenommen wurde.

## **1.2 Ziel der Dissertation**

Seit Oktober 2018 werden in der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz hochauflösende T1w-Sequenzen vor KM-Gabe sowie 2 Minuten (Frühphase) und 20 Minuten (Spätphase) nach KM-Gabe akquiriert. Für die vorliegende retrospektive Studie wurden aus diesen Daten sog. Subtraktionsbilder (SUB) erstellt, die eine genauere Unterscheidung zwischen Tumorprogress bzw. Tumorrezidiv und therapieinduzierten Veränderungen ermöglichen sollen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der Hypothese, dass hochauflösende T1w-Aufnahmen bereits 20 Minuten nach KM-Gabe ausreichend sind, um zwischen einem Tumorrezidiv und therapieassoziiierter KM-Aufnahme des Hirnparenchyms genauer differenzieren zu können.

Zudem soll der Stellenwert dieser T1w-Spätphase im Hinblick auf das Therapieansprechen gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) bestimmt werden. Dafür wurde zunächst die MR-Untersuchung ohne Subtraktionsbild bzw. ohne Spätphase befundet und das Ansprechen auf die Behandlung beurteilt. Anschließend wurden die Aufnahmen der Spätphase als Zusatzinformation hinzugezogen und hinsichtlich Mehrwert und Einschätzung bezüglich des Therapieansprechens im Vergleich zu den Aufnahmen ohne Spätphase evaluiert.

Im Einzelnen ergeben sich daraus folgende konkrete Fragestellungen:

1. Kann anhand von Graustufen-Subtraktionsbildern, erstellt aus hochauflösenden MR-T1w-Sequenzen 2 Minuten (Frühphase) und 20 Minuten (Spätphase) nach KM-Gabe, zwischen therapieassoziierten Veränderungen und Tumorgewebe bei Patienten mit einem Glioblastom differenziert werden?

2. Inwieweit ändert sich die Beurteilung des Therapieansprechens gemäß den RANO-Kriterien unter Hinzuziehung der Spätphase bzw. der Subtraktionsbilder?
3. Wie sicher ist sich der Neuroradiologe bei der Beurteilung des Therapieansprechens gemäß den RANO-Kriterien ohne Spätphase und unter Hinzuziehung der Spätphase?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Gliome und WHO-Klassifikation

Der Begriff Gliom wurde 1863 erstmalig von Prof. Rudolf Virchow verwendet. Er entdeckte mit Hilfe von mikroskopischen und makroskopischen Methoden, dass dieser Hirntumor aus Gliazellen entsteht (9).

Gliome zählen zu den primären ZNS-Tumoren mit Ursprung in neuroepithelialen Zellen (10). Die altersstandardisierte Inzidenz aller Gliome liegt bei etwa 3–5 pro 100 000 Personen, sie machen einen Anteil von etwa 70% aller Hirntumore aus (11, 12).

Bisher erfolgte die Einteilung der Gliome anhand der 2007 veröffentlichten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die neben der Typisierung eine vierstufige Gradierung der Tumore von WHO-Grad I bis WHO-Grad IV umfasst (13). Augenmerk der Gradierung liegt auf vier histologische Hauptkriterien: Zell-/Kernatypen, erhöhte Mitoserate, Nekrosen und mikrovaskuläre Proliferation (13).

Die histomorphologische Gradierung sollte bei der Entscheidung über die postoperative Therapie helfen und die Einschätzung der Prognose ermöglichen, die sich allerdings nicht immer bestätigt hat. Patienten mit Gliomen des gleichen WHO-Grades hatten zum Teil unterschiedliche Überlebensraten (14, 15). Neben den histomorphologischen Eigenschaften gibt es demnach noch viele andere Merkmale, die die Prognose beeinflussen (14).

Daher werden in der neuen überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2016 zusätzlich molekulargenetische Eigenschaften berücksichtigt (15), bspw. der Nachweis einer Mutation im Isocytatdehydrogenase-Gen (IDH-Mutation) oder einer 1p/19q-Kodeletion (ein Allelverlust auf den Chromosomen 1p und 19q). Die integrierte Diagnostik (histomorphologische und molekulare Eigenschaften) bildet im klinischen Alltag eine wichtige Grundlage zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung und ist für eine Stratifizierung der Patienten in Therapiestudien anwendbar (16). Darüber hinaus werden für die Prognose weitere Kriterien herangezogen: das Patientenalter, klinischer Status, radiologische Befunde, Tumorlokalisation und das Ausmaß der chirurgischen Resektion (17).

**Tabelle 1:** Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (15, 18)

WHO-Grad	Charakteristika	Häufige Vertreter
I	<b>Benigne</b> Tumore - kurative Therapie ist durch operative Resektion der Raumforderung möglich	Pilozytisches Astrozytom Neurinom Meningeom Hypophysenadenom
II	<b>Benigne</b> Tumore – dennoch infiltratives Wachstum und Gefahr der Destruierung von umliegendem Gewebe. Neigung zu Rezidiven. Bei entsprechender Therapie keine Einschränkung der Lebenszeit	Diffuses Astrozytom (IDH-mutiert) Oligodendrogliom (IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert) Ependymom
III	<b>Maligne</b> Tumore – Verminderung der Lebenszeit ist sehr wahrscheinlich	Anaplastisches Astrozytom (IDH-mutiert) Anaplastisches Oligodendrogliom (IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert) Anaplastisches Ependymom
IV	<b>hochmaligne</b> Tumore – signifikante Verkürzung der Lebenszeit. Häufig keine effektive Therapie möglich (aufgrund der Lage)	Glioblastom Embryonale Tumoren (z.B. alle Subtypen d. Medulloblastoms) (Germinom Primäres malignes Lymphom)

Die Tumorentitäten des Patientenkollektivs unserer Studie bestehen aus höhergradigen Gliomen (ab WHO-Grad III), wobei das Glioblastoma multiforme den größten Teil ausmacht. Daher wird im Folgenden näher auf diese Entität eingegangen.

## 2.2 Das Glioblastoma multiforme

Die US-amerikanischen Neurochirurgen Percival Bailey und Harvey Cushing prägten 1926 den Begriff „Glioblastoma multiforme“ für diesen Tumor aufgrund seines Ursprungs aus Gliazellen und seines vielfältigen (multiformen) Erscheinungsbildes, welches aus seiner variablen Zusammensetzung aus Nekrosen, Einblutungen und Zysten/Tumorzellen resultiert (19).

Das Glioblastoma multiforme ist mit einer Inzidenz von, je nach Literatur, 3,2–5,26 pro 100.000 der häufigste maligne primäre Hirntumor und macht nach

aktueller Datenlage etwa 14,5 % aller primären Hirneoplasien aus (11, 20–23). Mit 54 % ist das Glioblastom der häufigste aller astrozytären Tumore im Erwachsenenalter (20). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr, wobei in der Literatur die Angaben variieren (2, 24–28). Wegen der Alterung der Bevölkerung wird eine zunehmende Zahl von Patienten erwartet (22). Männer sind in einem Verhältnis von 1,58:1 häufiger betroffen als Frauen. Vor dem 19. Lebensjahr tritt das Glioblastom nur sehr selten auf und stellt nur 3 % aller Hirn- und ZNS-Tumore (2). Es gibt keine Screening-Programme wie bei anderen Malignomen, wie bspw. das Mammographie-Screening-Programm oder die Koloskopie im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, da primäre Hirntumore zu selten sind und ein Screening zu aufwändig wäre (28).

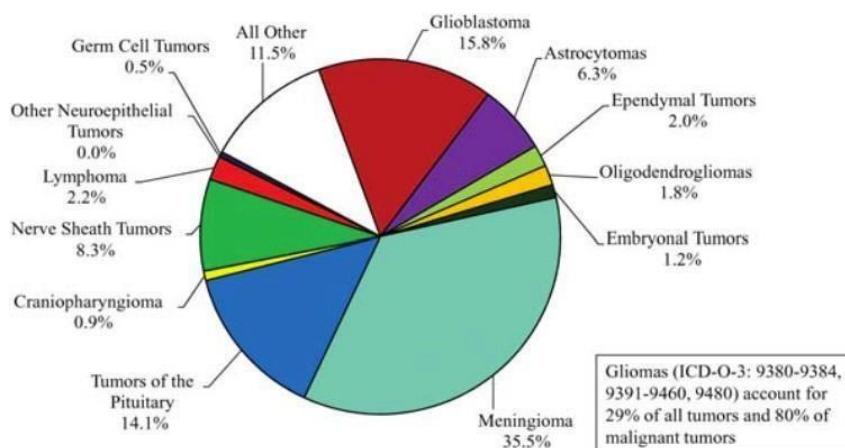


Abbildung 1: Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (15, 18)

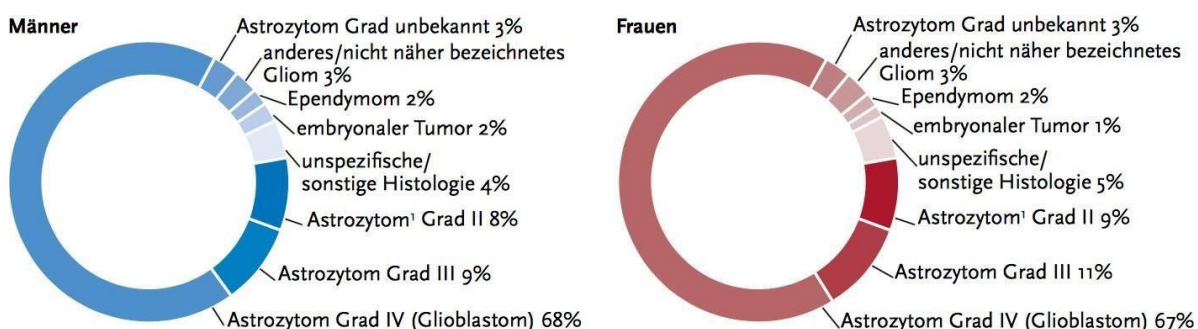


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Histologien für bösartige Hirntumore (ICD-10 C71) in Deutschland nach WHO-Klassifikation (2016), ohne DCO-Fälle (Death Certificate Only), 2013 – 2014, nach Geschlecht (28)

Das schnell wachsende Glioblastom wird in die höchste WHO-Stufe, WHO-Grad IV, eingeordnet (15). Man unterscheidet primäre und sekundäre Glioblastome. Primäre Glioblastome treten häufiger auf (90 % aller Glioblastome), wachsen sehr schnell und

entstehen de novo. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 62 Jahren. Das sekundäre Glioblastom hingegen tritt im Durchschnittsalter von 42 Jahren auf, macht 10 % aller Glioblastome aus und entwickelt sich im Laufe weniger Jahre aus einem Gliom niedrigeren Grades wie dem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) oder dem anaplastischen Astrozytom (WHO-Grad III, 29, 30).

### **2.2.1 Molekularpathologie und Morphologie**

An den molekulargenetischen Ursachen der Tumorentstehung wird intensiv geforscht. Gendefekte, die zu gestörten Signalwegen im Zellzyklus führen, können eine große Rolle spielen. In 80 % der Fälle liegt ein Fehler im RTK/PI3K/PTEN-Signalweg vor, welcher mehrere Zellprozesse kontrolliert. Auch eine erhöhte Aktivität im PI3K/Akt-Signalweg, welcher für die Proliferation und Apoptose der Zellen entscheidend ist, spielt häufig eine Rolle bei der Tumorentstehung. Weitere oft beobachtete Gendefekte sind u.a. EGFR-Amplifikationen, p16-Deletionen und ein inaktiviertes p53-Tumor-Supressorprotein-Gen sowie ein verändertes Rb1-Protein-Gen (30, 31).

Das makroskopische Bild eines Glioblastoms ist gekennzeichnet durch die „bunte Schnittfläche“, die durch das Nebeneinanderliegen von Nekrosen (gelb), Einblutungen (rot) und vitalem Tumorgewebe (grau-glasig) charakterisiert ist. Am häufigsten sind Glioblastome in den Marklagern der Großhirnhemisphären zu finden mit einer Tendenz zu Temporal- oder Frontallappen. Seltener treten Glioblastome im Kleinhirn, Hirnstamm oder Rückenmark auf (23). Dehnt sich das Glioblastom von der einen Hemisphäre über den Balken auf die andere Hemisphäre aus, wird es als „Schmetterlingsgliom“ bezeichnet (32).

Zu den mikroskopischen Merkmalen zählen zelluläre und nukleäre Atypien, eine hohe Zelldichte und pathologische Gefäßproliferate. Ein weiteres charakteristisches Merkmal sind Nekrosen, welche bis zu 80 % des Tumorgewebes ausmachen können. Oft liegen strichförmige Nekrosen vor, die von palisadenartig angeordneten Tumorzellen umrandet sind. Immunhistochemisch lässt sich beim Glioblastom eine GFAP-Expression nachweisen, es wird daher den astrozytären Tumoren zugeordnet (32).

## 2.3 Klinische Erscheinung

Aufgrund des schnellen Wachstums des Glioblastoms kommt es zu einer raschen Symptomatik innerhalb weniger Wochen bis Monate. Das klinische Erscheinungsbild kann vielgestaltig sein und ist vor allem abhängig von der Lokalisation und der Größe des Tumors. Initial bestehen neu auftretende, ungewöhnlich diffuse und persistierende Kopfschmerzen (17, 18). Diese sind oft einseitig lokalisiert. Sie zählen zu den Frühsymptomen und treten bei etwa 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Häufig kommt es zu kognitiven Einschränkungen und Wesensveränderungen der Patienten (33). Insbesondere bei älteren Menschen kann das zu einer Verwechslung mit psychischen Veränderungen oder beginnender Demenz führen. Dies bewegt oft die Angehörigen dazu, den Arzt zu konsultieren. Liegt ein großer Tumor vor, kann es zu Gangstörungen und Inkontinenz kommen. Hemiparese, Sensibilitätsstörungen oder Gesichtsfeldeinschränkungen geben einen Rückschluss auf die Lokalisation des Tumors (26).

Ein Papillenödem, bedingt durch den erhöhten intrakraniellen Druck, entwickelt sich nur noch selten, da durch den Einsatz bildgebender Verfahren schon bei Frühsymptomen rechtzeitig behandelt werden kann (22). Zur Diagnosestellung führt nicht selten auch ein epileptischer Anfall, oft mit fokalem Beginn (22, 27, 32).

Mit dem Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status, KPS) werden symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten bewertet. Es handelt sich um eine Skala in 10 %-Schritten. Sie reicht von maximal 100 % (keine Einschränkung) bis zu 0 % (Tod). Mithilfe dieses Index sollen die Lebensqualität des Patienten erfasst, Therapieziele definiert, Therapiepläne erstellt sowie eine Prognoseeinschätzung ermöglicht werden. Zudem lässt sich auch mit dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO Performance Status die Lebensqualität des Patienten protokollieren. Hier reicht die Skala umgekehrt von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (tot). **Tabelle 2** listet beide Indizes im Vergleich auf (34, 35).

**Tabelle 2:** Karnofsky-Index und ECOG/WHO Performance Status (35)

Karnofsky-Index		WHO Performance Status	
<b>100 %</b>	- Normalzustand, keine Beschwerden	<b>0</b>	- asymptomatisch, uneingeschränkte Aktivität
<b>90 %</b>	- normale Aktivität möglich, wenige Symptome		
<b>80 %</b>	- normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome	<b>1</b>	- symptomatisch, uneingeschränkte Gehfähigkeit, Einschränkung körperlicher Anstrengung
<b>70 %</b>	- Selbstversorgung möglich, normale Aktivität nicht möglich, nicht arbeitsfähig		
<b>60 %</b>	- benötigt gelegentlich fremde Hilfe, kann die meisten persönlichen Angelegenheiten selbst erledigen	<b>2</b>	- symptomatisch, eingeschränkte Gehfähigkeit
<b>50 %</b>	- benötigt oft Hilfe sowie medizinische Betreuung		
<b>40 %</b>	- behindert, braucht besondere Betreuung und Hilfe		
<b>30 %</b>	- schwerbehindert, stationäre Behandlung erforderlich, Lebensgefährdung		
<b>20 %</b>	- sehr krank, sehr eingeschränkt, nur supportiv behandelbar		
<b>10 %</b>	- mäßig krank, nur palliativ behandelbar		
<b>0 %</b>	- tot		

## 2.4 Das Glioblastom in der Bildgebung

Neben der Anamneseerhebung ist eine ausführliche klinische Untersuchung wichtig, um unter anderem den neurologischen und klinischen Status vor Operation und Therapiebeginn zu dokumentieren und im Verlauf zu evaluieren. Dies vereinfacht die Einschätzung neu auftretender Symptome bzw. einer klinischen Verschlechterung unter Therapie oder bei vorliegendem Tumorprogress (36).

Der KPS sollte nach jeder klinischen Untersuchung erhoben werden (33).

Bildgebende Verfahren haben im Rahmen der Diagnostik die größte Bedeutung. Das bildgebende Verfahren der ersten Wahl ist die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT),

um die Verdachtsdiagnose zu stellen und die genaue Tumorausdehnung und -lokalisation zu bestimmen (37). Bei akuter Symptomatik oder instabilem Zustand eines Patienten, bspw. bei einem epileptischen Anfall, oder bei Nicht-Durchführbarkeit eines MRTs wegen Kapazitätsmangel oder Vorliegen einer Kontraindikation für ein MRT (u.a. Herzschrittmacher, elektromagnetische Implantate) gibt die Computertomographie (CT) erste Hinweise auf das Vorliegen einer zerebralen Raumforderung (33).

Die Standard-Sequenzen einer MR-Untersuchung bei Verdacht auf einen Hirntumor sollten mit und ohne KM und in drei Ebenen durchgeführt werden. Zu den Sequenzen zählen u.a. T1-gewichtete und T2-gewichtete (T2-FLAIR) Sequenzen. Letztere sollten ebenfalls in zwei Ebenen akquiriert werden. In T1w-Sequenzen stellt sich das Glioblastom nach KM-Gabe meist als eine inhomogene hypointense Raumforderung mit einem zentral gelegenen hypointensen Nekroseareal und einer meist ring-, knoten- oder girlandenförmigen KM-Anreicherung dar, welche der tumorassoziierten Hypervaskularisation entspricht. In der T2w-Sequenz zeigt sich das Glioblastom eher hyperintens. Das Signalverhalten kann jedoch stark variieren (36, 38).

Abhängig vom Blutungsstadium können sich intratumorale Einblutungen in der T1w hypo-, iso- und hyperintens darstellen, während sie in den T2w-Sequenzen ein hypo- oder hyperintensives Signalverhalten zeigen (26).

Zu beachten ist, dass MR-Untersuchungen vor und nach Operationen sowie zur weiteren Verlaufskontrolle am selben MR-Gerät mit den gleichen Sequenzparametern wie bei den vorherigen Untersuchungen laufen sollten, um möglichst vergleichbare Bilder anzufertigen (33, 39).

Aktuell empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) eine erste postoperative MR-Kontrolle innerhalb der ersten 24–48 Stunden, um einen möglichen Resttumor zu detektieren und postoperative Frühkomplikationen nachzuweisen. Wichtig sind bei der postoperativen Bildgebung auch diffusionsgewichtete Sequenzen, um etwaige operationsbedingte Ischämien nachzuweisen, welche auch im gesunden Gewebe entstehen können und schwer von einem Resttumor zu unterscheiden sind, da sie im Verlauf häufig eine KM-Aufnahme zeigen (33).

## **2.5 Therapie**

Die Therapie des Glioblastoms beruht auf drei Säulen: der Operation, der Strahlentherapie und der systemischen Chemotherapie.

### **2.5.1 Operation**

Im Rahmen der Primärtherapie wird zunächst eine vollständige chirurgische Resektion angestrebt. Anschließend folgt die konkomitante Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid, einem alkylierenden Zytostatikum (24, 25, 40).

Ziel der chirurgischen Resektion ist es, die in der T1-gewichteten Sequenz KM-anreichernden Tumoranteile zu entfernen (41). 2008 zeigten Stummer et al., dass das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Operation 11,8 Monate bei Patienten mit KM-verstärktem Resttumor betrug und 16,9 Monate bei Patienten mit vollständiger Resektion (R0-Resektion, 41). Bei Stupp et al. erzielte die R0-Resektion je nach Gruppe ein um 2,5 (in Kombination mit Radiotherapie) bzw. 5,3 Monate (in Kombination mit Radiochemotherapie) gegenüber der partiellen Resektion verlängertes medianes Überleben. Gegenüber einer alleinigen Biopsie wurde die mediane Überlebenszeit nach R0-Resektion um 6,4 (kombiniert mit Radiotherapie) bzw. 9,4 Monate (kombiniert mit Radiochemotherapie) gesteigert (40).

In einer in 2012 von Hardesty und Sanai publizierten Übersichtsarbeit wurden unter anderem 32 Studien analysiert, die sich mit dem Resektionsstatus hochgradiger Gliome in Bezug auf die Prognose von Patienten befassten. Trotz der variierenden Qualität und Ausführlichkeit deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine umfassende chirurgische Resektion mit einer besseren Prognose einhergeht. Dies gilt sowohl für niedriggradige als auch für höhergradige Gliome (42).

Betrachtet man die Resektion auf zellulärer Ebene, ist eine R0-Resektion des Glioblastoms aufgrund seiner infiltrierenden Eigenschaft bis auf ein paar Ausnahmen bisher nicht möglich (43). Eine weitere Herausforderung ist die Aufrechterhaltung der Hirnfunktion, um neurologische Spätfolgen bzw. eine Verstärkung vorbestehender Symptome möglichst zu verhindern (41). Daher werden innovative Techniken angewendet, die eine auf makroskopischer Ebene komplette Resektion und damit auch eine längere Überlebensdauer ermöglichen (44). Dazu zählen u.a. die

intraoperative MRT, die intraoperative Sonographie, die Neuronavigation sowie Fluoreszenztechniken (44).

Bei der nebenwirkungsarmen fluoreszenzgestützten Methode verwendet man meist den Farbstoff Natriumsalz des Fluoresceins (SF) oder 5-Aminolävulinsäure (5-ALA). Durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke (BHS) akkumuliert dieser fluoreszierende Farbstoff im Tumorgewebe und wird intraoperativ unter Blaulicht dargestellt. So wird eine visuelle Differenzierung zwischen Tumorgewebe und umliegendem, gesundem Gehirngewebe ermöglicht. Damit wird eine hohe Rate von R0-Resektionen erreicht (45).

Die Neuronavigation und die intraoperative Sonographie werden für die zielgenaue Lokalisation und Planung des Zugangs nach Visualisierung des Tumors eingesetzt. Zudem erhöht die millimetergenaue Orientierung der Neuronavigation die Sicherheit der Operation hinsichtlich der neurologischen Folgeschäden (46).

Auch bei rezidivierenden Gliomen haben sich die bei der ersten Resektion angewendeten chirurgischen Hilfsmittel als nützlich erwiesen (47). Eine mit 5-ALA durchgeführte Resektion bei einem hochgradigen Rezidiv-Gliom konnte ähnlich präzise durchgeführt werden wie bei einem neu diagnostizierten hochgradigen Gliom (47).

Allerdings gibt es bei rezidivierenden Gliomen noch keine definierten Standardtherapien wie bei neu diagnostizierten Gliomen. Nach wie vor muss das Therapiemodell für Rezidivpatienten weitgehend individuell angepasst werden (48). Da die Rolle einer chirurgischen Resektion bei Rezidivpatienten noch weitgehend unklar ist, ist die Planung einer Operation bei rezidivierenden Glioblastomen umstrittener als bei erstdiagnostizierten Gliomen. Dennoch gibt es hierzu diverse Studien, in denen eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens nach einer Re-Resektion gezeigt wurde. Wann et al. zeigten in der 2018 veröffentlichten retrospektiven Studie ein durch eine Re-Resektion gesteigertes medianes Gesamtüberleben von 14 auf 22 Monate nach Diagnosestellung (49).

Wichtige Kriterien, die mit in die Entscheidung des individuellen Therapiekonzeptes einfließen, sind unter anderem der klinische Allgemeinzustand der Patienten, die

Lokalisation sowie das Ausmaß des Tumors, vorangegangene Therapie(n) und das zeitliche Auftreten des Rezidivs (33).

Die chirurgische Resektion hat nicht nur einen therapeutischen Nutzen (Reduzierung der Tumormasse und Hirndrucksenkung), sondern auch eine wichtige diagnostische Funktion, da das entnommene Gewebe anschließend histologisch hinsichtlich der Entität, Klassifizierung, Graduierung sowie immunhistochemisch untersucht wird. Es ist damit essenziell für die Erstellung des weiteren Therapiekonzeptes (33).

Liegt eine Inoperabilität vor oder ein zu schlechter klinischer Zustand des Patienten, wird eine stereotaktische Biopsie durchgeführt. Eine Biopsie ist im Vergleich zur operativen Ausräumung des Tumors eher risikoarm und dient der Entnahme von Gewebeproben für die histologische Abklärung (33).

### **2.5.2 Radio- und Radiochemotherapie**

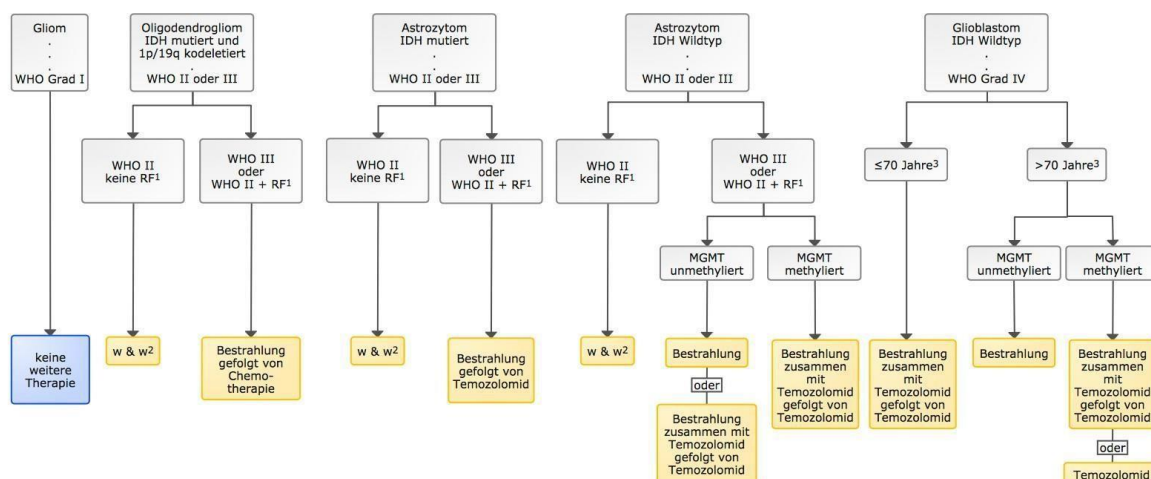
Eine Kombination aus operativer Tumorsektion und darauffolgender Radiochemotherapie erzielt das bestmögliche Behandlungsergebnis (40). Daher erfolgt nach der Operation eine konkomitante Radiochemotherapie und anschließend die adjuvante Chemotherapie.

Die 2005 von Stupp et al. veröffentlichte EORTC-NCIC Studie zeigt, dass eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie deutlich überlegen ist, weshalb sie heute noch zu den Standardtherapien zählt (50).

Die Radiochemotherapie verläuft nach einem standardisierten Konzept (51). Sie besteht aus einer sechswöchigen Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gray in 1,8–2 Gy Einzeldosen auf das ausgedehnte Tumorfeld mit konkomitanter oraler Verabreichung von Temozolomid in einer Dosis von 75mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). Nach einer vierwöchigen Pause folgen bis zu sechs Zyklen in jeweils vierwöchigem Abstand erneut Temozolomid-Gaben. Die Verabreichung erfolgt jeweils am ersten und fünften Tag eines Zyklus. Im ersten Zyklus erhalten die Patienten eine Dosis von 150 mg/m<sup>2</sup> KOF und in den weiteren Zyklen jeweils 200 mg/m<sup>2</sup> KOF (50, 51). Es handelt sich bei Temozolomid um ein alkylierendes Zytostatikum, das DNA-Basen in der Promotorregion von Genen methyliert, so dass diese nicht mehr exprimiert werden.

Stupp et al. zeigten, dass sich unter zusätzlicher Temozolomid-Therapie die mediane Überlebensdauer der Patienten von 12,1 auf 14,6 Monate verlängerte im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Zudem lag das mediane progressionsfreie Überleben mit 6,9 Monaten gegenüber 5,0 Monaten höher als in der Gruppe, die nur die Bestrahlung allein erhielten. Auch in der 2-Jahres-Überlebensrate konnte ein positiver Nutzen der kombinierten Radiochemotherapie verdeutlicht werden. In der Gruppe, die nur die Monotherapie erhielt, lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei einem Wert von 10,4 %, während die Gruppe mit Radiochemotherapie 26,5 % erzielte. Die Vorteile der kombinierten Radiochemotherapie zeigten sich auch weiterhin in der 5-Jahres-Überlebensrate. In der Monotherapie-Gruppe lag der Wert bei 1,9 %, und die Radiochemotherapie-Gruppe erreichte den fast 5-fachen Wert von 9,8 % (40, 50).

Die O6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturenzym. Ein Glioblastom mit einer Methylierung im Promoter des MGMT-Gens spricht besser auf Temozolomid an und geht mit einer besseren Prognose und längerer Überlebensdauer einher im Vergleich mit einem Glioblastom mit unmethyliertem MGMT-Status (36, 52). Daher wird der Methylierungsstatus des MGMT-Promoters als prädiktiver und prognostischer Marker genutzt (53, 54). Dieses Enzym eliminiert Alkylgruppen an der O6-Position des Guanins. Ist der zugehörige Promoter des MGMT-Gens nun methyliert, wird das Gen nicht mehr exprimiert, Reparaturmechanismen werden folglich reduziert (52).



Legende: <sup>1</sup>RF – Risikofaktoren; <sup>2</sup> w&w – watch & wait (aktive Überwachung)

<sup>3</sup> die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.

**Abbildung 3:** Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliomen WHO-Grad II bis IV (1)

### 2.5.3 Rezidivtherapie

Für die Rezidivtherapie eines Glioblastoms gibt es kein einheitliches Schema wie in der primären Standardtherapie, jede Therapieplanung wird individuell abgestimmt. Grundsätzlich ist keine Therapiesäule ausgeschlossen. Primär wird eine Re-Resektion angestrebt. Die von Ringel et al. multizentrisch angelegte Studie zeigt einen Vorteil chirurgischer Resektion von rezidivierenden Glioblastomen, welche mit einer Verlängerung des Überlebens bei akzeptabler Komplikationsrate einhergeht (47, 48, 55-57). Neben der Re-Resektion hat auch die Chemotherapie einen großen Stellenwert. Meist wird in dieser Situation die erneute Gabe von Temozolomid im Sinne einer Re-Challenge in Erwägung gezogen, wenn ein therapiefreier Zeitraum von einigen Monaten seit der letzten Gabe vorliegt (58). Wichtig ist es jedoch auch, Nutzen und Nebenwirkungen der Therapie einerseits gegen den klinischen und psychischen Zustand des Patienten andererseits abzuwägen (59). Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Gabe eines monoklonalen Antikörpers, Bevacizumab, als Ergänzung einer Behandlung mit Lomustin, einem alkylierenden Zytostatikum der Gruppe der Nitrosoharnstoffe (60, 61). Der Wirkstoff Bevacizumab kann auch in der Primärtherapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie eingesetzt werden. Dieses Konzept ist allerdings noch umstritten, da bei neu diagnostizierten Glioblastomen keineverlängerte Überlebenszeit gezeigt werden konnte (60, 62, 63). Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor gerichteten Antikörper (vascular endothelial growth factor, VEGF). Tumorzellen sezernieren VEGF und können so die Angiogenese stimulieren. Wird dieser Vorgang gehemmt, wird folglich das Tumorwachstum reduziert. Eine weitere Option ist die Kombination einer Re-Radiotherapie mit Bevacizumab. Kulinich et al. veröffentlichten 2021 eine systematische Übersicht zu Studienergebnissen von Rezidivpatienten, die sich einer Re-Radiotherapie in Kombination mit Bevacizumab unterzogen, im Hinblick auf das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie Auftreten von Strahlennekrosen. 445 von 1399 Patienten wurden mit einer Re-Radiotherapie und Bevacizumab therapiert, im Vergleich dazu erhielten 954 Patienten eine alleinige Radiotherapie (64). Es stellte sich heraus, dass die Patienten mit der Kombinationstherapie im Vergleich zu denen der anderen Gruppe ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben und seltener Strahlennekrosen aufwiesen (64).

#### **2.5.4 Antiödematöse Therapie**

Das mit dem Glioblastom einhergehende peritumorale Ödem wird präoperativ sowie auch beim Rezidiv mit Kortikosteroiden zur Senkung des intrakraniellen Drucks behandelt. Die antiödematöse Behandlung dient der Kontrolle der durch den erhöhten Hirndruck verursachten Symptomatik und der Vorbeugung einer Hirneinklemmung. Kortikosteroide werden auch postoperativ eingesetzt und dienen der Prophylaxe des operationsbedingten Hirnödems und der damit verbundenen Symptomatik. Mittel der Wahl ist Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid, intravenös (i.v.) appliziert. Nach etwa 24 Stunden wird eine Regredienz des Ödems erwartet. Das Wirkmaximum tritt nach etwa 2–3 Tagen auf. Ist die raumfordernde Hirnschwellung anhaltend rückläufig, sollte ein Ausschleichen des Kortikosteroids innerhalb weniger Wochen postoperativ angestrebt werden. Bei einer ausgeprägten Hirnschwellung kann in Ausnahmefällen die Kortikosteroid-Therapie mit Mannitol oder anderen osmotisch wirksamen Substanzen in i.v. Verabreichung als unterstützende Maßnahme ergänzt werden (27, 33).

#### **2.5.5 Prognose**

An einem Glioblastom erkrankte Patienten überleben ohne Therapie meist nur wenige Wochen. Selbst unter tumorspezifischer Behandlung ist die Prognose schlecht. Hier beträgt die mediane Überlebenszeit 10–15 Monate. Die mittlere 1-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 17–30 %, die 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur noch 9 % bzw. 3 % (2, 27). Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach 2 Jahren bei einem Wert von 11,2 % und nach 5 Jahren bei 4,1 %. Glioblastome mit einem methylierten MGMT-Status haben durch das gute Ansprechen auf das Temozolomid eine etwas bessere Prognose. Auch sekundäre Glioblastome mit häufig nachzuweisenden Mutationen der Isozitatdehydrogenasen IDH1 und IDH2 haben zwar auch noch eine infauste, aber trotzdem bessere Prognose als der IDH-Wildtyp. Hier liegt die Prognose bei 2–2,5 Jahren (18). Allerdings wird die Bedeutung des IDH-mutierten Glioblastoms bezüglich der Prognose aktuell noch kontrovers diskutiert. Weitere prognostische Faktoren, die sich günstig auf die Überlebenszeit auswirken, sind ein guter Karnofsky-Index, eine möglichst komplette Tumorresektion und ein junges Alter (2, 18, 27, 52, 58).

## **2.6 Problematik in der Diagnostik während der Therapie**

Therapeutische Maßnahmen des Glioblastoma multiforme führen zu bildmorphologischen Veränderungen im resezierten Tumorareal, deren korrekte Zuordnung eine Herausforderung in der Bildgebung darstellt (65).

### **2.6.1 Pseudoprogess und Strahlennekrose**

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung werden MRT-Verlaufskontrollen in dreimonatigen Abständen durchgeführt (66). Liegen klinische oder bildgebende Hinweise auf einen Tumorprogress bzw. ein Rezidiv vor, verkürzt sich die Zeit bis zur nächsten MR-Verlaufskontrolle auf sechs Wochen. Nach Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie können hauptsächlich innerhalb der ersten drei Monate in der T1-gewichteten Sequenz Läsionen mit verstärkter KM-Aufnahme auftreten, die differentialdiagnostisch entweder neoplastischer oder therapeutischer Genese sein können (67–69). Diese tumorähnlichen Läsionen können grundsätzlich zu jeder Zeit nach Beendigung der Radiochemotherapie auftreten, sind jedoch insbesondere in den ersten drei Monaten am häufigsten zu beobachten (67, 70). Es handelt sich hierbei nicht um einen echten Tumorprogress, sondern um therapieinduzierte Veränderungen (67). Da diese Läsionen einen echten Tumorprogress oder ein Tumorrezidiv imitieren, werden sie Pseudoprogess genannt (4).

Bisher gibt es noch keine klare klinische Definition von Pseudoprogession (7). Dies liegt vermutlich an den unterschiedlichen Kriterien in bisherigen Studien, die erfüllt sein müssen, damit man von einem Pseudoprogess ausgehen kann (7). Einige Studien bestätigten einen Pseudoprogess, wenn ein partielles Ansprechen im Verlauf vorliegt oder die KM-aufnehmende Läsion mindestens sechs Monate lang stationär blieb (67, 68).

Radiologische Zeichen einer pseudoprogessiven Läsion in der MRT sind eine progrediente bzw. neu auftretende KM-Aufnahme und begleitende Ödeme, die sich in T2-gewichteten Sequenzen hyperintens darstellen (72). Bisher gibt es keine ausreichenden Erklärungen zur Pathophysiologie des Pseudoprogesses. Es wird angenommen, dass die Radiochemotherapie auch das umliegende gesunde Gewebe sowie peritumorale Gefäße schädigt, welche mit einer Inflammation, abnormaler

Gefäßpermeabilität und Schwellung reagieren. Daraus resultiert eine gestörte BHS im gesunden Gewebe (4, 69, 73).

Mit konventionellen MR-Sequenzen kann es schwierig sein, einen Pseudoprogess von einem echten Tumorrezidiv oder einem Tumorprogress zu unterscheiden. Da die Differenzierung zwischen Tumor und „Tumor-Mimikry“ jedoch erhebliche Auswirkungen auf die künftige Behandlung eines Patienten hat, ist die Unterscheidung von großer Bedeutung.

Liegt ein Pseudoprogess vor, wird die Chemotherapie mit Temozolomid fortgesetzt (4, 7). Liegt ein Tumorprogress vor, wird ein Abbruch der Temozolomid-Therapie in Erwägung gezogen (4). Damit wird die herausfordernde Aufgabe für behandelnde Ärzte und Neuroradiologen deutlich, da im Falle einer Fehldiagnose eine wirksame Therapie abgebrochen und/oder eine ineffektive Therapie fortgesetzt bzw. eine erneute Therapie, dazu zählt auch eine Re-Resektion, nicht rechtzeitig eingeleitet wird (4).

Eine weitere therapieinduzierte Veränderung stellt die Radionekrose dar. In der Regel tritt sie „später“ auf und kann einige Monate bis mehrere Jahre nach Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie auftreten (74). Auf histologischer Ebene gesehen handelt es sich bei Pseudoprogess und Radionekrose um zwei verschiedene pathophysiologische Prozesse. Bildmorphologisch ähneln sich jedoch diese beiden Prozesse, und ein Pseudoprogess kann in eine echte Strahlennekrose übergehen (74). Allen diesen therapieinduzierten Veränderungen ist gemeinsam, dass sie im MRT einen Tumorprogress oder Resttumor vermuten lassen, was aber im Ergebnis – ob im Verlauf oder in der histologischen Auswertung – nicht bestätigt werden kann (7).

Studien zufolge liegt die Häufigkeit von Strahlennekrosen zwischen 5 % und 25 % (7, 75, 76). Die Häufigkeit ist abhängig von der Strahlendosis sowie von der Fraktionierung, wobei eine erhöhte Häufigkeit vor allem nach stereotaktischer Radiochirurgie beobachtet wurde (77). Chamberlain et al. beobachteten in einer Studie mit 51 Glioblastom-Patienten ein häufiges Auftreten von Strahlennekrosen. 26 von den 51 Patienten wiesen in der Bildgebung innerhalb der ersten sechs Monate nach Beendigung der Radiotherapie einen Progress auf. Bei 15 der 26 Patienten wurde im histopathologischen Befund eine Nekrose nachgewiesen.

Kumar et al. empfehlen, bei folgenden radiologischen Zeichen an das Vorliegen einer therapieinduzierten Nekrose zu denken:

1. Eine neu aufgetretene KM-aufnehmende Läsion im Tumor, die vor der Operation und Radiotherapie keine KM-Anreicherung aufwies
2. Eine neu aufgetretene KM-Aufnahme außerhalb des resezierten Tumorareals
3. Eine neu aufgetretene KM-Aufnahme periventrikulär oder im Corpus callosum
4. Eine neu aufgetretene KM-Aufnahme mit einem „Schweizer Käse“- oder „Seifenblasen“-Muster (65, 72)

### **2.6.2 Beurteilung des Therapieansprechens**

Eine bösartige Erkrankung mit einer schlechten Prognose wie das Glioblastom erfordert eine regelmäßige Evaluation des Therapieansprechens sowie des klinisch-neurologischen Status. Die Evaluation des Therapieansprechens ist wichtig, um ein Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig festzustellen und ggf. neue therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Seit der Einführung der Radiochemotherapie wird durch die immer mehr in den Vordergrund tretenden Phänomene Pseudoprogress und Radionekrose die Evaluation des Krankheitsverlaufes zusätzlich erschwert (4). Um das Therapieansprechen einheitlich zu objektivieren, publizierten Macdonald et al. 1990 erstmals Kriterien des Therapieansprechens für die computertomographische und magnetresonanztomographische Bildgebung (78).

Hierfür ist eine Abmessung der Ausdehnung KM-aufnehmender Areale und ihr Vergleich im Rahmen der Verlaufskontrollen erforderlich. Der Größenvergleich der KM-aufnehmenden Läsionen beruht auf einem zweidimensionalen Flächenmaß. Der Kortikosteroid-Bedarf und der neurologische Status müssen für die Evaluierung ebenfalls erhoben werden (78). Für die radiologische Beurteilung des Ansprechens legten Macdonald et al. vier Kategorien fest: komplette Remission (Complete Response, CR), partielle Remission (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) und Progress (Progressive Disease, PD). Allerdings sind die Kriterien des Therapieansprechens mit einigen Limitationen behaftet. Eine KM-Aufnahme aufgrund einer gestörten Funktion der BHS muss nicht immer neoplastischer Genese sein (79, 80). Dies wird in den Macdonald-Kriterien nicht

berücksichtigt. Zudem erlaubt die zweidimensionale Größenbeurteilung unregelmäßig geformter und ungünstig lokalisierter Tumore, bspw. am Rand des OP-Gebietes oder bei einem großen nekrotischen Anteil, nur eine limitierte Aussage. Des Weiteren geben die Kriterien keine Anhaltspunkte für das Vorgehen bei multifokalen Tumoren (80).

Wegen der Limitationen dieser Kriterien publizierten Wen et al. 2010 Kriterien des Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (RANO, 80). Sie haben die Berechnung des Flächenmaßes der KM-aufnehmenden Läsion optimiert. Der größte Durchmesser der Läsion wird mit dem größten senkrecht darauf liegenden Durchmesser multipliziert. Zudem wird auch die Differenzierung zwischen messbaren und nicht messbaren Läsionen in Betracht gezogen. Nicht messbare Läsionen werden als separate Gruppe betrachtet (80). Im Gegensatz zu den Macdonald-Kriterien liefern die RANO-Kriterien auch Angaben bezüglich des Pseudoprogresses. Weiteres neues Kriterium ist die Berücksichtigung der nicht KM-anreichernden Tumoranteile in der T2w-Sequenz.

Die Festlegung des ebenfalls in vier Kategorien aufgeteilten Therapieansprechens erfolgt anhand der MR-Bilder. Als Ausgangsuntersuchung dient die erste MR-Verlaufskontrolle nach Beendigung der Strahlentherapie oder die MR-Untersuchung zu dem Zeitpunkt, an dem die KM-aufnehmende Läsion am kleinsten ist bzw. das beste Therapieansprechen aufweist (80).

Eine komplette Remission liegt vor, wenn KM-anreichernde Areale über mindestens einen Monat vollständig fehlen. Es darf keine neue Läsion vorliegen, nicht KM-aufnehmende Areale sind größenstationär oder werden kleiner. Der klinische Zustand bessert sich oder ist stabil. Die Kortikosteroide werden nicht benötigt. Die partielle Remission definiert sich als eine Abnahme der Größe des KM-aufnehmenden Areals um mindestens 50 % im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Dieser Zustand muss auch mindestens seit einem Monat bestehen. Es liegen keine neu auftretenden Läsionen vor, nicht messbare Ausdehnungen sind nicht progredient und die nicht KM-aufnehmenden Anteile sind größenstabil oder regredient. Die Kortikosteroid-Dosis bleibt stabil oder ist vermindert. Der klinische Status ist unverändert oder weist eine Besserung auf (80).

Liegt eine klinische Verschlechterung, eine neue KM-aufnehmende Läsion oder eine Zunahme des KM-anreichernden Tumoranteils um  $\geq 25\%$  vor, dann spricht man von

einem Progress. Auch die Zunahme einer T2 w-/FLAIR-Läsion bei gleicher oder erhöhter Dosis von Kortikosteroiden spricht für einen Progress.

Erst frühestens 12 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie soll festgelegt werden, ob es sich bei einer Läsion um eine Pseudoprogession oder einen Tumorprogress handelt (33). Innerhalb dieser 12 Wochen ist eine Beurteilung nur möglich, wenn sich der Hauptanteil der KM-anreichernden Läsion außerhalb des Bestrahlungsfeldes befindet und eine histologische Sicherung vorliegt (80).

Linhares et al. verglichen die RANO-Kriterien mit Macdonald-Kriterien bei Glioblastom-Patienten, die ihre Radiochemotherapie abgeschlossen hatten, und untersuchten dabei die Häufigkeit von Pseudoprogession und Tumorprogress (81). Es stellte sich heraus, dass mit der Anwendung der Macdonald-Kriterien sowohl Pseudoprogession als auch Tumorprogress häufiger fehl- bzw. überdiagnostiziert wurden. Bei 42 von 70 Patienten wurde mittels der Macdonald-Kriterien ein Progress erhoben, bei 10 Patienten ein Pseudoprogession. Im Vergleich dazu zeigte sich nach den RANO-Kriterien bei 15 Patienten ein Progress und bei 2 Patienten ein Pseudoprogession (81). Zwar erzielten die RANO-Kriterien in dieser Studie eine größere Bedeutung als die Macdonald-Kriterien, dennoch zeigt auch dieses Bewertungssystem seine Defizite hinsichtlich der frühen Differenzierung zwischen einer Pseudoprogession und tumorassoziierten Veränderungen (79–81).

**Tabelle 3:** RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (1)

Kriterium	CR	PR	SD	PD
MRT T1: Gadolinium- aufnehmender pathologischer Befund	nicht nachweisbar	≥50% ↓	<50 ↓ - <25% ↑	≥25% ↑
MRT T2/FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑
Neue Läsionen	nein	nein	nein	nachweisbar
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	Nicht zutreffend
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓
erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium

### 2.6.3 Bildgebende Verfahren zur Differenzierung zwischen tumorassoziierten und therapieinduzierten Veränderungen

Da die Aussagekraft der konventionellen MRT hinsichtlich der Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und therapieinduzierten Veränderungen limitiert ist, werden weitere bildgebende Verfahren intensiv auf ihre Eignung untersucht, ihr Wert für die Therapieevaluation wird erforscht (5, 7, 82). Es wurden Studien mit der diffusionsgewichteten MRT, der MR-Spektroskopie, der MR-Perfusion und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt (7, 80, 83).

In der nichtinvasiven MR-Spektroskopie werden verschiedene Metabolite im gesunden und tumorösen Hirngewebe quantitativ gemessen. Die Konzentration dieser Stoffwechselzwischenprodukte im Gewebe erlaubt eine Aussage über die Malignität des Hirngewebes: Cholin beispielsweise ist ein Marker für den Zellmembranumsatz, d.h., wenn eine Zelle wächst und sich teilt, werden Zellmembranen gebildet und der Cholin-Stoffwechsel steigt an. Ein hoher Cholin-Stoffwechsel weist also darauf hin, dass der Tumor aktiv und höhergradig ist (84). Zudem weist auch eine geringe oder fehlende Konzentration an N-Azetyl-Aspartat auf aktive maligne Tumorzellen hin, die gesunde Nervenzellen beschädigen. Ist die Konzentration an Cholin-Metaboliten geringer als die des N-Azetyl-Aspartats, so spricht das eher für gesundes Hirngewebe. Die unterschiedlichen Metabolit-Konzentrationen werden in Spektren aufgezeichnet, anhand derer sowohl eine Charakterisierung des Gehirntumors als auch eine Differenzierung zwischen Tumorgewebe und behandlungsinduzierten Effekten ermöglicht wird (85, 86).

Trotz der hohen diagnostischen Genauigkeit spielt die MR-Spektroskopie im Vergleich zur Perfusions-MRT keine große Rolle in der Glioblastomnachsorge, sondern wird nur in einigen Fällen durchgeführt (87). Gründe dafür sind offenbar der technische Aufwand und die längere Messzeit, wodurch das Verfahren für den klinischen „MRT-Alltag“ nicht geeignet ist, sowie die geringe räumliche Auflösung (87).

Die MR-Perfusion ist eine etablierte Messung in der Tumornachsorge des Glioblastoms. Hierbei wird hauptsächlich die Durchblutung von Gewebe gemessen, daher eignet sie sich u.a. für die Beurteilung stark vaskularisierter Tumore wie dem Glioblastom.

Laut einer von Thust et al. veröffentlichten Umfrage wird in 85,5 % von 220 europäischen Einrichtungen die perfusionsgewichtete MRT als Mittel der Wahl zur Unterscheidung von durch Strahlentherapie geschädigtem Gewebe und Tumorprogress eingesetzt (87).

Häufig eingesetzte Perfusionsmethoden zur Beurteilung des Therapieansprechens sind die dynamische kontrastverstärkte MRT (DCE-MRT) und die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Kontrast-MRT (DSC-MRT, 5, 82), wobei die DSC-MRT zwei Meta-Analysen zufolge die am häufigsten eingesetzte Perfusionsmessung ist (87–89). Sie beruht auf den T2- und T2\*-verkürzenden Effekten von Gadolinium und ermöglicht durch eine schnelle Bildgebung, das Signalverhalten der i.v. applizierten KM- Bolus-Gabe zu erfassen. Einer der daraus ermittelten Parameter ist das relative zerebrale Blutvolumen (rCBV), das bei malignen hypervaskularisierten Tumoren erhöht und bei therapieinduzierten Veränderungen verringert ist (8, 87, 90, 91).

Thust et al. berichten über mehrere DSC-Studien und Meta-Analysen, die eine hohe diagnostische Genauigkeit (mehr als 90 %) und eine hohe Sensitivität (bis 90 %) sowie Spezifität (bis 88 %) hinsichtlich der Differenzierung zwischen Strahlennekrose, Pseudoprogress und „echtem Progress“ erzielten (7, 87).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Hirntumornachsorge ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), mit der die Stoffwechselaktivität von Gewebe visualisiert wird. I.v. applizierte Radionuklide werden vom Körper metabolisiert und ihre Verteilung von einer Gammakamera sichtbar gemacht.

In der klinischen Routine ist die Fluorodesoxyglucose (FDG) einer der am häufigsten eingesetzten Radiotracer in der Gehirn-PET und hat sich in der Hirntumornachsorge im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen Nekrose und Rezidiv als hilfreich erwiesen, jedoch sind Sensitivität und Spezifität nicht so hoch (92).

Immer mehr an Bedeutung gewinnen die Aminosäuretracer in der PET im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung (5, 93, 94).

Tomura et al. untersuchten mehrere bildgebende Verfahren wie <sup>11</sup>C-Methionin-PET, FDG-PET, MR-Permeabilitätsbildgebung und den apparenten Diffusionskoeffizient (ADC) bei Patienten mit Hirnmetastasen nach stereotaktischer Bestrahlung und berichteten, dass PET mit <sup>11</sup>C-Methionin (MET) eine hohe Treffsicherheit von 0,9 bei der Unterscheidung zwischen Strahlennekrose und rezidivierendem Tumor bietet, während das Kontrastverstärkungsverhältnis mit 0,81 als zweitbeste Methode bewertet wurde (95). In dieser Studie erwies sich die MET-PET der DCS-MR- Bildgebung der ADC und insbesondere der FDG-PET als überlegen. MET-PET ist jedoch nicht allgemein verfügbar, da die kurze Halbwertszeit von <sup>11</sup>C ein Zyklotron in der Nähe des Krankenhauses voraussetzt (95).

Galldicks et al. berichteten 2017 über Aminosäure-PET-Tracer, die eine genauere Beurteilung der posttherapeutischen Hirnläsion ermöglichen (94). Glioblastom-Studien, bei denen Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET)-PET eingesetzt wurde, erzielten eine diagnostische Genauigkeit von mindestens 85 %, wobei hier zwischen „früher“ Pseudoprogession (innerhalb von 12 Wochen) und „später“ Pseudoprogession (mehr als 12 Wochen) nach Therapieende und echtem Tumorprogress differenziert wurde (94, 96).

Liefert die konventionelle MRT keine klare Unterscheidung zwischen Tumorprogression und therapieassoziierten Veränderungen, kann die PET hilfreich sein.

Allerdings wirken sich die hohen Kosten und der zeitliche Aufwand, insbesondere für den Patienten, ungünstig auf den klinischen Alltag aus. Daher wird die PET nicht routinemäßig in der Nachsorgeuntersuchung eingesetzt. Es sollte eine individuelle Abwägung über Sinn und Nutzen der PET erfolgen (25, 27, 97).

Das Prinzip der diffusionsgewichteten MRT beruht auf den Bewegungen der Wassermoleküle im intravaskulären sowie im intrazellulären und extrazellulären Raum, welche zur Entstehung des Bildsignales beitragen. Die Wassermoleküle im intravaskulären Kompartiment legen in einer definierten Zeit eine längere Diffusionsstrecke zurück als Wassermoleküle in anderen Kompartimenten. Liegt eine erhöhte Vaskularisation im Gewebe vor, bspw. bei einem Tumor mit Neovaskularisation, steigt der durch die intravaskulären Wassermoleküle hervorgerufene Signalanteil (98).

Studien zeigen, dass man anhand des ADC KM-aufnehmende progrediente Läsionen von strahleninduzierten Läsionen unterscheiden kann (5, 99, 100). Allerdings wurden die Messungen an kleinen und nicht vergleichbaren Strichproben durchgeführt. Zudem hat die diffusionsgewichtete MRT im Vergleich zur MR-Spektroskopie eine geringere Spezifität (5, 99).

#### **2.6.4 Late Enhancement zur Differenzierung zwischen therapieinduzierten Veränderungen und Tumorgewebe**

Die Anwendung der oben genannten Techniken verbessert die Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und therapieassoziierten Veränderungen, die Techniken bieten aber keine ausreichende Sicherheit und gehen zudem mit einem hohen Aufwand und vielen Unannehmlichkeiten für den Patienten einher. Darüber hinaus sind diese Techniken aufgrund der hohen Kosten einiger Messverfahren und wegen des zeitlichen und technischen Aufwands für den Arzt im klinischen Alltag nicht umsetzbar (7). Daher verglichen Zach et al. in zwei Studien die verzögerte KM-Extravasation bei Pseudoprogression und echter Tumorprogression, was sich als hilfreich erwies, um diese beiden Entitäten voneinander zu unterscheiden (5, 8). In der ersten Studie wurden hochauflösende T1-gewichtete MR-Bilder bis zu 75 Minuten nach der KM-Injektion aufgenommen und dann subtrahiert, um das Auswaschen des KM in suspekten Regionen sichtbar zu machen. Neben der nativen T1w-Aufnahme wurde eine identische Bildakquisition 2, 15 und 75 Minuten nach Gabe des KM durchgeführt. Nach der T1w-Aufnahme 15 Minuten nach Gabe des KM wurden die Patienten aus dem Gerät geholt und für die Aufnahme 75 Minuten nach Gabe des KM erneut in dem Gerät positioniert.

Diese Methode und eine bei jeder MR-Untersuchung durchgeführte DSC-MRT wurden in der zweiten Studie an 150 Patienten mit hauptsächlich histologisch gesicherten höhergradigen Gliomen angewendet. Aus den Daten der T1w-Aufnahmen berechneten die Autoren farbkodierte Subtraktionsbilder, sog. TRAM-Karten (Treatment Response Assessment Maps). 47 von 150 Patienten erhielten den TRAMs entsprechend eine Re-Resektion oder eine Biopsie. Sowohl die TRAMs als auch die Karten des rCBV der perfusiongewichteten MRT wurden einer Region-of-Interest-Analyse unterzogen und dahingehend untersucht, ob diese mit dem histopathologischen Befund korrelieren. Die ermittelten Werte ergaben eine vollständige Übereinstimmung zwischen den präoperativen TRAMs und der dazugehörigen Histologie, was eine Sensitivität und einen positiv prädiktiven Wert (PPW) für einen aktiven Tumor von 100 % bzw. 92 % ergab. Das rCBV erzielte dagegen eine Sensitivität von 51 % und ein PPW von 96 % (5, 8).

Zach et al. zeigten unter histologischer Validierung, dass die in den TRAMs dargestellten Areale mit einer Auswaschung des KM 1 Stunde nach KM-Gabe tumorösem Gewebe zuzuordnen sind und eine KM-Akkumulation behandlungsbedingte Veränderungen anzeigt (8). Dies beruht auf dem unterschiedlichen zeitabhängigen KM-Verhalten dieser Läsionen aufgrund der unterschiedlichen Gefäß- und Gewebeeigenschaften (8, 101).

In einer Signalintensitäts-Zeit-Kurve (**Abbildung 4**) stellten Zach et al. die Abhängigkeit der Signalintensität von der Zeit nach KM-Gabe in unterschiedlichen Geweben dar. Aufgrund der verschiedenen Gefäß- und Gewebeeigenschaften dieser Entitäten zeigen die Kurven differierende Verläufe (5).

Die positiven Ergebnisse der oben genannten Studie bewogen die Klinik für Neuroradiologie, die Methode der „späten“ T1w-Aufnahme nach KM-Injektion in ihr MRT-Protokoll im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung der Patienten mit höhergradigen Hirntumoren zu implementieren. Um die Praktikabilität zu optimieren, wurde auf die T1w-Aufnahme 75 Minuten nach KM verzichtet und lediglich jeweils 2 Minuten und 20 Minuten nach KM-Gabe eine T1w-Aufnahme gemessen. Das in dieser Arbeit vorgestellte MR-Protokoll (Late Enhancement-Protokoll) stellt ein weiteres bildgebendes Verfahren dar, um eine bessere Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und Tumorgewebe zu ermöglichen.

Insbesondere die pseudoprogredienten Veränderungen standen bei den therapieinduzierten Läsionen im Vordergrund.

**Abbildung 4:** Signalintensitäts-Zeit-Kurve.

Die blaue Kurve zeigt die schnelle Ausscheidung des KM aus dem Tumor, während die rote Kurve eine langsame Anreicherung des KM im Gewebe zeigt (5).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Es handelt sich bei dieser Dissertation um eine monozentrisch retrospektive Analyse der Daten von Patienten der Universitätsmedizin Mainz mit einem primären Glioblastom und mit höhergradigen WHO-Grad III Gliomen. Hauptaugenmerk wurde dabei auf die bis zu 20 Minuten nach KM akquirierten T1-gewichteten MPRAGE-Datensätze der MRT-Untersuchung, das Operationsdatum, das Zeitintervall zwischen Therapieende und Zeitpunkt der Verlaufskontrolle sowie das Vorliegen eines histopathologischen Befundes gerichtet.

#### **3.2 Datenakquise und Datenbankerstellung**

In der Klinik und Poliklinik der Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz werden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten und Patientinnen mit einem histopathologisch gesicherten Glioblastom in dreimonatigen Abständen MR-tomographische Untersuchungen des Neurokraniums durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Untersuchungsbefunde werden in dem Bildbetrachtungsprogramm Sectra (Sectra Medical Systems GmbH, Köln, Nordrhein-Westfalen) visualisiert und im Radiologieinformationssystem (RIS) dokumentiert. Das RIS stellte in dieser retrospektiven Studie die erste Quelle für Patientendaten dar. Um zu Beginn die in Frage kommenden Patienten mit höhergradigen Hirntumoren oder mit dem neu angewendeten Tumorprotokoll zu finden, wurde in der Freitextsuche im Befund mit den Suchbegriffen „Gliom“, „Glioblastom“, „Glioblastoma“, „WHO III“ sowie „Wash-out“, „Pooling“, „Spätphase“ und „Narbe“ im Zeitraum von 10-2018 bis 10-2020 gearbeitet. Hieraus ergab sich eine zeitlich geordnete Liste von Untersuchungen, bei denen die dazugehörigen Befunde einen dieser Suchbegriffe enthalten. Alle Patienten, die im angegebenen Zeitraum mindestens eine MR-Untersuchung mit einer Spätphase erhielten, wurden in einer Excel-Tabelle erfasst. Für jeden Patienten wurden der Name, das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Datum der herausgefilterten MR-tomographischen Untersuchungen, die Diagnosen sowie die jeweiligen radiologischen MR-Befunde erhoben. Zudem wurden dem RIS die Patientendaten mit Angabe der ersten Operation, der Re-Resektion sowie Therapieform und -zeitpunkt entnommen, zudem die histopathologischen Befunde.

Anhand festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die weitere Eingrenzung der Patienten. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in 3.3 beschrieben. Die digitale Patientenakte wurde im Krankenhausinformationssystem (KIS) zu jedem Patienten aufgerufen, wenn Zweifel bestanden, Datenlücken vorlagen und, um Diagnose und Arztbriefe zu sichten bzw. mit den erhobenen Daten zu vergleichen.

Initial wurden auch die Befunde bzgl. der DSC-Perfusion gesichtet, um zu überprüfen, ob eine Korrelation zwischen Wash-out und CBV vorliegt. Da die Bildbearbeitung der DSC-Perfusion nicht bei allen MR-Untersuchungen vorlag, musste auf diese Auswertung verzichtet werden.

### **3.3 Patientenselektion anhand von Ein- und Ausschlusskriterien**

Es erfolgte zuerst die Durchsicht der Daten mit dem Ziel einer histologischen Sicherung der Tumorentitäten und der Erfassung aller Patienten, die mindestens einmal eine MR-Untersuchung mit folgenden Sequenzen erhielten: eine T1-gewichtete MPRAGE-3D-Sequenz nativ, 2 Minuten nach KM und 20 Minuten nach KM. Dabei ergab sich eine initiale Patientenzahl von 127, davon hatten 60 Patienten einen Hirntumor von WHO-Grad III und 67 Patienten ein Glioblastom. Eine weitere Selektion erfolgte durch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien. Diese waren wie folgend definiert:

#### Einschlusskriterien:

- Histopathologisch gesicherte Diagnose eines Glioblastoms oder eines WHO-Grad III-Hirntumors liegt vor
- Mindestens zwei aufeinanderfolgende MR-Verlaufskontrollen mit oben genannten MR-Sequenzen nach abgeschlossener Primärtherapie (Radiotherapie, Radiochemotherapie, Chemotherapie) in ausreichend beurteilbarer Bildqualität liegen vor
- Das Zeitintervall zwischen primärer Radio- und Radiochemotherapie und MR-Spätphase beträgt maximal sechs Monate
- Bei Vorliegen eines histopathologischen Befundes einer Re-Resektion nach abgeschlossener Therapie durfte das o.g. Zeitintervall mehr als sechs Monate betragen

- Bei Verfügbarkeit von nur einer MR-Verlaufskontrolle mit Late Enhancement-Protokoll ist ein anschließender histopathologischer Befund im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung obligat
- Verfügbarkeit klinischer Daten (Diagnose- und Therapieverlauf)
- Vollständiger Krankheits- und Therapieverlauf von der Erstdiagnose bis zum Tod

Absolute Ausschlusskriterien:

- Keine KM-aufnehmende Läsion sowohl bei der Erstdiagnose als auch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung
- Unzureichende Qualität der MRT-Aufnahmen wegen Bewegungsartefakten
- Der Patient hat weder RT noch Chemotherapie erhalten
- Nur eine MR-Untersuchung mit Late Enhancement-Protokoll liegt vor ohne histopathologische Verifizierung des MR-Befundes

Durch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 45 Patienten mit 275 MR-Verlaufskontrollen selektiert, aus denen sich zwei verschiedene Kollektive ergaben. Ein Kollektiv enthielt 23 Patienten, für die eine histopathologische Verifizierung (als Goldstandard) des Befundes in der Nachsorgeuntersuchung vorlag. Für das andere Kollektiv mit 22 Patienten lag keine histopathologische Verifizierung (ohne Goldstandard) vor. Allerdings lagen ausreichend viele MR-Nachsorgeuntersuchungen vor, anhand derer die Verdachtsdiagnose bestätigt wurde. Der Einfachheit halber werden die beiden Kollektive im weiteren Text als „Kollektiv-mit-Goldstandard“ (mit histopathologischer Validierung) und „Kollektiv-ohne-Goldstandard“ (ohne histopathologische Validierung) bezeichnet.

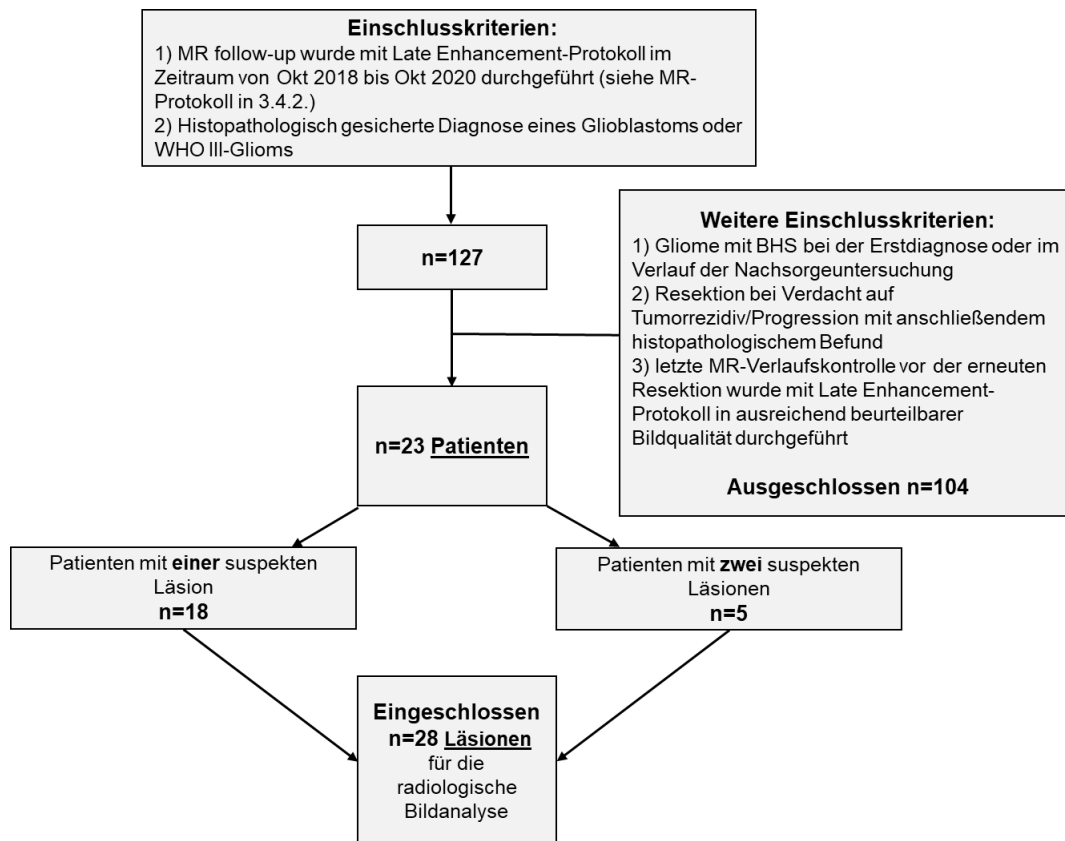


Abbildung 5: Patientenakquise und Einschlusskriterien für das Kollektiv-mit-Goldstandard

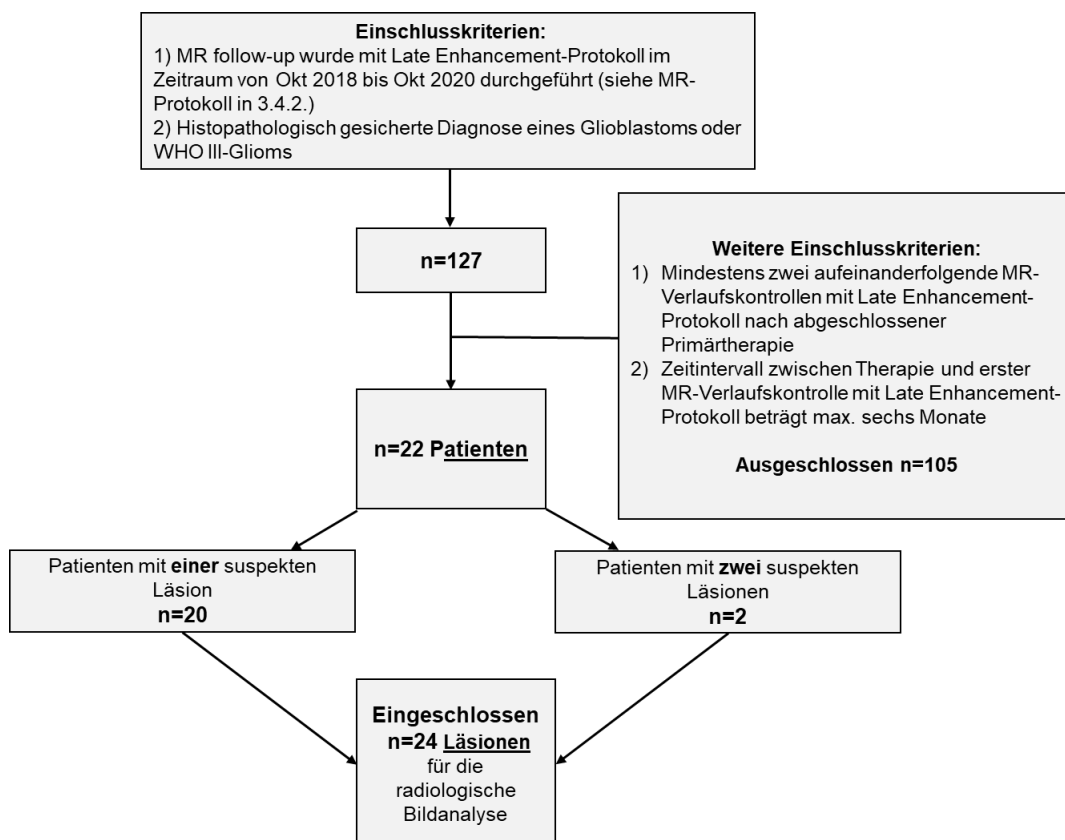


Abbildung 6: Patientenakquise und Einschlusskriterien für das Kollektiv-ohne-Goldstandard

## **3.4 MR-Bildakquisition**

### **3.4.1 Geräte**

Die in der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Untersuchungen erfolgten überwiegend am MAGNETOM Sola mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T), einer Gradientenstärke (G) von 33 mT/m und einer Schaltgeschwindigkeit (SR) von 125 T/m/s (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Ein weiteres häufig eingesetztes MR-Gerät ist das MAGNETOM Skyra (3 T, G = 45 mT/m, SR = 200 T/m/s, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die MR-Bilder wurden an beiden Geräten mit der Software „Syngo MR XA“ von Siemens Healthineers aufgenommen und bearbeitet. Am Sola-Gerät wurde eine 20-Kanal-Kopfspule und am Skyra-Gerät eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet. Zudem kamen auch das MAGNETOM Avanto (1,5 T), das MAGNETOM Espree (1,5 T) sowie das MAGNETOM Trio (3 T) (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz.

### **3.4.2 MRT-Protokoll**

Die Akquisition der MR-tomographischen Aufnahmen erfolgte nach einem einheitlichen MR-Untersuchungsprotokoll. Das MRT-Protokoll umfasste neben den klassischen diagnostischen Sequenzen zusätzlich drei hochauflösende 3D-T1-Volumendatensätze (T1-MPRAGE) sowie eine Perfusionssequenz. Die hochauflösenden T1w-MR-Aufnahmen wurden vor und zu zwei Zeitpunkten nach KM-Injektion aufgenommen: 2:08 Minuten (unmittelbar nach der Perfusionssequenz) und 21:36 Minuten nach KM-Injektion. Diese Zeitpunkte werden vereinfacht als „2 Minuten“ und „20 Minuten“ angegeben. Somit umfasste das Late Enhancement-Protokoll folgende Sequenzen in angegebener Reihenfolge (Messzeit in Minuten): transversale T2-FLAIR (03:20), hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE (04:35), Perfusions-MRI (02:08), hochauflösendes T1-gewichtetes MPRAGE (04:35, 2 Minuten nach einmaliger KM-Gabe), T2-Turbo-Spin-Echo (03:33), T2\*-MRI (03:01), echoplanares Diffusions-4-Scan-MRT (03:16), koronare T2-FLAIR (05:08), hochauflösendes T1-gewichtetes MPRAGE (04:35, 20 Minuten nach KM-Gabe).

In dieser Studie lag der Fokus auf den 3D-T1w-Sequenzen, welche daher näher erläutert werden. Da die meisten MR-Bilder am 1,5T-Sola-Gerät aufgenommen

wurden, beziehen sich folgende Angaben auf die Siemens-Software dieses MR-Tomographen. 3D-T1-MR-Sequenzen wurden mit einer Echozeit (time echo, TR) von 2,55 und einer Repetitionszeit (repetition time, TR) von 2200ms, einem Sichtfeld von 250 mm, 192 Schichten mit einer Schichtdicke von 1 mm und einer Bildmatrix von 246x256 im 3D-Block akquiriert. Die Messzeit betrug 4:35 Minuten. Eine Standard-Einzeldosis von 0,1 mmol/kg Gadolinium (Gadovist®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Nordrhein-Westfalen) wurde 5 Sekunden nach Beginn der DCS-Perfusion mit einem automatischen Injektionssystem i.v. injiziert. Die 3D-T1w-Aufnahmen 2 Minuten nach KM-Applikation wurden als „Frühphase“ und die 20 Minuten nach KM-Gabe als „Spätphase“ bezeichnet.

**Tabelle 4** stellt eine Übersicht unseres MR-Protokolls mit den einzelnen Sequenzen in der durchgeführten Reihenfolge dar.

**Tabelle 4:** MRT-Protokoll mit Late Enhancement

Late Enhancement-Protokoll	Zeit in Minuten
T2w-FLAIR transversal	03:20
<b>T1w-MPRAGE sagittal (nativ)</b>	04:35
<b>KM-Injektion</b>	
Perfusion	02:08
<b>T1w-MPRAGE sagittal (Frühphase)</b>	04:35 (2 Minuten nach KM-Injektion)
DWI transversal	03:16
T2* transversal	03:01
T2w-FLAIR coronar	05:08
<b>Zeit nach KM-Injektion</b>	<b>∑ 21:36</b>
<b>T1w-MPRAGE sagittal (Spätphase)</b>	04:35 (20 Minuten nach KM-Injektion)
<b>Gesamtzeit für MR-Protokoll ∑ 34:45</b>	

### 3.5 Verarbeitung der Bilddaten und Erstellung von Subtraktionsbildern

Zur Erstellung der Subtraktionsbilder diente die Software „Syngo MR XA20“ des Sola-Gerätes von Siemens Healthineers. Zunächst wurden alle Quellenbilder der 3D-

MPRAGE-Sequenzen der jeweiligen MR-Verlaufskontrollen vom PACS (Picture Archiving and Communication System) an die Sola-Software geschickt. Für die Erstellung der Graustufen-Subtraktionsbilder wurden zunächst die drei MPRAGE Sequenzen (nativ, Früh- und Spätphase) mit einer Bewegungskorrektur bearbeitet. Anschließend wurden die native T1w-Sequenz und die Spätphase jeweils von der Frühphase subtrahiert, so dass man als Ergebnis zwei Subtraktionsbilder erhielt: SUB1 (Frühphase-nativ) und SUB2 (Frühphase-Spätphase).

### **3.6 Evaluation des Late Enhancements**

Die Analyse und Bewertung der Subtraktionsbilder nach den RANO-Kriterien wurde von zwei erfahrenen Neuroradiologen (Reader) durchgeführt. Für die Auswertung der MR-Aufnahmen hatten die Reader Zugang zu allen relevanten klinischen Informationen. Diese umfassten die histopathologisch bestätigte Erstdiagnose, den aktuellen klinischen Status des Patienten sowie Informationen zu den bis dahin durchgeführten Behandlungsmodalitäten wie Radiochemo- oder Radiotherapie. Die T2w-Sequenzen, T1w-MPRAGE Aufnahmen und die Subtraktionsbilder wurden den Neuroradiologen in anonymisierter Form im DICOM-Format zur Verfügung gestellt. Der Fokus in dieser Studie lag auf den SUB2-Bildern. SUB1 diente lediglich der Unterstützung bei der Befundung. Die Baseline-MRT vor Beginn der Therapie stand den Neuroradiologen ebenfalls zur Verfügung. Um ein Bias zu vermeiden, waren allerdings weder das Datum der Re-Resektion noch der histopathologische Befund zur relevanten Late Enhancement-Untersuchung für die Reader ersichtlich.

Die Bildanalysen wurden mit dem in der Abteilung routinemäßig eingesetzten Bildbetrachtungsprogramm SECTRA durchgeführt.

Um die Reader zu verblinden, wurden alle verfügbaren MR-Verlaufskontrollen mit Late Enhancement-Protokoll aus diesem zweijährigen Zeitraum zur Verfügung gestellt ohne Angabe der Re-Resektion.







Im ersten Schritt bewerteten beide Neuroradiologen unabhängig voneinander und ohne Zugriff auf die Late Enhancement-Serie und die Subtraktionskarten, ob die in den MR-Aufnahmen beobachtete KM-Anreicherung mit therapieassoziierten Veränderungen oder einem Tumorrezidiv vereinbar war.

Erst nach ihrer Entscheidung über die Ätiologie der KM-verstärkten Läsion(en) durften die Neuroradiologen die MR-Bilder einschließlich der Spätphase und der bewegungskorrigierten Subtraktionsbilder erneut beurteilen.

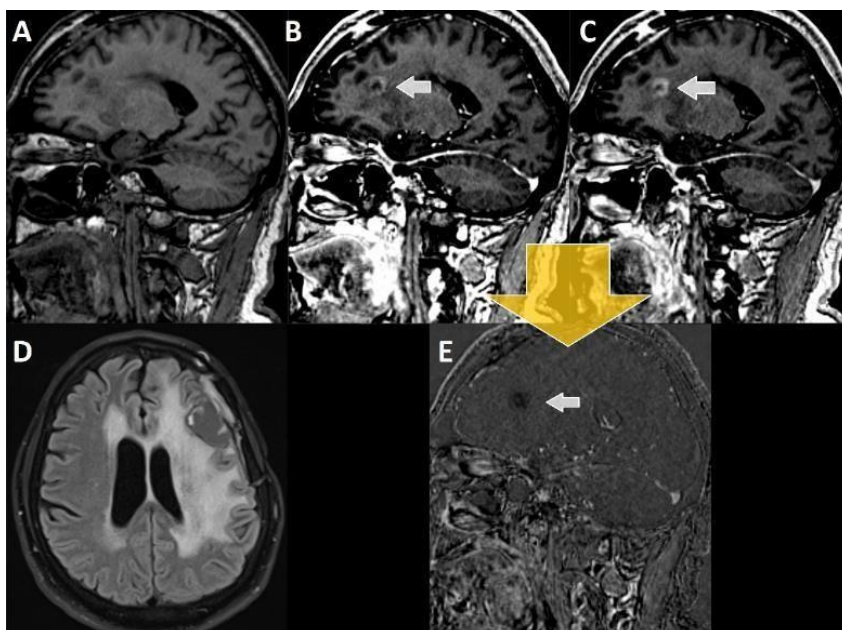
Für die Verifizierung ihrer Verdachtsdiagnose wurde im Kollektiv-ohne-Goldstandard festgelegt, dass mindestens zwei aufeinanderfolgende MR-Follow-ups mit einer Spätphase (Late Enhancement-Serie) vorliegen müssen. Im Kollektiv-mit-Goldstandard war das Vorliegen einer histopathologischen Sicherung ihrer Verdachtsdiagnose obligat. Die erste zur Verfügung stehende MR-Untersuchung mit Spätphase nach Abschluss der Radiochemotherapie diente als Ausgangsuntersuchung. Anhand dieser stellte der Neuroradiologe seine Verdachtsdiagnose, ob es sich bei der Läsion um Tumorgewebe oder um eine therapieinduzierte Veränderung handelte. Die weiteren MR-Nachsorgeuntersuchungen dienten der Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Bei Neuauftreten einer Läsion, die an einer anderen Stelle lokalisiert war als die ursprüngliche Läsion, wurde diese MR-Untersuchung wieder als Baseline-MRT verwendet und als separater Fall gezählt.

Für meine Dissertation war insbesondere der Nachweis einer PD nach der postoperativen MRT von Belang, die mit Hilfe von SUB2 erfasst wurde. Hierunter war sowohl die Progression eines vorbestehenden KM-anreichernden Areals als auch das Neuauftreten zu verstehen. Um von einer PD sprechen zu können, musste mindestens eines der in 2.6.2 beschriebenen RANO-Kriterien erfüllt sein. Eine Tumorprogression oder ein Tumorrezidiv wurde als gegeben angesehen, wenn eine Abnahme der Signalintensität (Wash-out) in der T1-MPRAGE-Spätanreicherung (d.h. 20 Minuten nach der KM-Gabe) im Vergleich zur T1-MPRAGE-Sequenz, die 2 Minuten nach der KM-Gabe aufgenommen wurde, beobachtet wurde. Ein Anstieg der Signalintensität (Pooling) in der Late Enhancement-Serie war ein Hinweis auf therapeutisch bedingte Veränderungen (**Abbildung 7**). **Abbildung 8** und **Abbildung 9** sollen Läsionen mit Wash-out und Pooling exemplarisch darstellen. Die **Abbildung 10** bis **15** stellen beispielhaft weitere Fälle dar, bei denen unter Hinzunahme des Subtraktionsbildes der suspekten Läsion eine Ätiologie zugeordnet werden konnte, die sich im Verlauf (3 Monate später) bestätigen ließ.

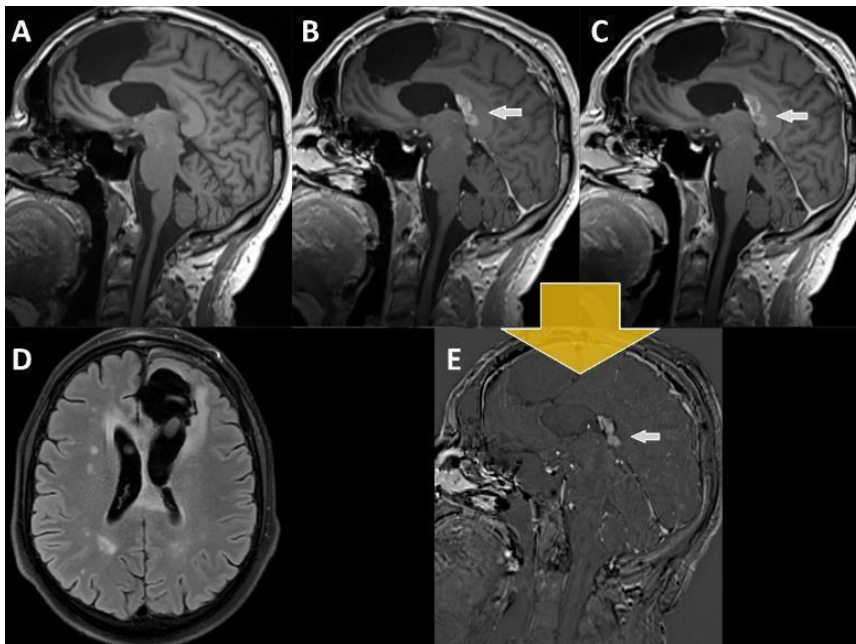
Zusätzlich beurteilte ein Neuroradiologe für das Kollektiv-ohne-Goldstandard anhand einer Bewertungsskala, wie sicher er bei der Einschätzung des Therapieansprechens ist: überhaupt nicht sicher, eher unsicher, mäßig sicher, eher sicher, absolut sicher.

T1w-MPRAGE Frühphase	Minus	T1w-MPRAGE Spätphase	Ergebnis	Evaluation
				Wash out
	-			Pooling

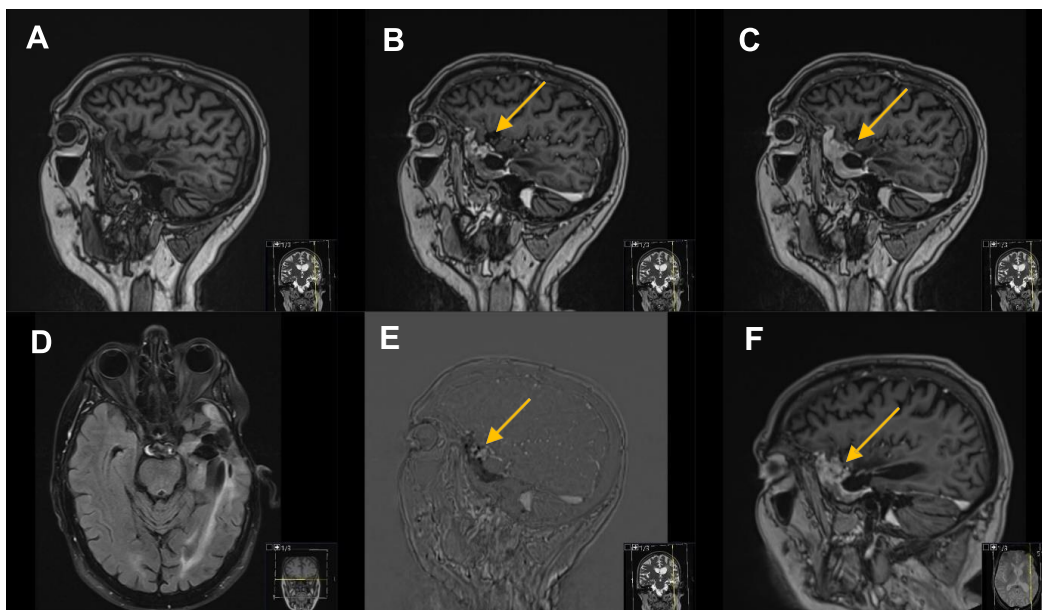
**Abbildung 7:** Prinzip des "Wash-out" und des "Pooling"



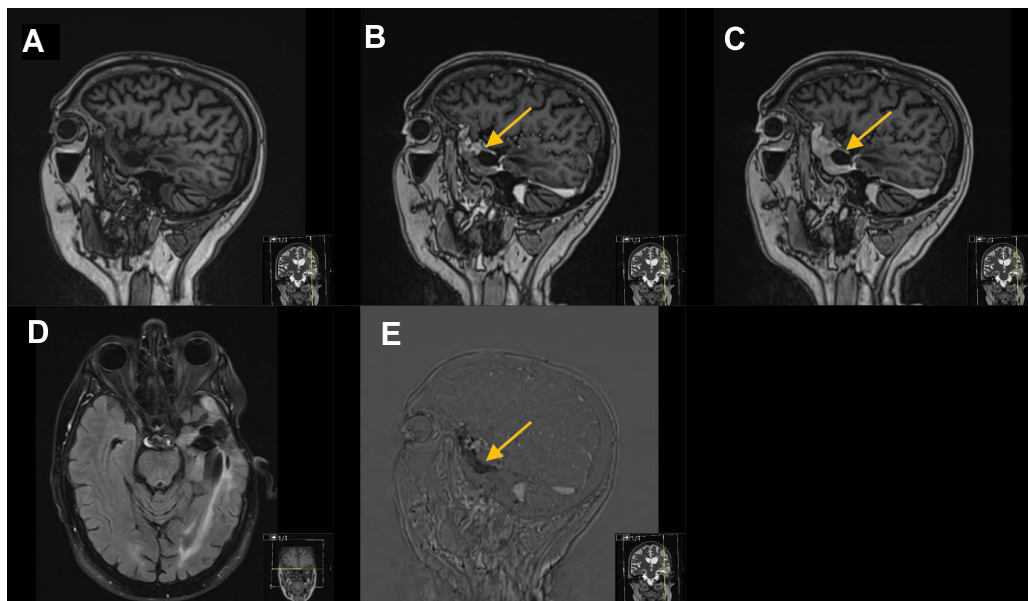
**Abbildung 8:** MRT-Bildgebung eines 66-jährigen Patienten mit Glioblastom: 21 Monate nach Resektion und 18 Monate nach kombinierter Radiochemotherapie nach Abbruch der Temozolomid-Therapie nach dem 3. Zyklus und 6 Monate nach erneuter Bestrahlung. (A) Natives, sagittales T1-MPRAGE. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM und (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM. Der weiße Pfeil zeigt auf die suspektere linke frontale Läsion. (D) FLAIR-Aufnahme in transversaler Ausrichtung. (E) Der gelbe Pfeil zeigt auf das SUB2 (C-B=E). In den Subtraktionsbildern zeigt die Läsion im Gegensatz zu den venösen Gefäßen (die sich typischerweise nach 20 Minuten auswaschen) ein dunkles Signal. Die suspektere Läsion zeigt also ein "Pooling" und ist daher nicht suspekt für ein Tumorrezidiv, sondern für therapieassoziierte Veränderungen.



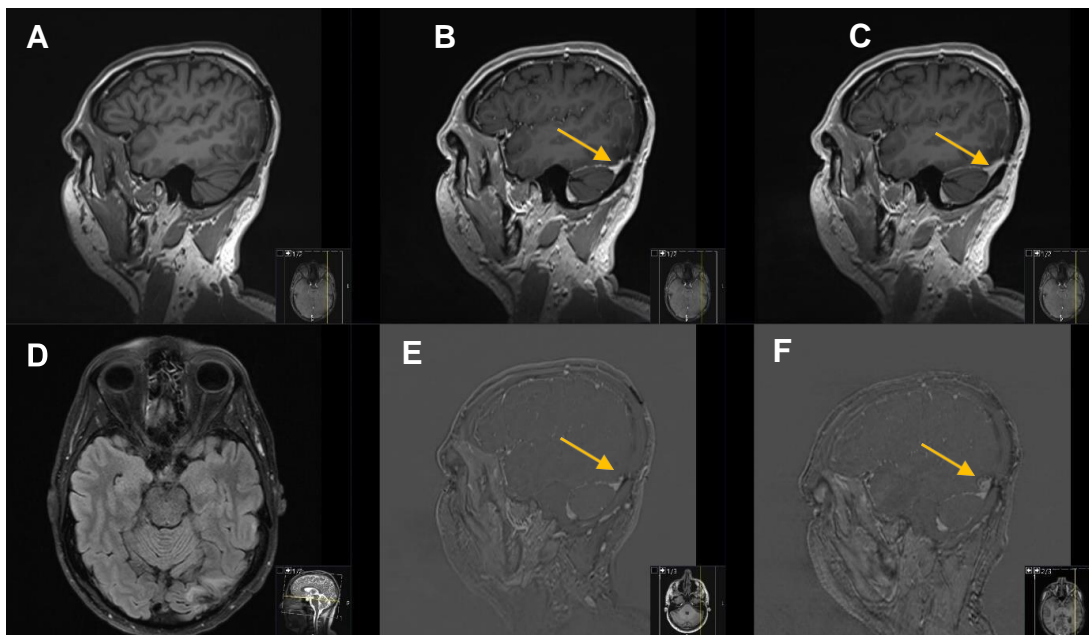
**Abbildung 9:** MRT-Bildgebung eines 52-jährigen Patienten mit Glioblastom: 7 Monate nach Resektion und 4 Monate nach Radiochemotherapie mit Absetzen der adjuvanten Temozolomid-Therapie nach dem 2. Zyklus. (A) T1-MPRAGE vor i.v. Gabe des KM. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM-Gabe. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM-Gabe. (D) FLAIR-Sequenz mit suspekter Läsion im Corpus callosum. Die weißen Pfeile in B, C und E zeigen auf die KM-anreichernde Läsion mit Verdacht auf ein Tumorrezidiv. (E) Der gelbe Pfeil zeigt auf das SUB2 ( $C-B=E$ ). Die Subtraktion der späten (C) von der frühen Anreicherung (B) der T1-MPRAGE-Serien, in denen ein Wash-out des KM zu sehen ist. Daher wurde diese Läsion retrospektiv als Tumorgewebe betrachtet.



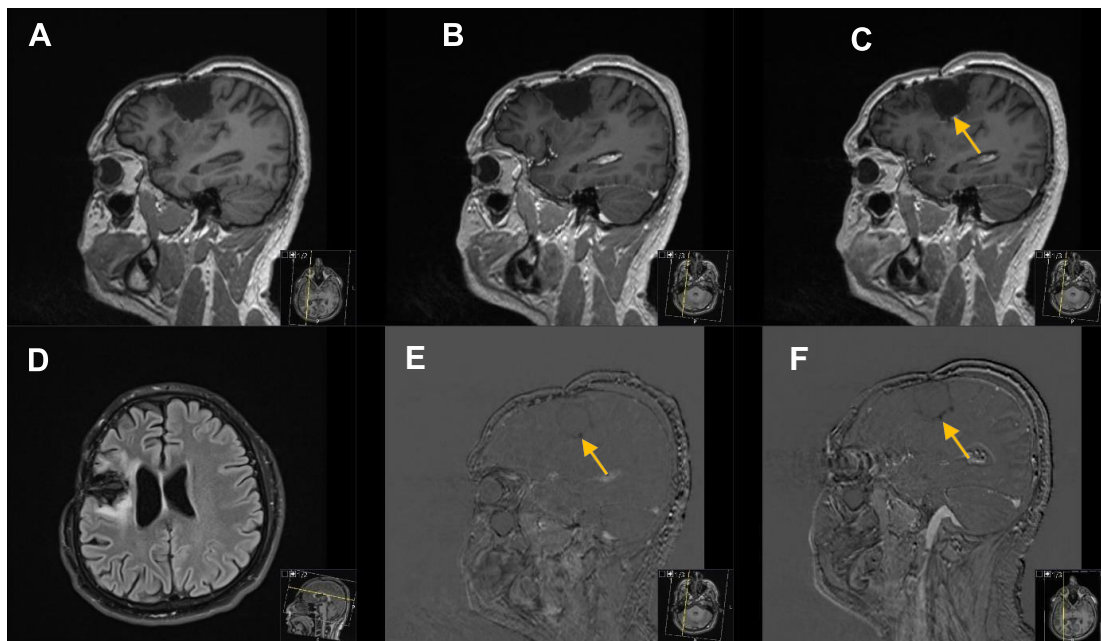
**Abbildung 10:** Beispiel für eine Läsion mit Wash-out: MRT-Bildgebung eines 62-jährigen Patienten mit Glioblastom, 25 Monate nach letzter Resektion, 5 Jahre nach Radiochemotherapie und 19 Monate nach Re-Challenge-Therapie mit Temozolomid. (A) T1-MPRAGE nativ. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM. (D) FLAIR-Aufnahme in transversaler Ausrichtung. (E) Subtraktionsbild 2 Minuten (B) minus 20 Minuten (C). (F) MR-Follow-up 3 Monate später mit progressiver Läsion, die durch postoperativ durchgeführte histopathologische Analysen bestätigt wurde.



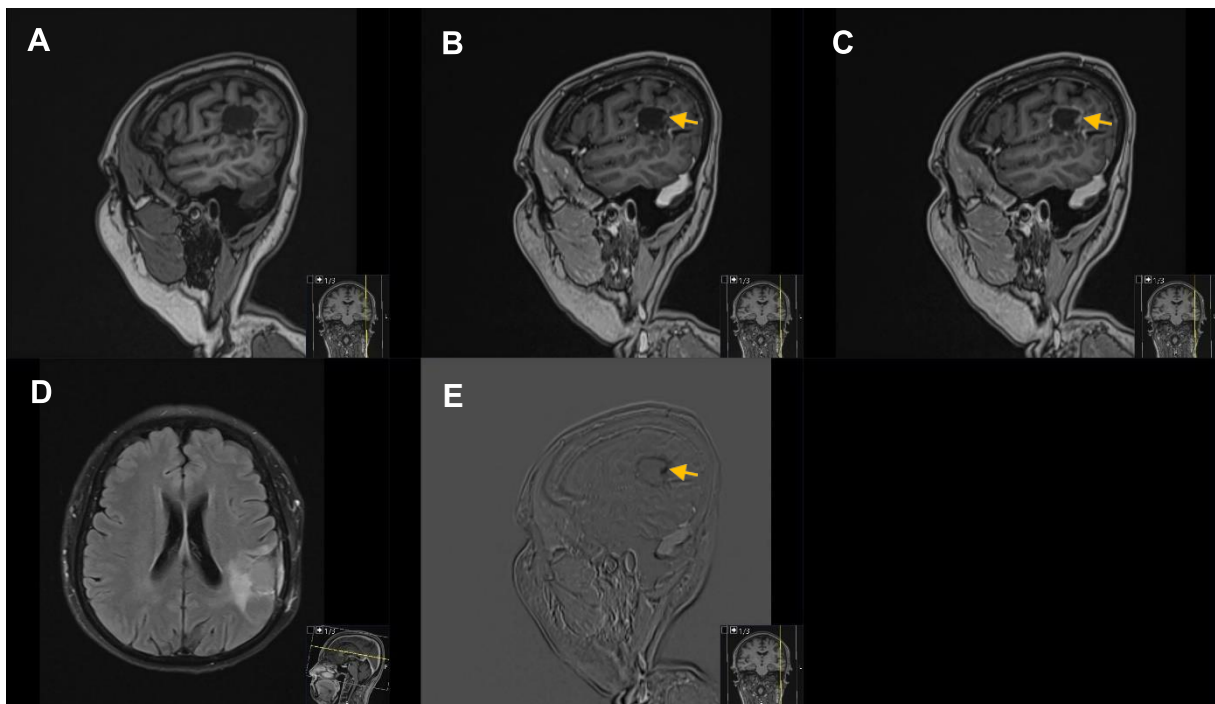
**Abbildung 11:** Beispiel für eine Läsion mit Pooling: gleicher Patient wie in Abb.10. (A) T1-MPRAGE nativ. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM. (D) FLAIR-Aufnahme in transversaler Ausrichtung. (E) Subtraktionsbild 2 Minuten (B) minus 20 Minuten (C).



**Abbildung 12:** Beispiel für eine Läsion mit Wash-out: MRT-Bildgebung eines 50-jährigen Patienten mit Glioblastom, 11 Monate nach letzter Resektion, 10 Monate nach Radiochemotherapie. (A) T1-MPRAGE nativ. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM-Gabe. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM-Gabe. (D) FLAIR-Aufnahme in transversaler Ausrichtung. (E) Unter Berücksichtigung des Subtraktionsbildes aus den Aufnahmen 2 Minuten und 20 Minuten (B minus C) bewertete der Reader den Befund als PD, ohne Subtraktionsbild als SD. (F) MR-Follow-up 3 Monate später mit progressiver Läsion, die durch postoperativ durchgeführte histopathologische Analysen bestätigt wurde.



**Abbildung 13:** Beispiel für eine Läsion mit Pooling MRT-Bildgebung eines 35-jährigen Patienten mit Gliosarkom IV, 21 Monate nach Resektion, 11 Monate nach Radiochemotherapie. (A) T1-MPRAGE nativ. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM-Gabe. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM-Gabe. (D) FLAIR transversal. (E) Subtraktionsbild 2 Minuten minus 20 Minuten (B minus C). (F) MR-Follow-up 3 Monate später.



**Abbildung 14:** Beispiel für eine Läsion mit Pooling: MRT-Bildgebung eines 56-jährigen Patienten mit Glioblastom, 8 Monate nach Resektion, 6 Monate nach Radiochemotherapie. (A) T1-MPRAGE nativ. (B) T1-MPRAGE 2 Minuten nach KM. (C) T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM (D) FLAIR transversal (E) Subtraktionsbild 2 Minuten minus 20 Minuten (B minus C)

### 3.7 Statistische Auswertung

Folgende statistische Datenanalyse wurde durch einen Statistiker des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) verifiziert. Für die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS 27 gearbeitet.

Die Beurteilungen des Therapieansprechens anhand der Spätphase bzw. der Subtraktionsbilder wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität ausgewertet. Dabei erfolgte die statistische Auswertung der Daten des Kollektivs, bei dem eine histopathologische Sicherung der Verdachtsdiagnose vorlag (Kollektiv-mit-Goldstandard), und des Kollektivs, bei dem keine vorlag (Kollektiv-ohne-Goldstandard), getrennt.

Lag beim Kollektiv-mit-Goldstandard ein Wash-out vor, ohne dass die FLAIR- oder Frühphase-Sequenz für einen Progress sprachen, wurde dieser Fall als PD gewertet. Wurde die Entscheidung des Neuroradiologen durch einen histopathologischen Befund einer zeitnahen Re-Resektion bestätigt, so galt dieser Fall als richtig-positiv. Entschied man sich sowohl bei der MR-Untersuchung ohne Hinzunahme des SUB2 als auch bei der mit SUB2 für ein PD, galt auch dieser Fall nach histopathologischer Sicherung als richtig-positiv. Zur Verblindung wurden dem Neuroradiologen alle zur Verfügung stehenden MR-Verlaufskontrollen mit Late Enhancement-Protokoll vorgelegt. Für die statistische Auswertung wurden dann nur maximal zwei Follow-ups vor der Re-Operation im Hinblick auf das Vorliegen eines Pseudoprogesses berücksichtigt.

Im Kollektiv-ohne-Goldstandard wurde die Verdachtsdiagnose der Baseline-MRT mit der Beurteilung des Therapieansprechens nach den RANO-Kriterien anhand weiterer Follow-ups bestätigt. Wenn das Therapieansprechen mit der Verdachtsdiagnose übereinstimmte, zählte dieser Fall als richtig-positiv. Bei einer Diskrepanz zwischen den Beurteilungen (mit versus ohne SUB2) in der Verdachtsdiagnose wurde zur „Validierung“ das von den Neuroradiologen beurteilte Therapieansprechen gewählt, welches im weiteren Verlauf sowohl ohne SUB2 als auch mit SUB2 übereinstimmte. Folgendes Beispiel soll die Methodik genauer erläutern:

Der Neuroradiologe befundete die Baseline-MRT ohne Spätphase bzw. SUB2 den RANO-Kriterien entsprechend und beurteilte das Therapieansprechen (Gruppe 1),

bspw. SD. Unter Hinzunahme der Spätphase (Gruppe 2) entschied er sich jedoch für PD. Bestätigte sich die Progression im Verlauf sowohl in der MRT ohne Spätphase als auch mit Spätphase, so gilt dieser Fall als richtig-positiv. In umgekehrter Konstellation zählte der Fall als falsch-negativ: Die Baseline-MRT ohne SUB2 wurde mit PD bewertet, mit Hinzunahme von SUB2 jedoch mit Pseudoprogress, SD, PR oder CR. In den nächsten Verlaufskontrollen wurde die Läsion sowohl ohne SUB2 als auch mit SUB2 als PD bewertet. Hierbei handelt es sich um einen falsch-negativen Fall. Richtig-negativ war ein Fall, wenn mit der Spätphase eine Pseudoprogression, SD, PR oder CR bewertet wurde und sich dies im Verlauf bestätigte. In **Tabelle 5** ist ein Beispiel für einen richtig-positiven Fall zugunsten der Gruppe 2 bzw. für einen falsch-negativen für Gruppe 1 dargestellt.

**Table 5:** Drei MR-Verlaufskontrollen von einem Patienten: Beispiel für einen richtig-positiven Fall für Gruppe 2 bzw. falsch-negativen Fall für Gruppe 1. In der ersten MR-Verlaufskontrolle wurde in Gruppe 1 als Therapieansprechen ein „stable disease“ festgelegt. Unter Hinzuziehung der T1-MPRAGE 20 Minuten nach KM (Spätphase) wurde als Therapieansprechen „Progress“ festgelegt. Da im weiteren Verlauf in beiden Gruppen ein Progress bewertet wurde, zählte dieser Fall als richtig-positiv für die Gruppe 2

1. MR-Follow-up	
Gruppe 1: Ansprechen <u>ohne</u> SUB2	Gruppe 2: Ansprechen mit SUB2
Stable Disease	Progress
2. MR-Follow-up	
Gruppe 1: Ansprechen <u>ohne</u> SUB2	Gruppe 2: Ansprechen mit SUB2
Progress	Progress
3. MR-Follow-up	
Gruppe 1: Ansprechen <u>ohne</u> SUB2	Gruppe 2: Ansprechen mit SUB2
Progress	Progress

Abschließend wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positiv prädiktive (PPW) und der negativ prädiktive Wert (NPW) mit der klassischen Vierfeldertafel berechnet (siehe **Table 6, Table 7, Table 8**).

Eine Interrater-Reliabilitätsanalyse wurde für das Kollektiv-mit-Goldstandard durchgeführt.

Als nächstes wurde untersucht, wie hoch die Übereinstimmung zwischen den Bewertungen des Therapieansprechens ohne und mit SUB2 der einzelnen MR-Verlaufskontrollen war. Hierzu wurde der Kappa-Koeffizient nach Cohen berechnet. Bei einem Ergebnis von 1 liegt eine (fast) genaue Übereinstimmung der Ergebnisse vor, bei 0 liegt keine bzw. kaum eine Übereinstimmung vor.

Anschließend wurden die Antworten auf die Fragestellung „Wie sicher sind Sie sich bei der Beurteilung des Therapieansprechens?“ anhand der subjektiven Likert-Skala ohne und mit Spätphase mit einem Wilcoxon-Test ausgewertet. Dieser Test verdeutlicht, dass unter Hinzuziehung der Spätphase eine „größere Sicherheit“ beim

Neuroradiologen bei der Einschätzung des Ansprechens vorliegt. Dieser Test wurde für alle MR-Verlaufskontrollen aus dem Kollektiv-ohne-Goldstandard angewendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Falls nicht anders gekennzeichnet, sind die Werte als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % angegeben.

Insgesamt wurden 45 Patienten über 18 Jahre in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Dieses Gesamtkollektiv wurde in zwei Kollektive aufgeteilt: ein Kollektiv mit histopathologischer Verifizierung (Kollektiv-mit-Goldstandard) und eines ohne Vorliegen dieses Goldstandards (Kollektiv-ohne-Goldstandard).

Das Kollektiv-mit-Goldstandard besteht aus 23 Patienten, darunter 20 Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastoma multiforme, einer mit diffusem astrozytärem Gliom (WHO-Grad III), einer mit anaplastischem Astrozytom (WHO-Grad III) und einer mit Gliosarkom (WHO-Grad IV). Von fünf Patienten lagen jeweils zwei histopathologische Befunde für Läsionen unterschiedlicher Lokalisation vor, so dass sich daraus insgesamt 28 zu untersuchende Läsionen in dem Kollektiv ergaben (siehe **Abbildung 5**). Neun Patienten waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug  $58,3\pm 11,5$  Jahre. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei  $10,4\pm 5,9$  Monaten und die durchschnittliche Zeit zwischen letzter MR-Verlaufskontrolle und Re-Resektion bei  $11,7\pm 9,6$  Tagen. Bei allen Mittelwerten bezieht sich die Nachbeobachtungszeit auf die erste zur Verfügung stehende MR-Untersuchung mit Late Enhancement-Protokoll. Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Ende der Radiotherapie und der Radiochemotherapie und der letzten MR-Nachuntersuchung vor der Resektion betrug  $12\pm 10$  Monate bzw.  $20\pm 21$  Monate. Das Chemotherapeutikum war Temozolomid ( $75\text{-}200\text{ mg/m}^2$ ), die mittlere Dosis der Radiotherapie betrug  $58,2\pm 9,1$  Gray. Vier Patienten erhielten während der Nachbeobachtung zusätzlich zur Radiochemotherapie eine Re-Bestrahlung. Zwei Patienten erhielten eine Re-Challenge-Therapie mit Lomustin ( $100\text{ mg/m}^2$ ). Drei Patienten erhielten zum Zeitpunkt der MR-Nachbeobachtung vor der Re-Resektion Temozolomid ( $75\text{ mg/m}^2$ ).

Das Kollektiv-ohne-Goldstandard setzte sich aus 22 Patienten (12 weiblich, 10 männlich) zusammen, davon zwei mit einem diffusem astrozytärem Gliom, einer mit anaplastischem Ependymom, einer mit anaplastischem Astrozytom, einer mit

anaplastischem Oligodendrogliom, einer mit Gliosarkom, und 16 mit einem Glioblastom. Das Alter betrug im Mittel  $62,2 \pm 15,12$  Jahre und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit  $14,32 \pm 4,28$  Monate bei insgesamt 134 MR-Verlaufskontrollen. Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Ende der Radiotherapie, der Radiochemotherapie und der Chemotherapie mit Temozolomid und der letzten verfügbaren MR-Nachuntersuchung mit Late Enhancement-Protokoll betrug  $8,5 \pm 1,5$  Monate,  $12,5 \pm 0,5$  Monate und  $10,6 \pm 2,5$  Monate. Das Chemotherapeutikum war Temozolomid ( $75\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ ), die mittlere Dosis der Radiotherapie betrug  $60 \pm 7,2$  Gy. Drei Patienten erhielten zusätzlich eine Therapie mit Lomustin ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) nach dem CeTeG-Schema. Eine MR-Verlaufskontrolle von einem der 22 Patienten konnte aufgrund der abgebrochenen MRT-Aufnahmen nicht ausgewertet werden. Bei zwei MR-Verlaufskontrollen von unterschiedlichen Patienten konnte aus technischen Gründen keine SUB2 berechnet werden. Bei diesen beiden MR-Untersuchungen wurde nur die Spätphase ausgewertet.

MR-Untersuchungen, die innerhalb von 48 Stunden nach einer Operation stattfinden, werden in der Klinik für Neuroradiologie routinemäßig nicht mit einer Spätphase durchgeführt. MR-Aufnahmen, die trotzdem diese Sequenz enthielten, wurden von der bildgebenden Auswertung ausgeschlossen und dienten lediglich als Baseline-MRT für den Reader. Somit wurden vier weitere MR-Follow-ups nicht ausgewertet. Im Kollektiv-mit-Goldstandard wurden ebenfalls vier MR-Follow-ups aus dem o.g. Grund ausgeschlossen.

Bis auf fünf Patienten aus dem Kollektiv-mit-Goldstandard und vier Patienten aus dem Kollektiv-ohne-Goldstandard erhielten alle Patienten eine Primärtherapie nach Stupp. Diese bestand zunächst aus einer konkomitant zur Bestrahlung gegebenen Chemotherapie mit Temozolomid und nachfolgend aus einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid.

#### **4.2 Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW**

Erstes Hauptaugenmerk wurde auf das Kollektiv-mit-Goldstandard hinsichtlich der Validierung des Wash-out in der Spätphase bzw. im SUB2 gelegt. Wie in der Methodik beschrieben, ermittelten wir für beide Konditionen (mit bzw. ohne Hinzuziehung der Spätphase) die Anzahl der richtig-positiven bzw. -negativen und der falsch-positiven

bzw. -negativen Fälle, aus denen mithilfe der Vierfeldertafel die Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW abgeleitet wurden. Diese Berechnung erfolgte für beide Reader separat.

Die Hinzuziehung der Spätphase führte beim Neuroradiologen 1 (Reader 1) zu einem Anstieg der Sensitivität von 84% (95% CI: 0.69–0.98) auf 100% und einem Anstieg des PPW von 87,5% auf 100%. Beim Neuroradiologen 2 (Reader 2) erhöhten sich diese Werte von 92% (95% CI: 0.82–1) und 88% auf ebenfalls jeweils 100%. Der NPW konnte nur für die Spätphase berechnet werden und betrug bei beiden Neuroradiologen 100%.

Zweites Hauptaugenmerk lag auf der Interrater-Reliabilitätsanalyse im Kollektiv-mit-Goldstandard mit Hilfe von Cohens Kappa. Der **Tabelle 9** ist die Interpretation der Kappa-Koeffizienten nach Landis und Koch zu entnehmen. Ohne Spätphase lag der Wert bei 0,632, mit Spätphase konnte der Wert auf 1 erhöht werden. Es lag unter Hinzuziehung der Spätphase also eine „fast perfekte“ Übereinstimmung zwischen den beiden Readern vor.

Im Kollektiv-ohne-Goldstandard führte bei 24 Fällen die Hinzuziehung der SUB2 zu einem Anstieg der Sensitivität und des PPW von 81% (95% CI: 0,6–1) bzw. 69% auf 100% (Reader 1) sowie zu einem Anstieg der Spezifität und des NPW von 69% (95% CI: 0,42-0,96) bzw. 81% auf ebenfalls 100% (Reader 2). Wegen der bildgebenden Auswertung durch nur einen Neuroradiologen wurde keine Interrater-Reliabilitätsanalyse angewendet.

**Tabelle 6:** Neuroradiologe 1, Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW für das Kollektiv-mit-Goldstandard

Gruppe 1 ohne Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>21 (a)</b>	Falsch-negativ <b>4 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>3 (c)</b>	Richtig-negativ <b>0 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>84%</b>	
<b>Spezifität (d/d+c)</b>	<b>0%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>87,5%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>0%</b>	
Gruppe 2 mit Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>25 (a)</b>	Falsch-negativ <b>0 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>0 (c)</b>	Richtig-negativ <b>3 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>100%</b>	
<b>Spezifität (d/d+c)</b>	<b>100%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>100%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>100%</b>	

**Tabelle 7:** Neuroradiologe 2, Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für das Kollektiv-mit-Goldstandard

Gruppe 1 ohne Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>23 (a)</b>	Falsch-negativ <b>2 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>3 (c)</b>	Richtig-negativ <b>0 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>92%</b>	
<b>Spezifität (d/d+c)</b>	<b>0%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>88%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>0%</b>	
Gruppe 2 mit Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>25 (a)</b>	Falsch-negativ <b>0 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>0 (c)</b>	Richtig-negativ <b>3 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>100%</b>	
<b>Spezifität (d/d+c)</b>	<b>100%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>100%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>100%</b>	

**Tabelle 8:** Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für das Kollektiv-ohne-Goldstandard.

Gruppe 1 ohne Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>9 (a)</b>	Falsch-negativ <b>2 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>4 (c)</b>	Richtig-negativ <b>9 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>81%</b>	
<b>Spezifität (d/c+d)</b>	<b>69%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>69%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>81%</b>	
Gruppe 2 mit Spätphase	Positives Testergebnis	Negatives Testergebnis
<b>Tatsächlich krank (Progress)</b>	Richtig-positiv <b>11 (a)</b>	Falsch-negativ <b>0 (b)</b>
<b>Tatsächlich gesund (kein Progress)</b>	Falsch-positiv <b>0 (c)</b>	Richtig-negativ <b>13 (d)</b>
<b>Sensitivität (a/a+b)</b>	<b>100%</b>	
<b>Spezifität (d/c+d)</b>	<b>100%</b>	
<b>PPW (a/a+c)</b>	<b>100%</b>	
<b>NPW (d/d+b)</b>	<b>100%</b>	

Die ermittelten Cohens-Kappa-Werte für das Maß der Übereinstimmung zwischen der Auswertung ohne und der mit Spätphase beziehen sich auf alle erhobenen MR-Verlaufskontrollen, die in dieser Studie von den Neuroradiologen befundet wurden. Je niedriger der Wert, desto geringer ist die Stärke der Übereinstimmung zwischen den beiden Konditionen hinsichtlich des beurteilten Therapieansprechens nach den RANO-Kriterien. Allerdings ist dem Ergebnis kein Mehrwert der Spätphase zu entnehmen, sondern lediglich, dass die Zusatz-Sequenz zu einer Änderung der Bewertung des Ansprechens führt. Darauf wird in der Diskussion 5.1 genauer eingegangen. Für das Kollektiv-ohne-Goldstandard erhielten wir einen Kappa-Wert von 0,62, welcher nach Landis und Koch einem „Substantial Agreement“ entspricht. Der Kappa-Wert betrug für das Kollektiv-mit-Goldstandard 0,056, somit liegt eine „schwache“ Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen vor. Hierbei wurden bis zu zwei Follow-ups vor der Re-Resektion berücksichtigt.

**Tabelle 9:** Interpretation von Cohens Kappa nach Landis & Koch (102)

<b>Kappa statistic</b>	<b>Strength of Agreement</b>
<0	Poor
0.01 – 0.20	Slight
0.21 – 0.40	Fair
0.41 – 0.60	Moderate
0.61 – 0.80	Substantial
0.81 – 1.00	Almost Perfect

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests erhielten wir als Ergebnis der subjektiv bewerteten Likert-Skala 51 positive Ränge, zwei negative Ränge und 80 Bindungen, d.h. in 51 von insgesamt 134 Fällen lag eine größere Zahl in der Likert-Skala und dementsprechend eine höhere Sicherheit bei der Bewertung des Ansprechens unter Hinzunahme der Spätphase vor. In nur 3 Fällen hat die Spätphase eher zu einer „Unsicherheit“ beim Reader geführt. In 80 Fällen gab es keinen Unterschied (siehe **Tabelle 10**).

In **Abbildung 15** ist das Ergebnis der Auswertung der Likert-Skala mit und ohne SUB2 als Balkendiagramm dargestellt.

**Tabelle 10:** Wilcoxon-Test für das Kollektiv-ohne-Goldstandard

		<b>Ränge</b>		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bewertung mit SUB2	Negative Ränge	3 <sup>a</sup>	25,00	75,00
Bewertung ohne SUB2	Positive Ränge	51 <sup>b</sup>	27,65	1410,00
	Bindungen	80 <sup>c</sup>		
	Gesamt	134		

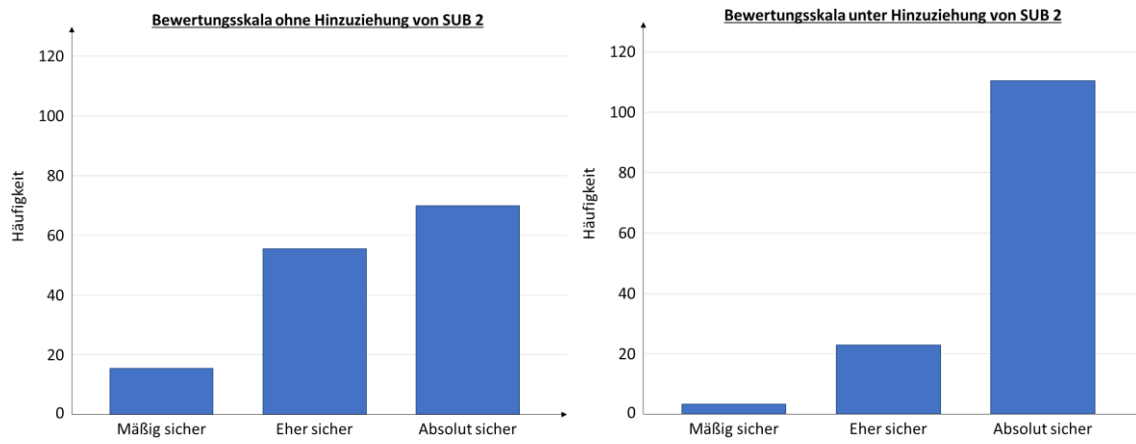
a. Bewertung mit SUB2 < Bewertung ohne SUB2

b. Bewertung mit SUB2 > Bewertung ohne SUB2

c. Bewertung mit SUB2 = Bewertung ohne SUB2

## Ergebnisse

---



**Abbildung 15:** Bewertungsskalen ohne / unter Hinzuziehung von SUB 2

## 5 Diskussion

Das Auftreten KM-anreichernder progressiver Läsionen nach Beendigung der Radiochemotherapie beim Glioblastom ist in der konventionellen MRT nichtzweifelsfrei neoplastischem Gewebe zuzuordnen. Pseudoprosessionen oder Strahlennekrosen zählen zu den therapieinduzierten Veränderungen, welche eine Tumorprogression bzw. ein Rezidiv vortäuschen können.

Sowohl betroffene Patienten als auch die behandelnden Ärzte sehen die Notwendigkeit, neue Methoden zur sicheren Differenzierung dieser beiden Entitäten zu erforschen, damit das weitere therapeutische Prozedere nicht in die „falsche Richtung“ läuft.

Zur genauen Bestimmung dieser Entitäten ist eine histopathologische Untersuchung erforderlich, d.h. es muss eine Gewebeprobe des Tumors vorliegen. Zwar stellt die Biopsie eine sichere Methode dar, um zwischen den oben beschriebenen Prozessen zu unterscheiden, jedoch handelt es sich um eine invasive Methode, die mit entsprechenden Risiken verbunden ist. Dass eine Biopsie oder En-bloc-Resektion nicht bei jeder zweifelhaften Diagnose bzgl. Progress oder Pseudoprosess/Nekrose erfolgt, ist selbsterklärend.

Daher hat das Bestreben, eine einfache, zuverlässige und leicht in den Klinikalltag zu integrierende Methode zur Differentialdiagnose zu finden und zu implementieren, in den letzten Jahren zugenommen.

Wie schon in 2.6.3 beschrieben, sind die in neuen Studien vorgestellten Verfahren zur nichtinvasiven Untersuchung zur Lösung dieser „Dilemmata“ nicht geeignet. Diese Verfahren bieten entweder keine ausreichende Sicherheit, gehen mit hohem technischem und zeitlichem Aufwand einher oder sind aus anderen Gründen nicht für den klinischen Alltag geeignet.

Um invasive Verfahren zur histologischen Untersuchung zu vermeiden, wurde in einigen Studien versucht, die Läsionsmuster in der kontrastverstärkten konventionellen MRT zu charakterisieren. Jedoch konnte nur eine geringe Sensitivität und Spezifität für morphologische Charakteristika und Anreicherungsmuster im MRT erreicht werden (101, 103).

Mahrholdt et al. arbeiteten in ihrer Studie mit verzögerter KM-verstärkter MRT mittels Gadolinium-Enhancement, um zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien zu unterscheiden. Durch die von der Zeit abhängige Kinetik des KM können verschiedene Anreicherungsmuster entstehen, die auf „verzögerten“ MR-Bildern visualisiert werden können (104).

Therapiebedingte Veränderungen und neoplastisches Gewebe unterscheiden sich in ihren histopathologischen und somit auch in ihren pathophysiologischen Eigenschaften, das KM aufzunehmen und auszuschwemmen (7, 77, 83, 101).

Nach unserem Kenntnisstand gibt es in der bisherigen Literatur nur vereinzelte Untersuchungen, die sich mit Late Enhancement beim Glioblastom beschäftigt haben.

Die von Zach et al. veröffentlichte Methode ist das erste vorgestellte nichtinvasive Verfahren mit vielversprechenden Ergebnissen, welches auf Late Enhancement beruht und auf jedem MR-System anwendbar ist. Diese Technik wurde an höhergradigen Gliomen, insbesondere an Glioblastomen, und an Hirnmetastasen untersucht. Das MR-Protokoll wird lediglich zusätzlich zur üblichen T1w-Sequenz nach KM-Gabe um zwei Sequenzen erweitert und ermöglicht anhand der Anreicherungsmuster Wash-out und Pooling in farbkodiert dargestellten Subtraktionsbildern (TRAM), progressive Läsionen entweder einer therapieinduzierten oder einer neoplastischen Genese zuzuordnen (5, 8).

Auf dieser Grundlage analysierten Wagner et al. die zeitabhängigen Veränderungen der Läsionsmorphologie auf T1w-Sequenzen für bis zu 55 Minuten bei Hirnmetastasen nach stereotaktischer Radiochirurgie (SRS). Damit konnten sie einen charakteristischen und signifikanten Unterschied zwischen malignem Gewebe und strahleninduzierten Schäden nach SRS zeigen (101).

Allerdings untersuchten Wagner et al. die verzögerten Kontrastverstärkungen nur bei Hirnmetastasen und fokussierten sich ausschließlich auf strahleninduzierte Veränderungen. Zudem liegt für ihre Ergebnisse keine histopathologische Validierung vor (101).

In Anlehnung an die Signalintensitäts-Zeit-Kurve von Zach et al. und die Morphologieanalyse von Wagner et al. sollte in dieser retrospektiven Studie das Anreicherungsmuster mit einer verzögerten KM-Extravasation bis zu 20 Minuten nach

KM-Gabe zugeordnet werden und die Wertigkeit der Subtraktionsbilder, erstellt aus hochaufgelösten T1w-Sequenzen 2 Minuten und 20 Minuten nach KM, ermittelt werden. Ziel sollte es sein, ein einfaches und im klinischen Alltag problemlos anwendbares MRT-basiertes Werkzeug zu etablieren, das dem Neuroradiologen bei nur geringem zeitlichem Aufwand die Entscheidungsfindung hinsichtlich des beschriebenen Problems erleichtert.

Die Technik von Zach et al. scheint zwar ein zuverlässiges Instrument zu sein, hat allerdings den Nachteil, dass die Patienten eine Wartezeit von mehr als einer Stunde nach der KM-Injektion hinnehmen müssen. Die Patienten wurden nach ca. 30 Minuten Scan-Zeit nach KM-Gabe aus dem MRT-Gerät genommen und dann gebeten, 75 Minuten nach KM-Gabe für die „sehr späte“ T1w-Aufnahme zurückzukehren. Für die Patienten bedeutet dies eine längere Wartezeit, die angesichts der ohnehin schlechten Prognose schwer zumutbar ist. Außerdem ist es in Krankenhäusern der Maximalversorgung wegen Notfällen, unerwarteter pathologischer Befunde oder nicht mobiler Patienten nicht immer möglich, den Patienten zu einem festen Zeitpunkt bzw. rechtzeitig in dem MR-Gerät aufzulegen. Nicht jeder Patient ist mobil und kann zügig aus dem Scanner herausgeholt und wieder aufgelegt werden. Selbst bei mobilen Patienten nimmt dieser Vorgang eine gewisse Zeit in Anspruch. Außerdem ist bei der Technik von Zach et al. nicht garantiert, dass es gelingt, den Schädel des Patienten beim erneuten Auflegen exakt genauso auszurichten wie in der ersten Scan-Zeit. Abweichungen in der Ausrichtung können zu technischen Störungen bei der Bearbeitung der Subtraktionsbilder führen.

Die verkürzte Late Enhancement-Serie auf 20 Minuten nach KM ist im klinischen Alltag einfacher umzusetzen, spart teure MR-Zeit und bedeutet keine zusätzliche Wartezeit für die Patienten. Die Scan-Zeit unseres MR-Protokolls ist nicht nur für die Patienten weniger belastend, sondern auch für das Personal im Hinblick auf den alltäglichen Arbeitsablauf, der oft durch Personalmangel und Notfalluntersuchungen erschwert wird. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem in der Studie von Zach et al. vorgestellten Verfahren ist die einfache Handhabung der Software zur Erstellung der Graustufen-Subtraktionsbilder (2 Minuten minus 20 Minuten), für die nur wenige „Mausklicks“ benötigt werden und die auf einen Blick Auskunft über den Zeitverlauf der Signalintensität liefern. Die Anreicherung des applizierten Gadolinium-haltigen KM

führt im Gewebe zu einer Zunahme der Signalintensität. Durch die Subtraktion wurde die visuelle Abgrenzung der KM-anreichernden Läsionen vom umliegenden Gewebe erleichtert (39).

Zusätzlich zur histopathologischen Validierung verfügen wir über ausreichende MR-Nachsorgeuntersuchungen zur bildgebenden Bestätigung der Verdachtsdiagnose, die jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sein kann, z. B. durch mangelnde Erfahrung des Arztes oder Bewegungsartefakte. Sie ist letztlich nicht mit dem Goldstandard vergleichbar. Darüber hinaus wurden in der Studie von Zach et al. die Biopsien nach den von ihnen erstellten TRAMs durchgeführt, sodass eine Zuordnung der Anreicherungsmuster der Histopathologie möglich war. Außerdem wurde in unserer Studie keine Morphologie-Analyse durchgeführt oder ausgewertet. Uns war in erster Linie der Ansatz wichtig, die Bedeutung der Spätphase zu ermitteln, um ein geeignetes Tumorprotokoll für die klinische Praxis zu entwerfen.

## **5.1 Diskussion der Methodik**

Zu den Stärken unserer retrospektiven Studie zählen zum einen die histopathologische Validierung der Bewertung des Therapieansprechens und zum anderen die gewählte Methode zur Ermittlung des Stellenwertes der Subtraktionsbilder. Wie schon im Diskussionsteil 5 begründet, wurde nicht bei jedem Patienten eine Re-Operation oder eine biopsische Untersuchung zur Diagnosesicherung durchgeführt.

Allerdings liegen in unserem Kollektiv-ohne-Goldstandard ausreichend MR-Aufnahmen vor, um die Verdachtsdiagnose bildgebend zu bestätigen. Hierbei erfolgte die Zuordnung der Läsionen zu einer therapieinduzierten oder einer tumorassozierten Genese nur anhand der visuellen Auswertung MR-tomographischer Aufnahmen. Zu bedenken ist, dass auch mit Hilfe einer Histologie nicht immer eine Zuordnung bzw. exakte Diagnose gestellt werden kann, z.B. wenn neoplastisches Gewebe und behandlungsbedingte Veränderungen gemeinsam vorliegen (83, 99). In diesen Fällen kann eine Diagnosestellung anhand der Verlaufsbeobachtung von MR-Aufnahmen von Vorteil sein (105).

Erwähnenswert ist auch, dass für die erste MR-Kontrolle nach Abschluss der Radiotherapie bzw. der konkomitanten Radiochemotherapie kein Therapieansprechen beurteilt wurde, da diese MR-Kontrolle als Ausgangs-MRT dient. Einerseits ist dies der

Standard im klinischen MR-Alltag in Anlehnung an die RANO-Kriterien, andererseits wäre eine Beurteilung zu diesem Zeitpunkt interessant und hilfreich gewesen, um festzustellen, inwieweit die Spätphase eine Differenzierung zwischen Tumor und Nicht-Tumor in diesem Zeitintervall ermöglicht.

Um den Mehrwert der Subtraktion bzw. der Spätphase zu ermitteln, hielten wir es für sinnvoll, eine praxisnahe Methode zu wählen. Da für die radiologischen Kriterien nur die T2w- und T1w-Sequenzen in Frage kommen, haben wir uns auch auf diese Sequenzen zur Beurteilung festgelegt. Durch diese Methode haben wir den direkten Bewertungsvergleich hinsichtlich des Therapieansprechens und können feststellen, ob die Spätphase für die Entscheidungsfindung auch wirklich notwendig ist.

Wir haben festgestellt, dass sich die Einschätzung des Ansprechens sowohl im Kollektiv-mit-Goldstandard als auch im Kollektiv-ohne-Goldstandard unter Hinzuziehung der Subtraktionsbilder ändert.

Im Kollektiv-mit-Goldstandard konnten 16% der Patienten von der Methode profitieren, d.h. nur unter Hinzunahme der Spätphase wurde ein eindeutiger Progress erkannt und folglich operiert.

Um den Stellenwert der SUB2 genauer zu ermitteln, haben wir uns für das Kollektiv-ohne-Goldstandard mit den genannten Einschlusskriterien entschieden, um die „interessanten“ Fälle kurz nach Abschluss der Therapie herauszufiltern. Für dieses Kollektiv wurden schließlich nur diejenigen Patienten herausgegriffen, bei denen die erste MR-Verlaufskontrolle mit dem neuen Tumor-Protokoll spätestens sechs Monate nach Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie oder der Radiotherapie vorlag.

Zusätzlich führten wir eine Bewertungsskala im Sinne einer Likert-Skala ein. Anhand dieses Verfahrens sollte verdeutlicht werden, wie sicher sich der Neuroradiologe bei seiner Entscheidung ist.

Beispiel:

1. MR ohne Subtraktion: PD, Likert-Skala: eher sicher
2. MR mit Subtraktion: PD, Likert-Skala: absolut sicher

Es handelt sich zwar um eine rein subjektive Bewertung, die nur von einem Neuroradiologen durchgeführt wurde, dennoch zeigt dieser Ansatz schon ein eindeutiges positives Ergebnis zugunsten der Subtraktionsbilder.

In diesem Kollektiv konnte keine Interrater-Reliabilitätsanalyse durchgeführt werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Trotz der beschriebenen Schwächen unseres Studiendesigns ist die eingangs gestellte Frage mit unserem Ergebnis weitgehend beantwortet, und das Verfahren hat sich als für den klinischen Einsatz brauchbar und hilfreich herausgestellt.

Im Kollektiv-mit-Goldstandard konnten wir bei 25 Fällen eine Steigerung der Sensitivität und des PPW bei Hinzuziehung der Spätphase von 84 % resp. 87,5% auf jeweils 100 % erzielen.

Wir konnten mit unseren Subtraktionsbildern bei 4 von 25 Fällen im Gegensatz zu den konventionellen Sequenzen einen eindeutigen Progress erkennen. Vermutlich hätte man bei den nächsten MR-Nachsorgeuntersuchungen auch in den konventionellen Sequenzen das Fortschreiten der Läsion eindeutig erkannt. Angesichts der Tatsache, dass ein Glioblastom mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht, ist die frühere Diagnose mittels des Subtraktionsbildes jedoch in jedem Fall lohnenswert: Zum einen stellt bereits eine gewonnene Zeit von nur drei Monaten (Intervall bis zur nächsten Verlaufskontrolle) eine wertvolle Lebensverlängerung für den Patienten dar, zum anderen könnte der Tumor bei einer erst späteren Progress-Bestätigung schon inoperabel sein.

Für das Kollektiv-ohne-Goldstandard liegt zwar keine histologische Validierung und kein Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren wie bspw. der PET-CT oder DSC-Perfusion vor, dennoch geben die positiven Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Hinweise auf die Richtigkeit der Zuordnung der auffälligen Läsionen anhand der Subtraktionsbilder und deuten auf ein möglicherweise zuverlässiges Instrument hin.

Beim Vorliegen eines Wash-out im Subtraktionsbild 2 Minuten minus 20 Minuten nach KM-Gabe wurde diese Läsion als neoplastisches Gewebe gewertet und damit bspw. ein Progress identifiziert. Dieser Progress wurde schließlich mit der Re-Resektion

histologisch nachgewiesen. Dies erlaubt folglich einen Rückschluss darüber, dass ein Wash-out im SUB2 bzw. in der Spätphase Tumorgewebe zuzuordnen ist. Auch im Kollektiv-ohne-Goldstandard war eine bildgebende Bestätigung der beiden Komponenten anhand der ausreichenden Anzahl an Follow-ups möglich. Diese Anreicherungsformen sind auch mit den Ergebnissen von Zach et al. sowie von Wagner et al. vereinbar. Auch das Modell von Ludemann et al. ist auf unsere beiden Komponenten übertragbar. Ludemann et al. vermuteten, dass eine langsam ansteigende KM-Anreicherung in Tumoren wahrscheinlich auf nekrotische Prozesse hindeutet, während sich schnell anreicherndes KM auf aktives Gewebe hinweist (106).

Im Gegensatz zu Zach et al. und Wagner et al. konnten wir zeigen, dass eine Spätphase 20 Minuten nach KM-Gabe zur Beurteilung von Läsionen ausreichend ist und die daraus erstellten Subtraktionsbilder möglicherweise von großer Bedeutung sind.

Der Cohens-Kappa-Wert von 0,056 im Kollektiv-mit-Goldstandard ist im Vergleich zum Kappa-Wert von 0,62 im Kollektiv-ohne-Goldstandard deutlich niedriger, da in die Berechnung nur bis zu zwei Verlaufskontrollen (34 MR-Untersuchungen) vor der Re-Resektion miteinfließen und nicht alle verfügbaren MR-Untersuchungen wie im Kollektiv-ohne-Goldstandard. Es wurde in dieser Arbeit schon angedeutet, dass diese ermittelten Werte keine direkte Auskunft über den Vorteil der Subtraktionsbilder erlauben. Diese Werte zeigen in diesem Zusammenhang lediglich auf, in welchem Maße die Beurteilung des Therapieansprechens einer MR-Untersuchung mit und ohne SUB2 übereinstimmen. Unsere Erwartung, dass keine exakte Übereinstimmung vorliegen wird, wurde damit bestätigt. In Zusammenschau mit den anderen ermittelten Ergebnissen aus der Vierfeldertafel und insbesondere mit denen des Kollektivs-mit-Goldstandard lässt sich jedoch auf einen Vorteil zugunsten der Spätphase rückschließen.

### **5.3 Limitationen**

Eine Limitation unserer Studie ist zum einen die geringe Anzahl an analysierten Läsionen. Die Anzahl von 28 Läsionen in einem Zeitraum von zwei Jahren wurde hingenommen, da wir uns auf die erste prospektive Studie von Zach et al. stützten, die

mit einem Ansatz von nur 20 histologisch nachgewiesenen Fällen, darunter 10 Glioblastom-Patienten, begonnen haben.

Um nachzuweisen, dass unsere MR-Technik der von Zach et al. nicht unterlegen ist, wäre ein direkter Vergleich der Bewertungen des Ansprechens unter Hinzuziehung der Spätphase 75 Minuten nach KM-Gabe in einer prospektiven Studie sinnvoll gewesen. Da es allerdings in unserer Studie in erster Linie darum ging, die Anreicherungsmuster in einer „frühen“ Spätphase korrekt zuzuordnen, verzichteten wir auf diese Methode. Darüber hinaus wollten wir auch Unannehmlichkeiten für die Patienten vermeiden und konnten dennoch eine deutliche Verbesserung der Sensitivität und des PPW zeigen.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass kein Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren vorliegt, bspw. mit einer MR-Perfusion oder einer PET-Untersuchung. Dies gilt vor allem für das Kollektiv-ohne-Goldstandard.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend geht aus der vorliegenden Arbeit hervor, dass bereits 20 Minuten nach KM-Gabe das Late Enhancement in hochauflösenden T1w-Sequenzen zur Differenzierung zwischen einer Pseudoprogression bzw. einer Strahlennekrose und einer Tumorprogression bzw. einem Tumorrezidiv beim Glioblastom im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung nützlich ist. Insbesondere die Subtraktionsbilder, erstellt aus hochauflösenden T1w-Sequenzen, könnten sich als einfaches und zuverlässiges Instrument zur Unterscheidung dieser Prozesse eignen. Die Subtraktion der T1w-Sequenz 20 Minuten nach KM-Gabe von der T1w-Sequenz 2 Minuten nach KM-Gabe (2 Minuten minus 20 Minuten) ergibt hell dargestellte Signale, welche suspekt für maligne Läsionen sind, wohingegen ein dunkles Korrelat suspekt für therapieinduzierte Gewebsschädigungen ist.

Damit der Mehrwert der Subtraktionsbilder gegenüber der konventionellen MRT oder einer Spätphase von 75 Minuten nach KM-Gabe akzentuiert wird, wäre eine zusätzliche T1w-Sequenz ab 55 Minuten nach KM-Gabe für den Vergleich der Beurteilung des Therapieansprechens erforderlich. Außerdem benötigt man zum einen eine höhere Anzahl an Patienten, denen man ab dem Zeitpunkt des Therapieendes folgen sollte, zum anderen mindestens zwei Neuroradiologen für die Befundung der Daten. Da nicht für alle Fälle eine Histologie vorliegen kann, könnte bei einem langen Beobachtungszeitraum der Einsatz einer MR-Perfusion oder einer PET-Untersuchung bei der „bildgebenden Verifizierung“ unterstützend sein. Darüber hinaus wäre eine genauere Analyse der Läsionsmorphologie zur weiteren Unterstützung bei unklaren Fällen sinnvoll.

Obwohl diese Studie einer weiteren Ausdehnung bedarf, scheint die Verkürzung des MR-Protokolls mit verzögerter KM-Anreicherung bis zu 20 Minuten nach KM ein vielversprechender Ansatz zu sein. Diese auf einer Standardsequenz basierende Technik ersetzt keine histopathologische Untersuchung, kann aber dennoch bei der Entscheidung des Therapieansprechens unterstützend für den Neuroradiologen sein. Sie ist eine schnell verfügbare und kaum aufwendige Methode, welche in den klinischen MR-Alltag leicht integrierbar und auf allen MR-Geräten anwendbar ist. Sie verbessert den Patientenkomfort und die Praktikabilität bei gleichzeitiger Einsparung von MR-Untersuchungszeit. Zudem können die Subtraktionsbilder, für die weder eine

langwierige manuelle Bearbeitung noch zeitaufwändige computergestützte Algorithmen notwendig sind, relativ zügig angefertigt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Silvia Hofer, Judith Dierlamm. Gliome im Erwachsenenalter [Internet]: Onkopedia; 2021 [02.08.2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter>.
2. T.A. Dolecek, J.M. Propp, N.E. Stroup, C. Kruchko. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 5:v1-49.
3. M.R. Evans, S.B. Evans. Glioblastoma multiforme: a devastating diagnosis. *Pract Neurol.* 2016;16(5):416-8.
4. D. Brandsma, L. Stalpers, W. Taal, P. Sminia, M.J. van den Bent. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-61.
5. L. Zach, D. Guez, D. Last, D. Daniels, Y. Grober, O. Nissim, C. Hoffmann, D. Nass, A. Talianski, R. Spiegelmann, Z. Cohen, Y. Mardor. Delayed contrast extravasation MRI for depicting tumor and non-tumoral tissues in primary and metastatic brain tumors. *PLoS One.* 2012;7(12):e52008.
6. P.D. Delgado-Lopez, E. Rinones-Mena, E.M. Corrales-Garcia. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):939-53.
7. S.C. Thust, M.J. van den Bent, M. Smits. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2018.
8. L. Zach, D. Guez, D. Last, D. Daniels, Y. Grober, O. Nissim, O. Nissim, C. Hoffmann, D. Nass, A. Talianski, R. Spiegelmann, Z. Cohen, Y. Mardor. Delayed contrast extravasation MRI: a new paradigm in neuro-oncology. *Neuro Oncol.* 2015;17(3):457-65.
9. G. Koch. Bildmorphologische Parameter präoperativer MR-Tomogramme und Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gliomen [Dissertation]: FU Berlin; 2007.
10. P.Y. Wen, S. Kesari. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492-507.
11. Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis, I. Deltour, J.L. Fisher, C.E. Langer, M. Pekmezci, J. Schwartzbaum, M. Turner, K. Walsh, M. Wrensch, S. Barnholtz-Sloan. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896-913.
12. A. Behin, K. Hoang-Xuan, A.F. Carpentier, J.Y. Delattre. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2003;361(9354):323-31.
13. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvet, B. Scheithauer, P. Kleihues. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
14. D.R. Höflechner. WHO-Klassifikation von Gliomen 2016, 15. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) [Internet]. ÖGPB. 2018.
15. D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, Cavenee WK, H. Ohgaki, O. Wiestler, P. Kleihues, D. Ellison. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
16. S. Hofer. Gliome im Erwachsenenalter 2021 [cited 08-2022]. Available from: .
17. U. Schlegel. Hirntumoren. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 687-721.
18. GmbH AM. Hirntumor [Internet] AMBOSS [02. August 2022]. Available from: .
19. D.J. MacKenzie. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. *Can Med Assoc J.* 161926. p. 872.
20. J.P. Thakkar, T.A. Dolecek, C. Horbinski, Q.T. Ostrom, D.D. Lightner, J.S. Barnholtz-Sloan, J. Villano. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985-96.

21. H.R. Gittleman, Q.T. Ostrom, C.D. Rouse, J.A. Dowling, P.M. de Blank, C.A. Kruchko, J. Elder, S. Rosenfeld, W.R. Selman, A. Sloan, J. Barnholtz-Sloan. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer*. 2015;121(1):102-12.
22. A. Omuro, L.M. DeAngelis. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50.
23. Q.T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi, K. Waite, C. Kruchko, J.S. Barnholtz-Sloan. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96.
24. A. Brodbelt, D. Greenberg, T. Winters, M. Williams, S. Vernon, V.P. Collins. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):533-42.
25. H. Mattle, M. Mumenthaler, G. Schroth. *Neurologie 13.*, vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013, S.754.
26. M. Sitzer, H. Steinmetz. *Lehrbuch Neurologie [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]*. 1.Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011, S.464.
27. K.F. M.F.Masuhr, M. Neumann. *Neurologie 7.*, vollst. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013, S.607.
28. Deutschland Ki. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Internet] Berlin: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts; 2021 [zitiert am 02. August 2022]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html).
29. H. Ohgaki, P. Kleihues. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*. 2009;100(12):2235-41.
30. C. Adamson, O.O. Kanu, A.I. Mehta, C. Di, N. Lin, A.K. Mattox. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(8):1061-83.
31. H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde, S. Horstmann, T. Nishikawa, P.L. Di Patre, C. Burkhard, D. Schüler, N. Probst-Hensch, P.C. Maiorka, N. Baeza, P. Pisani, Y. Yonekawa, M.G. Yasargil, U. Lütolf, P. Kleihues. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*. 2004;64(19):6892-9.
32. K.H. Klöppel, W. Remmele. *Neuropathologie*, 3. Auflage. Berlin: Springer; 2012.
33. *Neurologie LdDGf. S2k-Leitlinie, Gliome* [Internet]: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; 2021 [Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-099l\\_S2k\\_Gliome\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2021-07.pdf)].
34. P.Y. Gunawan, A.A. Islam, J. July, I. Patellongi, M. Nasrum, T. Aninditha. Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3387-92.
35. Karnofsky-Index [Internet]: Wikipedia; 2021 [updated zitiert am 04 August 2022]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Karnofsky-Index>.
36. (DGN) DGfN. S2k-Leitlinie: Gliome [Internet] 2014 [14. Januar 2022]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-099.html>
37. J.L. Clarke, S.M. Chang. Neuroimaging: diagnosis and response assessment in glioblastoma. *Cancer J*. 2012;18(1):26-31.
38. K.-H. Trümmler. Untersuchungstechnik, MRT und MRA des Kopfes. In: Uhlenbrock D, Forsting M, Engelbrecht V, Felber A, Gizewski ER, Möller-Hartmann W, et al., editors. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2011.
39. B.M. Ellingson, H.J. Kim, D.C. Woodworth, W.B. Pope, J.N. Cloughesy, R.J. Harris, A. Lai, P.L. Nghiemphu, M.D. Timothy, F. Cloughesy. Recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: contrast-enhanced T1-weighted subtraction maps improve tumor delineation and aid prediction of survival in a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2014;271(1):200-10.
40. R. Stupp, M.E. Hegi, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M.J. Taphoorn, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A.A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi,

- C.J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J.G. Cairncross, R.O. Mirimanoff. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.
41. W. Stummer, H.J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J.C. Tonn, V. Rohde, F. Opperl, B. Turowski, C. Woiciechowsky, K. Franz, T. Pietsch. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62(3):564-76; discussion -76.
  42. D.A. Hardesty, N. Sanai. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Front Neurol.* 2012;3:140.
  43. M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser, E. Le Rhun, J.C. Tonn, G. Minniti, M. Bendszus, C. Balana, O. Chinot, L. Dirven, P. French, M.E. Hegi, A.S. Jakola, M. Platten, P. Roth, R. Rudà, S. Short, M. Smits, M. Taphoorn, A. von Deimling, M. Westphal, R. Soffietti, G. Reifenberger, W. Wick. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.
  44. W. Stummer, M.A. Kamp. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(6):645-9.
  45. F. Acerbi, M. Broggi, K.M. Schebesch, J. Hohne, C. Cavallo, C. De Laurentis, M. Eoli, E. Anghileri, M. Servida, C. Boffano, B. Pollo, M. Schiariti, S. Visintini, C. Montomoli, L. Bosio, E. La Corte, G. Broggi, A. Brawanski, P. Ferroli. Fluorescein-Guided Surgery for Resection of High-Grade Gliomas: A Multicentric Prospective Phase II Study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res.* 2018;24(1):52-61.
  46. P.C. De Witt Hamer, S.G. Robles, A.H. Zwinderman, H. Duffau, M.S. Berger. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559-65.
  47. T. Batchelor, H. Shih, B.S. Carter. Management of recurrent high-grade gliomas [Internet]: UpToDate; 2022 [02 August 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-high-grade-gliomas>.
  48. F. Ringel, H. Pape, M. Sabel, D. Krex, H.C. Bock, M. Misch, A. Weyerbrock, T. Westermaier, C. Senft, P. Schucht, B. Meyer, M. Simon. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol.* 2016;18(1):96-104.
  49. A. Wann, P.A. Tully, E.H. Barnes, Z. Lwin, R. Jeffree, K.J. Drummond, H. Gan, M. Khasraw. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective case-control study. *J Neurooncol.* 2018;137(2):409-15.
  50. R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
  51. M.G. Hart, R. Garside, G. Rogers, K. Stein, R. Grant. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD007415.
  52. M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia, M.F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, J.M. Kros, J.A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J.E.C. Bromberg, P. Hau, R.O. Mirimanoff, J.G. Cairncross, R.C. Janzer, R. Stupp. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
  53. M. Bendszus, M. Platten. [Neuroradiological response criteria for malignant gliomas]. *Nervenarzt.* 2010;81(8):950-5.
  54. W. Wick, M. Platten. Moderne Therapiestrategien bei hirneigenen glialen Tumoren. *Info Onkologie.* 2013;16:32-43.
  55. M.A. Vogelbaum. The benefit of surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):462-3.

56. K.L. Chaichana, P. Zadnik, J.D. Weingart, A. Olivi, G.L. Gallia, J. Blakeley, M. Lim, H. Brem, A. Quiñones-Hinojosa. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg.* 2013;118(4):812-20.
57. N.F. Marko, R.J. Weil, J.L. Schroeder, F.F. Lang, D. Suki, R.E. Sawaya. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):774-82.
58. M. Weller, G. Tabatabai, B. Kästner, J. Felsberg, J.P. Steinbach, A. Wick, O. Schnell, P. Hau, U. Herrlinger, M.C. Sabel, H.G. Wirsching, R. Ketter, O. Bähr, M. Platten, J.C. Tonn, U. Schlegel, C. Marosi, R. Goldbrunner, R. Stupp, K. Homicsko, J. Pichler, G. Nikkhah, J. Meixensberger, P. Vajkoczy, S. Kollias, J. Hüsing, G. Reifenberger, W. Wick. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2057-64.
59. M. Preusser, S. de Ribaupierre, A. Wohrer, S.C. Erridge, M. Hegi, M. Weller, R. Stupp. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011;70(1):9-21.
60. R.J. Diaz, S. Ali, M.G. Qadir, M.I. De La Fuente, M.E. Ivan, R.J. Komotar. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;133(3):455-67.
61. M.M. Kim, Y. Umemura, D. Leung. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J.* 2018;24(4):180-6.
62. O.L. Chinot, W. Wick, W. Mason, R. Henriksson, F. Saran, R. Nishikawa, A.F. Carpentier, K. Hoang-Xuan, P. Kavan, Dana Cernea, A.A. Brandes, M. Hilton, L. Abrey, T. Cloughesy. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709-22.
63. M.R. Gilbert, J.J. Dignam, T.S. Armstrong, J.S. Wefel, D.T. Blumenthal, M.A. Vogelbaum, H. Colman, A. Chakravarti, S. Pugh, M. Won, R. Jeraj, P.D. Brown, K.A. Jaeckle, D. Schiff, V.W. Stieber, D.G. Brachman, M. Werner-Wasik, I.W. Tremont-Lukats, E.P. Sulman, K. Aldape, W.J. Curran, M.P. Mehta. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708.
64. D.P. Kulinich, J.P. Sheppard, T. Nguyen, A.M. Kondajji, A. Unterberger, C. Duong, A. Enomoto, K. Patel, I. Yang. Radiotherapy versus combination radiotherapy-bevacizumab for the treatment of recurrent high-grade glioma: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(7):1921-34.
65. F. Payer. [Pseudoprogression or pseudoresponse: a challenge for the diagnostic imaging in Glioblastoma multiforme]. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(1-2):13-9.
66. M. Weller, M. van den Bent, K. Hopkins, J.C. Tonn, R. Stupp, A. Falini, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e395-403.
67. M.C.Y. de Wit, H.G. de Bruin, W. Eijkenboom, P.A.E. Sillevius Smitt, M.J. van den Bent. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology.* 2004;63(3):535-7.
68. W. Taal, D. Brandsma, H.G. de Bruin, J.E. Bromberg, A.T. Swaak-Kragten, P.A. Smitt, C.A. van Es, M.J. van den Bent. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer.* 2008;113(2):405-10.
69. A.A. Brandes, E. Franceschi, A. Tosoni, V. Blatt, A. Pession, G. Tallini, R. Bertorelle, S. Bartolini, F. Calbucci, A. Andreoli, G. Frezza, M. Leonardi, F. Spagnolli, M. Ermani. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2192-7.
70. M. Stuplich, D.R. Hadizadeh, K. Kuchelmeister, J. Scorzin, C. Filss, K.J. Langen, N. Schäfer, F. Mack, H. Schüller, M. Simon, M. Glas, T. Pietsch, H. Urbach, U. Herrlinger. Late and prolonged pseudoprogression in glioblastoma after treatment with lomustine and temozolomide. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):e180-3.

71. A. Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi, V. Blatt, S. Bartolini, D. Grosso, E. Franceschi, V. Blatt, S. Bartolini, D. Grosso, N. Galtarossa, C. Susini, A. Tozzoli, R. Renzi, M. Ermani. Pseudoprogression after concomitant radio-chemotherapy treatment in newly diagnosed glioblastoma patients and potential correlation with MGMT methylation status. *Neuro-Oncology*. 2007;9:529-.
72. A.J. Kumar, N.E. Leeds, G.N. Fuller, P. Van Tassel, M.H. Maor, R.E. Sawaya, V.A. Levin. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217(2):377-84.
73. D.K. Tran, R.L. Jensen. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called "pseudoprogression" vs. tumor progression: Review and future research opportunities. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 3):S129-35.
74. D. Brandsma, M.J. van den Bent. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(6):633-8.
75. G. Rahmathulla, N.F. Marko, R.J. Weil. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci*. 2013;20(4):485-502.
76. J.D. Ruben, M. Dally, M. Bailey, R. Smith, C.A. McLean, P. Fedele. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):499-508.
77. B.M. Ellingson, C. Chung, W.B. Pope, J.L. Boxerman, T.J. Kaufmann. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol*. 2017;134(3):495-504.
78. D.R. Macdonald, T.L. Cascino, S.C. Schold, J.G. Cairncross. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1277-80.
79. M.J. van den Bent, M.A. Vogelbaum, P.Y. Wen, D.R. Macdonald, S.M. Chang. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2905-8.
80. P.Y. Wen, D.R. Macdonald, D.A. Reardon, T.F. Cloughesy, A.G. Sorensen, E. Galanis, W. Wick, M.R. Gilbert, A.B. Lassman, C. Tsien, T. Mikkelsen, E.T. Wong, M.C. Chamberlain, R. Stupp, K.R. Lamborn, M.A. Vogelbaum, M.J. van den Bent, S.M. Chang. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
81. P. Linhares, B. Carvalho, R. Figueiredo, R.M. Reis, R. Vaz. Early Pseudoprogression following Chemoradiotherapy in Glioblastoma Patients: The Value of RANO Evaluation. *J Oncol*. 2013;2013:690585.
82. A. Jahangiri, M.K. Aghi. Pseudoprogression and treatment effect. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(2):277-87, viii-ix.
83. A. Zikou, C. Sioka, G.A. Alexiou, A. Fotopoulos, S. Voulgaris, M.I. Argyropoulou. Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:6828396.
84. K. Glunde, Z.M. Bhujwala, S.M. Ronen. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):835-48.
85. W. Hollingworth, L.S. Medina, R.E. Lenkinski, D.K. Shibata, B. Bernal, D. Zurakowski, B. Comstock, J.G. Jarvik. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(7):1404-11.
86. S. Herminghaus, T. Dierks, U. Pilatus, W. Möller-Hartmann, J. Wittsack, G. Marquardt, C. Labisch, H. Lanfermann, W. Schlote, F.E. Zanella. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg*. 2003;98(1):74-81.
87. S.C. Thust, S. Heiland, A. Falini, H.R. Jäger, A.D. Waldman, P.C. Sundgren, C. Godi V. K. Katsaros, A. Ramos, N. Bargallo, M.W. Vernooij, T. Yousry, M. Bendszus, M. Smits. Glioma

- imaging in Europe: A survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3306-17.
88. B.R.J. van Dijken, P.J. van Laar, G.A. Holtman, A. van der Hoorn. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(10):4129-44.
  89. P. Patel, H. Baradaran, D. Delgado, G. Askin, P. Christos, J.A. Tsiouris, A. Gupta. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):118-27.
  90. R.F. Barajas, J.S. Chang, M.R. Segal, A.T. Parsa, M.W. McDermott, M.S. Berger, S. Cha. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology.* 2009;253(2):486-96.
  91. T.J. Yun, C.K. Park, T.M. Kim, S.H. Lee, J.H. Kim, C.H. Sohn, et al. Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015;274(3):830-40.
  92. N. Tsuyuguchi, T. Takami, I. Sunada, Y. Iwai, K. Yamanaka, K. Tanaka, M. Nishikawa, Kenji Ohata, K. Torii, M. Morino, A. Nishio, M. Hara. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery--in malignant glioma. *Ann Nucl Med.* 2004;18(4):291-6.
  93. S.J. Nelson. Assessment of therapeutic response and treatment planning for brain tumors using metabolic and physiological MRI. *NMR Biomed.* 2011;24(6):734-49.
  94. N. Galldiks, V. Dunkl, G. Stoffels, M. Hutterer, M. Rapp, M. Sabel, G. Reifenberger, S. Kebir, F. Dorn, T. Blau, U. Herrlinger, P. Hau, M.I. Ruge, M. Kocher, R. Goldbrunner, G.R. Fink, A. Drzezga, M. Schmidt, K. Langent. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(5):685-95.
  95. N. Tomura, M. Kokubun, T. Saginoya, Y. Mizuno, Y. Kikuchi. Differentiation between Treatment-Induced Necrosis and Recurrent Tumors in Patients with Metastatic Brain Tumors: Comparison among (11)C-Methionine-PET, FDG-PET, MR Permeability Imaging, and MRI-ADC-Preliminary Results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(8):1520-7.
  96. S. Kebir, R. Fimmers, N. Galldiks, N. Schäfer, F. Mack, C. Schaub, M. Stuplich, M. Niessen, T. Tzaridis, M. Simon, G. Langen, B. Scheffler, M. Glas, U. Herrlinger. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res.* 2016;22(9):2190-6.
  97. e.V. DH. Positronen-Emissions-Tomographie [Internet] [02.08.2022]. Available from: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/diagnostik/>.
  98. D.M. Koh, D.J. Collins. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1622-35.
  99. P.A. Hein, C.J. Eskey, J.F. Dunn, E.B. Hug. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):201-9.
  100. E. Matsusue, J.R. Fink, J.K. Rockhill, T. Ogawa, K.R. Maravilla. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology.* 2010;52(4):297-306.
  101. S. Wagner, H. Lanfermann, G. Eichner, H. Gufler. Radiation injury versus malignancy after stereotactic radiosurgery for brain metastases: impact of time-dependent changes in lesion morphology on MRI. *Neuro Oncol.* 2017;19(4):586-94.
  102. J.R. Landis, G.G. Koch. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
  103. A.L. Stockham, A.L. Tievsky, S.A. Koyfman, C.A. Reddy, J.H. Suh, M.A. Vogelbaum, G.G. Barnett, S.T. Chao. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2012;109(1):149-58.

104. H. Mahrholdt, A. Wagner, R.M. Judd, U. Sechtem, R.J. Kim. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1461-74.
105. B. Bobek-Billewicz, G. Stasik-Pres, H. Majchrzak, L. Zarudzki. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol.* 2010;48(2):81-92.
106. L. Lüdemann, W. Grieger, R. Wurm, P. Wust, C. Zimmer. Quantitative measurement of leakage volume and permeability in gliomas, meningiomas and brain metastases with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging.* 2005;23(8):833-41.

## **8 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gebührt allen, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit auf verschiedenste Arten unterstützt haben.

Mein größter und herzlichster Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mir mein Studium und meinen beruflichen Werdegang erst ermöglicht und mich jederzeit unterstützt haben. Meinem Partner gilt ebenfalls ein besonderer Dank für seine Unterstützung während des gesamten Studiums.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

### Ausbildung

---

04/2016-06/2022

#### **Humanmedizin**

- 06/2022 **3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**
- 04/2021 **2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**
- 04/2018 **1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

10/2008 - 10/2011

#### **MTRA-Schule am Universitätsklinikum Aachen**

- Röntgendiagnostik
- Nuklearmedizin
- Strahlentherapie
- Radiophysik, Dosimetrie

1999 - 2008

#### **Abitur**

Gymnasium - St. Leonhard, Aachen

## Klinische Erfahrung

---

- 05/2021-04/2022                      **Praktisches Jahr im Rahmen des Medizinstudiums**
- 1.Tertial: Chirurgie im Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
  - 2.Tertial: Dermatologie HSK Wiesbaden
  - 3. Tertial: Innere Medizin in der Geriatrischen Klinik St.Gallen, Schweiz
- 2018-2020                                      **Famulaturen an der Universitätsmedizin Mainz**
- 09/2018 Klinik für Neurologie
  - 09/2019 Klinik für Neuroradiologie
  - 08/2020 Klinik für Dermatologie
  - 03/2020 Hausarzt-Famulatur in Mainz, Dr. Gode-  
mann
- 04/2016 – 02/2021                      **Studentische Hilfskraft in der Klinik für Neurora-  
diologie, Universitätsmedizin Mainz**
- Schwerpunkt: MRT
- 11/2013 - 03/2016                      **Klinik für Neuroradiologie,  
Universitätsmedizin Mainz**
- Angestellte als Medizinisch-Technische Radiologie-  
assistentin
  - Arbeitsbereiche: MRT, CT, Interventionelle Angio-  
graphie, konventionelle Röntgendiagnostik
- 12/2011 - 01/2013                      **Klinik für Neuroradiologie,  
Universitätsklinikum Aachen**
- Angestellte als Medizinisch-Technische Radiologie-  
assistentin