



## Perfusions-CT in der Onkologie



Von ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast  
Klinische Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik  
Medizinische Universität Graz

### Hintergrund und Einsatzgebiete

Der rasante technische Fortschritt in der Computertomographie in Verbindung mit der Entwicklung entsprechender Software für Perfusionsmessungen ermöglicht den Einsatz der CT in der funktionellen Bildgebung. Der Vorteil der Perfusions-CT gegenüber der Perfusions-MRT liegt vor allem im linearen Verhältnis zwischen Kontrastmittelmenge und Dichteanstieg im Gewebe, welches aufgrund der Komplexität des MR-Signals im Perfusions-MRT nicht gegeben ist. Das Perfusions-CT kann somit prinzipiell als das stabilere bzw. reproduzierbarere Verfahren angesehen werden, mit dem Nachteil der Strahlenexposition gegenüber der MRT.

Die Möglichkeit Rückschlüsse auf die Neoangiogenese von Tumoren ziehen zu können, macht die CT-Perfusion zu einem viel versprechenden Verfahren bei onkologischen Fragestellungen. Die durch die Neoangiogenese im Tumor gebildeten Blutgefäße unterscheiden sich im Vergleich zu Blutgefäßen in normalem Gewebe durch erhöhte Durchmesser, vermehrte arteriovenösen Shuntbildungen, geschlängelte Verläufe, abnorme Aufzweigungen und einer erhöhten kapillaren Permeabilität. Diese morphologischen Unterschiede reflektieren sich in einem Unterschied in der Durchblutung, welche mittels Perfusions-CT funktionell erfasst werden kann.

Die funktionelle Darstellung der Tumervaskularisation kann zur Tumorcharakterisierung eingesetzt



werden, da maligne Tumoren gewöhnlich einen höheren Blutfluss, ein höheres Blutvolumen und eine höhere Permeabilität der Kapillaren aufweisen als benigne Tumoren bzw. Läsionen (Abbildung 1). Die Vorhersage und Beurteilung des Ansprechens auf lokale Therapie, wie z.B. auf eine transarterielle Chemoembolisation oder eine Radiotherapie, oder systemische Therapie stellt ein weiteres interessantes Einsatzgebiet der Perfusions-CT in der Onkologie dar.

Neuere Generationen von onkologischen Therapieregimen, welche angiogenesehemmende Tyrosinkinase Inhibitoren beinhalten, setzen gezielt an den für die Neoangiogenese essentiellen Wachstumsfaktoren an und beeinflussen somit die Tumolvaskularisation. Eine alleinige RECIST basierte Beurteilung des Therapieansprechens kann zu Missinterpretationen führen, da aufgrund des dominierenden zytostatischen Effekts, im Vergleich zum zytotoxischen Effekt konventioneller Chemotherapeutika, ein Therapieerfolg nicht a priori mit einer raschen Größenreduktion des Tumors einhergehen muss (Abbildung 2 und 3).

## **Durchführung**

Bei der Durchführung einer Perfusions-CT sind folgende Schritte zu berücksichtigen.

- Definition der Zielregion

Mittels Niedrigdosis-CT und auf Basis bereits vorhandener Bildgebung wird die Zielregion bzw. der Tumor definiert.

- Auswahl des entsprechenden Untersuchungsprotokolls

Je nach Körperregion bzw. Organ wird unter Berücksichtigung der Kontrastmitteldynamik und der arteriellen Versorgung in der jeweilige Region das Protokoll festgelegt.



- Kontrastmittelinjektion

Um einen kompakten Kontrastmittelbolus und somit einen schnellen und hohen Dichteanstieg in der zuführenden Arterie zu gewährleisten, sollten Kontrastmittel mit hohem Jodgehalt (370 - 400 mgJ/ml) und eine hohe Injektionsrate (6 - 8 ml/sec) verwendet werden, da der Anstieg und die Höhe der arteriellen Kontrastierung direkt proportional zur Jodflussrate ist. Die Kontrastmittelmenge kann im Vergleich zum Routine-CT, abhängig vom Körpergewicht, auf 30 - 50 ml reduziert werden.

- Dynamisches CT

Abhängig von der Körperregion werden in hoher zeitlicher Auflösung wiederholte Scans über das Zielgebiet durchgeführt. Das Intervall zwischen den Scans sollte am Beginn des Protokolls gering gehalten werden, da sich die arterielle Kontrastierung und damit die Inputfunktion in dieser Phase rasch ändert. Zu späteren Zeitpunkten des dynamischen CT kann das Intervall aus Gründen der Strahlenreduktion erhöht werden, da in dieser Phase die arterielle Kontrastierung bereits ihr Maximum erreicht hat und sich der Verlauf der Zeit-Dichte-Kurve des arteriellen Systems und des Gewebes deutlich abflacht. Prinzipiell können die dynamischen Scans mit oder ohne zwischengeschaltete größere Intervalle für Atemexkursionen durchgeführt werden.

Der Nachteil der Verwendung von längeren Intervallen für Atemexkursionen liegt in der Gefahr, dass v.a. bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion die maximale arterielle Kontrastierung verzögert auftritt und somit zeitlich in das Intervall für das Atemkommando fallen kann. Der Maximalwert der arteriellen Kontrastierung des zuführenden Gefäßes ist ein wesentlicher Wert für die Berechnung der Perfusionsparameter, ein Versäumnis des Wertes im Protokoll würde zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Eine kontinuierliche flache Atmung mit Bauchgurt ohne Atemanweisungen ist in dieser Hinsicht der Vorzug zu geben, da mit dieser Methode das arterielle Maximum sicher erfasst wird.



- Registrierung

Die Registrierungssoftware berechnet die Unterschiede zwischen jedem Bild der unterschiedlichen Volumina und korrigiert Veränderungen in der Kontur und Position anatomischer Strukturen, die durch Atembewegungen und sonstigen Bewegungen während dem Scannen entstanden sind.

- Analyse der Perfusion

Für die Berechnung der Perfusionsparameter stehen unterschiedliche Modelle zur Verfügung, wobei diese Modelle die physiologische Kontrastmitteldynamik berücksichtigen. Nach intravenöser Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels kann die Gewebekontrastierung prinzipiell in 2 Phasen eingeteilt werden. In der frühen Phase, welche 40 – 60 Sekunden lang nach Beginn der Kontrastmittelapplikation andauert, befindet sich das Kontrastmittel im intravaskulären Kompartiment. Die Kontrastmittelanreicherung im Gewebe wird in dieser Phase vorwiegend vom Blutfluss und Blutvolumen bestimmt. In der späten Phase, welche 2 – 10 Minuten lang nach Beginn der Kontrastmittelapplikation andauert, findet ein Übertritt des Kontrastmittels vom intravaskulären in das extravaskuläre Kompartiment statt. Die Kontrastmittelanreicherung im Gewebe wird in dieser Phase vorwiegend durch die Gefäßpermeabilität bestimmt.

Je nach Gerätehersteller kommen unterschiedliche Verfahren für die Berechnung der Perfusionsparameter zur Anwendung.

- Kompartimentanalyse



Die Kompartimentanalyse kann als Einzel- oder Zweikompartimentanalyse durchgeführt werden. Bei der Einzelkompartimentanalyse wird das intravaskuläre und extravaskuläre Kompartiment als ein Kompartiment angesehen, was auf die frühe Phase nach Kontrastmittelapplikation zutrifft. Für die Berechnung des Blutflusses wird die maximale Steigung der Zeit-Dichte-Kurve des Gewebes und die maximale Dichte der zuführenden Arterie verwendet („maximum slope“ Methode). Je nachdem, ob das untersuchte Organ von einem oder zwei Arterien versorgt wird, kann die „single input“ oder „double input maximum slope“ Methode angewandt werden. Bei der Zweikompartimentanalyse werden das intravaskuläre und das extravaskuläre Kompartiment als eigene Kompartiments angesehen und mittels der sog. Patlak-Analyse der Durchtritt des Kontrastmittels vom intravaskulären in das extravaskuläre Kompartiment berechnet. Dieses Modell hat in der späten Phase nach Kontrastmittelapplikation seine Gültigkeit. Die Kompartimentanalyse wird von den Geräteherstellern Philips, Siemens und Toshiba verwendet.

- Dekonvolutionsanalyse

Bei der Dekonvolutionsanalyse wird die Zeit-Dichte-Kurve der zuführenden Arterie mit der Zeit-Dichte-Kurve des Gewebes integriert um die sog. „Impulse Residue Function (IRF) zu berechnen. Die IRF ist eine theoretische Zeit-Dichte-Kurve des Gewebes unter der Annahme, dass die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe linear mit der Konzentration im zuführenden Gefäß einhergeht, wenn der Blutfluss konstant ist. Die Dekonvolutionsanalyse wird vom Gerätehersteller GE Healthcare verwendet. Je nach Analysemodell und Gerätehersteller können unterschiedliche Perfusionsparameter berechnet werden. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle1: Parameter der Perfusions-CT

Perfusionsparameter	Definition	Einheit
---------------------	------------	---------



BF (Blood Flow)	Flussrate durch die Gefäße im Gewebe	ml/min/100g ml/min/100ml
PI (Perfusion Index)	Anteil des BF eines Gefäßes in Bezug auf den gesamten BF im Gewebe bei dualer Blutversorgung	%
BV (Blood Volume)	Volumen des fließenden Blutes in den Gefäßen des Gewebes	ml/100g ml/100ml
MTT (Mean Transit Time)	Durchschnittliche Zeit von der zuführenden Arterie zur abführenden Vene	sec
PS (Permeability Surface Area Product)	Transit vom Plasma in das Interstitium	ml/min/100mg ml/min/100ml
CL (Clearance)		
TTP (Time To Peak)	Zeit vom Beginn bis zum Maximum der arteriellen Kontrastierung	sec
PEI (Peak Enhancement Intensity)	Maximale Gewebskontrastierung	HU

### Interpretation

Die in Tabelle 1 gelisteten Perfusionsparameter werden farbcodiert und können den Grauwertbildern überlagernd dargestellt werden, wobei der Prozentsatz der Überlagerung frei wählbar ist. Die Farbskala

kann vom Untersucher zur Maximierung der Unterschiede zwischen Arealen mit unterschiedlicher Perfusion frei gewählt und verändert werden. Zusätzlich zu dieser qualitativen Darstellung der Perfusionsparameter können die einzelnen Parameter mittels Region-of-Interest (ROI) Messungen gemäß den in Tabelle 1 aufgelisteten Einheiten quantifiziert werden, was insbesondere bei onkologischen Verlaufskontrollen nach Therapie vorteilhaft ist.

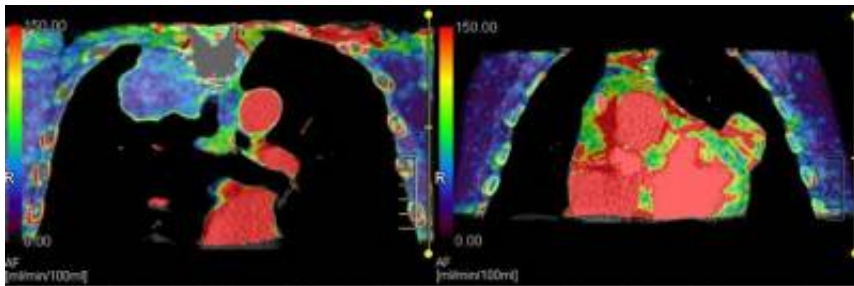
## **Zusammenfassung und Ausblick**

Die CT stellt derzeit in den meisten Zentren aufgrund der hohen Verfügbarkeit, der kurzen Untersuchungszeiten und der hohen Ortsauflösung die Methode der Wahl in der Detektion, Charakterisierung, Staging und Restaging zahlreicher Tumoren dar. Die Beurteilung der Änderung der Tumorgöße gemäß den Kriterien nach RECIST ist in der Evaluierung eines Therapieansprechens ein standardisiertes Verfahren, welches jedoch gewisse Mängel bei z.B. schlecht abgrenzbaren bzw. irregulär begrenzten Tumoren aufweist. In der Literatur wurde eine potentielle RECIST Fehlklassifikation von ca. 10% bei progressiver Erkrankung und von ca. 3% bei partiellem Therapieansprechen angegeben. Weitere Limitationen ergeben sich bei Therapie mit Angiogenesehemmern, unter deren Verwendung Größenänderungen des Tumors später auftreten können als unter Chemotherapie.

Mit der Perfusions-CT steht ein funktionelles Verfahren zur Beurteilung der Durchblutung von Tumoren zur Verfügung, welches mit dem diagnostischen CT bzw. Staging- / Restaging-CT kombiniert werden kann. Die Darstellung und Quantifizierung der Tumordurchblutung kann wichtige Zusatzinformationen zur Tumormorphologie liefern. Die Wertigkeit der Perfusions-CT in der Charakterisierung von Läsionen, in der Vorhersage und im Monitoring des Therapieansprechens maligner Tumoren wurde für unterschiedliche Tumoren in der Literatur belegt. Für einzelne Fragestellungen wurden bereits Schwellenwerte mit hoher Aussagekraft angegeben. So weist z.B. ein Schwellenwert von 40 ml/sec/100ml für den pulmonalarteriellen Fluss einer Lungenläsion einen positiven Vorhersagewert von 86% und einen negativen Vorhersagewert von 96% auf.

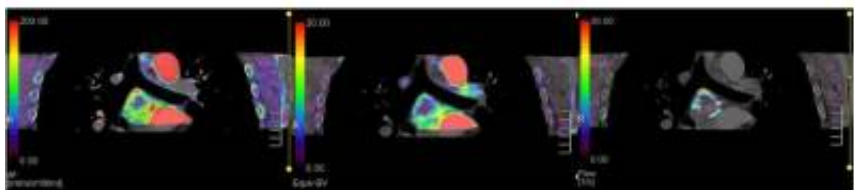
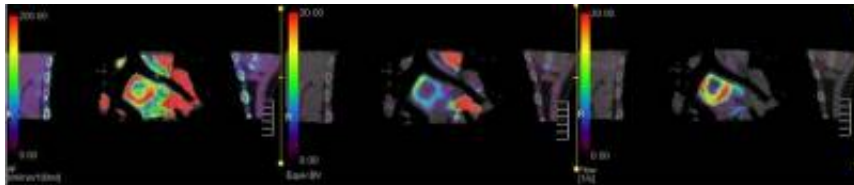
Problematisch in der Interpretation der Perfusionsparameter ist die Intra- und Interobservervariabilität, sowie die Variabilität zwischen unterschiedlichen Geräteherstellern und Softwareversionen. So wurde für das hepatozelluläre Karzinom nachgewiesen, dass erst eine Abnahme des Blutflusses von mehr als 35% außerhalb der Intra- und Interobservervariabilität liegt. Für den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag müssen diese Variabilitäten, sofern bekannt bzw. für das jeweilige CT-Gerät und den jeweiligen Tumor publiziert, berücksichtigt werden. Bis zur Implementierung der Perfusions-CT Parameter in anerkannte Beurteilungskriterien wie z.B. RECIST sind noch zahlreiche Studien und Analysen hinsichtlich

Tumor-, Observer-, Geräte- und Softwarevariabilität notwendig.



Coronares Perfusions-CT einer 75-jährigen Patientin mit histologisch verifiziertem inflammatorischem myofibroblastären Tumor im rechten Oberlappen (A) und eines 86-jährigen Patienten mit einem histologisch verifizierten neuroendokrinen Karzinom in der Lingula (B). Die Läsion in Abbildung B zeigt im Vergleich zur Läsion in Abbildung A wie aus der Farbskala links ersichtlich einen deutlich höheren pulmonalarteriellen Fluss (grüne bis rote Farbcodierung in B, blaue bis grüne Farbcodierung in A).

Abb. 1&2



37-jähriger Patient mit infracavaler Lymphknotenmetastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms vor (A-C) und 1 Monat nach (D-F) Therapie mit Sunitinib. Der Lymphknoten weist, wie aus der Farbskala ersichtlich, nach Therapie eine deutliche Abnahme der initial ringförmig erhöhten Perfusionsparameter auf (arterieller Fluss (A, D); Blutvolumen (B, E); Clearance (C, F)).

Abb. 3





**Österreichische Röntgengesellschaft**  
Gesellschaft für Medizinische Radiologie  
und Nuklearmedizin