

Pharmakokinetische Modellierung von FMISO-PET/CT Bildgebung bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich

Jens-Christoph Georgi¹, Rolf Bippus¹, Wenli W. Wang³, Nancy Y. Lee⁴,
Manoj Narayanan², Heiko Schöder⁵, Jose Guillem⁶, John L. Humm³

¹Philips Research Europe, Molecular Imaging Systems, Aachen

²Philips Research North America, Briarcliff Manor, NY, USA

Abteilung/Klinik für ³Medizinische Physik, ⁴Strahlentherapie, ⁵Radiologie, ⁶Chirurgie
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

jens.christoph.georgi@philips.com

Kurzfassung. Ziel der Arbeit war es die Möglichkeiten der bildgestützten Hypoxiequantifizierung für Kopf-Hals-Tumore auszuloten. Dazu wurde die Korrelation pharmakokinetischer Parameter aus dynamischer FMISO PET Bildgebung mit Messungen auf statischen Bildern untersucht. Folgende Parameter eines 2-Gewebekompartiment-Modells wurden mit Gewebe/Blut-Verhältnisse (TBR) im statischen Bild korreliert: metabolische Rate K_i , fraktionelles Blutvolumen β und lokale Perfusion k_1 . Ausgewertet wurden 9 Patienten mit Diagnose auf lokalisiertes Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich ohne vorherige Chemo- oder Radiotherapie. Die Registrierung der Bilddaten und die anschließenden pharmakokinetischen Analysen wurde mit Hilfe der VoxulusTM Software der Philips Forschung durchgeführt, wie sie auf der Philips ImalyticsTM Workstation zur Verfügung steht. Für Tumor ROIs konnte eine starke positive Korrelation zwischen mittlerem K_i und TBR gezeigt werden. Ebenso eine leichte negative Korrelation zwischen k_1 and K_i und eine moderat positive Korrelation zwischen β and K_i , jedoch keine Korrelation zwischen β und k_1 . Die Ergebnisse legen nahe, dass die Verwendung des statischen Gewebe/ Blut-Verhältnisses alleine unzureichend ist um Hypoxie im Tumorgewebe eindeutig zu identifizieren. Ein robusteres Kriterium verspricht die Verwendung einer Kombination der beiden Parameter TBR und K_i .

1 Einleitung

Lokale Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) ist aus der Literatur als negativer prognostischer Faktor für eine Vielzahl von Tumorerkrankungen bekannt: Gebärmutterhalskrebs, Sarkome sowie Prostatakarzinome. Auch bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich wurde Hypoxie als entscheidender Faktor zu Prognose des Therapieverlaufs identifiziert [1].

Das Wissen um lokale Hypoxie kann somit von entscheidender Bedeutung bei der Therapieselektion und -planung und -prognose sein. Nichtinvasive, quantitative und räumlich aufgelöste Verfahren wie die bildgestützte pharmakokinetische Modellierung versprechen für die Zukunft entsprechende Möglichkeiten.

2 Material und Methoden

2.1 Pharmakokinetische Analyse

Die pharmakokinetischen Analysen wurde mit Hilfe der VoxulusTM Software der Philips Forschung durchgeführt, wie sie auf der Philips ImalyticsTM Workstation zur Verfügung steht. Abb. 1 zeigt das verwendete Kompartimentmodell. Dieses besteht aus dem Plasmavolumen sowie zwei Gewebekompartimenten, einem reversibel und einem irreversibel bindenden Kompartiment [2].

Die entsprechenden Differentialgleichungen

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) ; \quad \frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) \quad (1)$$

und die gemessene FMISO-Konzentration bestimmt sich zu

$$C_{\text{ROI}}(t) = \beta C_p(t) + C_1(t) + C_2(t) \quad (2)$$

wobei β die Vaskularisierung des Tumor Plasmakompartiments relativ zur arteriellen Eingangsfunktion ist. Das gezeigte Modell und die verwendete Software wurden zuvor ausführlich an simulierten Daten auf Reproduzierbarkeit sowie Empfindlichkeit gegenüber unterschiedlichen Störeinflüssen untersucht [3].

2.2 Patientenprotokoll und Auswertung

Ausgewertet wurden neun Patienten mit Diagnose auf lokalisiertes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich ohne vorherige Chemo- oder Radiotherapie. Alle Patienten wurden zwei PET/CT Studien unterworfen. Zunächst einem statischen FDG PET/CT zur Bildgebung des eigentlichen Tumors. Drei Tage später folgte dann die dynamische FMISO PET/CT Studie gemäß des in Abb. 2 gezeigten Protokolls [4]. Die statische FDG PET/CT Aufnahme wurde zur Delineation des eigentlichen Tumors (Tumor-ROI) herangezogen.

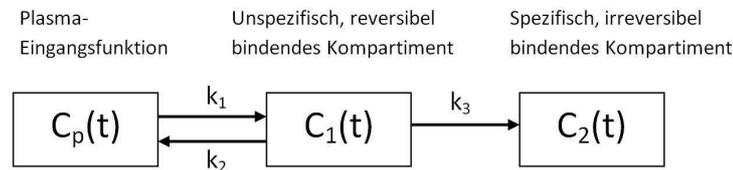
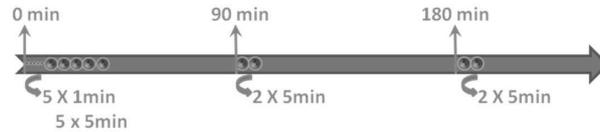


Abb. 1. Verwendetes Kompartimentmodell für FMISO in Tumorgewebe.

Abb. 2. Aquisitionsprotokoll für das dynamische FMISO PET/CT.



Auf den zuvor rigide registrierten dynamischen FMISO Daten wurden folgende Parameter individuell für jedes Voxel bestimmt, die ihren entsprechenden physiologischen Parametern zuzuordnen sind:

k_1 = lokale Perfusion

β = fraktionelles Blutvolumen

$K_i = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}$ = metabolische Rate, hypothetisiertes Maß für Hypoxie

TBR = Gewebe/Blut Konzentrationsverhältnis
zum Zeitpunkt $t = 3$ h nach Injektion

Die Schätzung der arteriellen Eingangsfunktion erfolgte auf den dynamischen FMISO-PET Bildern der Karotiden (Abb. 3).

Abb. 3. Karotide im FMISO PET zur Schätzung der arteriellen Eingangsfunktion.



3 Ergebnisse

Die Tabelle 1 zeigt die mittleren Korrelationskoeffizienten zwischen den berechneten Parametern für alle neun Patienten. Für das Verhältnis K_i zu TBR sind in Abb. 4 die mittleren Werte der einzelnen Patienten dargestellt.

Daneben wurden individuelle Scatterplots für jeden Patienten erstellt, wie sie für drei Patienten in Abbildung 5 zu sehen sind. Jeder schwarze Punkt entspricht hier einem Voxel des gesamten Bildausschnitts, die grau markierten denen der Tumor-ROI. Daneben sind jeweils im Schnittbild die dazugehörige Tumor-ROI im CT und die parametrischen Karten des statischen TBR sowie der metabolischen Rate K_i zu sehen.

K_i	TBR	0.86
K_i	β	-0.33
K_i	k_1	0.54
k_1	β	-0.08

Tabelle 1. Korrelationskoeffizienten einzelner dynamischer Parameter untereinander sowie mit dem statischen TBR 3 h nach Injektion.

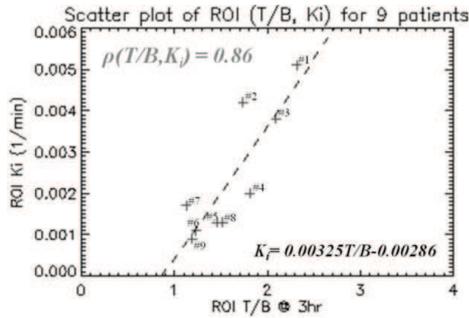


Abb. 4. Plot des mittleren K_i vs. TBR der einzelnen Patienten in der Tumorregion.

4 Schlussfolgerungen

Die Auswertungen an neun Patienten zeigen, dass die Verwendung eines TBR-Schwellwertes in Verbindung mit statischer PET Bildgebung alleine nicht in allen Fällen ausreicht um hypoxische Bereiche eindeutig zu identifizieren. Eine Kombination mit dynamischen Parametern (K_i) verspricht hier eine weitaus eindeutigere Identifikation hypoxischer Regionen.

Zwar zeigen die Ergebnisse im Mittel eine sehr deutliche Korrelation zwischen statischem TBR und dem dynamischen Parameter K_i . Gleichzeitig lassen sich aber auch an einzelnen Beispielen wie in Abb. 5 zu sehen Widersprüche zwischen dynamischer und statischer Analyse sowohl in der gesamten Tumor-ROI (Abb. 5(b)) als auch einer Sub-ROI des Tumors (Abb. 5(c)) identifizieren, in denen trotz hoher TBR niedrige K_i Werte zu beobachten sind.

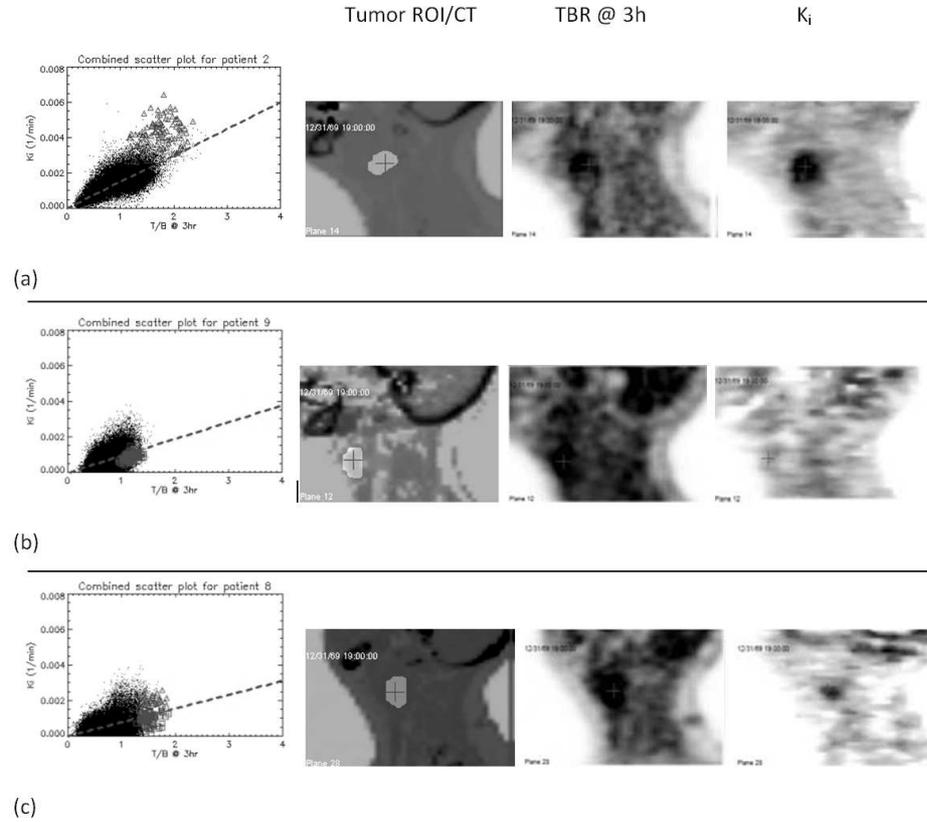
Legt man den weithin vermuteten Zusammenhang zwischen K_i und lokaler Hypoxie zugrunde, so lassen die Analysen den Schluss zu, dass die tatsächlich hypoxischen Bereiche bei hohen TBR oberhalb der individuellen Regressionsgeraden im patientenspezifischen TBR/K_i Scatterplot clustern.

Allerdings steht aufgrund der begrenzten Stichprobe von nur neun Patienten eine Auswertung auf einer deutlichen größeren Patientenpopulation aus. Daneben muss die Bestätigung des hypothetisierten Zusammenhangs zwischen K_i und tatsächlicher Hypoxie durch direkte polarografische pO_2 Messungen erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head-and-neck. *Radiother Oncol.* 1996;41:31–9.

Abb. 5. Scatterplots dreier Patienten (K_i vs TBR) sowie die zugehörigen Schnittbilder durch die Tumor-ROI, die Segmentierung des Tumors aus dem FDG Bild überlagert dem CT, die parametrische Karte des TBR nach 3 h sowie der metabolischen Rate K_i .



2. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. Nucl Med Biol. 2000;27:661–70.
3. Wang W, Georgi JC, Nehmeh SA, et al. Evaluation of a compartmental model for estimating tumor hypoxia via FMISO dynamic PET imaging. Phys Med Biol. 2009;54(10):3083–99.
4. Wang W, Lee NY, Georgi JC, et al. Pharmacokinetic analysis of hypoxia 18F-Fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. J Nucl Med. 2010;51(1):37–45.