



# TÜMÖR HIPOKSİSİNİN MEDİKAL GÖRÜNTÜLENMESİ: BİR DERLEME MEDICAL IMAGING OF TUMOR HYPOXIA: A REVIEW

Numan Akıncı<sup>1</sup>, Kazım Ziya Gümüş<sup>2</sup>, Mete Gündoğ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>BTıbbi Görüntüleme Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Radyasyon Onkoloji ABD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

numanakinci@windowslive.com

**Özetçe**—Hipoksi oksijen yetmezliğini ifade eder. Hipoksik tümörler, radyoterapi ve kemoterapiye karşı dirençlidir. Tümörün hipoksik olup olmadığının görüntülenmesine tedavi planlaması açısından önemlidir. Literatürde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin hipoksinin görüntülenmesine imkân sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu tekniklerden Kan Oksijenizasyon Seviyesine Bağlı (BOLD)-MRG deoksihemoglobini, PET 18F-FMISO radyoaktif ajanını, Artırılmış Dinamik Kontrast (DCE)-MRG gadolinyumu, Artırılmış Oksijen (OE)-MRG ise oksijeni kullanarak hipoksi görüntülenmesi yapmaktadır. BOLD-MRG ile görüntülenmenin yetersizliği, PET ile görüntülenmenin zararlı etkileri ve kötü uzaysal çözünürlüğü, diğer MRG teknikleri ile görüntülenmenin önemini artırmıştır. OE-MRG, hastaya oksijen gazı teneffüs ettirilerek hipoksinin nicel olarak belirlenmesinde ve haritalanmasında kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. OE-MRG sırasında, kan plazmasında ve dokular arası sıvıda çözünmüş olarak bulunan moleküler oksijen protonlarının dikey relaksasyon oranları (R1) değişir. İyi oksijenlenmiş dokularda R1 artışı olur. Bu R1 değerleri yorumlanarak hipoksi olup olmadığı tespit edilmiş olur. Bu yazıda, tümör hipoksisinin görüntülenmesi üzerine bir literatür derlemesi sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler** —hipoksi, hipoksik tümör, görüntüleme, derleme

**Abstract**— Hypoxia means oxygen deprivation in tissues. Hypoxic tumors show resistance to radiotherapy and chemotherapy. Medical imaging of hypoxia in tumors is important to in treatment planning in clinics. In literature, Positron Emission Tomography (PET) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) were shown to have potential in imaging of hypoxia. Among these techniques, Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-MRI uses deoxyhemoglobin, PET uses 18F-FMISO radioactive agent, Dynamic Contrast

Enhanced (DCE)-MRI uses gadolinium and Oxygen Enhanced (OE)-MRI uses oxygen as contrast agent. Since BOLD-MRI is inefficient and PET uses ionizing radiation and has low spatial resolution, MRI has become important in imaging of hypoxia in tumors. OE-MRI is a recent technique that uses oxygen in detecting and mapping tumor hypoxia. Patient breathes in pure oxygen during MRI acquisition. Longitudinal relaxivity (R1) increases in oxygenated tissue. Based on R1 values, hypoxia can be detected. In this study, we present a literature review of hypoxia imaging in tumors.

**Keywords**—hypoxia; hypoxic tumor; imaging; review

## I. GİRİŞ

Hipoksi, vücutta oksijen yetmezliği durumunda oluşan bir durumdur. Hücrenin ihtiyaç duyduğu oksijen miktarı ile hücreye ulaşan oksijen miktarının dengesinin bozulduğu durumlarda oluşur. Hipoksi oluşan bir tümörde, hücrelerde yeni damar oluşumu (anjyogenez), hücrelerin hızlı ve orantısız büyümesi ve tümörün yayılması gibi olumsuz durumlar oluşur [1].

Hipoksi, target-terapi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin etkisini azaltmakta ve kötü huylu tümör yayılımını ise artırmaktadır. Hipoksik tümörler ilaç tedavisine, radyoterapiye ve kemoterapiye dirençlilik göstermektedir [2]. Bundan dolayı tedavi süresi uzamakta, tedavinin maliyeti artmakta ve hasta daha fazla zarar görmektedir. Eğer hipoksik tümörler tespit edilebilirse, tedavi planlaması daha iyi yapılmış ve bu olumsuz durumlar kısmen de olsa giderilmiş olur. Bu yazıda, literatürde tümör hipoksisinde kullanılan medikal görüntüleme teknikleri bir derleme formatında sunulacaktır.

## İnteraktif Sunumlar

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

### II. HİPOKSİ GÖRÜNTÜLEME METODLARI

Hipoksik tümörlerin tespitinde invaziv ve non-invaziv metotlar bulunmaktadır. İnvaziv metotlarda; poligrafik oksijen elektrotları, fiber optik sensörler ve immunhistokimya (IHC)'lı kontrast ajanı içeren maddeler kullanılır, histopatoloji yardımıyla hipoksiyi belirlenir. Bu metotlar ile tümörün tamamı değil, sınırlı bir bölümü incelenir. Tekrarlı doku incelemesi gereken veya fiziksel olarak ulaşımı zor olan tümörlerde kullanılmaya uygun değildir [2].

Non-invaziv metotlar ise Positron Emission Tomography (PET) görüntüleme ve MR görüntüleme olarak sayılabilir.

PET ile hipoksi görüntülemeye 18F-FMISO radyoaktif maddesi kullanılır. 18F-FMISO, hipoksik hücrelere seçici olarak bağlanır ve pasif difüzyon ile hücre içerisine alınır [3]. PET görüntülemenin, iyonize radyasyon ve radyoaktif işaretleyiciler içermesi ve kötü uzaysal çözünürlüğe sahip olmasından dolayı, hipoksik tümör görüntülemeye tercih edilmez.

Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)-MRG tekniği, deoksihemoglobin seviyesindeki farklılıklar tarafından sebep olunan MR transvers relaksasyonundaki değişimleri kullanır [2]. Deoksihemoglobin paramanyetikdir. Transvers relaksasyon süresini azaltır. Kandaki oksijen azaldığı zaman, deoksihemoglobin artar, T2\*(bu görüntülerde transvers relaksasyon manyetik alanın homojensizliğinden de etkilenir) ağırlıklı görüntülerde, MR sinyalinde azalma görülür [4]. Hipoksik durumda ise, oksijen dokuya ulaşmaz, deoksihemoglobin miktarı artmaz. T2\* ağırlıklı görüntüde, MR sinyali parlak gözükür. BOLD-MRG, hipoksiyi kantitatif olarak tespit edemez ama hipoksinin haritalanmasına yardımcı olur [2]. BOLD-MRG ölçümleri damar çapındaki değişimlere duyarlı olduğu için yorumlamalarda belirsizliklere sebep olur [2]. BOLD-MRG, dokudaki değil, sadece damar içindeki oksijen geriliminin değişimini yansıtır [4].

Hipoksik tümör görüntülemeye kullanılan diğer MR teknikleri, Dynamic Contrast Enhanced (DCE)-MRG ve Oxygen Enhanced (OE)-MRG teknikleridir [2].

DCE-MRG'de, kontrast ajanı (gadolinium gibi) kullanılır. DCE-MRG, dokularda perfüzyon olup olmadığını gösterir. Geçirgenlik ve kan akımının değerlendirilmesine imkan verir [1]. Hipoksida ise oksijen dağıtımı ve nekroz tespitinde kullanılır. DCE-MRG tek başına hipoksinin kantitatif tesbitinde ve haritalanmasında yeterli değildir [1].

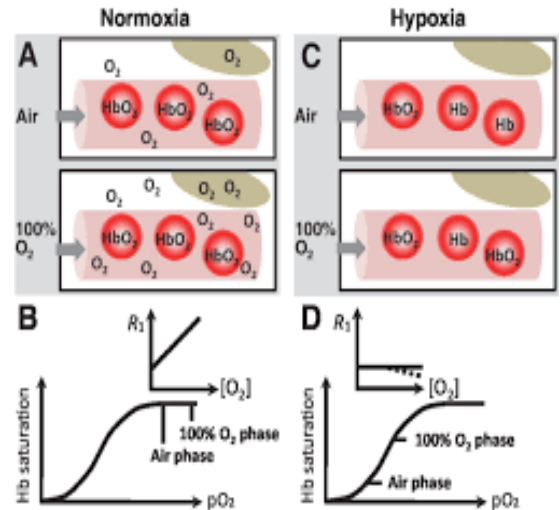
OE-MRG tekniğinde, hastaya MR çekimi sırasında oksijen gazı teneffüs ettirilir. Oksijen, kontrast ajanı gibi kullanılır. Bu teknik, kan plazması ve dokular arası sıvıdaki çözünmüş moleküler oksijeni kullanır [1]. Dokulardaki oksijen dağıtımının miktarının belirlenmesine imkan verir. OE-MRG, kan plazması ve dokular arası sıvıdaki çözünmüş oksijene duyarlıdır. BOLD-MRG sadece damar içine duyarlıdır [4]. T1 ağırlıklı (T1W OE-

MRG) görüntüler elde edilir ve bu görüntüler hipoksi ve oksijen gerilimini belirlemede kullanılır.

T1W OE-MR görüntülerini oluşturan kan ve dokulardaki çözünmüş oksijen, protonların dikey relaksasyon (R1) oranını artırarak MR sinyalini etkilemektedir. Oksijen paramanyetik olduğu için relaksiviteyi (R1) artırır [2].

$$R1=1/T1 \quad (1)$$

Kanda oksijen taşıyan hemoglobin, oksijen eksikliğinin seviyesini de yansıtmaktadır. Deoksihemoglobinin R1 değeri, oksihemoglobinin R1 değerinden büyüktür. OE-MRG ölçümlerinde ilk başta hastaya normal hava sonra %100 oksijenli hava sonra tekrardan normal hava verilerek ölçümler yapılır [1]. Normal dokularda (Şekil 1-A) kanda oksihemoglobin ve kan plazmasında çözünmüş oksijen, dokularda ve dokular arası sıvıda da çözünmüş oksijen bulunmaktadır. %100 oksijen verildiğinde Şekil 1-B'de görüldüğü gibi kan plazmasında dokularda ve dokular arası sıvıda çözünmüş oksijen miktarı artmakta ancak oksihemoglobin değişmemektedir. %100 oksijenli hava verildiği zaman kan plazmasında ve dokular arası sıvıda çözünmüş oksijen miktarı arttığı için R1 değeri artmaktadır. (Şekil 1-B). Tümör alt bölgeleri (Şekil 2) oksijen maruziyetine karşı dirençlidir [1]. Bundan dolayı, tümör alt bölgelerinde yani hipoksik oluşumların genellikle olduğu yerlerde R1 değerinde bir artış olmaz.

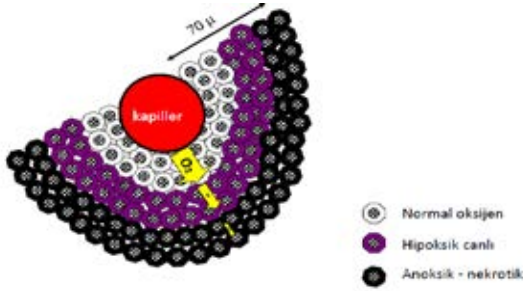


Şekil 1. Referans [1]'ten alınmıştır.



## İnteraktif Sunumlar

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma



Şekil 2. Referans [5]'ten alınmıştır.

Hipoksi durumunda ise, normal hava verildiğinde, dokularda ve dokular arası sıvıda çözülmüş oksijen bulunmamaktadır. %100 oksijen verildiğinde ise oksihemoglobin miktarı fazla olacaktır ama kan plazmasında dokularda ve dokular arası sıvıda çözülmüş oksijen yine bulunmamaktadır (Şekil 1-C). Normalde kan plazması ve dokular arası sıvıda çok az miktarda çözülmüş oksijen bulunur ama bu ihmal edilebilir seviyede azdır [1]. Bundan dolayı hipoksi durumunda R1 değeri ya değişmez ya da çok az miktarda azalır (Şekil 1-D) [1].

Hipoksinin haritalanması ve kantitatif olarak belirlenebilmesi için DCE-MRG ile OE-MRG birlikte kullanılmalıdır. Eğer bir dokuda perfüzyon oluyor ama oksijen artışı olmuyorsa OE-MRG, o dokudaki hipoksik bölgeyi görüntüleyebilir [1]. Eğer perfüzyon olmuyorsa nekrozdur. Çünkü perfüzyon canlı dokularda, difüzyon ise hem canlı hem ölü dokularda gerçekleşir. İyi oksijenlenmiş dokular pozitif R1 değerine sahiptir [1].

$$\Delta R1 = R1[\text{oksijen}] - R1[\text{hava}] \quad (2)$$

R1 değerinin artması veya azalmasına göre, hipoksik olan bölgelerin haritalanması ve miktarının belirlenmesi gerçekleşmiş olur. Yapılan araştırmalarda histopatolojik ölçümler ile karşılaştırılmalıdır.

Sonuç olarak, tümör hipoksisinin görüntülenmesi aktif bir araştırma konusudur. Bu konuda ortaya konacak fizik ve mühendislik teknikler, tedavi planlamaya katkıda bulunacak ve tedavi kalitesini artıracaktır.

## KAYNAKÇA

- [1] O'Connor, JPB et al., "Oxygen-Enhanced MRI Accurately Identifies, Quantifies, and Maps Tumor Hypoxia in Preclinical Cancer Models", *Cancer Research*, 76(4), 2016
- [2] Linnik IV et al., "Noninvasive Tumor Hypoxia Measurement Using Magnetic Resonance Imaging in Murine U87 Glioma Xenografts and in Patients with Glioblastoma", *Magnetic Resonance in Medicine* 71:1854–1862, 2014
- [3] Ocak M., "Pet Radyofarmasötikleri", *Toraks Cerrahisi Bülteni*, 2015;
- [4] Sun X., "Tumor Hypoxia Imaging", *Academy of Molecular Imaging and Society for Molecular Imaging*, 2010
- [5] Genç M., "Tümör hipoksisinin klinik önemi ve Hipoksiyi aşma stratejileri", *Klinik Radyobiyojoloji Kursu*, 2010.