

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Perfusionscomputertomographische Meßparameter im
Kontext klinikopathologischer Eigenschaften von
Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des
Oropharynx**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Harald Pöttsch

aus Zehdenick

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. N. Hidajat

2. Priv.-Doz. Dr. med. R.-J. Schröder

3. Prof. Dr. Dr. M. Klein

Datum der Promotion: 23.03.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Grundlagen und Stand der Forschung	4
1.1.1	Die Perfusionscomputertomographie (PCT)	4
1.1.2	Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx	11
1.1.3	Die Blutgefäßversorgung maligner Tumoren	21
1.2	Ableitung der Fragestellung	28
2	Patienten und Methodik	29
2.1	Patientenkollektiv	29
2.2	Klinische Daten	30
2.3	Bildakquisition	30
2.4	Bildverarbeitung und Bestimmung der Meßparameter	31
2.5	Statistik	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Tumor und Vergleichsmeßregionen	38
3.2	Blutfluß	43
3.3	Blutvolumen	47
3.4	Mittlere Transitzeit	53
3.5	Permeabilitätsoberflächenprodukt	58
4	Diskussion	64
5	Zusammenfassung	79
6	Verzeichnis der häufig verwendeten Abkürzungen und Symbole	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Danksagung	92
9	Lebenslauf	93
10	Erklärung	94

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die auf modernen Mehrzeilen-Spiral-CTs basierende Technik der Perfusionscomputertomographie stellt eine nichtinvasive Methode zur In-Vivo-Messung von Kenngrößen der Tumorgefäßphysiologie dar. Da es im Falle von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx mit den gebräuchlichen, oft Anwendungsbeschränkungen unterliegenden diagnostischen Instrumenten und den von Ihnen erfaßten Merkmalen teilweise nicht hinlänglich gelingt, einen Tumor zur Therapieadaptation optimal zu charakterisieren, könnten zusätzliche funktionelle Daten weitere Einblicke in seine Biologie gewähren. Die vorliegende Arbeit zielte darauf ab, die Ausprägung der durch die Perfusions-CT bereitgestellten Meßparameter in den verschiedenen Kategorien der Komponenten des TNM-Systems und des Gradings zu untersuchen. Hierdurch sollte das Wirken angiogenetischer Prozesse im Laufe der Progression und in Relation zur Aggressivität dieser Malignome beleuchtet werden.

Methodik: 42 Patienten mit einem erstmalig aufgetretenen, noch unbehandelten Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx wurden im Zuge des routinemäßig durchgeführten Stagings bei Untauglichkeit für die Durchführung einer MRT an einem Mehrzeilen-Spiral-CT inklusive einer CT-Perfusionstechnik auf Dekonvolutionsbasis untersucht. Durch die PCT wurden die Parameter Blutfluß, Blutvolumen, mittlere Transitzeit und Permeabilitätsflächenprodukt erfaßt. Gemessen wurden diese mittels Regions of Interest (ROIs) innerhalb von quantitativen Farbkarten. Die Platzierung erfolgte sowohl im Bereich des Primarius als auch in Vergleichsregionen auf der symmetrisch dem Tumor gegenüberliegenden Seite und jeweils beidseitig in Speicheldrüsen und nuchaler autochthoner Rückenmuskulatur. Ausgewertet wurden die Messungen im Tumor sowie die Differenzen zwischen diesen und den Werten der Vergleichsregionen. Anschließend wurden statistische Testungen auf Unterschiedlichkeit zwischen den Kategorien des T-Stadiums und Gruppen mit bzw. ohne Vorliegen eines Lymphknotenbefalls vorgenommen. Die ursprünglich geplante Betrachtung von Fernmetastasierungsstatus und histologischem Grading ließ die Zusammensetzung des Patientenkollektivs nicht zu. Hinzu kamen Testungen mit weiteren Variablen, welche als mögliche Confounder aufzufassen waren: das Patientenalter, das Geschlecht und die Lokalisation des Primarius.

Ergebnisse: Signifikante Unterschiedlichkeit ließ sich für die Blutvolumina in den T-Stadien 2 und 3 ($p < 0,001$) sowie 2 und 4 ($p = 0,006$) nachweisen. T2-Tumoren wiesen dabei die größten

Werte auf, T3-Tumoren die geringsten. Die mittleren Blutvolumina der Kategorie T4 lagen dazwischen. Eben solche Verhältnisse galten für die Differenzen der Tumorwerte zu den Werten der Muskulatur bilateral (ipsilateraler Muskel: T2 zu T3: $p < 0,001$, T2 zu T4: $p = 0,002$; kontralateraler Muskel: T2 zu T3: $p = 0,001$, T2 zu T4: $p = 0,002$) und partiell zu den Werten der Gegenseite (T2 zu T3: $p = 0,011$). Blutfluß und mittlere Transitzeit zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich über die T-Stadien hinweg. Im Falle des Permeabilitätsflächenprodukts ergab sich singular eine signifikante Unterschiedlichkeit zwischen Stadium T2 und T4 für die Differenz Tumorwert-kontralaterale Muskulatur ($p = 0,008$). Die Wertebereiche der Parameter in den Kategorien der T-Stadien überschritten sich trotz signifikanter Unterschiede. Einer Korrektur bezüglich multipler Testung hielten nur die Signifikanzen für die Zusammenhänge zwischen T-Stadium und Blutvolumen des Tumors sowie den Differenzen dessen zu den Muskelwerten gänzlich stand. Bezüglich des Vorliegens bzw. Fehlens einer Metastasierung des Karzinoms in die regionalen Lymphknoten waren keine signifikant verschiedenartigen Werte der Meßgrößen nachweisbar. Gleiches galt für die Confoundervariablen, welche punktuell mit den Werten einzelner Vergleichsregionen, aber nicht mit jenen des Tumors bzw. den Differenzen Tumor-Vergleichsregion signifikant verknüpft waren. Eine Ausnahme bildete die Differenz der mittleren Transitzeiten von Tumor und kontralateraler Speicheldrüse, die eine signifikante, jedoch nicht nach Bonferroni-Korrektur haltbare Verschiedenheit zwischen Patienten mit Mundboden- und Zungengrundkarzinomen aufwies ($p = 0,018$).

Schlußfolgerung: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine Verbindung zwischen PCT-basiertem strömenden Blutvolumen von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx und der Tumorgröße, repräsentiert durch das T-Stadium gemäß TNM-Klassifikation, demonstriert werden. Es erwies sich, daß das Blutvolumen im Zuge des Wachstums der Karzinome abnimmt. Diese Erkenntnis könnte, falls sie in weiteren Studien bestätigt werden kann, Eingang in die therapeutischen Überlegungen finden. So hat die Blutversorgung eines Tumors beispielsweise Einfluß auf die Wirksamkeit von Radio- und Chemo- sowie antiangiogenetischer Therapie. Nicht aufzeigen ließ sich eine Assoziation von PCT-Parametern und dem, prognostisch relevanten, Vorkommen eines Lymphknotenbefalls. Offen für die Beantwortung durch zukünftige Studien bleiben Fragen zum Verhältnis von PCT-Größen zu weiteren Bezugsvariablen wie Fernmetastasierung und histologischem Grading sowie der Bedeutung der prätherapeutischen Ergebnisse der Perfusions-CT bezüglich der Prognose der Patienten. Das Monitoring des Verlaufs konservativer Therapien sowie die Detektion von Rezidiven sind weitere Anwendungszwecke. Die Evaluierung der PCT hierfür und der Vergleich mit anderen Techniken können ihren Platz im diagnostischen Methodengefüge definieren helfen.

6 Verzeichnis der häufig verwendeten Abkürzungen und Symbole

Abkürzung/Symbol	Bedeutung
α	Signifikanzniveau (tolerierete Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art)
BF	Blutfluß, „blood flow“
BV	Blutvolumen, „blood volume“
$c_{a, \text{tiss}, v, e}$	Konzentration in Arterie, Gewebe, Vene, Extravasalraum
CT	Computertomographie
df	Freiheitsgrade
E	Extraktionsfraktion, „extraction fraction“
h(t)	Dichtefunktion der Transitzeiten
H(t)	Verteilungsfunktion der Transitzeiten=kumulative Dichtefunktion
HU	Hounsfield Units, CT-Zahl bzw. CT-Dichte
IRF, R(t)	Impulsrestfunktion, „impulse residue function“
k	Anzahl der Einzeltests bei multipler statistischer Testung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mittlere Transitzeit, „mean transit time“
MVD	Mikrogefäßdichte, „microvessel density“
n	Fallzahl
PCT	Perfusions-CT
PDGF	„platelet derived growth factor“
PET	Positronenemissionstomographie
PIGF	„placenta growth factor“
PS	Permeabilitätsflächenprodukt, „permeability surface area product“
p	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Testergebnisses unter Geltung der Nullhypothese
r	Radius bzw. Korrelationskoeffizient
ROI	Region of Interest, Meßregion
s_x	Standardabweichung
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
t	Zeit
TAC	„time-attenuation curve“
U	Testgröße Mann-Whitney-U-Test

Abkürzung/Symbol	Bedeutung
UICC	Unio internationalis contra Cancrum, International Union against Cancer
V_e	extravasales Volumen
VEGF	„vascular endothelial growth factor“
\bar{x}	arithmetisches Mittel
X^2	Testgröße Kruskal-Wallis-Test

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. R.-J. Schröder, der mir das Thema überließ, und Herrn PD Dr. med. N. Hidajat, die mir zu jeder Zeit engagiert zur Seite standen und so Garant für das Gedeihen dieser Arbeit waren.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Felix für die Ermöglichung der Umsetzung des Vorhabens in der Klinik für Strahlenheilkunde.

Frau C.-H. Cho danke ich für die gute Zusammenarbeit, insbesondere bei der Klärung vieler organisatorischer Fragen.

Für die gute Kooperation und die Gewährung der Einsicht in die klinischen Daten, welche eine elementare Basis dieser Arbeit darstellen, danke ich den Mitarbeitern der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. mult. h.c. J. Bier. Speziell möchte ich hier Herrn Dr. J.-D. Raguse sowie Frau B. Milluks für ihre Unterstützung meinen Dank aussprechen.

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10 Erklärung

„Ich, Harald Pöttsch, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Perfusionscomputertomographische Meßparameter im Kontext klinikopathologischer Eigenschaften von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx

selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 04.10.2006

Harald Pöttsch