

Marc Martin Lumer  
Dr. med. dent.

## **Computergestützte Analyse von dynamischen Magnetresonanztomographien im Verlauf von Radio- und kombinierten Radiochemotherapien bei Patienten mit Oro- und Hypopharynx Tumoren**

Geboren am 01.05.1970 in Essen  
Reifeprüfung am 31.05.1990 in Essen  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1991/92 bis WS 1997/98  
Physikum am 24.03.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 22.12.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M.V. Knopp

Das Ziel der vorliegenden Phase-II-Studie war es, mit der dynamischen Magnetresonanztomographie (dMRT) in Kombination mit einem neu modifizierten speziellen Dynamikprogramm die Kontrastmittel-Anflutung in Tumoren und Lymphknoten des Hals-Nasen-Ohren Bereiches im Therapieverlauf zu untersuchen, und eine Methodik zur standardisierten Auswertung zu entwickeln.

Diese Studie basiert auf dMRT-Untersuchungen an 13 Patienten mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen Tumoren des Oro- und Hypopharynx im Therapieverlauf. 10 dieser Patienten erhielten eine hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie in der ersten und fünften Woche mit 5-Fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche x Tag) und Carboplatin ( $70 \text{ mg/m}^2$  K.o.f. x T) und 3 Patienten eine alleinige Radiotherapie. Das Untersuchungsprotokoll enthielt eine  $T_1$ -gewichtete und eine  $T_2$ -gewichtete Spin-Echo-Sequenz, sowie eine  $T_1$ -gewichtete dynamische Turbo-FLASH-Sequenz.

Die Daten dieser Aufnahmen wurden im Rahmen dieser Studie zur weiteren Auswertung in das IDL-Format (Interactive Data Language) konvertiert, und von dem speziell modifizierten Dynamikprogramm berechnet und durch bestimmte Farbwerte dargestellt. Die mit der dynamischen MRT ermittelte Kontrastmittel-Anflutung wurde mit diesem Computerprogramm farblich visualisiert und anhand eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modells, für ausgewählte Bereiche (regions of interest), analysiert. Die Parameter A und  $k_{21}$  stehen für die maximale Signalintensität (A) und die Austauschratenkonstante ( $k_{21}$ ) im Gewebe, und wurden anhand von Kontrastmittel-Anflutungskurven dargestellt. Diese Parameter erlauben nach den aktuellen Vorstellungen eine Abschätzung der Mikrozirkulation im Tumorgewebe. Damit ergänzt die funktionelle MRT die gegenwärtigen Forschungen im Bereich der Perfusion von Tumoren und unterstreicht ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung.

Die computergestützte Auswertung von Tumoren des Oro- und Hypopharynx kann, im Therapieverlauf eingesetzt, d.h. vor Therapiebeginn sowie am Ende der Therapie durchgeführt, eine Aussage über die etwaige Prognose des Therapieerfolges machen. Der Therapieerfolg wurde nach progressivfreiem Überleben in Monaten und der Tumorreaktion (Response) nach 6 und 12 Wochen nach Therapie beurteilt.

Die Veränderung der max. Signalintensität (A) unter Therapie ermöglicht eine, wenn auch bisher nur tendenzielle, Aussage über den Therapieerfolg und die Prognose. Dies ist insbesondere bei Tumoren mit günstigerem Krankheitsverlauf respektive längerer

progressivfreier Überlebenszeit postradiatio beobachtet worden. Ein Anstieg der Signalintensität und eine Abnahme des  $k_{21}$ -Wertes im Therapieverlauf haben eine günstigere Prognose als eine Abnahme der Signalintensität und eine Zunahme des  $k_{21}$ -Wertes.

Der Amplitudenanstieg im Therapieverlauf war im Tumor und im Lymphknoten gleichsinnig. Die Wertigkeit der Austauschratenkonstante kann bei weiterer Verkürzung der Meßzeit z.B. durch Einschränkungen in der Schichtanzahl oder Optimierung der Technik, oder durch eine Verlängerung der Infusionszeit noch verbessert werden. Der  $k_{21}$ -Wert erhöhte sich im Therapieverlauf bei allen strahlentherapierten Patienten, wohingegen sich bei der kombinierten Radiochemotherapie auch eine  $k_{21}$ -Abnahme zeigte. Eine Differenzierung, ob eine alleinige Radiatio oder eine Radiochemotherapie erfolgversprechender sind, muß in weiterführenden multizentrischen Studien analysiert werden. Tendenziell erschien die kombinierte Radiochemotherapie anhand dieser Auswertungen erfolgreicher als die reine Strahlentherapie.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß

- 1) die dynamische MRT zur Abschätzung der Mikrozirkulation auch im Bereich der Oro- und Hypopharynx Tumoren eingesetzt werden kann.
- 2) das vorgestellte dynamische Auswertungsprogramm eine ausbaufähige und nutzbringende Grundlage für den klinischen Einsatz darstellt
- 3) die quantitativen Parameter mögliche prognostische und therapieleitende Eigenschaften aufweisen.

Das Ergebnis dieser Studie rechtfertigt die Durchführung einer Phase-III-Studie.

Das Ziel der vorliegenden Phase-II-Studie war es, mit der dynamischen Magnetresonanztomographie (dMRT) in Kombination mit einem neu modifizierten speziellen Dynamikprogramm die Kontrastmittel-Anflutung in Tumoren und Lymphknoten des Hals-Nasen-Ohren Bereiches im Therapieverlauf zu untersuchen, und eine Methodik zur standardisierten Auswertung zu entwickeln.

Diese Studie basiert auf dMRT-Untersuchungen an 13 Patienten mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen Tumoren des Oro- und Hypopharynx im Therapieverlauf. 10 dieser Patienten erhielten eine hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie in der ersten und fünften Woche mit 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup> K.o.f. x T) und Carboplatin (70 mg/m<sup>2</sup> K.o.f. x T) und 3 Patienten eine alleinige Radiotherapie. Das Untersuchungsprotokoll enthielt eine T<sub>1</sub>-gewichtete und eine T<sub>2</sub>-gewichtete Spin-Echo-Sequenz, sowie eine T<sub>1</sub>-gewichtete dynamische Turbo-FLASH-Sequenz.

Die Daten dieser Aufnahmen wurden im Rahmen dieser Studie zur weiteren Auswertung in das IDL-Format (Interactive Data Language) konvertiert, und von dem speziell modifizierten Dynamikprogramm berechnet und durch bestimmte Farbwerte dargestellt. Die mit der dynamischen MRT ermittelte KM-Anflutung wurde mit diesem Computerprogramm farblich visualisiert und anhand eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modells, für ausgewählte Bereiche (regions of interest), analysiert. Die Parameter A und k<sub>21</sub> stehen für die maximale Signalintensität (A) und die Austauschratenkonstante (k<sub>21</sub>) im Gewebe, und wurden anhand von Kontrastmittel-Anflutungskurven dargestellt. Diese Parameter erlauben nach den aktuellen Vorstellungen eine Abschätzung der Mikrozirkulation im Tumorgewebe. Damit ergänzt die funktionelle MRT die gegenwärtigen Forschungen im Bereich der Perfusion von Tumoren und unterstreicht ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung.

Die computergestützte Auswertung von Tumoren des Oro- und Hypopharynx kann, in der Verlaufskontrolle, eine Aussage über die etwaige Prognose des Therapieerfolges machen. Der Therapieerfolg wurde nach progressivfreiem Überleben in Monaten und der Tumorreaktion (Response) nach 6 und 12 Wochen nach Therapie beurteilt.

Die Veränderung der max. Signalintensität (A) unter Therapie ermöglicht eine, wenn auch bisher nur tendenzielle, Aussage über den Therapieerfolg und die Prognose. Dies ist insbesondere bei Tumoren mit günstigerem Krankheitsverlauf respektive längerer progressivfreier Überlebenszeit postradiatio beobachtet worden. Ein Anstieg der Signalintensität und eine Abnahme des k<sub>21</sub>-Wertes im Therapieverlauf haben eine günstigere Prognose als eine Abnahme der Signalintensität und eine Zunahme des k<sub>21</sub>-Wertes.

Der Amplitudenanstieg im Therapieverlauf war im Tumor und im Lymphknoten gleichsinnig. Die Wertigkeit der Austauschratenkonstante kann bei weiterer Verkürzung der Meßzeit z.B. durch Einschränkungen in der Schichtanzahl oder Optimierung der Technik, oder durch eine Verlängerung der Infusionszeit noch verbessert werden.

Der k<sub>21</sub>-Wert erhöhte sich im Therapieverlauf bei allen strahlentherapierten Patienten, wohingegen sich bei der kombinierten Radiochemotherapie auch eine k<sub>21</sub>-Abnahme zeigte. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß

- 4) die dynamische MRT zur Abschätzung der Mikrozirkulation auch im Bereich der Oro- und Hypopharynxtumoren eingesetzt werden kann.
- 5) das vorgestellte dynamische Auswertungsprogramm eine ausbaufähige und nutzbringende Grundlage für den klinischen Einsatz darstellt
- 6) die quantitativen Parameter mögliche prognostische und therapieleitende Eigenschaften aufweisen.

Das Ergebnis dieser Studie rechtfertigt die Durchführung einer Phase-III-Studie.