

## F-18-Fluoromisonidazol-PET zur Evaluation der Hypoxie in Kopf-Hals-Tumoren im Verlauf einer primären Radiochemotherapie

Bucher S<sup>1</sup>, Wiedenmann N<sup>1</sup>, Hentschel M<sup>1</sup>, Mix M<sup>2</sup>, Adebahr S<sup>1</sup>, Offermann C<sup>1</sup>, Nestle U<sup>1</sup>, Weber W<sup>2</sup>, Grosu AL<sup>1</sup>

1 Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg

2 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist Hypoxie im Tumorgewebe als wichtiger prognostischer Faktor anzusehen, da Hypoxie zu einer vermehrten Resistenz des Tumorgewebes auf Strahlen- und Chemotherapie, sowie zu einer zunehmenden Anzahl von Tumorrezidiven und Fernmetastasen führt. Mittels F-18-Fluoromisonidazol-PET (FMISO-PET) lässt sich Hypoxie nicht-invasiv nachweisen.

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung der Hypoxie in Kopf-Hals Tumoren während einer primären Radiochemotherapie (RCTx) mittels FMISO-PET und die retrospektive Evaluation der therapieinduzierten Veränderungen der Hypoxie im Verlauf der Bestrahlung, mit der Fragestellung ob eine Lokalisation der Hypoxie als Zielvolumen im Boostvolumen möglich wird. Zudem erfolgte eine Relation der Hypoxie zum Gesamtüberleben und Lokalkontrolle des Patienten.

**Methodik:** In die Studie wurden 16 Patienten mit fortgeschrittenen, histo- oder zytologisch gesicherten Kopf-Hals-Tumoren (Stadium III und IV, M0) eingeschlossen. Die RCTx wird als intensitätsmodulierte oder 3D-geplant konformale Strahlentherapie in einer Einzeldosis von 2 Gy in 5 Fraktionen/Woche bis zur Gesamtdosis von 70 Gy appliziert. Parallel wird Cisplatin in Woche 1, 4 und 7 verabreicht. Alle Patienten erhalten vor Therapiebeginn ein CT, MRT und F18-FDG-PET sowie in Woche 5 eine erneute MRT. Eine FMISO-PET wurde vor Therapiebeginn sowie in Woche 2 und 5 durchgeführt. Die Bildakquisition wurde 2,5h nach Injektion des Tracers FMISO (3,7 MBq/kg KG) in Maskenfixierung und Bestrahlungsplanung identischer Position durchgeführt. Zur Auswertung wurde das Programm ROVER verwendet. Eine Beurteilung der Veränderungen erfolgte anhand hypoxischer Parameter: visuelle Lokalisation des Tumorgewebes und der Hypoxie (qualitative Auswertung), Verhältnis von SUVmaxTumor/SUVmeanMuskel (TMR) (quantitative Auswertung) und hypoxische Subvolumina. Ein  $TMR \geq 1,4$  wurde als Hypoxie definiert. Die visuelle Auswertung wird in einer Skala von 0 (keine Hypoxie) bis 3 (deutliche Hypoxie) angegeben. Zudem erfolgte abschließend eine Evaluation des Outcome nach regelmäßigen posttherapeutischen Kontrolluntersuchungen der Patienten.

**Ergebnisse:** Die visuelle Hypoxieauswertung zeigte im initialen FMISO-PET bei allen Patienten eine Hypoxie (87% eine deutliche Hypoxie), im 2. FMISO-PET war eine deutliche Hypoxie noch bei 50% nachweisbar, im 3. FMISO-PET noch bei 18%. Die übrigen 82% zeigten in der letzten Aufnahme eine geringe bis gar keine Hypoxie. Die quantitative Auswertung mittels TMR zeigte bei 93,7% der Patienten initial eine Hypoxie im Tumorgewebe. Es ergab sich eine signifikante Reduktion der Hypoxie bzw. TMR-Werte im Laufe der Therapie ( $p < 0,05$ ) im Durchschnitt von  $1,97 \pm 0,40$  vor Therapie auf  $1,57 \pm 0,61$  in Woche 2 und  $1,27 \pm 0,19$  in Woche 5. Die Tumorumfängen betragen im FDG-PET im Mittel  $27,4 \pm 22,8$  ml, die hypoxischen Subvolumina im FMISO-PET initial  $15,8 \pm 18,4$  ml (63,8%). Nach 2 Wochen ergab sich eine Reduktion auf  $5,8 \pm 13,1$  ml (16%) und nach 5 Wochen auf  $0,3 \pm 0,8$  ml (2,2%). 4 Patienten entwickelten im Nachsorgezeitraum von  $248 \pm 151$  Tagen ein Rezidiv. Diese Patienten hatten initial sowie im 2. FMISO-PET eine  $TMR \geq 1,4$ , vergleichsweise hatten 82% der rezidivfreien Patienten im 2. FMISO-PET eine  $TMR < 1,4$ . Ebenfalls zeigten sich prätherapeutisch größere Tumorumfängen sowie hypoxische Subvolumina (28 ml) im Vergleich zu rezidivfreien Patienten (11ml).

**Zusammenfassung:** Eine erhöhte FMISO-Anreicherung und damit Anwesenheit hypoxischer Tumoreareale vor Therapiebeginn war bei 93,7 % der Patienten nachweisbar. Diese hypoxischen Areale zeigten im Verlauf der Radiochemotherapie eine deutliche Rückbildung. Eine Visualisierung und anatomische Zuordnung initial und unter Therapie ist möglich, weshalb die Hypoxie als Zielvolumen im Boostvolumen zu lokalisieren möglich wird. Zudem zeigte sich bei Anwesenheit von Hypoxie im Tumorgewebe eine Reduktion des Therapieerfolges.