

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. O. Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian –Albrechts-
Universität zu Kiel

**Klinische Evaluation zur computertomographischen Volumetrie
von Lungen -, Leber - und Lymphknotenmetastasen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
STEPHANIE FISCHER
aus **Bad Liebenwerda**

Kiel **2013**

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Hendrik Bolte
2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Claus- Christian Glüer
Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2014
Zum Druck genehmigt Kiel den, 02.10.2014

Widmung:

**Meinen Eltern und
meinem Bruder**

Abbildungsverzeichnis

Abb. 01	Krebsfrequenz bei Männern und Frauen
Abb. 02	Benutzeroberfläche des Oncology [®] -Programmes
Abb. 03	Benutzeroberfläche des Oncology [®] -Programmes
Abb. 04	Graphische Darstellung eines Box- Whisker-Plots
Abb. 05	Graphische Darstellung eines Bland-Altman-Diagramm
Abb. 06	Abbildung eines Segmentationsergebnisses
Abb. 07	Vergleich der Messgenauigkeit bei manueller Durchmesserbestimmung und halbautomatischer Volumetrie zwischen allen drei Untersuchern
Abb. 08	Vergleich der Messvariabilität zwischen manueller Durchmesserbestimmung und halbautomatischer Volumetrie separat für Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten
Abb. 09a	Unterschiede Untersucher 1 und 2 – manuelle RECIST-Messung (Einheit mm)
Abb. 09b	Unterschiede Untersucher 1 und 2 – halbautomatische Volumetrie (Einheit mm)
Abb.10a	Unterschiede Untersucher 1 und 3 – manuelle RECIST-Messung (Einheit mm)
Abb. 10b	Unterschiede Untersucher 1 und 3 – halbautomatische Volumetrie (Einheit mm)
Abb. 11a	Unterschiede Untersucher 2 und 3 – manuelle RECIST-Messung (Einheit mm)
Abb. 11b	Unterschiede Untersucher 2 und 3 – halbautomatische Volumetrie (Einheit mm)
Abb. 12a	Unterschiede Untersucher 1 und 2 – manuelle RECIST-Messung (Einheit %)
Abb. 12b	Unterschiede Untersucher 1 und 2 – halbautomatische Volumetrie (Einheit %)
Abb. 13a	Unterschiede Untersucher 1 und 3 – manuelle RECIST-Messung (Einheit %)

- Abb. 13b Unterschiede Untersucher 1 und 3 – halbautomatische Volumetrie
(Einheit %)
- Abb. 14a Unterschiede Untersucher 2 und 3 – manuelle RECIST-Messung
(Einheit %)
- Abb. 14b Unterschiede Untersucher 2 und 3 – halbautomatische Volumetrie
(Einheit %)

Tabellenverzeichnis

Tab. 01	Tumorentitäten und ihre bevorzugten Metastasierungsorte
Tab. 02	Übersicht ausgewählter Tumormarker
Tab. 03	Die WHO-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens
Tab. 04	Die Definition der RECIST 1.1 Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs
Tab. 05	Gegenüberstellung der etablierten RECIST 1.0 Kriterien und der aktualisierten RECIST 1.1 Kriterien (RECIST 1.1. GUIDELINES, RadPharm)
Tab. 06	Relative Häufigkeit der Grunderkrankungen der Patienten
Tab. 07	Übersicht Läsionen und Patientendemografie
Tab. 08	Ergebnisse der manuellen Analyse für alle Läsionen und jeweils für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten (in mm) als Mittelwerte mit Standardabweichungen
Tab. 09	Genauigkeit der Messergebnisse bezüglich des manuell gemessenen Durchmessers sowie des effektiven Durchmessers (n als Mittelwert mit Standardabweichung)
Tab. 10	Details zur statistischen Analyse bezüglich der gemessenen Präzision
Tab. 11	Interobservervariabilitäten – Variationskoeffizient
Tab. 12	Statistische Analyse: Interobservervariabilität
Tab. 13	Ergebnisse der Segmentationsqualität (in %) für alle Läsionen und separat für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten
Tab. 14	Anzahl der von Untersucher 1, 2 und 3 benötigten Korrekturen (in %) für alle Läsionen sowie differenziert für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CAD	computer assisted detection
CT	Computertomographie
CUP-Syndrom	engl.: cancer of unknown primary
etc.	etcetera
ggf.	Gegebenenfalls
LD	Längsdurchmesser
LK	Lymphknoten
LCI	engl.: lower boundary of the confidence interval of the mean
mind.	mindestens
MIP	engl.: maximum intensity projection
MRT	Magnetresonanztomographie
%	Prozent
QD	Querdurchmesser
r	Korrelationskoeffizient
RECIST	engl.: response evaluation criteria in solid tumors
s.a.	siehe auch
SA	Standardabweichung
SEM	engl.: standard error of the mean
SUV	standardized uptake value
Tab.	Tabelle
UCI	engl.: upper boundary of the confidence interval of the mean
u.U.	unter Umständen
VOI	engl.: volume of interest
VC	Variationskoeffizient

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung**
- 1.1 Übersicht onkologischer Erkrankungen**
- 1.2 Tumoraussaat/ Metastasierung**
 - 1.2.1 Lungenmetastasen
 - 1.2.2 Lebermetastasen
 - 1.2.3 Lymphknotenmetastasen
- 1.3 Staging/ TNM-Klassifikation**
- 1.4 Bewertung des Therapieansprechens bei Krebserkrankungen**
 - 1.4.1 Klinik, Laborparameter, Bildgebung, Nuklearmedizin
 - 1.4.2 Die WHO-Kriterien
 - 1.4.3 Die RECIST 1.0 Kriterien
 - 1.4.4 Die RECIST 1.1 Kriterien
- 1.5 Volumetrie als Alternativverfahren**
 - 1.5.1 Allgemeine Informationen zur Volumetrie
 - 1.5.2 Volumetrie von Lungenmetastasen
 - 1.5.3 Volumetrie von Lebermetastasen
 - 1.5.4 Volumetrie von Lymphknotenmetastasen
- 1.6 Zielsetzung**
- 2. Material und Methoden**
- 2.1 Patientengut**
- 2.2 CT Untersuchung**
 - 2.2.1 Bildauswertung

2.2.2	Segmentierungsprozess
2.3	Deskriptive und Analytische Statistik
3.	Ergebnisse
4.	Diskussion
4.1	Hintergrund
4.2	Volumetrierverfahren
4.3	Präzision
4.4	Interobservervarianz
4.5	Segmentierungsqualität
4.6	Ausblick: Volumetriebasierte Neuausrichtung der RECIST Kriterien?
4.7	Grenzen dieser Arbeit
5.	Zusammenfassung
6.	Literaturverzeichnis
7.	Danksagung
8.	Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Übersicht onkologischer Erkrankungen

Jedes Jahr treten in der Bundesrepublik Deutschland 463.500 Krebserkrankungen auf. Diese hohe, immer weiter ansteigende Zahl kann unter anderem auf den demographischen Wandel, ungesunde Lebensweisen (Alkohol- und Nikotinkonsum, Bewegungsmangel), verstärkte Belastungen durch Schadstoffe und ionisierende Strahlungen oder bestehende genetische Prädispositionen beziehungsweise Vorerkrankungen zurückgeführt werden. Insgesamt sind derzeit über 100 Krebsarten bekannt, wobei die Inzidenz der einzelnen Tumore zwischen beiden Geschlechtern differiert (Abb. 01).

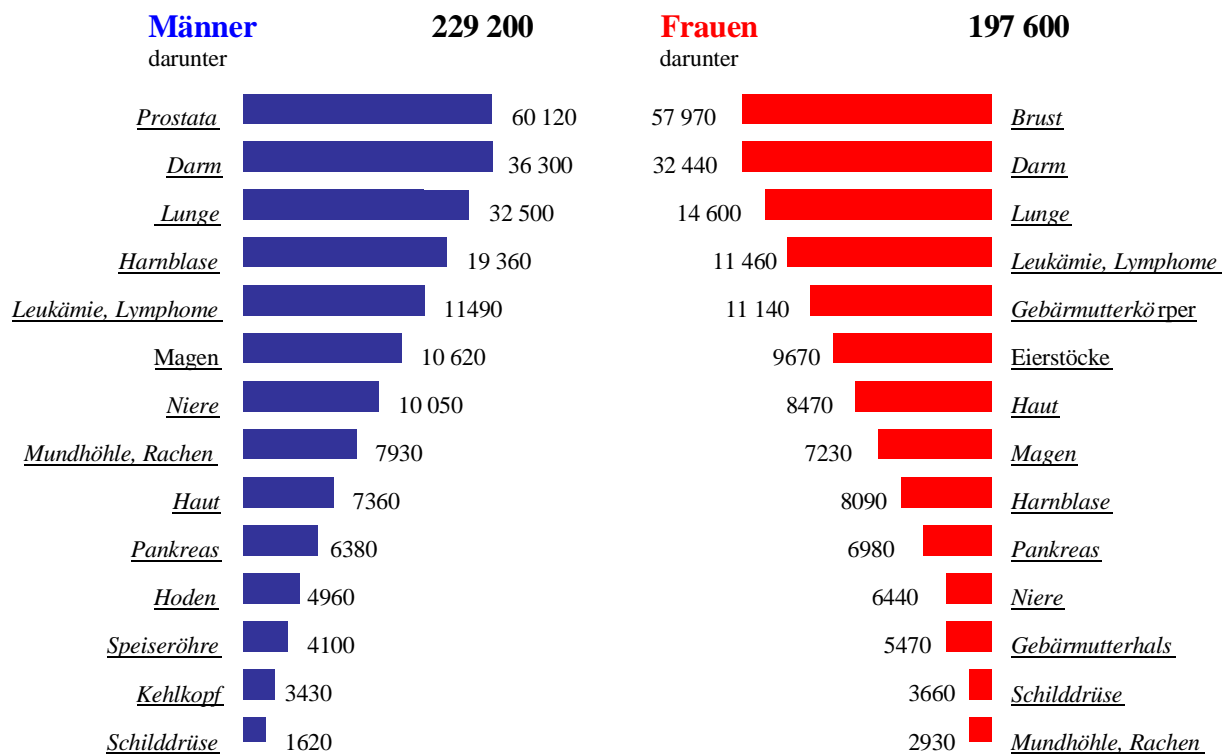


Abbildung 01: Krebsfrequenz bei Männern und Frauen (Robert Koch- Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, Berlin 2010)

So gilt in der männlichen Bevölkerung das Prostatakarzinom mit einem Anteil von ~26,2% als führende Tumorart, was zur Folge hat, dass bei Männern ab dem 50. Lebensjahr zu einer regelmäßigen Prostata Vorsorgeuntersuchung geraten wird.

Weitere häufige Tumorentitäten sind das Colorektalkarzinom (~15,8%), sowie das Lungenkarzinom, was eine Frequenz von ~14,2% aufweist. In absteigender Häufigkeit finden sich Harnblasenkarzinome (~8,4%), Leukämien und Lymphome (~5,0%), Magenkarzinome (~4,6%) und Nierentumore (~4,4%).

In der weiblichen Population dagegen ist die häufigste Tumorentität das Mammakarzinom mit einem Anteil von ~29,3 %. An zweithäufigster Stelle steht bei Frauen das Colorektalkarzinom (~16,4%), gefolgt vom Bronchialkarzinom (~7,4%), Leukämien und Lymphomen (~5,8%) sowie Uteruskarzinom (~5,6%). Ein Ovarialkarzinom tritt bei Frauen in ungefähr ~4,9% der Fälle auf (Robert Koch- Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, Berlin 2010).

1.2. Tumoraussaat/ Metastasierung

Bei vielen der aufgeführten Tumorentitäten kommt es während des Krankheitsverlaufs zu einer Metastasierung in Regionen außerhalb des Primärtumors. Dabei weist jeder Tumor unterschiedliche Präferenzen bezüglich der Metastasierungsorte auf (Tab. 01).

Tabelle 01: Tumorentitäten und ihre bevorzugten Metastasierungsorte (Schmoll et al. 2006)

Primärtumor	Metastasierungsort
Lungenkarzinom	Leber, Knochen, Gehirn
Prostatakarzinom	Lymphknoten, Knochen, Leber, Lunge
Colorektalkarzinom	Leber, Lunge
Mammakarzinom	Lunge, Knochen, Leber
Cervixkarzinom	Lymphknoten, selten Leber, Lunge, Knochen
Ösophaguskarzinom	Leber, Lunge, Knochen
Malignes Melanom	Lymphknoten, Lunge, Knochen, Leber, Gehirn
Leberkarzinom	Lunge, Nebennieren, Knochen, Gehirn

In etwa 3% der Fälle tritt ein sogenanntes CUP-Syndrom (engl.: cancer of unknown primary) auf, bei welchem die Erstmanifestation des Tumors durch das Vorhandensein von Metastasen bei unbekanntem Sitz des Primärtumors gekennzeichnet ist. Typischerweise werden zunächst Halslymphknoten- oder Lebermetastasen entdeckt. Bei ungefähr 80% der Patienten kann der Primärtumor, trotz einer aufwendig betriebenen Tumorsuche, zu Lebzeiten dennoch nicht gefunden werden.

Am häufigsten entwickeln sich bei einer Krebserkrankung Lungen-, Leber- oder Lymphknotenmetastasen (Thomas et al. 1996), auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.2.1 Lungenmetastasen

Bei circa 25-35% aller Tumorentitäten treten Lungenmetastasen als Absiedlungen eines außerhalb der Lunge befindlichen Primärtumors auf. Lungenmetastasen, welche häufig im Zusammenhang mit einer routinemäßigen Staginguntersuchung durch Röntgenthoraxaufnahmen, CT- oder MRT -Untersuchungen diagnostiziert werden, entstehen in den meisten Fällen durch eine hämatogene Metastasierung über die Vena cava, das rechte Herz und die Pulmonalarterien in das Kapillarbett der Lunge. Dennoch ist auch eine lymphogene Ausbreitung (Pankreaskarzinom, Magenkarzinom) oder eine bronchogene Aussaat (Larynxkarzinom, bronchoalveoläres Karzinom) möglich (Reiser et al. 2006). Radiologisch präsentieren sich Lungenmetastasen in der Bildgebung typischerweise als runde, meist glatt begrenzte und weichteildichte Läsionen mit einer scharfen Randkontur. Sie sind bevorzugt in den basalen und peripheren Strukturen Organregionen lokalisiert, was durch eine stärkere basale Durchblutung der Lunge erklärt werden kann (Diederich 2004). Obwohl Lungenmetastasen meist multipel und bilateral vorkommen, kann ihre Anzahl in Abhängigkeit des Primärtumors variieren. So gibt es zum Einen Tumore, deren pulmonale Aussaat multipel und zum Diagnosezeitpunkt durch winzige Metastasen charakterisiert ist (Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom). Zum Anderen gibt es Tumorentitäten, deren Lungenmetastasierung über einen längeren Zeitraum solitär oder gering ist, obwohl diese bei Diagnosestellung u.U. bereits eine außerordentliche Größe erkennen lassen (z.B. Hodenkarzinom, Nierenkarzinom).

Ungeachtet der Tatsache das Kalzifikationen bei Metastasen eher untypisch sind, treten dennoch bei einigen Primärtumoren gehäuft solche Verkalkungen auf (z.B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Chondrosarkom, Osteosarkom). Primäre Einschmelzungen werden ebenfalls seltener beobachtet, wie etwa bei Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms aus dem Hals-Nasen-Ohren Trakt, der Lunge oder der Cervix uteri, sie können aber sekundär auch im Rahmen einer Chemotherapie entstehen (Thurn et al. 1998).

1.2.2 Lebermetastasen

Lebermetastasen sind die häufigsten sekundären malignen Lebertumore und finden sich als hämatogene Absiedlungen bei circa 1/3 aller Karzinome, bevorzugt des Magen-Darm-Trakts, der Brustdrüse, der Lunge, des Ösophagus, des Pankreas und bei malignen Melanomen (Böcker et al 2008). Neben dieser hämatogenen Aussaat ist jedoch auch eine lymphogene Absiedlung oder eine Infiltration auf direktem Weg, ausgehend von einem Pankreas-, Gallengangs- oder Magentumor, möglich.

Ungefähr 30% der Patienten mit Lebermetastasen haben zum Zeitpunkt ihrer Diagnose noch normale Leberserumwerte (Novelline et al. 2001), weshalb bei prädisponierten Patienten mit unauffälligen Laborergebnissen dennoch eine bildgebende Untersuchung der Leber angestrebt werden sollte. Tritt eine massive Lebermetastasierung auf, das heisst es bleiben weniger als 30% des normalen Leberparenchyms erhalten, kann dies zu schweren Leberfunktionsstörungen und letztendlich zu Leberfunktionsverlust führen.

Lebermetastasen können solitär oder multifokal auftreten oder das gesamte Lebergewebe durchsetzen (Metastasenleber). Sie imponieren ebenfalls als rundliche und relativ scharf abgegrenzte Läsionen und zeigen oftmals eine zentrale Nekrose. Es ist jedoch auch möglich, dass sie unscharf begrenzt sind oder auch konfluieren. Vor allem solitäre Metastasen können eine beträchtliche Größe annehmen und mehrere Zentimeter durchmessen. Ihr Erscheinungsbild variiert in typischer Weise je nach Primärtumor, wie zum Beispiel beim Colonkarzinom mit Randsaum und zentraler Nekrose.

Als primäre Standarddiagnostik und Suchmethode von Lebermetastasen ist zunächst eine Sonographie der Leber indiziert. Ist der erhobene Befund unklar und besteht der klinische Verdacht auf eine Organ-/Fernmetastasierung ist eine weitergehende Diagnostik mittels

dreiphasischer Leber-CT (nativ, arteriell, portalvenös) oder ggf. eine Leber-MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel notwendig (Gnant et al. 2008).

In der Computertomographie, welche für die Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von ungefähr 60-80% aufweist, stellen sich die Metastasen mehrheitlich hypodens, teilweise mit einer kokardenartigen Kontrastmittelaufnahme dar (Lasserre et al. 2003). Es gibt auch Metastasen, welche sich in typischer Weise hyperdens demarkieren, zum Beispiel im Falle neuroendokriner Tumore.

Mittels Sonographie können Metastasen ab einer Dimension von ca. 5 mm sicher erkannt werden. Diese stellen sich dann meist als unscharfe, multiforme Raumforderungen dar, welche zu 70% echoarm und zu 30% echoreich sind (Lasserre et al. 2003). Zielscheibenartige Läsionen, welche auch als „bulls eye“ bezeichnet werden und zumeist bei Kolonkarzinomen vorkommen, sowie Verkalkungen können mittels sonographischer Diagnostik ebenfalls detektiert werden.

Sowohl durch die MRT-Untersuchung als auch durch die Befunde in der CT oder Sonographie sind teilweise Rückschlüsse auf den Primärtumor möglich, letztendlich aber nicht pathognomonisch.

1.2.3 Lymphknotenmetastasen

Lymphknoten repräsentieren häufig das pathologische Ausmaß von malignen Lymphomen oder anderen mit Metastasierung einhergehenden onkologischen Lymphknotenerkrankungen (Keil et al. 2008). Tumormetastasen in Lymphknoten entstehen durch eine lymphogene Ausbreitung von Tumorzellen, beziehungsweise Tumorzellkomplexen, meist über afferente Lymphgefäße (Thomas et al 1996). In einem frühen Stadium der Aussaat befinden sich metastatische Zellabsiedlungen insbesondere im subkapsulären Randsinus eines Wächterlymphknotens, greifen später auf das Parenchym über und durchsetzen dann den gesamten Lymphknoten. Bei entsprechender Wachstumstendenz durchbrechen die Metastasen die Lymphknotenkapsel, was als perinoduläres Tumorwachstum bezeichnet wird und zum Beispiel beim Mammakarzinom mit einer besonders schlechten Prognose verknüpft ist (Thomas et al. 1996).

Im Laufe einer Tumorerkrankung können weitere Lymphknotenstationen je nach Lymphabflussweg hintereinander befallen (Böcker et al. 2008), übersprungen werden (sog.

„skip lesions“) oder über den Ductus thoracicus auch entfernt gelegene Lymphknotenstationen besiedelt werden.

Neben der klinischen Palpation, bei der sich die Metastasen als derbe bis harte, nicht schmerzhafte, kaum verschiebliche Läsionen präsentieren, ist die Sonographie als nichtinvasive und kostengünstige Untersuchung die Methode der ersten Wahl (Siewert 2010). In der sonographischen Diagnostik zeigen sich z.B. echoarme bis echoreiche, inhomogene, prallove bis runde, mindestens 1,5cm große Läsionen u.U. mit zentraler Einschmelzung. Bei auffälligen Palpations- beziehungsweise Sonographiebefunden sind weiterführende bildgebende Verfahren wie CT oder MRT notwendig (Siewert 2010).

In Abhängigkeit von der Tumorentität und der Primärlokalisierung finden sich Lymphknotenmetastasen an typischen Lokalisationen: Prädilektionsstellen von Lymphknotenmetastasen eines Mammakarzinoms sind so z.B. axillär, subpectoral oder in Umgebung der A. mammaria interna lokalisiert, wohingegen Metastasen eines malignen Melanoms an den Extremitäten sich vor allem in denen dem Primärtumor an nächsten gelegenen inguinalen und in den axillären Lymphknotenstationen finden.

In einigen Fällen wird die Diagnose einer Krebserkrankung erst durch einen bösartig geschwollenen Lymphknoten gestellt, wobei die Betroffenen bis zu seiner Entdeckung häufig unter keinerlei gesundheitlichen Beeinträchtigungen litten.

1.3. Staging/ TNM-Klassifikation

Zur Klassifikation maligner Tumore in ein bestimmtes Stadium findet am häufigsten das TNM-Staging System Anwendung. „T“ steht in diesem Fall für Tumor und beinhaltet die Beschreibung von Ausdehnung beziehungsweise Verhalten des Primärtumors. Die Lymphknoten (nodes) werden dem Buchstaben „N“ zugeordnet, wobei diesbezüglich das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen eine Rolle spielt. Eine ähnliche Bedeutung verbirgt sich hinter dem Buchstaben „M“. Er bezeichnet das Vorkommen beziehungsweise Fehlen einer hämatogenen Metastasierung, wobei diese Klassifikation nur nach einem kompletten Staging möglich ist. Letztendlich bestimmt häufig die Einstufung des Tumors in die jeweiligen Kategorien des TNM-Systems die weiterführende Therapie und erlaubt es eine Aussage über die Prognose zu treffen.

Bedingt durch eine verbesserte Früherkennung, Einführung von neuen Screeninguntersuchungen sowie durch eine stetige Weiterentwicklung und Optimierung der Behandlungskonzepte konnten Erkrankte in den letzten Jahren immer erfolgreicher behandelt werden, was mit einer Verbesserung der Langzeitüberlebensrate einhergeht (Brenner et al. 2005). Einige Tumorentitäten (medulläres Schilddrüsen-Ca, Mamma-Ca, Prostata-Ca) sind in ihrem Krankheitsverlauf mit einer chronischen Erkrankung vergleichbar, das heisst sie zeigen einen Prozess, der über mehrere Jahrzehnte andauern kann, weshalb zahlreiche Verlaufskontrollen notwendig sind.

Die systemische Therapie onkologischer Erkrankungen, welche darauf abzielt das Wachstum des Tumors beziehungsweise der gebildeten Metastasen zu stoppen oder zumindest einzudämmen und im besten Falle eine Rückbildung zu bewirken, findet häufig unter Verwendung einer Chemotherapie statt. Die bei der Chemotherapie angewandten Pharmaka sind einerseits durch die massiven Nebenwirkungen (Knochenmarksdepression, Diarrhoe, Erbrechen, Haarausfall) eine enorme Strapaze für den Patienten, andererseits stellen sie auf Grund ihrer zum Teil immensen Kosten auch eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar. Des Weiteren erzeugen die unterschiedlichen Chemotherapieformen, beeinflusst durch die Tumorentität, die genetische Veranlagungen und Alter des Patienten ein unterschiedliches Therapieansprechen.

Daher ist es besonders wichtig das sogenannte Therapieansprechen möglichst frühzeitig und sicher zu erfassen. Hierfür steht eine Vielzahl von Bewertungskriterien zur Verfügung.

1.4 Bewertung des Therapieansprechens bei Krebserkrankungen

1.4.1 Klinik, Laborparameter, Bildgebung, Nuklearmedizin

Zur Beurteilung des Erfolgs einer Chemotherapie stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. In erster Linie kann die Beurteilung der klinischen Symptome, wozu zum Beispiel Schmerzen, Appetitlosigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust oder Fieber zählen, zur Einschätzung des Therapieerfolgs herangezogen werden. Als weitere wichtige Parameter haben sich die Laboruntersuchungen von Blut, Urin oder Liquor etabliert. Sie dienen unter anderem dem Nachweis von Wirkung und Nebenwirkung einer Behandlung und können Aufschlüsse über die Existenz und die Quantifizierung von Tumormarkern geben. So kann

zum Beispiel erhöhte Konzentration dieser Marker, welche sich je nach Primärtumor unterscheiden (Tab. 02), ein Hinweis auf ein Tumorrezidiv bedeuten.

Tabelle 02: Übersicht ausgewählter Tumormarker (National Cancer Institut 2011, Sturgeon 2002)

Karzinom	Tumormarker
Leberkarzinom	AFP
Lungenmetastasen	CEA
Pankreaskarzinom	CA 19-9
Mammakarzinom	CA 15-3
Prostatakarzinom	PSA
Non-Hodgkin-Lymphom	CD 20
Kolorektalkarzinom	CEA
Ovarialkarzinom	CA-125

Eine weitere Möglichkeit den Krankheitsverlauf zu beurteilen, ist die morphologische Erfassung des Tumorwachstums. Um dieses zu quantifizieren, werden in der radiologischen Diagnostik die Größe der Metastasen manuell ausgemessen und mit Voraufnahmen verglichen. Hierzu stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Je nach Stadium der Erkrankung und Metastasierungswahrscheinlichkeit wird zunächst eine Röntgendiagnostik (Thorax in zwei Ebenen) und eine Sonographie der Abdominalorgane durchgeführt. Eine Röntgen-Untersuchung des Thorax wird meist zur Suche nach Lungenmetastasen oder dem Verdacht auf einen Primärtumor der Lunge angewandt. Die bereits erwähnte sonographische Diagnostik soll mögliche Metastasen beispielsweise im Bauchraum (z.B. Leber) detektieren.

Um eine noch detailliertere Abbildung einzelner Körperbereiche zu erhalten und auch kleine tumoröse Veränderungen erkennen zu können, welche im Röntgenbild möglicherweise durch andere Strukturen überlagert werden, kann eine Computertomographie zum Einsatz kommen. Beachtung finden sollte jedoch die u.U. nicht unerhebliche Strahlenbelastung insbesondere der oft multiplen CT-Untersuchungen. Neben der Sonographie gehört auch die Magnetresonanztomographie (MRT) mit ihrem ausgezeichneten Weichteilkontrast zu den strahlungsfreien bildgebenden Verfahren, um den Erfolg einer Chemotherapie erfassen zu können.

Damit ist die MRT besonders für die Suche des Primärtumors beziehungsweise für Aufschlüsse über eine eventuell bestehende Fernmetastasierung prädestiniert. Gleiches gilt bei vielen und oft wiederholten Untersuchungen, besonders auch bei Kindern und Jugendlichen. Des Weiteren ist die MRT die Methode der Wahl für die Beurteilung von Tumoren/ Metastasen des Rückenmarks oder des Gehirns, da sie für diese Gewebe über den besten Gewebekontrast und die höchste Sensivität im Metastasennachweis verfügt. Nuklearmedizinische Untersuchungen, zu welchen sowohl die Szintigraphie als auch die Positronenemissionstomographie (PET) gehören, eignen sich ebenfalls zur Bewertung des Therapieerfolgs verschiedener Tumorentitäten. Das Grundprinzip liegt im Nachweis pathologischer Stoffwechselprozesse, zu deren Nachweis radioaktiv markierte Metabolite verabreicht werden. Diese zeigen durch erhöhte Utilisation und Akkumulation einen stoffwechselaktiven, möglicherweise tumorösen Prozess an. Neben einer hohen Sensitivität zeichnen sich nuklearmedizinische Verfahren zum Teil durch die Möglichkeit zur Quantifizierung aus, was z.B. die Beurteilung der Tumorvitalität im Verlauf erleichtern kann. In den letzten Jahren wurde dieses Verfahrens optimiert, indem es zu einer Fusion zwischen PET und CT auf der Geräteebene (sog. PET-CT) kam, wodurch nun für komplexe Fragestellungen exaktere Fusionsbilder erstellt werden können. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist zum Einen die Detektion von Metastasen, welche aus morphologischer Sicht noch nicht auffällig sind. Zum Anderen kann geprüft werden, ob noch eine Restaktivität des Tumors besteht, wie das beispielsweise bei Lymphomen der Fall ist, bei welchen der Residualtumor z.B. als retroperitoneales LK-Konglomerat noch lange zu sehen ist. Ein wesentlicher Nachteil der PET-CT ist die zum Teil limitierte Spezifität und die erheblichen Kosten, die pro Untersuchung im Vergleich zu einer herkömmlichen CT-Untersuchung (Bock 2010) deutlich höher liegen und deswegen in Deutschland bisher bei nur wenigen Tumorentitäten indiziert ist und zum Einsatz kommt.

1.4.2 Die WHO-Kriterien

Um den Erfolg einer Tumorthherapie morphologisch bewerten und eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden sicherstellen zu können, war es notwendig zuverlässige und reproduzierbare Kriterien zur Bewertung des Tumorverhaltens zu schaffen. Am Anfang standen die WHO-Kriterien mit ihren vier Kategorien zur Therapieevaluation

(Tab. 03), welche Ende der 70er Jahre als objektive Parameter zur Bewertung einer Tumorgrößenänderung definiert und seit 1979 im WHO-Handbuch sowie 1981 durch Miller et al. publiziert wurden (Miller et al. 1981).

Tabelle 03: Die WHO-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens (Miller et al. 1981)

Bezeichnung	WHO-Kriterien
Komplette Remission (CR)	vollständige Rückbildung aller Tumorerläsionen ≥ 4 Wochen
Partielle Remission (PR)	Abnahme der Summe der Flächenprodukte aller Tumorerläsionen um $\geq 50\%$ mind. ≥ 4 Wochen; keine neuen Erläsionen;
Progressive Erkrankung (PD)	Vergrößerung der Tumorerläsionen um $\geq 25\%$; Auftreten neuer Erläsionen
Stabile Erkrankung (SD)	Weder PD noch PR(Tumorgröße 50- 125% zur Ausgangsgröße); keine neuen Erläsionen

Gemäß den WHO-Kriterien wird das Tumoransprechen anhand messbarer Tumormanifestationen bestimmt und die Tumorgröße als Fläche (Längsdurchmesser x Querdurchmesser) evaluiert (Miller et al 1981, Berger et al. 2006). Im Falle von multiplen Tumoren/ Metastasen werden die Einzelflächen addiert, wobei die Anzahl der zu messenden Erläsionen nicht limitiert ist. Um letztendlich eine Aussage über das Gesamtansprechen treffen zu können, müssen laut WHO-Kriterien auch Non-Target-Erläsionen (nicht messbare Erläsionen) berücksichtigt werden. Unter Non-Target-Erläsionen werden alle Tumorherde zusammengefasst, welche zusätzlich zu den messbaren Erläsionen im Ausgangsbefund zu finden sind. Sie werden im weiteren Verlauf jedoch nicht regelmäßig vermessen, sondern nur ihr Vorhanden- oder Nichtvorhandensein während eines bestimmten Beobachtungszeitraums vermerkt. Lange Zeit fanden die WHO-Kriterien mit ihrem bidimensionalen Messverfahren weltweit Verwendung.

Im Laufe der Zeit kamen jedoch zunehmend verschiedene Variationen der WHO-Kriterien zur Anwendung, die unterschiedliche Probleme mit sich brachten.

Von Therasse et al. (2000) wurden diese wie folgt beschrieben:

1. Weder die minimale Größe der zu messenden Erläsionen, noch die Anzahl der zu messenden Erläsionen bei multiplen Tumormanifestationen waren definiert.

2. Die Methoden, die zur Beurteilung der Ansprechrate messbarer Läsionen eingesetzt wurden, unterschieden sich je nach Arbeitsgruppe, wodurch die Vereinheitlichung der Kriterien abhanden kam.
 3. Die Definition für die Progression einer Erkrankung beinhaltete für einige Anwender die Größenänderung bezogen auf eine einzige Läsion, für andere dagegen die Änderung der Gesamttumorlast.
 4. Die Einführung und Weiterentwicklung neuer Technologien wie CT und MRT macht aktuell auch eine dreidimensionale Bewertung/Messung von Tumoren möglich, was bei Einführung der WHO-Kriterien noch nicht der Fall gewesen ist. Daher mussten die Kriterien daran adaptiert werden.
 5. Die Aussagekraft auf manuellen Messungen verschiedener Untersucher basierender Verlaufskontrollen war zum Teil sehr eingeschränkt, da sich eine große interindividuelle Messvarianz (Interobservervarianz) nachweisen ließ.
- Zudem kam hinzu, dass die einzelnen Institute begannen, die WHO-Kriterien nach ihren eigenen Ansichten zu modifizieren, wodurch der Vergleich des Therapieansprechens hinsichtlich unterschiedlicher Medikamente und Methoden zunehmend komplizierter wurde. Diese Liste gab den Anstoß zur bewussten Auseinandersetzung mit den etwaigen Fehlerquellen und es folgte eine Überprüfung und Überarbeitung der Richtlinien durch ein internationales Komitee.

1.4.3 RECIST 1.0 Kriterien

Aus einer Weiterentwicklung der WHO-Kriterien gingen die RECIST 1.0 Kriterien hervor, die erstmalig im Jahr 2000 von Therasse et al. zur Beschreibung der Tumorlast bei soliden Tumoren vorgestellt wurden. Anhand dieser Kriterien wird eine definierte Anzahl von Läsionen ab einer festgelegten Größe in einer vorgegebenen Modalität (z.B. Thorax-Röntgen, CT, MRT) eindimensional gemessen (Therasse et al. 2000, Götti et al. 2010), was eine standardisierte und zugleich vereinfachte Methode zur Evaluierung des Therapieansprechens mit sich brachte. Neben dieser vereinfachten Durchführbarkeit versprach man sich davon auch eine Minimierung der Anzahl der Messfehler. Die Klassifikation in vier Kategorien, wie es bereits durch die WHO stattgefunden hat, wurde in den RECIST-Kriterien beibehalten.

Hinsichtlich messbarer Läsionen spricht man von einer kompletten Remission (engl.: complete remission: CR), wenn über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen alle Tumorkläsionen vollständig verschwunden sind. Bei einer Abnahme der Tumorgröße im Längsdurchmesser um 30% liegt eine partielle Remission (engl.: partial remission: PR) vor, wobei diese Besserung ebenfalls über mindestens vier Wochen anhalten muss und keinerlei neue Läsionen auftreten dürfen (Therasse et al. 2000, Hiddemann et al. 2004). Nach den RECIST 1.0 Kriterien beinhaltet eine Progression der Erkrankung (engl.: progressive disease: PD) eine Zunahme der Längsdurchmesser der Tumorkläsionen um mindestens 20%. Des Weiteren wird auch das Erscheinen von wenigstens einer neuen Läsion zum Status der Progression zugeordnet. Liegt weder eine ausreichende Tumorverkleinerung vor, um das Ansprechen zu einer PR zuweisen zu können, noch ein ausreichender Zuwachs des Tumors, um ihn in eine PD klassifizieren zu können, wird dies als eine stabile Erkrankung (engl.: stable disease: SD) definiert (Therasse et al. 2000). Die Tumorgröße liegt in dem Fall bei 70-120% im Vergleich zur Ausgangsgröße.

Gemäß den RECIST-Kriterien ergibt sich die Ansprechrate aus der Beurteilung der Target-Läsionen (maximal 10 Zielläsionen pro Patient und maximal 5 pro Organ), während sich das Gesamtansprechen aus dem Ansprechen sowohl der Target-Läsionen als auch der Non-Target-Läsionen und dem Auftreten neuer Läsionen ergibt.

1.4.4 RECIST 1.1 Kriterien

Auch die RECIST 1.0 Kriterien zeigten im Laufe der Jahre und in der Auswertung mehrerer großer Metastudien Nachteile und Fehlerquellen auf, wodurch eine weitere Überarbeitung notwendig war (Eisenhauer et al. 2009). Als Weiterentwicklung erschien deshalb 2009 eine überarbeitete und vereinfachte Version der RECIST-Kriterien, die RECIST 1.1 Kriterien. Obwohl auch die neuen RECIST 1.1 Kriterien überwiegend rein morphologisch durchmesserbasiert sind, hat erstmals mit der PET-CT eine funktionelle Bildgebung Einzug gefunden (RECIST-Kriterien; Eisenhauer et al. 2009, Karstens et al. 2010), welche sich vornehmlich auf die Beurteilung von Lymphomerkkrankungen fokussiert. Die Sonographie als handgeführtes, untersucherabhängiges und oftmals nicht objektivierbares Verfahren wird nicht berücksichtigt (Karsten et al. 2010). Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse verwendet man den größten Längsdurchmesser der Einzelläsion und addiert diese Summe bei

mehreren Läsionen auf. Insgesamt wird die Summe der größten Längsdurchmesser von maximal zwei Zielläsionen pro Organ und insgesamt maximal fünf Läsionen pro Patient erhoben, was eine deutliche Reduktion der Zielläsionen gegenüber RECIST 1.0 ergibt und somit den Zeitaufwand der Auswertung deutlich reduziert.

Bezüglich der Ansprechrates wird ebenfalls zwischen kompletter Remission, partieller Remission, progredienter Erkrankung und stabiler Erkrankung unterschieden (Eisenhauer et al. 2009, Tab. 04).

Tabelle 04: Die Definition der RECIST 1.1 Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs (Eisenhauer et al. 2009)

Bezeichnung	RECIST 1.1
Komplette Remission (CR)	vollständige Rückbildung aller Target-Läsionen \geq 4 Wochen; LK: < 10mm
Partielle Remission (PR)	Abnahme der Summe der Längs-durchmesser der Target-Läsionen um \geq 30% mind. \geq 4 Wochen; keine neuen Läsionen;
Progressive Erkrankung (PD)	Vergrößerung der Längsdurchmesser der Target-Läsionen um \geq 20%; Auftreten neuer Läsionen; Summendurchmesser der Zielläsionen > 5mm
Stabile Erkrankung (SD)	weder PD noch PR (Tumorgroße 70- 120% zur Ausgangsgröße); keine neuen Läsionen

An dieser Stelle sei auf die Besonderheit der Lymphknoten hingewiesen, welche im Rahmen der RECIST 1.1 Kriterien neu bewertet wurden (Tab. 05). Lymphknoten haben physiologischer Weise eine längsovale Form. Befallene Lymphknoten verlieren jedoch ihre anatomische Morphologie und runden sich zunehmend ab, wodurch sich auch der Querdurchmesser erhöht. Aus diesem Grund wird anstatt des Längsdurchmessers nun der Querdurchmesser eines Lymphknotens gemessen, womit eventuell aufgetretene Größenverzerrungen reduziert werden können. Lymphknoten mit einem Querdurchmesser von weniger als 10mm werden als nicht pathologisch bezeichnet und Lymphknoten mit einem Durchmesser von 15mm oder mehr können als Target-Läsionen eingestuft werden. Diese Mindestgröße von 15mm soll verhindern, dass ungeeignete Lymphknoten gemessen und als Targetläsionen definiert werden.

Tabelle 05: Gegenüberstellung der etablierten RECIST 1.0 Kriterien und der aktualisierten RECIST 1.1 Kriterien (RECIST 1.1.GUIDELINES, RadPharm)

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Messbare Tumorläsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Maximal 10 Zielläsionen pro Patient und maximal 5 pro Organ 	<ul style="list-style-type: none"> • Maximal 5 Zielläsionen pro Patient und maximal 2 pro Organ
Minimale Größe der messbaren Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Spiral-CT: ≥ 10mm Längsdurchmesser (LD) für nodale und extranodale Läsionen • konventionelles CT: ≥ 20mm LD • klinische Läsionen: ≥ 20mm LD • Röntgen-Thorax: ≥ 20mm LD 	<ul style="list-style-type: none"> • extranodale Läsionen: ≥ 10mm LD • nodale Läsionen: ≥ 15mm Querdurchmesser (QD) • klinische Läsionen: ≥ 10mm LD • Röntgen-Thorax: ≥ 20mm LD
Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> • Nodale Läsionen werden nicht von Extranodalen Läsionen unterschieden 	<ul style="list-style-type: none"> • pathologische LK: ≥ 10mm QD • messbare LK ≥ 15mm QD
Knochen-läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmetastasen sind nicht messbare Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> • lytisch bzw. lytisch/blastische Knochenläsionen mit Weichteilkomponente im CT/MRT ≥ 10mm werden akzeptiert
Zystische Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Zystische Läsionen sind nicht messbare Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> • radiologische eindeutig zystische Metastasen ≥ 10mm werden akzeptiert
Zu klein für eine Messung	<ul style="list-style-type: none"> • nicht diskutiert 	<ul style="list-style-type: none"> • wenn eine Target-Läsion zu klein zum ausmessen ist, wird 5mm angegeben, bei Verschwinden 0mm
Läsionen mit vorheriger lokaler Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Läsionen können oder können nicht als messbar eingestuft werden (Studienprotokoll abhängig) 	<ul style="list-style-type: none"> • Läsionen in behandelten Körperregionen gelten als nicht messbar, es sei denn, es ist ein Progress dieser Läsion vor Therapiebeginn dokumentiert
FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> • nicht akzeptiert 	<ul style="list-style-type: none"> • Läsionen können durch ein FDG-PET dokumentiert werden
neue Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht explizit definiert 	<ul style="list-style-type: none"> • neue Läsionen müssen eindeutig sein und mit gleicher Methodik nachgewiesen werden

Da die Lymphknoten eines Menschen in Abhängigkeit von der anatomischen Region physiologische Größenunterschiede (z.B. sind inguinale Lymphknoten tendenziell deutlich größer sind als retroperitoneale), ist sie außerdem Voraussetzung für die Kategorie “komplette Remission“. Ohne diese definierte Untergrenze würde es sonst nie zum Erreichen einer Vollremission kommen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass Lymphknoten auch reaktiv vergrößert sein können, beispielsweise im Rahmen eines entzündlichen Prozesses, wobei sie in diesem Fall in der Regel ihre längsovale Form beibehalten.

Neueste vielversprechende Forschungen zielen darauf ab, die Tumorkläsionen mit Hilfe einer dreidimensionalen Bildgebung volumetrisch zu quantifizieren, um so eine noch höhere Reproduzierbarkeit und Präzision zu erreichen und damit das Therapieansprechen früher beurteilen und die personenbezogene Fehlerträchtigkeit minimieren zu können.

1.5 Volumetrie als Alternativverfahren

1.5.1 Allgemeine Informationen zur Volumetrie

Um wichtige Hinweise über die Entwicklung eines Tumors während einer Therapie zu erhalten und somit den Therapieverlauf beurteilen zu können, wird zunehmend ein alternatives Verfahren propagiert, bei welchem direkt das Volumen des Primärtumors oder seiner Metastasen bestimmt wird. Diese dreidimensionale Vorgehensweise wird als Volumetrie bezeichnet. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Volumenerfassung von Einzelläsionen auf der Basis einer Segmentierung von isotropen Volumendatensätzen, wie sie seit einigen Jahren mit herkömmlichen Computertomographen problemlos erzeugt werden können. Für eine solche Segmentierung müssen zunächst die jeweiligen Tumorkläsionen in dem CT-Datensatz markiert werden, wobei dies auf unterschiedliche Art und Weise geschehen kann.

Bei manueller Segmentierung werden die auszuwertenden Läsionen (z.B. Lungenmetastasen, Lebermetastasen oder LK-Metastasen) in den einzelnen Schichten von Hand manuell umfahren, was zeitlich sehr aufwendig ist (Götti et al. 2010). Bei der automatischen Volumetrie hingegen werden die Läsionen nach Markierung (zumeist einfaches anklicken) automatisch segmentiert.

Der überwiegende Teil dieser Volumetrieprogramme ist semiautomatisch ausgelegt, das heisst der Anwender/ Radiologe detektiert eine zu volumetrierende Läsion und markiert diese.

Danach startet der Segmentierungsprozess. Den Segmentationsalgorithmen liegt meist ein Region- Growing- (Saatpunkt)- Algorithmus zugrunde, der zunächst auf festen Dichteschwellen basiert (Moltz et al. 2009). Sollte es dazu kommen, dass nicht dazu zählende Bezirke fälschlicherweise mit einbezogen wurden, kann dies manuell wieder rückgängig gemacht werden. Nachdem die entsprechende Läsion korrekt segmentiert wurde, wird sowohl das resultierende Volumen in ml, als auch der längste Durchmesser der Läsion in mm angegeben.

Eine erweiterte Form der Volumenbasierten Tumorverlaufskontrolle stellen die sogenannten CAD-Programme dar (computer assisted detection: CAD). Diese Programme erfassen automatisch metastasensuspikte Läsionen und markieren diese für den Untersucher. Das AC CAD-System verbessert hierdurch nicht nur die diagnostische Sicherheit sondern wirkt unterstützend für evaluierende Radiologen im Sinne eines zweiten Befunders. Die Technik basiert auf einer automatischen Identifikation von Läsionen, die als runde Areale mit einer höheren Dichte im Vergleich zur umgebenden Lunge erkannt werden (Diederich et al. 2006). Mittels entsprechenden Software-Algorithmen wird eine Differenzierung zwischen den Rundherden und anderen Weichteilarealen, wie zum Beispiel Gefäße, Mediastinum oder Thoraxwand, vorgenommen (Diederich et al. 2006).

1.5.2 Volumetrie von Lungenmetastasen

Die Volumetrie von Lungenrundherden ist die bereits am besten evaluierte Form der Tumolvolumetrie (Kostis et al. 2003), was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass Lungenrundherde auf Grund des deutlichen Dichteunterschiedes zwischen Lungengewebe und Luft besonders verlässlich segmentiert werden können. Fehler in der Segmentierung treten in der Regel nur bei nahe an der Pleura oder Gefäßen gelegenen Läsionen auf. In diesen Fällen reicht ein rein schwellenwertbasierter Algorithmus nicht aus und somit sind weitere morphologische Operationen seitens des Programms notwendig (z.B. Histogramm-Analysen) und meist auch erfolgreich (Moltz et al. 2009).

Durch die Anwendung volumetrischer Analyseverfahren bei pulmonalen Rundherden können zwei wichtige, jedoch separat voneinander zu betrachtende Hauptziele fokussiert werden. Zum einen dienen sie der Erfolgskontrolle der durchgeführten Tumorthherapie, wodurch Fragestellungen über Therapieeffizienz und eventuellem Therapieregimewechsel beurteilt

werden können. Andererseits kann mittels der Tumorumetrie eine Dignitätsbeurteilung vollzogen werden. Dies ist besonders sinnvoll, da unter anderem durch den Einsatz oben genannter CAD-Systeme beziehungsweise durch die Einführung der Mehrzeilen-CT die Detektionsrate von Lungenherden deutlich erhöht werden konnte und nun eine zunehmende Anzahl pulmonaler Läsionen unklarere Dignität lokalisiert werden konnte (Goo 2011, Marten et al. 2007). Besonders relevant sind Läsionen mit einem Durchmesser von 5-10mm, da Herde in solch einer Größe weder ignoriert noch vorbehaltlos reseziert werden können.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der volumetrischen Ergebnisse, welche in vielen Studien durch Vergleiche mit manuellen RECIST-Messungen gezeigt werden konnte, kann durch verschiedenen Parameter beeinflusst werden. Dazu gehören Abweichungen in den Scan-Protokollen und Scannertypen, Unterschiede in Softwaretools und -versionen, sowie Verschiedenheiten in den Lungenrundherden (gut differenziert vs. schlecht differenziert; angrenzend an Thoraxwand oder Gefäße; von Lungenparenchym umgebend).

1.5.3 Volumetrie von Leberläsionen

Neben der Lunge liegt das Augenmerk auch auf dem Fortschritt der volumetrischen Auswertung von Leberläsionen, welche durch ihren minimalen Dichteunterschied zum umgebenden Gewebe beziehungsweise durch ihre morphologische Vielfältigkeit nur schwer zu segmentieren sind. Obwohl Ende der 90er Jahre erste gute Ergebnisse erlangt werden konnten, war eine Weiterentwicklung der Algorithmen unabdingbar. So konnte in der Auswertung von vergangenen klinischen Studien gezeigt werden, dass eine gute Übereinstimmung in der Verlaufskontrolle von Lebermetastasen im Vergleich zu den RECIST- und WHO- Kriterien besteht (Heussel et al. 2007).

Besonders im Fall von hyperdensen, sowie randständigen, kontrastmittelanreichernden Läsionen ist eine volumetrische Analyse nur erschwert durchführbar und bedarf aufwendigerer Algorithmen, die sich zum Teil noch in der Entwicklungsphase befinden. Hinzu kommt, dass die Segmentierungsergebnisse für die verschiedenen Kontrastmittelphasen (früharteriell, portalvenös, venös) und –konzentrationen divergieren können (Puesken et al. 2011).

1.5.4 Volumetrie von Lymphknotenmetastasen

Auch zur Evaluation von Lymphknotenmetastasen stehen ebenfalls zunehmend volumetrische Analyseverfahren zur Abschätzung der Tumorlast zur Verfügung. Während jedoch die Segmentierung von Lungenrundherden in der Regel als unkompliziert gilt, stellt die volumetrische Messung von Lymphknotenmetastasen eine weit größere Herausforderung dar. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Lymphknoten oft unregelmäßig geformt sind und häufig engen Kontakt zu benachbarten Strukturen, wie umliegendes Gewebe oder angrenzende Gefäße mit ähnlicher Dichte haben. Insbesondere, wenn sie im Krankheitsverlauf zu einem Konglomerat konfluieren oder wenn sich ein Konglomerat durch eine effektive Therapie wieder in einzelne Lymphknoten auflöst, ist eine korrekte Volumetrie nur schwer durchführbar. Außerdem variiert die Menge der Kontrastmittelaufnahme, was ebenfalls Einfluss auf die Segmentierung hat.

In einer *ex vivo* Studie von Fabel et al. gelang es, in bis zu 80% der untersuchten Lymphknotenmetastasen, befriedigende bis sehr gute Segmentationsergebnisse zu erzielen (Fabel et al. 2008, a). Es zeigte sich, dass bei kleinen Lymphknoten mit weniger als 2cm Längsdurchmesser bessere Ergebnisse erreicht werden, als bei größeren. Dies betrifft vor allem axillär und inguinal gelegene Lymphknotenmetastasen, da diese auf Grund des umgebenden Fettgewebes häufig gut separierbar sind. Eine unzureichende Segmentierung tritt gehäuft an intraabdominellen, mesenterialen Lymphommanifestationen auf, sowie an Orten an welchen der Kontrast zwischen Lymphknoten und Umgebung nur sehr geringfügig ist, zum Beispiel nahe am Muskelgewebe.

1.6 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden:

1. Ob ein semiautomatisches volumetrisches Verfahren zur Evaluation der Metastasengröße eine höhere Präzision aufweist, als die bisherige manuelle uni- oder bidimensionale Durchmesserbestimmung (Präzision)
2. Ob dieses volumetrische Verfahren im Vergleich zur uni- oder bidimensionalen Durchmesserbestimmung eine vergleichbare oder bessere Objektivität im Sinne einer geringeren untersucherbedingten Varianz (Interobservervarianz) aufweist.
3. Ob die volumetrische Analyse eine aufwendige Nachverarbeitung erfordert beziehungsweise welcher Zeitaufwand veranschlagt werden muss.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Auswertung eines ausgewählten Patientenkollektivs. In die Studie wurden insgesamt 60 Patienten involviert, von denen 28 weiblich und 32 männlich waren. Voraussetzung für die Auswahl der Patienten war das Vorhandensein einer Fernmetastasierung mit Lungenmetastasen, Lebermetastasen oder Lymphknotenmetastasen zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Es mussten jedoch nicht alle Metastasierungstypen bei jedem Patienten diagnostiziert werden. Die Zeitdauer zwischen den jeweiligen Untersuchungen betrug im Mittel 17 Wochen und 1 Tag. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 60,3 Jahren, wobei das Lebensalter der Patienten insgesamt eine Spannweite von 27 bis 88 Jahren umfasste.

Alle Patienten wurden zwischen den Jahren 2008 und 2010, nachdem sie ihre schriftliche Einwilligung gaben, am Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel an einem 16- oder 64-Zeilen-Spiral-CT (Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht. Die Untersuchungen erfolgten kontrastmittelgestützt (350mg/l Iomeprol[®]; 1,5md/kg), welches zuvor intravenös appliziert wurde. Insgesamt wurden Patienten mit 18 unterschiedlichen malignen Grunderkrankungen in die Studie eingeschlossen, wobei maligne Melanome, Mammakarzinome und Kolonkarzinome die größte Häufigkeit aufwiesen (Tab. 06).

Tabelle 06: Relative Häufigkeit der Grunderkrankungen der Patienten

Grunderkrankung	Anzahl in %	Grunderkrankung	Anzahl in %
Malignes Melanom	30,0	Mykosis fungoides	3,3
Mammakarzinom	15,0	Appendixkarzinom	3,3
Bronchialkarzinom	5,0	Nierenkarzinom	1,7
Rektumkarzinom	8,3	Gallengangskarzinom	1,7
Colonkarzinom	11,7	Neuroendokrineskarzinom	1,7
CUP-Syndrom	3,3	Hodgkin-Lymphom	1,7
Leiomyosarcom	1,7	Endometriumkarzinom	1,7
Magenkarzinom	3,3	Ovariakarzinom	1,7
Schilddrüsenkarzinom	3,3	Urethrakarzinom	1,7

Nach Fallzahlschätzung wurde eine Anzahl von über 100 Läsionen je Metastasentyp anvisiert. Die Läsionen wurden so ausgewählt, dass sie in der Ausgangsuntersuchung gut vom umgebenden Gewebe separierbar waren. Die Größe richtete sich nach den Einschlusskriterien

für Targetläsionen nach RECIST 1.1. N=95 der ursprünglich ausgewählten Läsionen wurden im Verlauf ausgeschlossen, da entweder

- a) pro Läsion mindestens eine Segmentation oder manuelle Messung der insgesamt 12 Messungen (Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung, jeweils drei Untersucher) fehlte oder
- b) die Untersucher im Rahmen der Verlaufsuntersuchung unterschiedliche Läsionen (z.B. Vertauschen von benachbarten Läsionen)

Schließlich konnten so insgesamt 117 Lungen,- 77 Leber- und 97 Lymphknotenmetastasen (in Summe 291 Läsionen) der weiterführenden Auswertung zugeführt werden.

2.2 CT-Untersuchung

Um eine einheitliche Auswertung zu gewährleisten wurden alle Patientenuntersuchungen mit einem identischen Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Alle CT-Untersuchungen wurden an zwei Multidetektor- CT nach einem vom Hersteller empfohlenen standardisierten Untersuchungsprotokoll (120 kV, 100 Referenz-mAs (Dosismodulation), Schichtkollimation 16 x 0,75 mm bzw. 64 x 0,6 mm, rekonstruierte Schichtdicke jeweils 2 mm, rekonstruiertes Inkrement 0,5 mm, weicher Rekonstruktionskern (B40), FOV 350 mm) untersucht und die Bilddaten entsprechend rekonstruiert.

2.2.1 Bildauswertung

Die Daten für die jeweiligen Ausgangs- und Verlaufsmessungen wurden von drei verschiedenen Untersuchern ausgewertet, welche ein unterschiedliches Ausbildungsniveau (1, 5 und 8 Jahre Berufserfahrung) aufwiesen. Dabei waren für sie sowohl die Patientendaten als auch die Analyseergebnisse der anderen Untersucher verblindet. Für 20% aller Läsionen wurden zusätzlich Messungen zur Bestimmung der intraindividuellen Varianz durchgeführt.

Die Erfassung dieser Daten fand nach einer Pause von 24 Stunden und verblindet für die ersten Messwerte statt. Zwei der Untersucher arbeiteten bereits zuvor mit ähnlichen Volumetrieprogrammen jedoch ein Untersucher hatte bisher noch keinerlei Erfahrungen in der Anwendung von Volumetrieprogrammen.

Die Auswertung erfolgte an einer speziellen Befundungskonsole (MM Oncology® alpha release VA10A, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) unter Verwendung einer speziellen Volumetrieprogramms (MM Oncology®, alpha release VA 10A, Siemens, Healthcare, Forchheim, Deutschland) (Abb. 02).

In der Standardeinstellung des Volumetrieprogrammes wird die graphische Benutzeroberfläche in vier kleine Bildschirme unterteilt: zwei axiale Ansichten, eine mit einer eingestellten Schichtdicke von einem Millimeter und die andere mit einer gleitend justierbaren sogenannten „maximum intensity projection“ (MIP) mit frei wählbarer Schichtdicke und eine koronale Ansicht, welche verwendet wird um die Dicke der gleitend justierbaren MIP auszuwählen und die Schichtposition anzuzeigen, sowie eine Ansicht, welche das ausgewählte Zielvolumen (engl.: volume of interest, VOI) zeigt (Fensterweite 1200 HE und Zentrum bei – 400 HE).

2.2.2 Segmentierungsprozess

Um das VOI zu erzeugen wird eine Läsion mittels Mausklick markiert und ein Strich entlang der Läsionslängsachse, analog zum Vorgehen wie bei der RECIST-Messung, gezogen. Der Algorithmus des verwendeten Programms (Oncology®) beginnt mit der Segmentierung aller verbundenen Weichteildichten innerhalb eines Würfels, der die Läsion umgibt, wobei der maximale Durchmesser dieses virtuellen Würfels durch den zuvor gezogenen Strich bestimmt wird. Diesem Schritt folgt eine räumliche Korrektur, bei der angrenzende Strukturen entfernt werden. Wenn der Untersucher das erste Resultat nicht zufriedenstellend findet, kann es mittels verschiedener Korrekturverfahren modifiziert werden oder die durchgeführte Messung gelöscht und eine neue Messung gestartet werden.

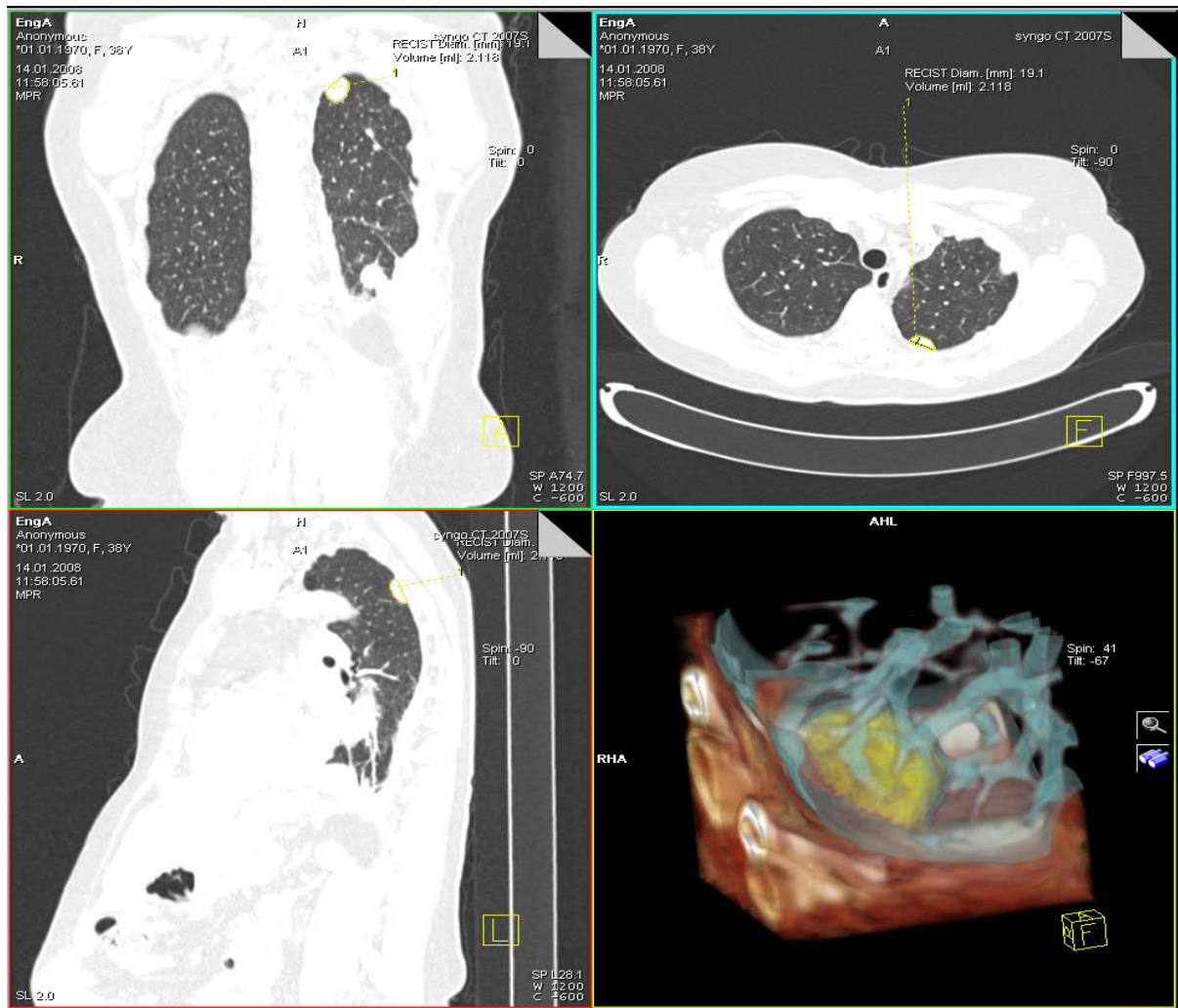


Abbildung 02: Die graphische Benutzeroberfläche des Oncology[®]-Programms ist in vier kleine Teilansichten unterteilt (Standardeinstellung). Die beiden oberen und das linke untere Bild zeigen multiplanare Ansichten (sagittal, axial, und koronal) eines bereits markierten Rundherds einer untersuchten Lunge. Unten rechts ist das ausgewählte Zielvolumen (VOI) dargestellt.

Da die Segmentierungsweise dieses Algorithmus auf der initialen Markierung der Läsion mittels Strichführung basiert, nennen die Autoren diese Art der Volumenbestimmung klickpunktunabhängige Volumetrie (Abb. 03). Die Untersucher evaluierten die gesamten Daten innerhalb einer Woche, wobei der Zeitaufwand pro Läsion (einschließlich Auswahl der Läsion, Überprüfung der Richtigkeit der Segmentierung, optionale Korrekturen, sowie Beurteilung der abschließenden Qualität) sich im Mittel auf circa 25 Sekunden belief .

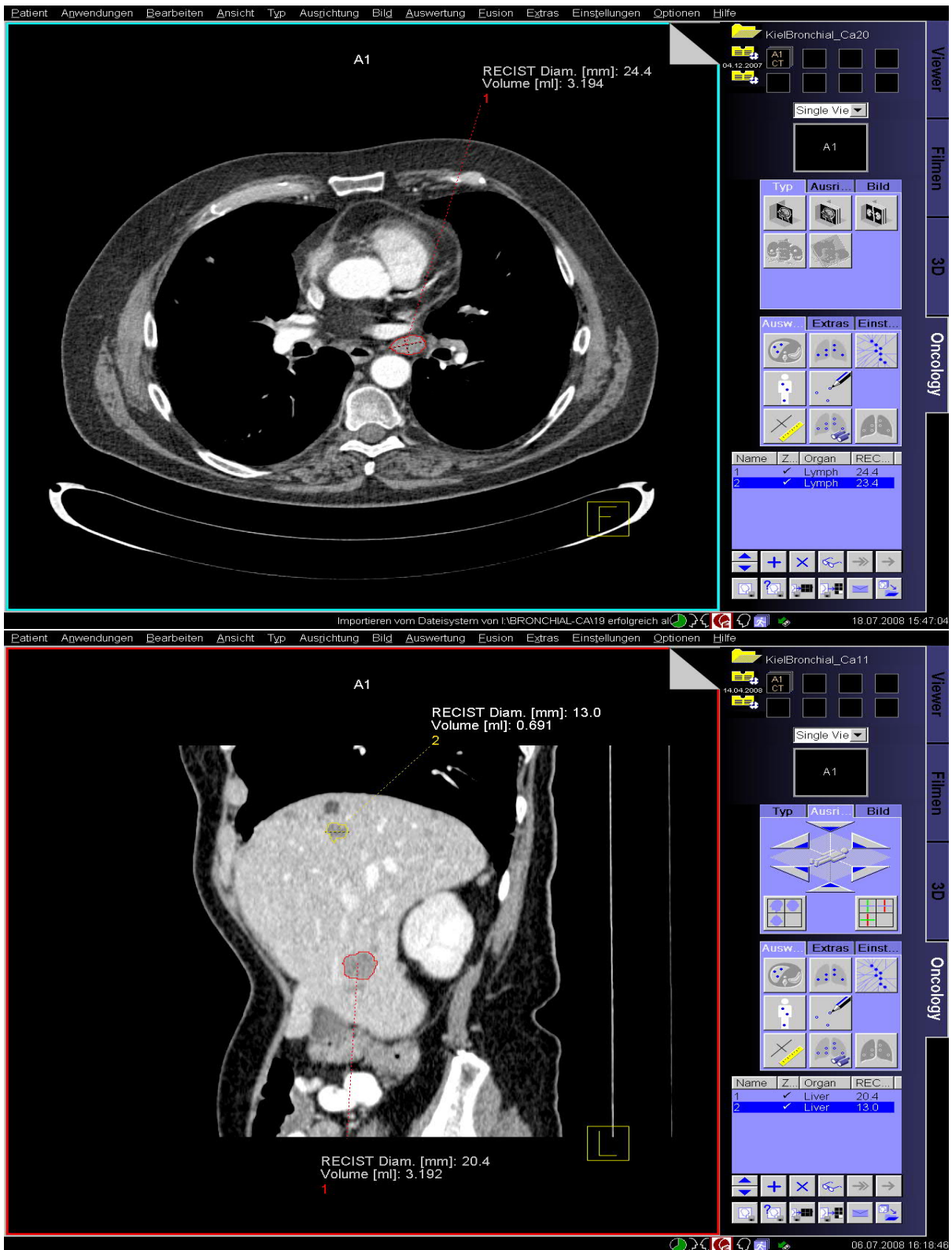


Abbildung 03: Graphische Oberfläche des Oncology[®]-Programmes. Das obere Bild zeigt eine axiale Ansicht einer markierten Lymphknotenmetastase. Die untere Abbildung zeigt die sagittale Ansicht einer untersuchten Leber in der zwei Metastasen markiert sind.

Neben der Volumetrie der Läsionen, die durch Anklicken bzw. Einzeichnen eines Durchmessers gestartet wurde, wurden auch manuelle und automatische RECIST-Messungen durchgeführt und die notwendigen Korrekturschritte erfasst. Anschließend wurden alle erhobenen Daten (Volumen in ml, manueller Durchmesser der Untersucher, Anzahl und Art der Korrekturen und Einschätzung der Segmentationsqualität) in eine Datentabelle (Excel[®], Microsoft, Redmond, USA) exportiert.

Für die Auswertung wurde das Volumen, welches von dem halbautomatischen Softwareprogramm nach erfolgter Segmentation in ml angegeben wird, für einen direkten Vergleich mit dem RECIST-Durchmesser (Einheit: mm) in einen effektiven Durchmesser (Einheit: mm) umgewandelt. Dies erfolgte mit der Formel: $V = \pi * D^3 / 6$ ($V =$ Volumen [mm^3]; $D =$ Durchmesser [mm]) unter der Annahme einer jeweiligen sphärischen Läsion

2.3 Deskriptive und Analytische Statistik

Die Beschreibung normal/ nicht normal verteilter Daten und Messungen, erfolgte als Mittelwert/Median sowie als Standardabweichungen (SA) und Standardfehler des Mittelwerts (SFM), Interquartilsdistanzen (IQD) und gegebenenfalls 95%-Konfidenzintervalle mit 2,5%- und 97,5%-Perzentilen.

Die analytische Statistik wurde unter Verwendung eines nicht-parametischen Friedman-Test und eines zweiseitig gepaarten Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Wir korrigierten für multiplere Vergleiche unter Anwendung der Bonferroni-Methode. Weiterhin wurde die Messvariabilität mittels Box-Whisker-Plots (Abb. 04), Bland-Altman Plots und abgeleiteten Übereinstimmungsgrenzen untersucht (Abb. 05).

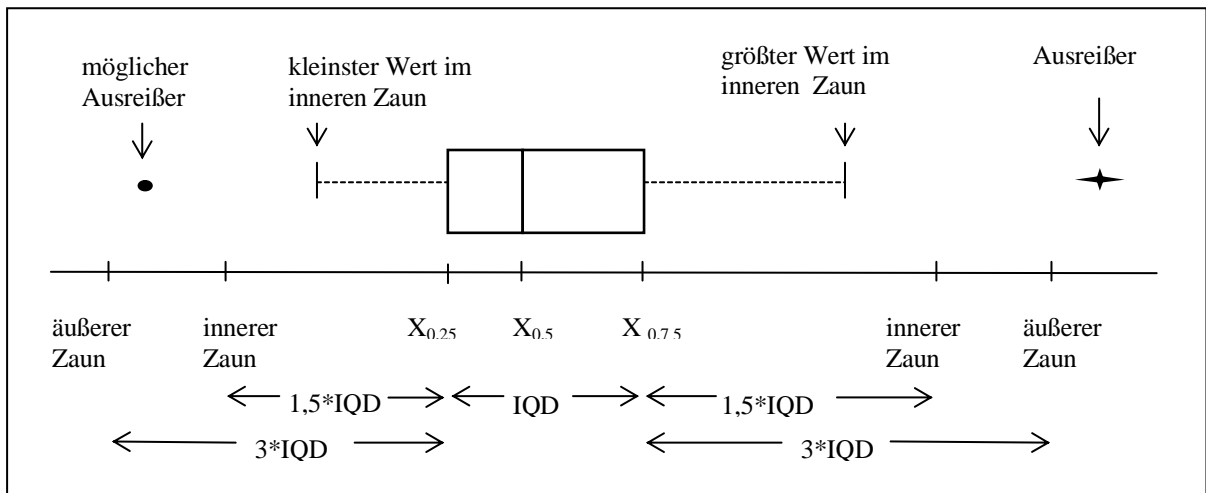


Abbildung 04: Graphische Darstellung eines Box-Whisker-Plots

(IQD = Interquartildistanz; $X_{0.25}$ = 25% der Daten \leq dieses Wertes, $X_{0.5}$ = 50% der Daten \leq dieses Wertes; $X_{0.75}$ = 75% der Daten \leq dieses Wertes.

(Innerhalb des IQD liegen 50% der Messwerte)

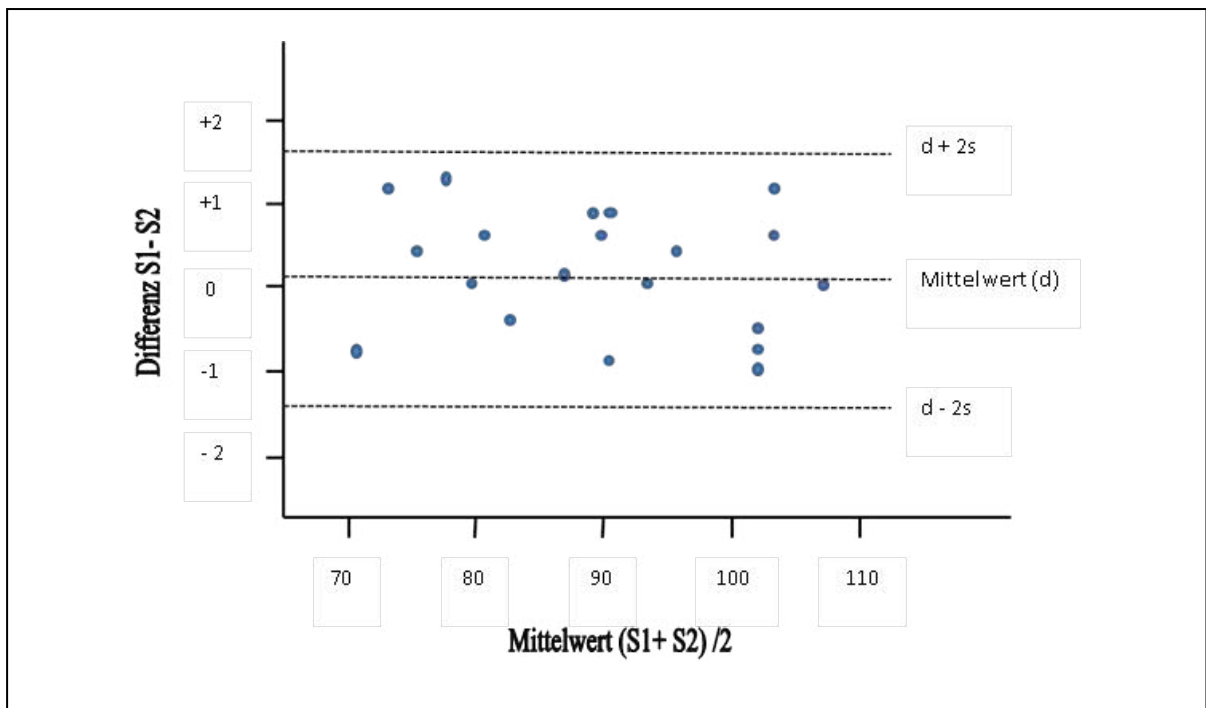


Abbildung 05: Graphische Darstellung eines Bland-Altman-Diagrammes

(d = Mittelwert der Differenz; $d + 2s$ = Mittelwert der Differenz plus 2 * Standardabweichung
 $d - 2s$ = Mittelwert der Differenz minus 2 * Standardabweichung

Die Grenzen dieses Intervalls [$d + 2s$; $d - 2s$] werden als Übereinstimmungsgrenzen bezeichnet und beinhalten unter Annahme der Normalverteilung 95% aller Werte)

Die Präzision und Interobservervarianz der Läsionsgrößenbestimmung wurden einer weiterführenden, analytischen Statistik zugeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde zur Beschreibung einer statistischen Signifikanz angenommen.

Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme eines geeigneten Computerprogrammes (Statistics Toolbox, Matlab, The Mathworks, Natick, MA, USA).

Präzision der gemessenen Größenveränderung

Die Ergebnisse der halbautomatischen (effektiver Durchmesser) und manuellen Messungen der Ausgangsuntersuchung wurden von denen der Verlaufskontrolle substrahiert. Die daraus resultierende Läsionsgrößenänderung wurde für die Präzision unter Verwendung der relativen Messabweichung (RMA) in jeder Messkategorie verglichen (Buerke et al. 2010). Die RMA ist definiert als

$$RMA = (M-R)/R \times 100\%,$$

wobei RMA = relative Messabweichung (d.h. Läsionsgrößenänderung), M = gemessene Veränderung, R = Referenz, d.h. die im Mittel gemessene Läsionsgröße von allen Untersuchern im Ausgangsuntersuchung in einer bestimmten Messkategorie (manueller oder effektiver Durchmesser).

Die relative Messabweichung wurde hinsichtlich systematischer Trends beurteilt (zum Beispiel Unterschätzung einer Läsionsgröße von einem bestimmten Beobachter) und die absolute relative Messabweichung wurde statistisch mit dem Friedman-Test bewertet, um die statistische Signifikanz der beobachteten Unterschiede herauszufinden.

Untersucherabhängige Variabilität der gemessenen Läsionsgrößenänderung

Die manuellen und halbautomatischen Messveränderungen wurden im Hinblick auf die Messvariabilität durch Berechnung des Variationskoeffizienten (VK) beurteilt. Der VK ist definiert als:

$$VK = SA/R \times 100\%$$

VK = Variationskoeffizient, SA = Standardabweichung der Messungen von allen Untersuchern zu einer bestimmten Läsion, R = Referenz, d.h. die im Mittel gemessene Läsionsgröße im Ausgangsuntersuchung für eine bestimmte Läsion in einer bestimmten Messkategorie (manueller oder effektiver Durchmesser).

Die Variationskoeffizienten wurden paarweise mit einem zweiseitig gepaarten Wilcoxon-Rangsummentest verglichen um statistisch signifikante Unterschiede zwischen der manuellen und volumetrischen Volumetrie zu evaluieren.

3.0 Ergebnisse

Anfänglich wurden insgesamt 386 Läsionen beurteilt. 95 Läsionen wurden ausgeschlossen entweder weil mindestens eine der 12 Messungen pro Läsion fehlte (Ausgangs- oder Verlaufskontrolluntersuchung, manuelle und volumetrische Messungen, 3 Untersucher (n=50) die Auswerter sich in der Auswahl der Positionen der Läsionen in der Verlaufsuntersuchung widersprachen (z.B. inkonsistente Auswahl benachbarter Läsionen bei Tumorkonglomeraten)

Im Folgenden berichten wir über die Ergebnisse der verbleibenden 291 Läsionen. Beispiele für Segmentierungsergebnisse von Lungen-, Leber -und LK-Metastasen sowie für Segmentierungsfehler sind in Abbildung 06a dargestellt. Der Verlaufkontrolle-Modus des verwendeten Volumetrieprogrammes ist in Abbildung 06b dargestellt. Der Zeitaufwand pro Läsionsauswertung war in der Regel weniger als zwei Minuten.

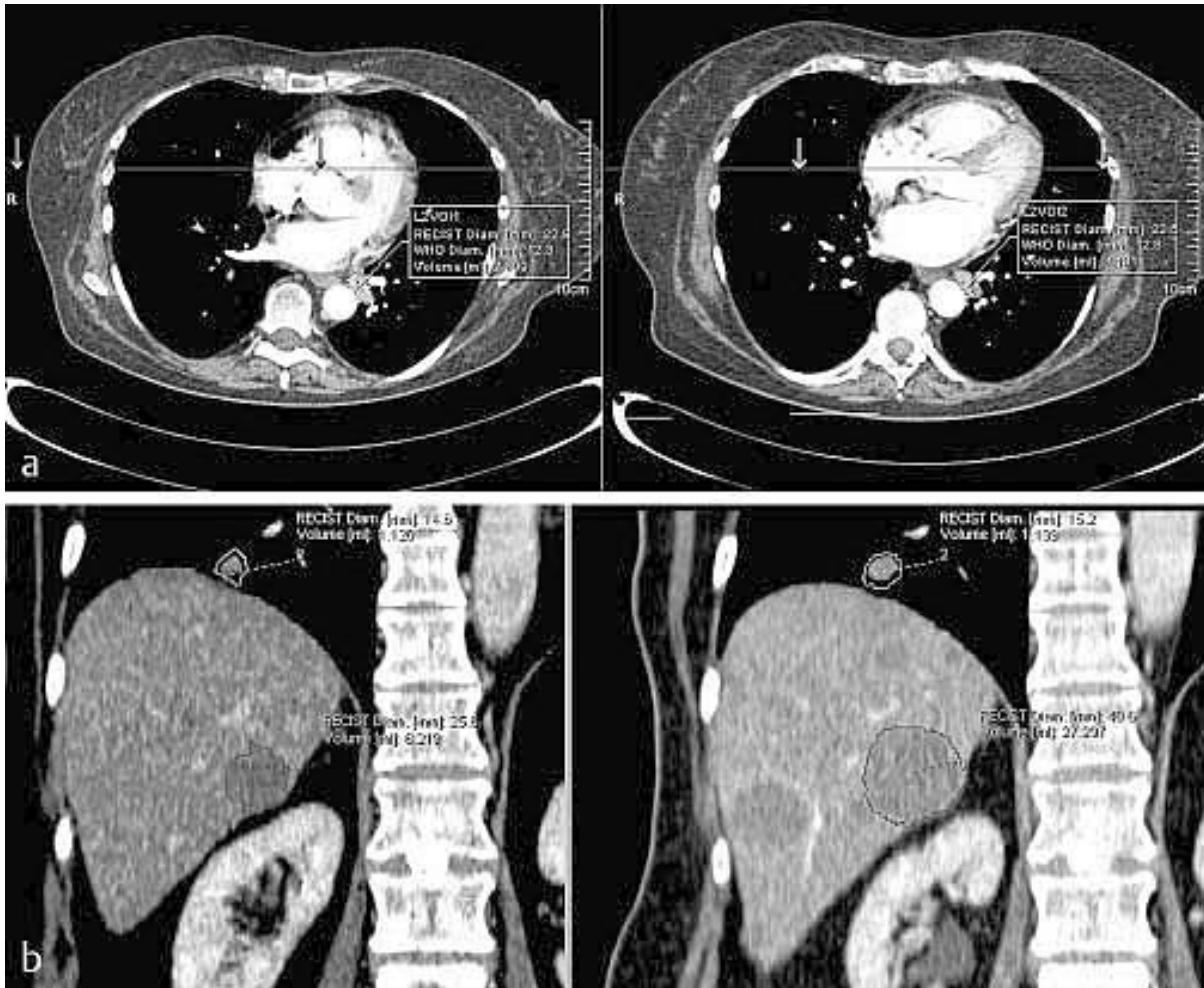


Abbildung 06: Abbildung eines Segmentationsergebnisses bei Untersuchung einer thorakalen Lymphknotenmetastase a, eines repräsentativen Lungenrundherds und einer Lebermetastase b. Zu beachten ist die Kontur der Segmentationsmaske als Überlagerung auf dem klinischen Datensatz. Das Programm zeigt Läsionsvolumen in ml und Läsionsdurchmesser in mm an.

Läsionsgrößen und Patientendaten

Nähere Details zum Patientenkollektiv können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 07: Übersicht Läsionen und Patientendemografie. Die Patientenkohorte war den Routinepatienten in der Abteilung der Autoren sehr ähnlich. Ungefähr 5 Läsionen pro Patient wurden in die statistische Analyse eingeschlossen.

Patienten (n)		50
Läsionen (n)		291
Lungenläsionen (n)		117
Leberläsionen (n)		77
Lymphknotenläsionen (n)		97
Diagnosen		
	Melanome (n)	18
	Kolorektale Karzinome (n)	14
	Brustkrebs (n)	9
	andere (n)	9
Zeit zwischen den Untersuchungen		
Mittel		17 Wochen
Minimum		5 Wochen
Maximum		91 Wochen
Alter		
Mittel		62,3 Jahre
Minimum		41,0 Jahre
Maximum		82,0 Jahre

Die Läsionen zeigten maximale Durchmesser (n=291, lange Achsen) für Lungenmetastasen von 4-60mm, für Lebermetastasen von 7-133mm und für LK-Metastasen von 7-90mm. Nähere Details siehe Tabelle 08.

Tabelle 08: Ergebnisse der manuellen Analyse für alle Läsionen und jeweils für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten (in mm) als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA)

	Alle Läsionen	Lunge	Leber	Lymphknoten
	MW (mm) ± SA			
<u>Untersucher 1</u>				
Manueller Durchmesser	17,6 ± 0,5	14,3 ± 0,5	19,3 ± 1,3	17,1 ± 0,6
Effektiver Durchmesser	18,1 ± 0,5	13,7 ± 0,5	22,8 ± 1,2	19,8 ± 0,7
<u>Untersucher 2</u>				
Manueller Durchmesser	19,0 ± 0,5	15,0 ± 0,5	20,4 ± 1,4	19,1 ± 0,5
Effektiver Durchmesser	18,7 ± 0,5	14,2 ± 0,5	23,6 ± 1,2	20,1 ± 0,6
<u>Untersucher 3</u>				
Manueller Durchmesser	19,3 ± 0,5	15,8 ± 0,5	21,2 ± 1,5	18,5 ± 0,6
Effektiver Durchmesser	18,3 ± 0,5	14,2 ± 0,5	23,1 ± 1,2	19,5 ± 0,6

Untersucher 1 zeigte statistisch signifikant kleinere manuell gemessene Läsionsgrößen (Kruskal-Wallis, $p < 0,001$, korrigiert). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich manuell gemessener Läsionsgrößen zwischen Untersucher 2 und 3 ($p=0,74$) und keinerlei Unterschiede zwischen den gemessenen effektiven Durchmessern von allen Untersuchern ($p= 0,64$).

Präzision der gemessenen Größenveränderungen

Für die RECIST-Messungen wurde für Untersucher 1 im Mittel eine relative Messabweichung von -6,3% (SA +/- 0,9%) gefunden (95%-UKI: -6.9%, 95%-OKI: -5.6%). Für Untersucher 2 eine relative Messabweichung von 2,6% (SA +/- 9.7%, 95%-UKI: 1.9%, 95%-OKI: 3.2%). Für Untersucher 3 war die relative Messabweichung im Mittel 3,7% (SA +/- 11.0%, 95%-UKI: 3.1%, 95%-OKI: 4.4%).

Im Falle des effektiven Durchmessers (volumetrische Analyse) wurde eine mittlere Messabweichung von -1.3% (SA +/- 7.4%) für Untersucher 1 gefunden und für Untersucher 2 lag die relative Messabweichung im Mittel bei 1,5% (SA 7.1%, UKI: 0.8%, OKI: 2.1%). Für Untersucher 3 war die relative Messabweichung im Mittel bei -0.2% (SA +/- 8.3, UKI: -1.0%, OKI: 0.7%) (Tab. 09).

Tabelle 09: Genauigkeit der Messergebnisse bezüglich des manuellen sowie effektiven Durchmessers (n als Mittelwert mit Standardabweichung)
 Je näher der Mittelwert gegen Null geht, desto größer ist die Präzision. Negative Messabweichungen zeigen die Untersuchungstendenz kleiner zu messen als die anderen Untersucher (SA = Standardabweichung; UKI = untere Grenze des Konfidenzintervalls; OKI = obere Grenze des Konfidenzintervalls)

Statistische Maße					
Untersucher	Durchmesser	Mittelwert(%)	SA(%)	95%-UKI	95%OKI
1	Manuell	-6,3	9,5	-6,9	-5,6
	Effektiv	-1,3	7,3	-2,0	-0,6
2	Manuell	2,6	9,7	1,9	3,2
	Effektiv	1,5	7,1	-2,0	-0,6
3	Manuell	3,7	11,0	3,1	4,4
	Effektiv	-0,2	8,3	-1,0	0,7

Die analytische Statistik erfolgte auf Basis der wie oben beschrieben bestimmten RMA-Werte. Diese sind als Box and Whisker Plots dargestellt (Abb. 07, 08).

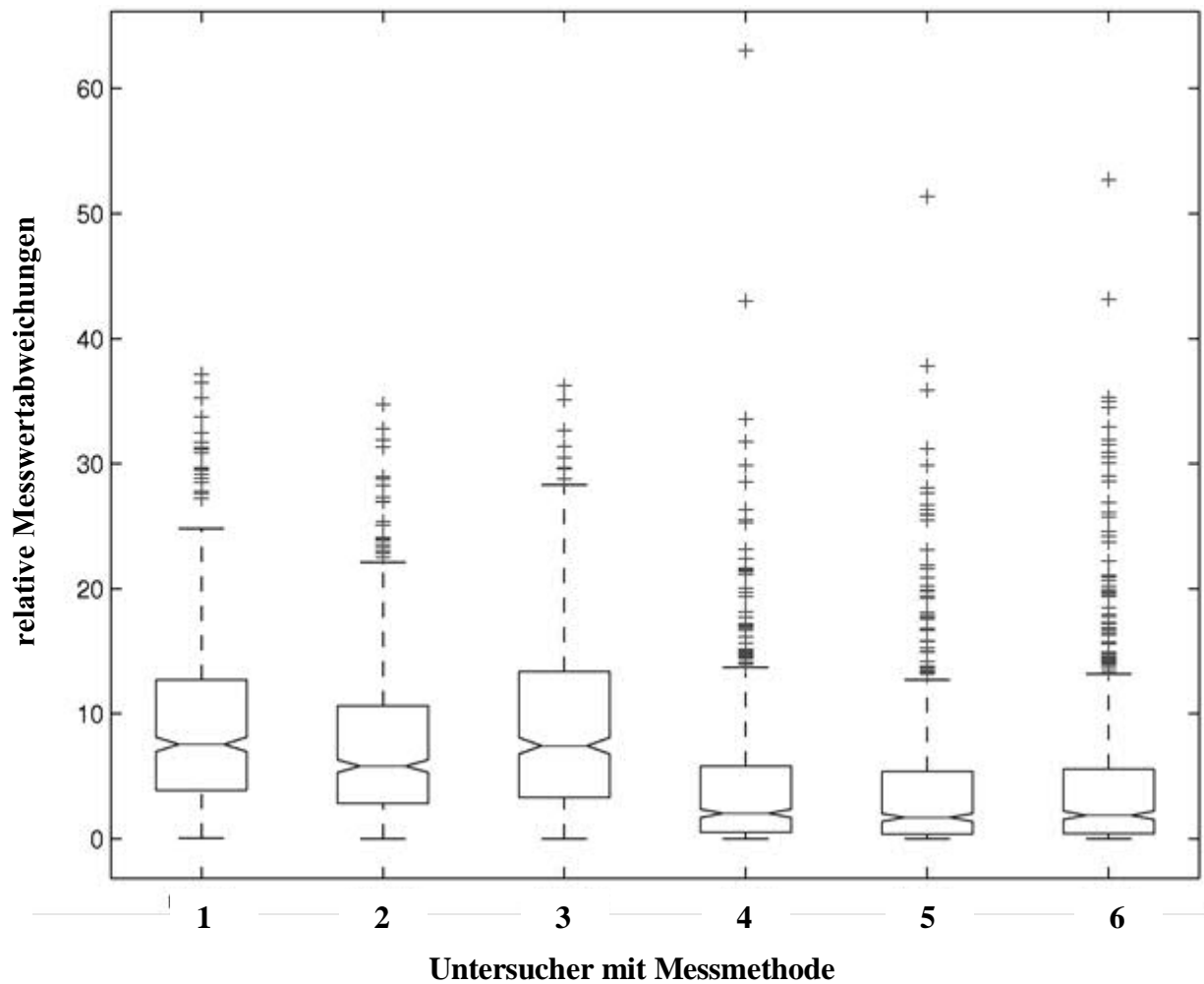
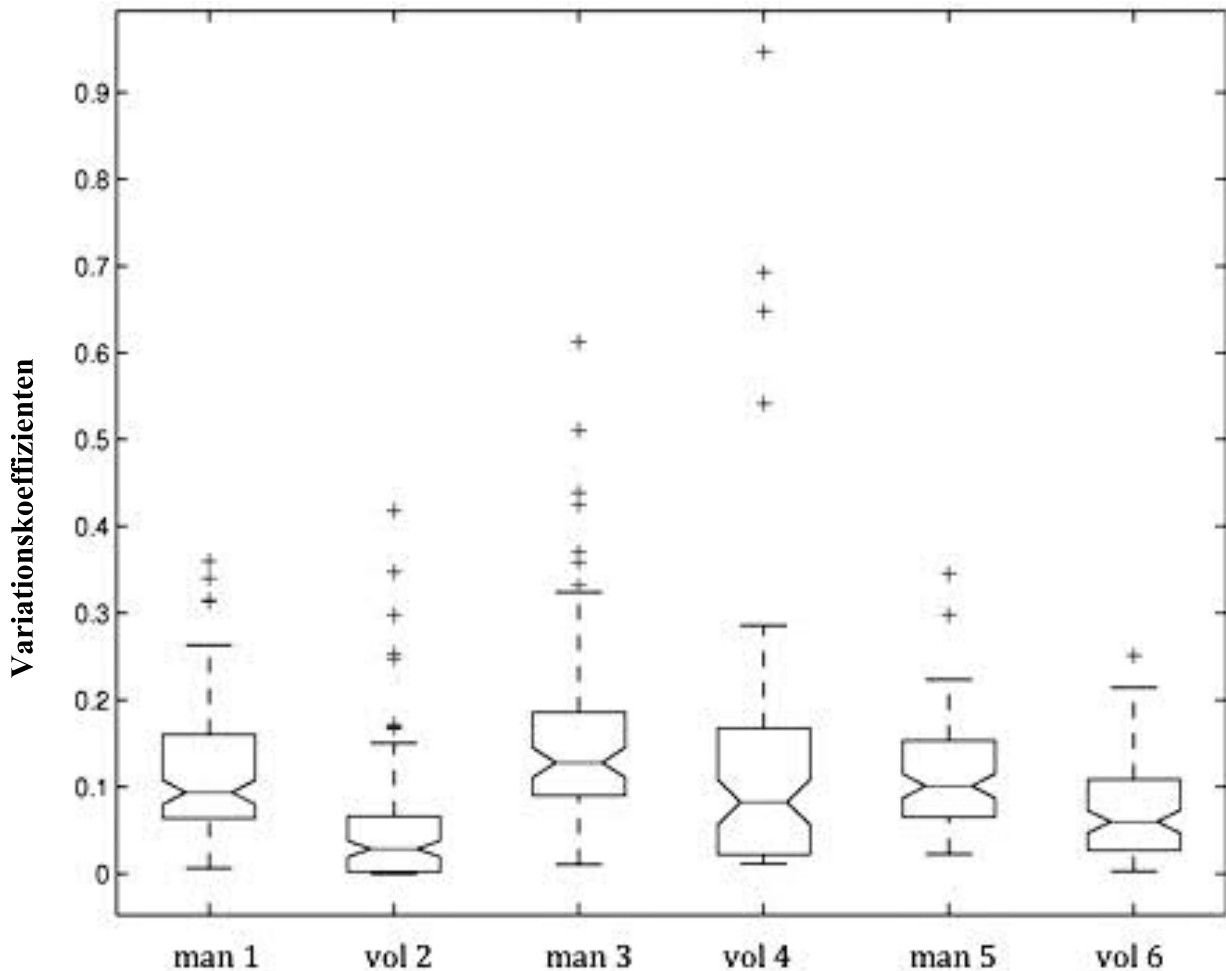


Abbildung 07: Vergleich der Messgenauigkeit bei manueller Durchmesserbestimmung und halbautomatischer Volumetrie zwischen allen drei Untersuchern. Die relative Messabweichung der einzelnen Untersucher ist für die manuelle Durchmesserbestimmung (siehe Box 1, 2, 3) deutlich grösser als für die halbautomatische Volumetrie (siehe Box 4, 5, 6). Die Plots zeigen Median, 25% und 75% Perzentile und 95% Normalbereich. Die Ausreißer sind mit einem Plus gekennzeichnet und insgesamt 291.

Jede Nummer repräsentiert einen Untersucher mit der dazu gehörigen Messmethode:

1. Untersucher 1, manuelle Durchmesserbestimmung
2. Untersucher 2, manuelle Durchmesserbestimmung
3. Untersucher 3, manuelle Durchmesserbestimmung
4. Untersucher 1, halbautomatische Volumetrie
5. Untersucher 2, halbautomatische Volumetrie
6. Untersucher 3, halbautomatische Volumetrie



Läsionskategorie mit Messmethode

Abbildung 08: Vergleich der Messvariabilität zwischen manueller Durchmesserbestimmung und halbautomatischer Volumetrie separat für Lunge, Leber und Lymphknoten. Der Variationskoeffizient ist bei der halbautomatischen Volumetrie von Lunge, Leber und Lymphknoten sichtbar kleinerer (siehe Box 2, 4, 6) als im Vergleich zur manuellen Durchmesserbestimmung der jeweiligen Läsion (siehe Box 1, 3, 5). Die Plots zeigen Median, 25% und 75% Perzentile und 95% Normalbereich. Die Ausreißer sind mit einem Plus gekennzeichnet und insgesamt 24.

Jede Nummer repräsentiert einen Läsionsort mit der dazu gehörigen Messmethode:

man 1. Lunge, manuelle Durchmesserbestimmung

vol 2. Lunge, halbautomatische Volumetrie

man 3. Leber, manuelle Durchmesserbestimmung

vol 4. Leber, halbautomatische Volumetrie

man 5. Lymphknoten, manuelle Durchmesserbestimmung

vol 6. Lymphknoten, halbautomatische Volumetrie

Wir suchten nach statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der mittleren relativen Messabweichung von allen Untersuchern stratifiziert nach manuellen und volumetrischen Messungen und nutzten den Friedman-Test um eventuelle statistische Unterschiede aufzuzeigen ($p < 0,00001$; siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Details zur statistischen Analyse bezüglich der gemessenen Präzision. Verglichen wurden sowohl die manuell/volumetrisch erhobenen Daten unter allen drei Untersuchern als auch die manuell mit den volumetrisch erfassten Daten direkt.

(man = manuelle Messungen; vol = volumetrische Messungen; obs 1 = observer 1 etc.;

* = Signifikanz der Ergebnisse nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur; N.s. = nicht signifikantes Ergebnis)

Vergleich und Test	p	
man (obs 1)- man (obs 2)- man (obs 3)- vol (obs 1)- vol (obs 2)- vol (obs 3) <i>Friedman</i>	< 0,001	*
man - vol <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	< 0,001	*
man (obs 1) – man(obs 2) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	<0,001	*
man (obs 2) – man(obs 3) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	<0,001	*
man (obs 1) – man(obs 3) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,97	n.s.
vol (obs 1) – vol (obs 2) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,26	n.s.
vol (obs 2) – vol (obs 3) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,08	n.s.
vol (obs 1) – vol (obs 3) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,51	n.s.

In der weiterführenden Testung konnte gezeigt werden, dass im Falle der manuellen Messungen die Präzision von Untersucher 1 signifikant besser ist (zweiseitig gepaarter Wilcoxon-Rangsummentest, Tab.6, $p < 0,000001$ und $p = 0,000036$, korrigiert) als die von Untersucher 2 und 3, welche wiederum keine signifikanten Unterschiede aufzeigten. Für die volumetrischen Messungen wurden keine signifikanten Präzisionsunterschiede zwischen allen Untersuchern beobachtet (Tab. 10).

Interobservervariabilität der gemessenen Größenveränderungen

Der mittlere VK der manuell gemessenen Größenveränderungen in allen Läsionen war 10,7% (IQD 10.2%, 2,5%-Perzentile: 2.4%, 97,5%-Perzentile: 34.9%). Für Lungenläsionen erhielten wir einen mittleren VK von 9,4% (IQD 9.7%, 2,5%-Perzentile: 2.8%, 97,5%-Perzentile: 34.9%). Für Leberläsionen fanden wir einen medianen VK von 12,8% (IQD 9.6%, 2,5%-Perzentile: 1.2%, 97,5%-Perzentile: 67.4%), und in LK einen medianen VK von 10,1% (IQD 8.8%, 2,5%-Perzentile: 2.8%, 97,5%-Perzentile: 22.9%). Der mittlere VK des effektiven Durchmessers (volumetrische Analyse) von allen Läsionen war 4,9% (IQD 8.6%, 2,5%-Perzentile: 0%, 97,5%-Perzentile: 28.8%). Für Lungenläsionen wurde ein mittlerer VK von 2,9% (IQD 6.4%, 2,5%-Perzentile: 0%, 97,5%-Perzentile: 27.9%) beobachtet. In Leberläsionen fanden wir einen medianen VK von 8,2% (IQD 14.5%, 2,5%-Perzentile: 1.2%, 97,5%-Perzentile: 67.4%) und für LK einen mittleren VK von 6,0% (IQD 8.2%, 2,5%-Perzentile: 1.0%, 97,5%-Perzentile: 21.4%) (Tab. 11).

Tabelle 11: Interobservervariabilitäten - Variationskoeffizient

Darstellung der Messvariabilitäten mittels eines Variationskoeffizienten (VC). Der VC wurde für sämtliche Läsionskategorien berechnet. Der kleinste VC verdeutlichte sich für die halbautomatische Volumetrie von Lungenmetastasen. Insgesamt zeigte sich bei allen manuellen Messungen ein größerer Variationskoeffizient im Vergleich zu den halbautomatischen Ergebnissen.

(IQD = Interquartildistanz; 2,5%-Perzentile = untere Grenze des Konfidenzintervalls;
97,5%-Perzentile = obere Grenze des Konfidenzintervalls)

Läsionsort	Durchmesser	Mittelwert(%)	IQD(%)	2,5%- Perzentile	97,5%- Perzentile
Gesamt	Manuell	10,7	10,2	2,4	34,9
	Effektiv	4,9	8,7	0	28,8
Lymphknoten	Manuell	10,1	8,8	2,8	22,9
	Effektiv	6,0	8,2	1,0	21,4
Lunge	Manuell	9,4	9,7	2,3	31,4
	Effektiv	2,9	6,4	0	27,9
Leber	Manuell	12,8	9,6	2,5	48,0
	Effektiv	8,2	14,5	1,2	67,4

In einem paarweisen Vergleich (zweiseitig gepaarter Wilcoxon-Rangsummentest, $p < 0,000001$) wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem VK der manuellen und volumetrisch erfassten Läsionsgrößenänderung beobachtet, sowohl für alle als auch im separaten Vergleich von jedem Läsionstypen (Lungenknoten, LK und Lebermetastasen) (Tab.12).

Tabelle 12: Statistische Analyse: Interobservervariabilität

Darstellung der p-Werte für alle manuellen Messungen im Vergleich zu allen volumetrischen Messungen beziehungsweise für den Vergleich der manuell erhobenen Messungen von Lunge, Leber und Lymphknoten mit den volumetrisch Messungen von Lunge, Leber und Lymphknoten. In allen Vergleichen kam ein zweiseitig gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Einsatz. Insgesamt waren alle aufgeführten p-Werte nach Anwendung der Bonferronikorrektur signifikant.

Vergleich und Test	p
man (alle) – vol (alle) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	< 0,000001 * *
man (Lunge) – vol (Lunge) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	< 0,000001 * *
man (Leber) – vol (Leber) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,000550 * *
man (LK) – vol (LK) <i>Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (zweiseitig, gepaart)</i>	0,000067 * *
* = Signifikant nach Bonferronikorrektur man = manuelle Messung vol = volumetrische Messung (effektiver Durchmesser) LK = Lymphknoten	

Grenzen der Übereinstimmung – Analyse der Bland Altman Plots

Im Interobserververgleich der gemessenen Läsionsgrößenänderungen zeigten die Bland Altman Plots erheblich breitere Übereinstimmungsgrenzen für manuelle als für effektive Durchmesser (Abb. 09a/b - 14a/b).

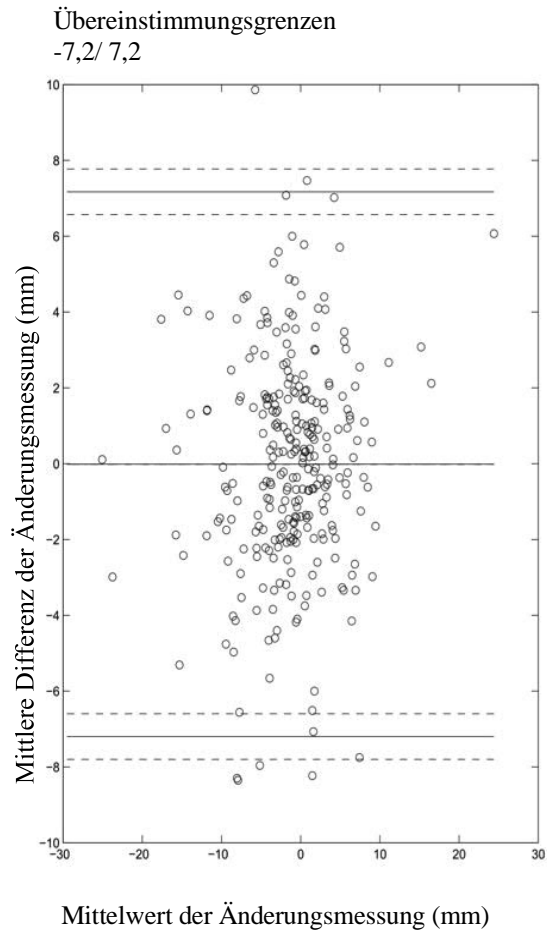


Abbildung 09a:

Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 2
- manuelle RECIST Messung - (Einheit mm).

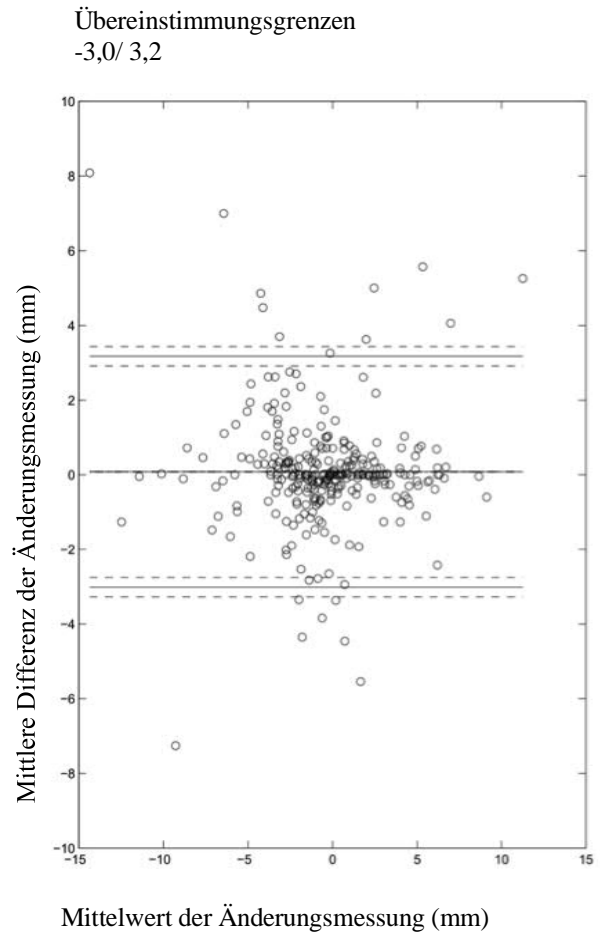


Abbildung 09b:

Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 2 -
halbautomatische Volumetrie - (Einheit mm).

Übereinstimmungsgrenzen
-7,4/ 7,3

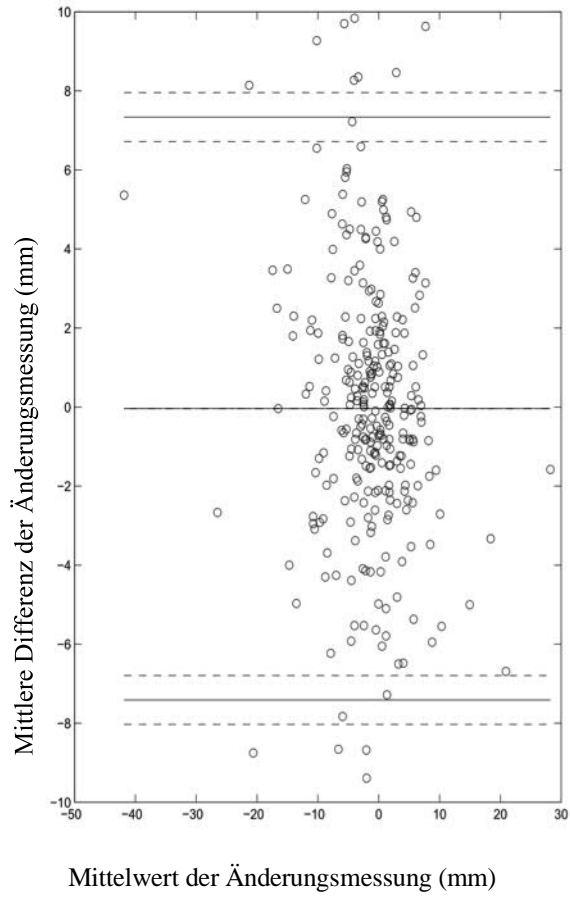


Abbildung 10a:
Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 3
- manuelle RECIST Messung - (Einheit mm).

Übereinstimmungsgrenzen
-2,9/ 3,0

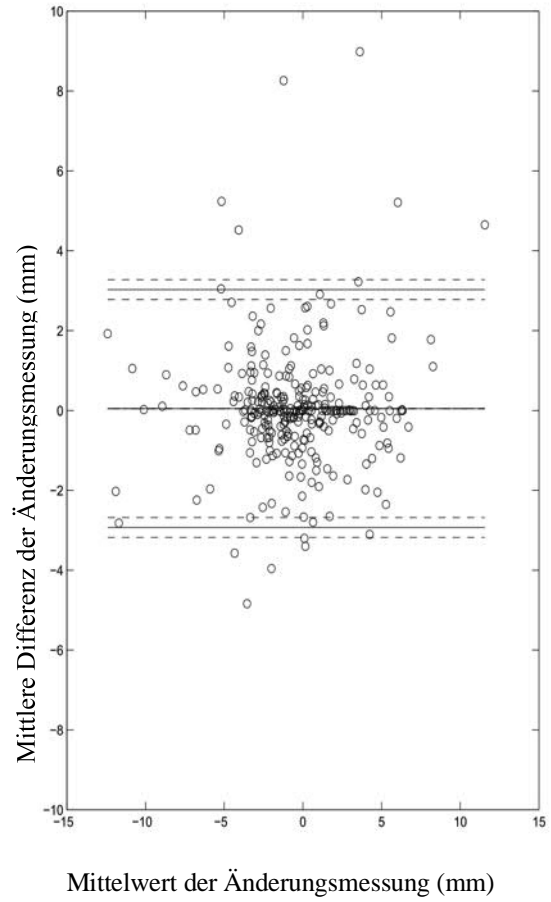


Abbildung 10b:
Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 3
- halbautomatische Volumetrie - (Einheit mm).

Übereinstimmungsgrenzen
-8,2/ 8,1

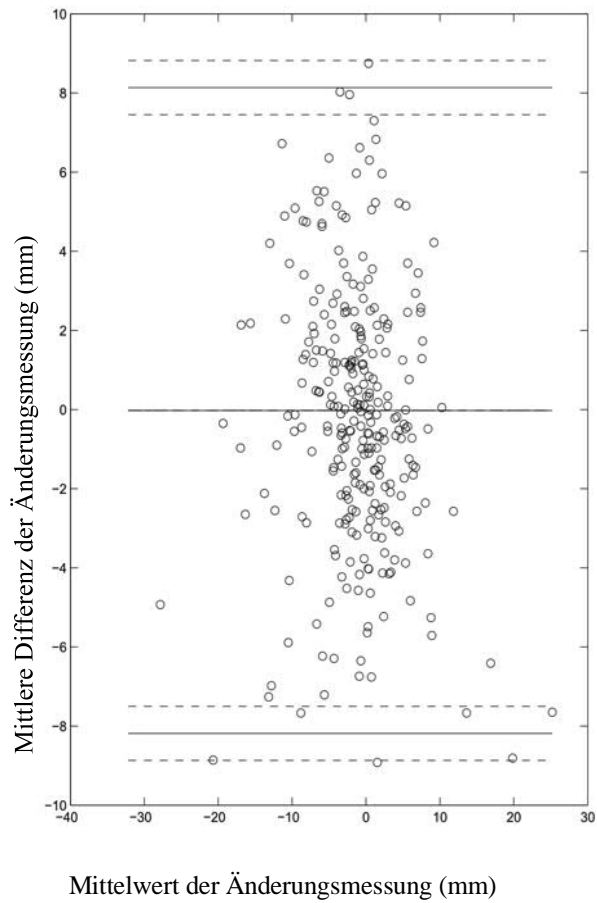


Abbildung 11a:

Unterschiede zwischen Untersucher 2 und 3
- manuelle RECIST Messung- (Einheit mm).

Übereinstimmungsgrenzen
-3,5/ 3,4

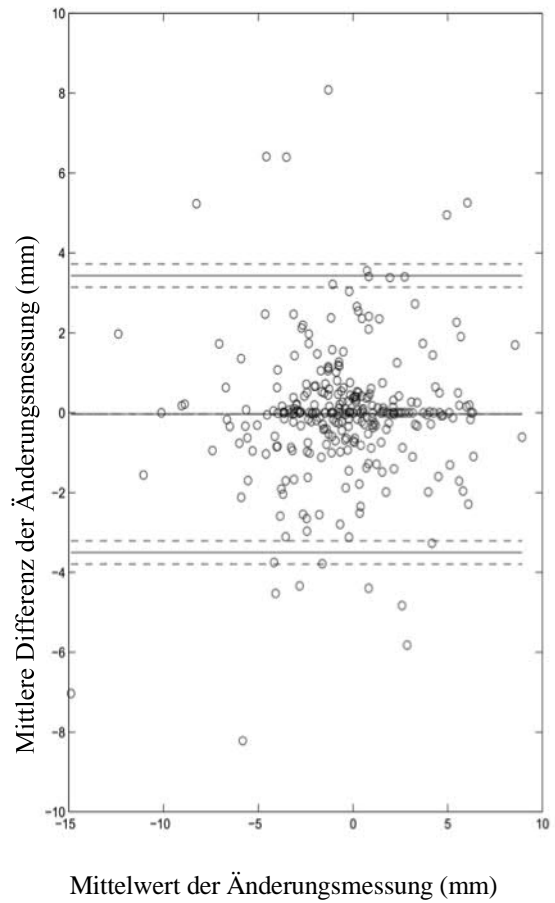


Abbildung 11b:

Unterschiede zwischen Untersucher 2 und 3
- halbautomatische Volumetrie - (Einheit mm).

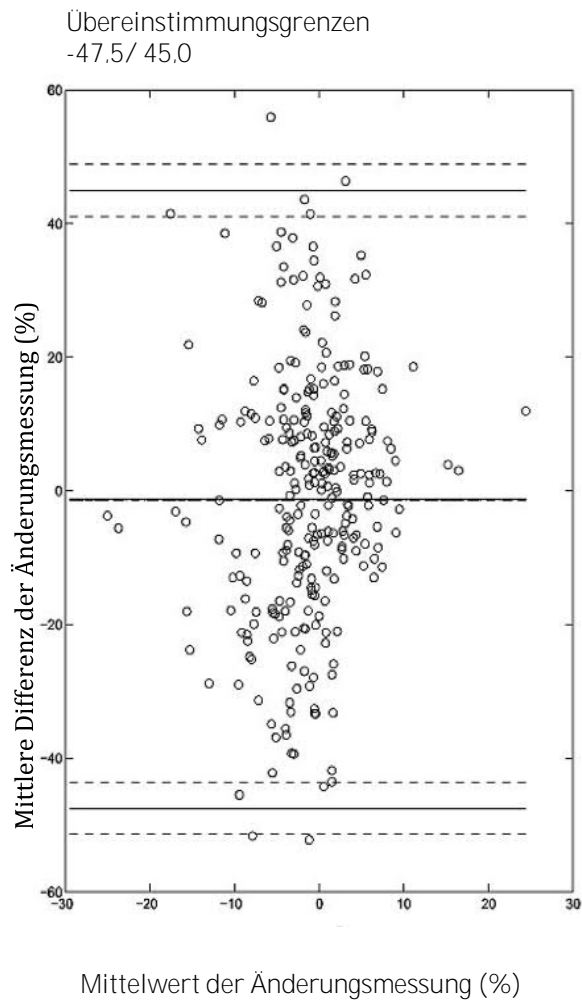


Abbildung 12a:
Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 2 -
manuelle RECIST Messung - (Einheit %).

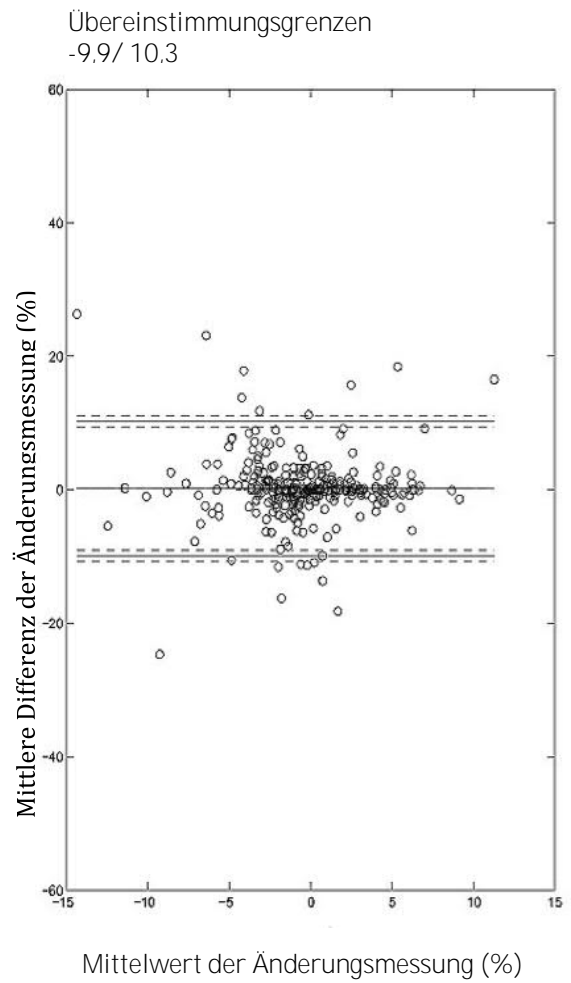
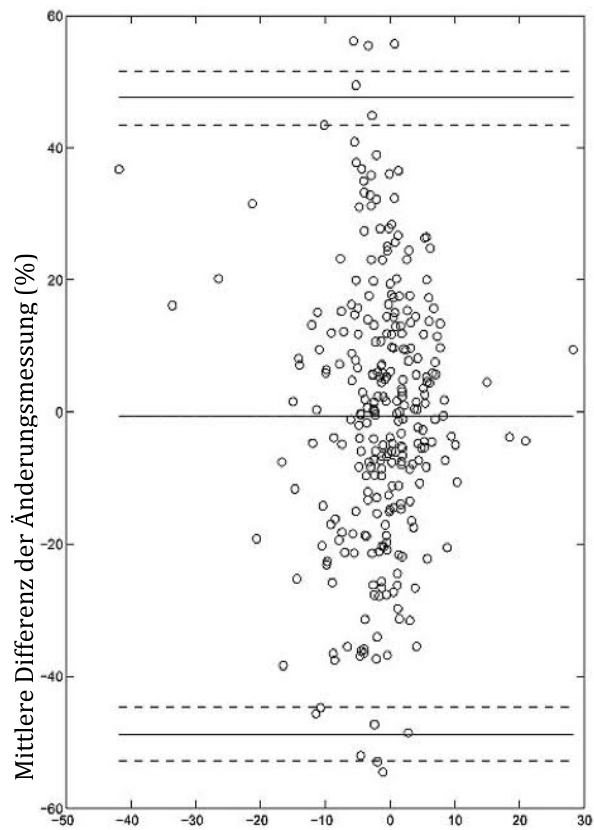


Abbildung 12b:
Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 2 -
halbautomatische Volumetrie- (Einheit %).

Übereinstimmungsgrenzen
-48,8/ 47,6

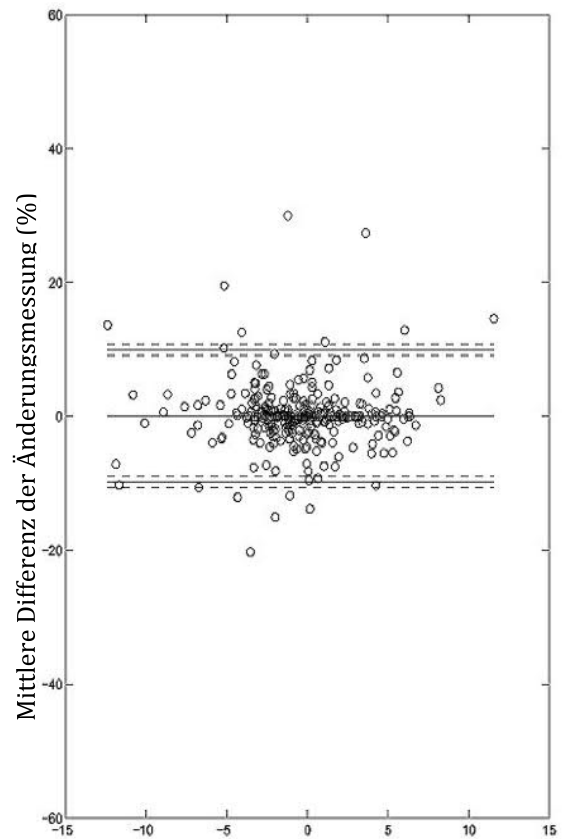


Mittelwert der Änderungsmessung (%)

Abbildung 13a:

Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 3
- manuelle RECIST Messung - (Einheit %).

Übereinstimmungsgrenzen
-9,8/ 9,9



Mittelwert der Änderungsmessung (%)

Abbildung 13b:

Unterschiede zwischen Untersucher 1 und 3
- halbautomatische Volumetrie- (Einheit %).

Übereinstimmungsgrenzen
-47.5/ 48.8

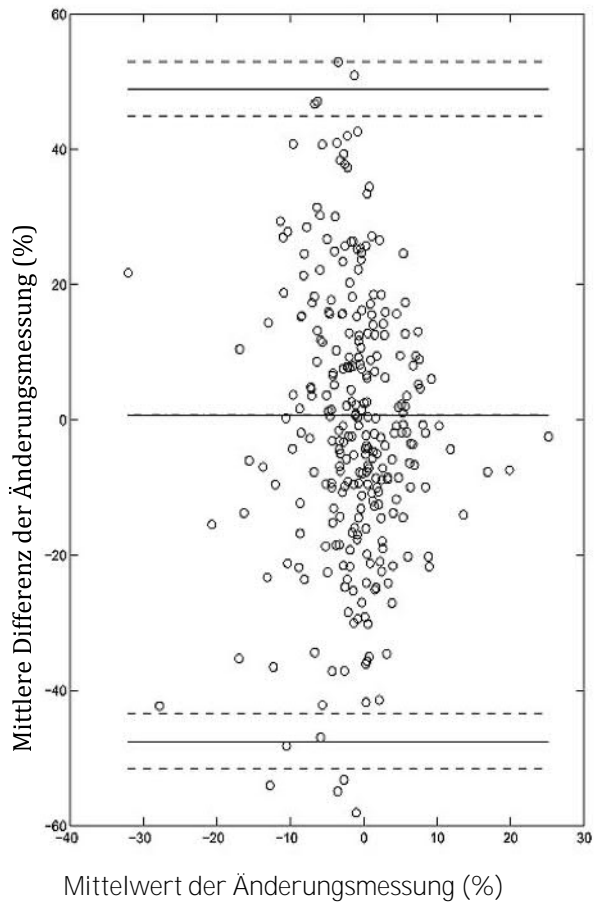


Abbildung 14a:

Unterschiede zwischen Untersucher 2 und 3
- manuelle RECIST Messung - (Einheit %).

Übereinstimmungsgrenzen
-11.2/ 11.0

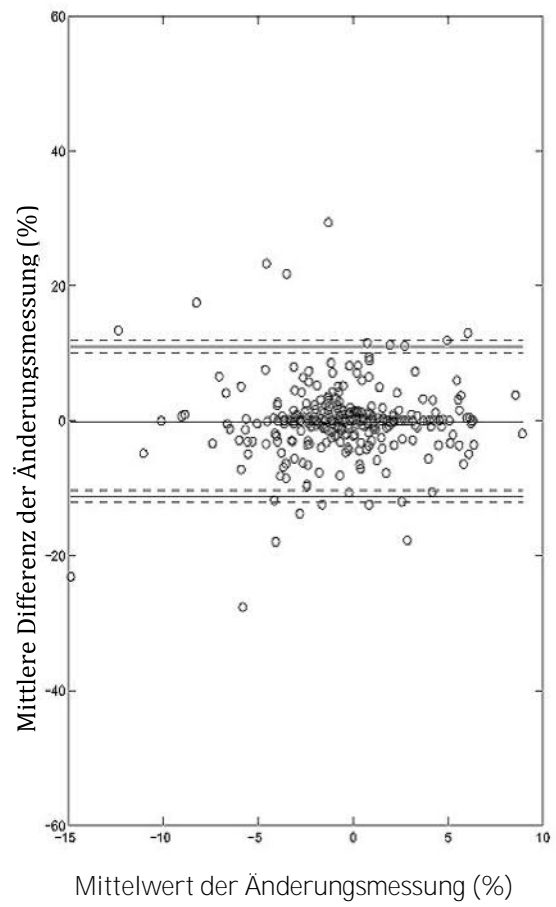


Abbildung 14b:

Unterschiede zwischen Untersucher 2 und 3
- halbautomatische Volumetrie- (Einheit %).

Für manuelle Messungen reichten die Übereinstimmungsgrenzen von +/- 7,2mm bis +/- 8,2mm (+/- 44,9% bis +/-48,8%). Für den effektiven Durchmesser (volumetrische Analyse) lagen deutlich engere Übereinstimmungsgrenzen von +/- 2,9mm bis +/- 3,5mm (+/- 9,8% bis +/- 11,2%) vor. In der vorliegenden Arbeit bestand kein Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und der bestimmten Messvarianz.

Segmentierungsqualität

Die Qualität der Segmentierung wurde für alle Untersucher für alle Läsionen nach manueller Korrektur in 80-86% mit gut(+) bewertet. Lungenmetastasen wurden in 83-90%, Lebermetastasen in 78-91% und LK-Metastasen in 78-85% mit gut bewertet. In bis zu 5% wurden für alle Läsionen von allen Untersuchern ein schlechtes (-) Segmentierungsergebnis gefunden (Tab. 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Segmentationsqualität (in %) für alle Läsionen und separat für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten

Untersucher	Läsionsort	Segmentationsqualität (in %)		
		Gut (+)	Akzeptabel (0)	schlecht (-)
1	Leber	91	6	2
	Lunge	85	13	2
	Lymphknoten	81	16	3
	Insgesamt	85	12	2
2	Leber	78	16	5
	Lunge	83	14	3
	Lymphknoten	78	16	5
	Insgesamt	80	16	4
3	Leber	82	9	9
	Lunge	90	8	2
	Lymphknoten	85	9	6
	Insgesamt	86	9	5

Korrekturen der Segmentierung wurden von den jeweiligen Untersuchern in 21-36% aller Läsionen angewandt (Untersucher 1 36%, Untersucher 2 29% und Untersucher 3 21%), wobei

die meisten Korrekturen für Lymphknoten notwendig waren (26- 48%). Die wenigsten Korrekturen fielen bei der Beurteilung von Lungenläsionen an (17-30%) (Tab. 14).

Tabelle 14: Anzahl der von Untersucher 1, 2 und 3 benötigten Korrekturen (in %) für alle Läsionen sowie differenziert für die Läsionen von Lunge, Leber und Lymphknoten

Untersucher	Läsionsort	Anzahl der erforderlichen Korrekturen (in %)			
		0	1	2-4	>5
1	Leber	72	12	6	10
	Lunge	69	10	6	14
	Lymphknoten	52	10	13	25
	Insgesamt	64	11	9	16
2	Leber	70	10	11	9
	Lunge	77	5	11	7
	Lymphknoten	65	7	12	16
	Insgesamt	71	7	11	11
3	Leber	83	3	4	10
	Lunge	82	2	4	11
	Lymphknoten	73	5	5	16
	Insgesamt	79	3	4	13

4. Diskussion

4.1 Hintergrund

Die volumetrische Analyse von tumorösen Läsionen hat in den letzten Jahren einen immer größeren Stellenwert in der radiologischen Forschung eingenommen. Gegenüber den hergebrachten Methoden der manuellen Tumorgrößenbestimmung nach RECIST- oder WHO-Kriterien zeichnet sich diese Methode durch eine potentiell bessere Erfassung der Größenänderung kleiner, irregulär wachsender Läsionen und aufgrund ihrer semiautomatisierten Arbeitsweise durch potentiell größere Objektivität und Präzision aus. Insbesondere letzterer Aspekt stellte einen möglicherweise erheblichen Vorteil im Rahmen langfristiger Tumorverlaufskontrollen mit wechselnden Befundern (ggf. unterschiedlicher Ausbildungsstufen) dar.

Zwei klinische Anwendungsgebiete stehen im besonderen Fokus des Interesses.

Zum Einen kann die Volumetrie im Rahmen der Dignitätsbeurteilung kleiner Läsionen angewandt werden. Das ist von großer Bedeutung, da es in der radiologischen Bildgebung immer häufiger zur inzidentellen Detektion von Rundherden unklarer Dignität kommt. Dies basiert einerseits auf die Anwendung von computerassistierten Dektektionsprogrammen, andererseits auf die Weiterentwicklung der CT- Technologie, wie zum Beispiel die Einführung der Mehrschicht-Computertomographie, welche auf Grund ihrer hohen Ortsauflösung mit einer Sensivität und Spezifität von 90-95% eine hohe diagnostische Genauigkeit im Nachweise kleiner pulmonaler Rundherde ($< 1\text{cm}$) aufweist (Yankelevitz et al. 2000). Die Herausforderung für einen Radiologen besteht nun darin schnellstmöglich die geringe Anzahl der malignen Herde unter der Vielzahl der benignen Läsionen zu identifizieren, da eine möglichst frühe Malignomdetektion und die damit verbunden rasche Therapieeinleitung eine positive Auswirkung auf die Überlebensrate eines Patienten hat.

Zum Anderen eignet sich die Volumetrie zur Verlaufskontrolle im Rahmen des Monitorings systemischer Tumorthapien. Um eine begonnene Behandlung bereits frühzeitig auf deren Erfolg prüfen zu können, benötigt man exakte Informationen über das Wachstumsverhalten des Tumors. Der derzeitige Standard im radiologischen Alltag ist die manuelle Durchmesserbestimmung der Läsionen nach den RECIST 1.1 Kriterien. Vor allem bei asymmetrischen Rundherden, als auch bei sehr kleinen Läsionen, stößt diese Verfahrensweise jedoch schnell an seine Grenzen, denn das Volumen eines Rundherds wächst mit der dritten Potenz seines Radius. Das bedeutet, dass Unterschiede im Durchmesser von etwa 26%, wie beispielsweise bei einer Durchmessererhöhung von 4 auf 5 mm, einem Volumenzuwachs von 100% entsprechen. Insbesondere bei kleinen Läsionen unterliegt die herkömmliche manuelle Durchmesserbestimmung einer erheblichen Verfahrens- und untersucherbedingten Meßvarianz. Vorherige Arbeiten zu volumetrischen Untersuchungen von Lungenherden zeigten, dass diese Varianz durch den Einsatz von semiautomatischen Volumetrieprogrammen deutlich reduziert werden kann (Revel et al. 2004 a, Wormanns et al. 2004).

Auch für Heussel et al. (2007) stellten fest, dass die Quantifizierung von Lebermetastasen vor und nach einer Therapie und die damit verbundene zuverlässige Bewertung des Therapieansprechens besser durch volumetrische Analysen als durch manuelle unidimensionale Messungen zu erzielen ist (Heussel et al. 2007). Obwohl Lymphknoten wegen ihrer Größe und Lage teilweise schwer zu segmentieren sind, konnten dennoch auch hier vielversprechende Ergebnisse mit der Volumetrie erreicht werden (Keil et al. 2008, Fabel

et al. 2010). Des Weiteren wurde auch gezeigt, dass sich volumetrisch erfasste Größenänderungen für die Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen als hilfreich erwiesen haben (Yankelevitz et al. 2000, Yankelevitz et al. 1999, Winer Muram et al. 2002, Wormanns et al. 2000, Bolte et al. 2006).

Die vorliegende Arbeit sollte die Präzision und Untersucherabhängigkeit eines erstmals eingesetzten Volumetrieprogrammes zur simultanen Analyse von Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu der herkömmlichen Tumorgrößenbestimmung nach RECIST 1.1 und WHO-Kriterien untersuchen.

4.2 Volumetrieverfahren

Seit längerer Zeit existieren umfangreiche Nachweise über wesentliche Nachteile der manuellen Größenbestimmung. Dazu zählen beispielsweise variierende Rekonstruktionsparameter oder differierende Untersuchungstechniken, welche erheblichen Einfluss auf die Messung der Läsionsgröße haben können. So konnten beispielsweise Erasmus et al. (2003) sowie Schwartz et al. (2003) deutlich aufzeigen, dass sowohl bei uni- als auch bei bidimensionalen Durchmesserbestimmungen eine große Inter- und Intraobservervariabilität besteht (Erasmus et al. 2003, Schwartz et al. 2003). Zu dem wurde bereits in vergangenen Studien verdeutlicht, dass mittels geeigneter Volumetrieprogramme eine raschere, präzisere und noch reproduzierbarere Erfassung der Ausdehnung von soliden Tumoren im Vergleich zu der bisher etablierten manuellen Messung möglich ist (Wormanns et al. 2004, Revel et al. 2004 a, Martens et al. 2006). Aus diesem Grund wird in der aktuellen Literatur vielfach erörtert, ob die volumetrische Analyse zur Abschätzung der Tumorlast zukünftig standardmäßig gegenüber der manuellen Größenbestimmung favorisiert werden soll (Wormanns et al. 2004, Marten et al. 2006).

Das in der Studie zur Anwendung gekommene Volumetrieprogramm war in der Lage, sowohl Lungen- als auch Leber- und Lymphknotenmetastasen innerhalb eines Patienten zu erfassen. Es verfügt über für die jeweiligen Zielorgane optimierte Segmentierungsalgorithmen und ermöglicht außerdem eine automatische, parallele Registrierung der Ausgangs- sowie Verlaufsuntersuchungen. Dies vereinfacht und beschleunigt den direkten Vergleich der Einzelläsionen und die Erfassung der Tumorlaständerung im zeitlichen Verlauf.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Präzision und die Reproduzierbarkeit von volumetrischen Analysen bei Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu den bisherigen uni- und bidimensionalen Messungen zu evaluieren und die damit verbundenen prozentualen Grenzen der RECIST-Kriterien neu zu bewerten.

Hiefür wurden 291 Läsionen von drei Untersuchern mit unterschiedlichen Erfahrungswerten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten manuell und volumetrisch ausgewertet. Auf Grund der Möglichkeit zahlreiche Befunde zu erhalten, welche unter Umständen zu einer Vielzahl falsch-positiv sind, ist es nicht sinnvoll alle gefundenen Rundherde automatisch zu segmentieren. Im Hinblick auf diese Tatsache wird die volumetrische Analyse zumeist mit einer halbautomatischen Software durchgeführt. Im Fall von unzureichenden Ergebnissen besteht für den Anwender die Möglichkeit jene zu modifizieren. Dies kann zum einen durch manuelle Nachkorrekturen seitens des Benutzers erfolgen, wie etwa durch Markierung von Herdgrenzen oder Isolierung gegenüber Nachbarstrukturen, zum anderen durch das Anstoßen einer komplett neuen Berechnung. In diesem Fall besteht vor einem Neustart die Option den Algorithmus so zu modifizieren, dass er schließlich mehr auf rundere oder auch unregelmäßigere Läsionskonturen eingestellt ist.

4.3 Präzision

Ein hohes Maß an Genauigkeit in Verbindung mit effektivem Zeitmanagement ist sowohl in der radiologischen Praxis als auch im Klinikalltag unerlässlich. Durch die stetige Weiterentwicklung der Volumetrieprogramme konnte die Präzision, d.h. die Kongruenz von gemessenem mit reellem Volumen, zunehmend verbessert werden. In unserer Studie wurden die Ergebnisse bezüglich der Präzision für jeden einzelnen Beobachter für alle Läsionskategorien zusammen dargestellt. Dabei zeigte sich im Bereich der manuellen Messungen eine Tendenz von Untersucher 1 im Vergleich zu den anderen Untersuchern zu klein zu messen, was sich in einem negativen RMD von -6,3 widerspiegelte. Solche derartigen Differenzen wurden dagegen beim effektiven Durchmesser bei keinem der Beobachter festgestellt. Weiterhin hat sich gezeigt, dass zwischen allen 3 Untersuchern signifikante Unterschiede hinsichtlich der manuellen Messungen bestehen. So hat Beobachter 2 insgesamt genauer gemessen als die Beobachter 1 und 3 ($P < 0,001$ und $p < 0,001$), zwischen welchen wiederum keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden konnten ($P = 0,97$).

Ebenso konnte bei der volumetrischen Beurteilung, was mit Hilfe des effektiven Durchmessers statt fand, keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Untersuchern dargelegt werden. Allerdings ist es uns gelungen einen statistisch signifikanten Vorteil von volumetrischen Analysen gegenüber manuell gemessenen Größenveränderungen zu demonstrieren ($P < 0,001$).

Alles in allem verdeutlichen die Ergebnisse der Studie, dass die Volumetrie im Gegensatz zu den bisher etablierten linearen Methoden ein akkurateres und verlässlicheres Verfahren ist. Tumoröse Läsionen sind teilweise verschiedenartig geformt und wachsen zum Teil irregulär in alle Raumrichtungen. In solchen Fällen ist es für uni-oder bidimensionale Messverfahren schwierig der Vermessung solcher Läsionen gerecht zu werden. Dagegen können derartige Veränderungen, oder auch zum Beispiel kleinere Läsionen, mittels Volumetrie enorm präzise erfasst werden.

Die Ergebnisse von Yankelevitz et al. sind damit gut in Einklang zu bringen. Dieser beurteilte die Genauigkeit der Volumetrie von kleinen pulmonalen Lungenvolumina. Hierzu wurden in 3 verschiedenen Experimenten 13 Patienten untersucht, deren Lungenknoten einen Durchmesser kleiner als 10mm aufwiesen. Letztendlich gelang es ihm mit einer Fehlerabweichung von $\pm 3\%$ nachzuweisen, dass die Volumetrie ein sehr exaktes Verfahren ist. In einer in-vivo Studie von Wormanns et al. konnte ebenfalls die Zuverlässigkeit von volumetrischen Analysen verdeutlicht werden. Er untersuchte unter Anwendung der LungCare Software von Siemens pulmonale Läsionen mit einem Durchmesser zwischen 2,2mm und 20,5mm. Letztendlich haben ihre ermittelten Resultate gezeigt, dass eine Volumenverdopplung, aber auch bereits eine Volumenzunahme um 50% sehr zuverlässlich und präzise mittels Volumetrie erkannt werden kann (Wormanns et al. 2004 a).

Alles in allem waren die genannten Autoren mit ihren Forschungen zur volumetrischen Analyse lediglich auf eine Läsionskategorie (hier Lungenläsionen) fokussiert. In der von uns durchgeführten Studie gelang es jedoch die hervorragenden Volumetrieergebnisse bezüglich der Präzision in Ganzkörpereinstellungen (hier Lungen-, Leber -und Lymphknotenläsionen) zu wiederholen.

4.4 Interobservervarianz

In der hier vorliegenden Studie wurde die Interobservervarianz hinsichtlich der Volumetrie von Lungen-, Leber –und Lymphknotenmetastasen durch Auswertung von 291 im CT erfassten Rundherden untersucht. Eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit des Volumens ist ein weiteres essentielles Kriterium um die etwaige Größenprogredienz eines Rundherdes frühzeitig und exakt beurteilen zu können. Sie ist nicht nur für die Bestimmung der Tumorverdopplungszeit wichtig, das heisst für die Abgrenzung zwischen Malignität und Benignität, sondern auch für die Beurteilung des Therapieerfolgs und die Planung des weiteren Procedere.

In einigen Studien konnte bereits verdeutlicht werden, dass die Reproduzierbarkeit von volumetrisch erfassten pulmonalen Metastasen unter Verwendung eines algorithmusgestützten halb -oder vollautomatisierten Volumetrieprogramms deutlich besser ist, als eine Ausmessung des maximalen Durchmessers (Yankelevitz et al. 2000 a, Revel et al. 2004 b). Somit ist zu erklären, weshalb seitens einiger Autoren die Resultate der zweidimensionalen Messung als nicht adäquat angesehen werden und sie für Verlaufsbetrachtungen eher die mittels Volumetrie gewonnen Aussagen favorisieren (Revel et al. 2004 b).

Die Gruppe um Wormanns erfasste mittels einer Patientenstudie die Reproduzierbarkeit von Resultaten einer Volumenbestimmung, welche mit einem Abstand von 10 Minuten unter Anwendung einer Niedrigdosis-CT ermittelt wurden. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 151 pulmonale Rundherde verschiedener Krebsentitäten untersucht und im Anschluss mit Hilfe einer vollautomatischen Volumetrieprogramms ausgewertet. Die Volumina der evaluierten Läsionen lagen bei der ersten Messung zwischen $7,3\text{mm}^3$ und 4833mm^3 und bei der zweiten Messung zwischen $4,8\text{mm}^3$ und 4157mm^3 . Die mittlere prozentuale Abweichung lag hinsichtlich der einzelnen Untersuchungen bei 10,8%. Die Autoren leiteten aus diesem Endresultat ab, dass die vollautomatische Volumetrieprogramm mit einer ausreichend hohen Reproduzierbarkeit verknüpft ist, um klinisch relevante Größenänderungen von pulmonalen Metastasen zu detektieren.

Mit Beachtung der Unterschiede zu unserer Studie, wie beispielsweise Volumetrieprogramm, Studiendesign und Fragestellung, sind die Ergebnisse der zuvor genannten Arbeiten mit unseren in Einklang zu bringen. So zeigt sich auch in unserer Studie, dass die volumetrische Größenbestimmung von Lungen,- Leber- und Lymphknotenmetastasen als ein Verfahren mit enormer Reproduzierbarkeit angesehen werden kann. Die Wiederholbarkeit im Bezug auf das

dreidimensionale Verfahren und dem Vorgehen in Anlehnung an die RECIST-Kriterien unterschied sich für alle drei Läsionskategorien signifikant ($p < 0,000001$ für Lunge, $p = 0,000550$ für Leber, $p = 0,000067$ für Lymphknoten). Die kleinste Variabilität in puncto Volumetrie ergab sich mit einem medianen Variationskoeffizienten von 2,9% für pulmonale Rundherde. Aber auch bei Leber- und Lymphknotenmetastasen lagen bei der volumetrischen Analyse nur geringfügige Interobservervariabilitäten vor, was sich in einem medianen Variationskoeffizienten von 8,2% beziehungsweise 2,9% widerspiegelt.

Letztendlich konnte mit zu Hilfenahme der Bland-Altman-Analyse demonstriert werden, dass mittels der Volumetrie eine besser reproduzierbare Volumenbestimmung von soliden Tumoren im Vergleich zum Vorgehen nach den bisher etablierten RECIST-Kriterien möglich ist.

4.5 Segmentierungsqualität

Damit ein Verfahren auf Dauer Einzug in den klinischen Alltag finden kann, muss es nicht nur Ergebnisse mit hoher Qualität liefern, diese Ergebnisse müssen auch mit einem zeitlich vertretbaren Aufwand zu erzielen sein. In unserer Auswertung wurde in allen Läsionskategorien (Lunge, Leber, Lymphknoten) die Segmentierungsqualität in einem überwältigendem Teil mit gut bis akzeptabel eingestuft. Auch die Notwendigkeit für manuelle Nachkorrekturen war insgesamt sehr begrenzt und trat prozentual gesehen am häufigsten bei Lymphknoten auf.

Mit der Studie konnte gezeigt werden, dass die besten Segmentierungsergebnisse in erster Linie bei der Volumetrie von Lungenrundherden erreicht werden. Einerseits ist dies auf den günstigen Dichteunterschied zwischen den Läsionen und der umgebenden Lunge zurückzuführen, andererseits können die Segmentationsalgorithmen für Lungenläsionen als am ausgereiftesten angesehen werden. Zu Fehlsegmentierungen in diesem Bereich führten teilweise volumetrische Analysen von pleuraständigen Herden, aber auch Befunde, welche mediastinal an größere Gefäße anhafteten.

Ähnlich den Lungenmetastasen konnten auch die Qualitätsergebnisse der Lebersegmentierungen als überwiegend positiv eingeordnet werden. Leberläsionen präsentieren sich zum Teil in variierender Morphologie und sind in einigen Fällen auf Grund der geringen Dichteunterschiede im Bezug auf ihren Hintergrund weniger auffällig. Eine

weitere Herausforderung stellen hyperdense als auch randständige Kontrastmittel anreichernde Läsionen und unscharfe Läsionsgrenzen dar, die zum Teil den Segmentiervorgang erschweren. Hinzu kommt, dass die Segmentierungsergebnisse für die verschiedenen Kontrastmittelphasen von einander divergieren, so dass hier an die Weiterentwicklung der Algorithmen große Anforderungen gestellt werden.

Am problematischsten hat sich die Segmentierung von Lymphknotenmetastasen erwiesen, was sich auch in der Anzahl der manuellen Korrekturen widerspiegelt hat.

Ursächlich für die erschwerte volumetrische Analyse ist vor allem, dass die Abgrenzung zur Umgebung von Lymphknoten, im Vergleich zu Lungen- und Lebermetastasen um einiges diffiziler ist. Dies ist hauptsächlich dann der Fall, wenn sie sich in der Nähe von Strukturen befinden, welche den Lymphknoten im Hinblick auf die Hounsfield-Einheiten sehr ähnlich sind. Es können zum Beispiel nicht kontrastierte oder atypisch verlaufende Gefäße, beispielweise im oberen Mediastinum oder paraaortal, vergrößerte Lymphknoten vortäuschen. Ebenso kann Muskelgewebe oder ein nodulär verdickter Zwerchfellschenkel, bedingt durch ähnliche Dichtverhältnisse, zu einer Verwechslung mit einem Lymphknoten führen. Bei circa 50% der Patienten ist auf Höhe der Pulmonalarterie (dorsal der Aorta ascendens) die Perikardumschlagfalte als ovale Struktur erkennbar, was ebenfalls als Lymphknoten fehlinterpretiert werden kann. Für die akkurate Differenzierung sollten daher unter anderem tubuläre Strukturen, typische Lageverhältnisse und Verlaufsbeurteilungen heran gezogen werden.

Bislang wurde in der Literatur auf die Lymphknotenvolumetrie weniger Aufmerksamkeit gerichtet, dennoch existieren auch hierzu einige klinische -und Phantomstudien (Buerke et al. 2010, Fabel et al. 2010). Insgesamt können die Segmentationsalgorithmen für die Volumetrie von Lymphknotenmetastasen als weniger ausgereift und etabliert angesehen werden. Daher ist es nicht erstaunlich, dass die Zufriedenheit der drei Untersucher bezüglich der Lymphknotenendresultate übereinstimmend geringer war, als es bei denen der Lungen –oder Leberläsionen der Fall gewesen ist.

4.6 Ausblick: Volumetriebasierte Neuausrichtung der RECIST-Kriterien?

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und vorheriger Studien zeigen eine größere Präzision und geringere Untersucherabhängigkeit volumetrischer Verfahren für verschiedene Metastasierungslokalisationen. Diese Erkenntnis wirft die Frage auf, ob die bisherigen, im wesentlichen auf planare und manuelle Durchmesserbestimmung beruhenden Schwellenwerte zur Beschreibung eines Tumorprogresses oder einer Remission, unter volumetrischen Bedingungen eventuell enger gesetzt werden können. Sollte sich dies als möglich und sinnvoll erweisen, wäre ein wesentlicher Vorteil die frühere Beurteilung eines Therapieansprechens im Rahmen der Tumorverlaufskontrolle. Dies wiederum ist ein zentraler Baustein der zunehmenden Individualisierung systemischer Chemotherapien. So repräsentiert zum Beispiel der Schwellenwert eines Tumorprogresses von 20% Durchmesserzunahme eine Volumenzunahme von 100%. In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit (mittlere Messabweichung und Varianzkoeffizient) wären z.B. „volumetrische“ Schwellenwerte von 30% für Lungenläsionen und jeweils 60% für Lungen- und Lymphknotenmetastasen zu diskutieren (Tran et al. 2004, Prasad et al. 2002, Sohaib et al. 2000). Eine solche Revolution der „limits of response“ bedarf jedoch einer Prüfung anhand großer Patientenkollektive im Rahmen kontrollierter klinischer Studien.

4.7 Grenzen dieser Arbeit

Es müssen einige Grenzen dieser Studie aufgezeigt werden:

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass drei verschiedene Untersucher mit verschiedenen Erfahrungswerten zum Einsatz kamen, wobei einer der Untersucher die Tendenz aufwies im Vergleich zu den anderen beiden zu klein zu messen. In einigen Fällen waren sich die Beobachter über die exakte Position einiger Läsionen in der Verlaufskontrolluntersuchung uneinig, was sich ebenfalls limitierend auf die Studie auswirkt. Auch die Tatsache, dass mehrere, verschieden große Läsionstypen (Lunge,- Leber -und Lymphknotenmetastasen) verglichen wurden, sowie die Auswahl des Studiendesigns haben zu einer erhöhten Interobservervariabilität geführt. So wick teilweise die Wahl der Schicht voneinander ab und Fensterung beziehungsweise Kontraste wurden verschieden gewählt. Des Weiteren ist anzunehmen, dass auch die Injektionsrate, sowie die Menge des verabreichten

Kontrastmittels Einfluss auf die Volumetrie genommen hat. Aus diesem Grund sind für zukünftige Studien CT-Protokolle mit einheitlicher, auf den Patienten abgestimmter Kontrastmittelmenge, sowie identische Injektionsraten anzustreben. Vor allem bei Leberläsionen ist zu beachten, dass sich deren Morphologie und Kontrastmittelaufnahme unter Umständen im Verlauf beziehungsweise unter der Therapie verändern kann, zum Beispiel durch auftretende Nekrosen oder Kalzifikationen. Außerdem war die Segmentierung von Lymphknoten, welche sich bezüglich der Kontrastmittelaufnahme ebenfalls stark unterscheiden, eher problematisch. Hauptsächlich betroffen waren vor allem intraabdominelle und mesenteriale Lymphknotenstationen, sowie Orte an welchen der Kontrast zwischen Lymphknoten und Umgebung nur sehr gering ist, wie beispielsweise in der Nähe von Muskelgewebe. Dagegen konnten inguinal oder axillär gelegene Lymphknotenmetastasen auf Grund des umgebenden Fettgewebes gut separiert werden. Weiterhin ist zu erwähnen, dass in der Verlaufskontrolle lediglich der Läsionsverlauf und nicht der allgemeine Krankheitsverlauf betrachtet wurden. Zum Einen ginge dies über den Ansatz einer ersten explorativen Analyse hinaus und zum Anderen hat das gewählte Studiendesign keine Analyse auf Patientenebene zugelassen.

Ferner wird die Studie dadurch limitiert, dass RECIST für Summen von Läsionsdurchmessern angewandt wird und nicht wie in dieser Studie für die Betrachtung von einzelnen Läsionen.

In einigen Fällen war es sinnvoll gänzlich auf die Anwendung der Volumetrie beziehungsweise manuellen Durchmesserbestimmung zu verzichten, wie etwa bei stark inhomogenen, unscharfen Leberläsionen. Vor allem bei irregulär konturierten Läsionen treten starke Variabilitäten bei der Bestimmung des Durchmessers auf, da die morphologische Konfiguration eines Tumors einen stärkeren Einfluss auf die Durchmesser- als auf die Tumolvolumenbestimmung nimmt. Unter diesen Voraussetzungen wäre bei einem anschließenden Vergleich beider Messmethoden bereits im Vorfeld nur bedingt mit signifikanten Ergebnissen zu rechnen gewesen.

Alles in allem tendiert die eben beschriebene klickpunktabhängige Volumetrie dazu, zu klein zu segmentieren. Einerseits, weil bei irregulären Läsionen oft nicht alle Anteile erfasst werden können, andererseits, weil bei nicht zentral platzierten Startpunkten es zum Abtrennen von peripheren Läsionsanteilen kommt. Neben dem Verfahren der klickpunktabhängigen Volumetrie besteht auch die Option einer klickpunktunabhängigen volumetrischen Auswertung. Welches der beiden Verfahren besser ist, um das Volumen von Tumoren/Metastasen in Lunge, Leber oder Lymphknoten mit geringem Zeitaufwand präzise und reproduzierbar zu bestimmen, müsste eingehend durch weitere Studien untersucht werden

5.0 Zusammenfassung

In den Industrienationen kam es in den letzten Jahrzehnten im Wesentlichen auf Grund der demographischen Entwicklung zu einem Anstieg der Prävalenz maligner Erkrankungen. Hierbei stellen insbesondere systemische und metastasierte Tumorerkrankungen eine Herausforderung für die onkologischen Fachdisziplinen dar, wobei in erster Linie durch systemische Chemotherapien und regionale Radiotherapien für mehrere Tumorentitäten Verbesserungen des mittleren Überlebens erzielt werden konnten. Der gezielte und individualisierte Einsatz dieser Therapieverfahren setzt jedoch eine exakte Erfassung der primären Krankheitsausdehnung und eine objektive sowie präzise Verlaufskontrolle voraus. Im Verlauf gilt ein besonderer Augenmerk einer eventuellen Änderung der Gesamttumormasse, da dies mit der Proliferationsaktivität eines Malignoms assoziiert wird und Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die durchgeführte Therapie erlaubt.

Die Diagnose und Verlaufskontrolle systemischer maligner Erkrankungen ist eine zentrale Aufgabe der Radiologie. Die radiologischen Methoden konzentrieren sich hierbei auf den qualitativen Nachweis und die metrische Quantifizierung bildmorphologisch erfassbarer Tumoranteile. Im Rahmen der Verlaufskontrolle ist zur Beurteilung des Therapieansprechens neben dem Nachweis oder Ausschluss neuer Tumormanifestationen vornehmlich die exakte Quantifizierung einer Änderung der Gesamttumormasse von besonderer Bedeutung. Insbesondere durch den Einsatz moderner Mehrzeilen- Computertomographen konnte in den letzten Jahren die Ortsauflösung und damit verbunden die Detektionsrate kleiner Läsionen deutlich gesteigert werden. Die Quantifizierung der Läsionsgrößen und die Bestimmung der Gesamttumorlast erfolgt bis dato im Wesentlichen indirekt mit Hilfe manuell im Bilddatensatz durchgeführter zweidimensionaler Durchmesserbestimmungen. Die planaren Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens gemäß der WHO- oder RECIST-Kriterien konnten zwar eine gute klinische Aussagekraft erzielen, sie unterliegen aber verfahrensbedingt einer hohen intra- und interindividuellen Varianz, die insbesondere bei kleinen Läsionsgrößen oder geringen Volumenänderungen zum Tragen kommt. Dies steht jedoch dem zunehmenden Wunsch nach einer möglichst frühen und sicheren Beurteilung des Therapieansprechens entgegen. Es besteht somit der Bedarf nach einer möglichst präzisen und untersucherunabhängigen Messmethode, welche in der Lage ist, die gesamte Tumorlast organsystemübergreifend zu erfassen.

Prinzipiell ist hierzu eine direkte Erfassung des Tumolvolumens geeignet und erste Studien konnten unter Fokussierung auf organspezifische Metastasierungen eine hohe Präzision und Objektivität volumetrischer Messmethoden belegen. Jedoch bestehen keine Arbeiten, die die Quantifizierung der Gesamttumorlast einer Metastasierung in verschiedenen Organsystemen zum Gegenstand haben.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Präzision und Untersucherabhängigkeit der volumetrischen Erfassung von parallel vorliegenden Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur zweidimensionalen Durchmesserbestimmung.

Hierzu wurden insgesamt 291 mittels Mehrzeilencomputertomographie erfasste Metastasen in den genannten Lokalisationen von drei Untersuchern mit unterschiedlicher Berufserfahrung analysiert. Neben der manuellen Durchmesserbestimmung der Einzelläsionen erfolgte die Größenerfassung mit einem speziellen Volumetrieprogramm im manuellen und halbautomatischen Betriebsmodus. Das volumetrische Verfahren zeigte eine hohe Präzision und eine der manuellen Durchmesserbestimmung signifikant überlegene Reproduzierbarkeit. Das semi-automatische Volumetrieprogramm erlaubte ferner eine Reduktion der berufserfahrungsbedingten Unterschiede der Untersucher. Prinzipiell konnten alle Läsionstypen ausgewertet werden, jedoch erforderte im Vergleich zu den anderen Lokalisationen die Volumetrie der Lymphknotenmetastasen eine höhere Anzahl manueller Korrekturen, was am ehesten einer erschwerten Segmentierung miteinander verschmolzener Lymphknotenkonglomerate geschuldet war.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass vom technischen Standpunkt aus gesehen volumetrische Verfahren den etablierten zweidimensionalen Verfahren in der radiologisch-onkologischen Tumorverlaufskontrolle überlegen sind. Um eine Verankerung dieser Verfahren im klinischen Alltag zu erreichen, ist jedoch eine weitere Evaluation im Rahmen großer Patientenstudien notwendig, da zum Einen eine Überprüfung der klinischen Aussagekraft und zum Anderen, auf Grund der dann direkten Erfassung der Volumenänderung, auch eine Reevaluation der bisher gültigen Schwellenwerte zur Einstufung des Tumoransprechens notwendig wird.

6. Literaturverzeichnis

D. P. Berger, R. Engelhardt und Roland Mertelsmann (2006):

Das rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie, 1. Auflage, Ecomed Medizin, Landsberg/Lech

J. M. Bland, D. G. Altman (1986):

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, Lancet, 327, 307-310

G. Bock (2010):

Hybridbildgebung ist auf dem Vormarsch, Ärzte Zeitung, Ausgabe 61, Wiesbaden, S. 9

H. Bolte, C. Riedel, T. Jahnke, N. Inan, S. Freitag, G. Kohl, M. Heller, J. Biederer (2006):

Reproducibility of computer aided volumetry of artificial small pulmonary nodules in ex vivo porcine lungs. Invest. Radiol., 41, 28-35

H. Bolte, T. Jahnke, F.K. Schäfer, R. Wenke, B. Hoffmann, S. Freitag-Wolf, V. Dicken, J.M. Kuhnigk, J. Lohmann, S. Voss, N. Knöss, M. Heller, J. Biederer (2007):

Interobserver-variability of lung nodule volumetry considering different segmentation algorithms and observer training levels, Eur J Radiol, 64, 285-295

Prof. Dr. J. Bortz, Prof. Dr. G.a: Liener, T. Barskova, K. Leitner, R. Oesterreich (2008):

Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin

W. Böcker, H. Denk, P. Heitz, H. Moch (2008):

Pathologie, 4. Auflage, Elsevier, München

H. Brenner, C. Stegmaier, H. Ziegler, (2005):

Long-term survival of cancer patients – underrated progress in oncology, Deutsches Ärzteblatt, 102, 2628- 2633

B. Buerke, M. Poesken, F. Beyer, J. Gerss, M. Weckesser, H. Seifarth, W. Heindel, J. Wessling (2010):

Semiautomatic Lymph Node Segmentation in Multislice Computed Tomography, Invest Radiol 45, 82-88

S. Diederich, M. Das (2006):

Solitary pulmonary nodule: detection and management, Cancer Imaging, 6, 42-46

Diederich, S. (2004):

Bildgebende Diagnose und Differentialdiagnose von Lungenmetastasen, Radiologe, 44, 663-670

E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, M. Mooney, S. Gwyther, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij (2009):

New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of Cancer, 45, 228-247

Erasmus, J.J., Gladish, G.W., Broemeling, L., Sabloff, B.S., Truong, M.T., Herbst, R.S., Munden, R.F. (2003):

Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. J. Clin. Oncol., 21, 2574-2582

M. Fabel, H. von Tengg-Kobligk, F. L. Giesel, L. Bornemann, V. Dicken, A. Kopp-Schneider, C. Moser, S. Delorme, H.-U. Kauczor (2008, a):

Semi-automated volumetric analysis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma stage III/IV-A feasibility study, *European Radiology*, 18, 1114-1122

M. Fabel, H. Bolte (2008, b):

Automatisierte Verfahren zur Volumetrie von Metastasen, *Radiologe*, 48, 857-862

M. Fabel, J. Biederer, A. Jochens, L. Bornemann, G. Soza, M. Heller, H. Bolte (2011):

Semi-automated volumetric analysis of artificial lymph nodes in a phantom study, *Eur Radiol*, 80, 451-457

M. Gnant, P. M. Schlag (2008):

Chirurgische Onkologie Strategien und Standards für die Praxis, 1. Auflage, Springer Verlag, Wien

J. M. Goo (2011):

A computer-aided diagnosis for evaluating lung nodules on chest CT: the current status and perspective, *Korean J Radiol* 12(2), 145-155

R.Götti, B. Manineck, T. Frauenfelder (2010):

Volumetrie und Tumornachsorge, *Schweiz Med Forum*, 10, 92- 93

W. Hiddemann, H. Huber, C. Bartram (2004):

Die Onkologie, 1.Auflage, Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg

S. Keil, C. Plumhans, F. F. Behrendt, S. Stanzel, M. Suehling, G. Mühlenbruch, R.W. Günther, M. Das (2008):

Automated measurement of lymph nodes: a phantom study, European Society of Radiology, 19, 1079-1086

C.P. Heussel, S. Meier, S. Wittelsberger, H.Götte, P. Mildenerger, H.U. Kauczor (2007):

Follow-up CT measurement of liver malignoma according to RECIST and WHO vs. volumetry, Fortschr Röntgenstr 179, 958-964

C. C. Jaffe (2006):

Measured of response: RECIST,WHO, and new alternatives, J Clin Oncol, Jul 10, 24(20), 3245-3251

J.H. Karstens, St. Janssen, M. Werner, A. Meyer, K. Meier, F. Bruns, M. Bremer (2010):
Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht, 5. Auflage, Lehmanns Media, Berlin

W.J. Kostis, A. Reeves, D.F. Yankelevitz., C.I. Henschke, (2003):

Three-dimensional segmentation and growth rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. IEEE Transactions on medical imaging, 22, 1259-1274

A. Lasserre, L. Blohm (2003):

Kurzlehrbuch Radiologie, 3. Auflage, Urban & Fischer, München/ Jena

M. Lehmann, M. Hellmich, H. Kunhardt, U. Klanck, R. Hanx, M. Hägele, K.W. Hanterbach, W. Lehmacher, A. Horsch, M. Gumbel (2005):

Handbuch der medizinischen Informatik, 2.Auflage, Carl Hauser Verlag, München/ Wien

K. Marten, F. Auer, S. Schmidt, G. Kohl, E.J. Rummeny, C. Engelke (2006):
Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using recist criteria. Eur. Radiol., 16, 781-90

K. Marten, C. Engelke (2007):
Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules, Eur Radiol 17(4), 888-901

A.B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, A. Winkler (1981):
Reporting results of cancer treatment, cancer 47, 207-21
National Cancer Institut (2011): Tumor Markers, 1-6

J. H. Moltz, L. Bornemann, J.-M- Kuhnigk, V. Dicken, E. Peitgen, S. Meier, H. Bolte, M. Fabel, H.-C. Bauknecht, M. Hittinger, A. Kießling, M. Püsken, H.-O. Peitgen (2009):
Advanced Segmentation Techniques for Lung Nodules, Liver Metastases, and Enlarged Lymph Nodes in CT Scans, IEEE Journal of selected topics in signal processing, Vol. 3, No. 1, 122-134

R. A. Novelline, A. Heuck (2001):
Squire's Radiologie Grundlagen der klinischen Diagnostik, 2. Auflage, Schattauer F.K. Verlag, Stuttgart

S.R. Prasad, K.S. Jhaveri, S. Saini, P.F. Hahn, E.F. Halpern, J.E. Sumner (2002):
CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional and volumetric techniques initial observations, Radiology 225, 416-419

M. Puesken, B. Buerke, R. Fortkamp, R. Koch, H. Seifarth, W. Heindel, J. Wessling (2011):
Liver lesion segmentation in MSCT: effect of slice thickness on segmentation quality,
measurement precision and interobserver variability, *Rofo* 183(4), 372-380

M. Reiser, F.-P. Kuhn, J. Debus (2006):

Duale Reihe Radiologie, 2.Auflage, Thieme, Stuttgart

M.P. Revel, A. Bissery, M. Bienvenu, L. Aycard, C. Lefort, G. Frija (2004, a):

Are two dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable?,
Radiology 231(2), 453-458

M.P. Revel, C. Lefort, A. Bissery, M. Bienvenu, L. Aycard, G. Chatellier, et al. (2004, b):

Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation, *Radiology*
231(2), 459-466

Robert Koch- Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends,
Berlin 2010

H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (2006):

Kompendium internistische Onkologie, 4. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg

L.H. Schwartz, M. Mazumdar, W. Brown, A. Smith, D.M. Panicek 2003):

Variability in response assessment in solid tumors: effect of number of lesions chosen for
measurement, *Clin Cancer Res.* 9, 4318-4323

L.H. Schwartz, J. Bogaert, R. Ford, L. Shankar, P. Therasse, S. Gwyther, E.A. Eisenhauer
(2009):

Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1, *Eur J Cancer*, 45, 261-267

Prof. J. R. Siewert, Prof. R. B. Brauer (2010):

Basiswissen Chirurgie, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

S.A. Sohaib, B. Turner, J.A. Hanson, M. Farquharson, R.T. Oliver, R.H. Reznek (2000):

CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear cross-sectional and volumetric measures of tumour size, Br J Radiol 73, 1178-1184

C. Sturgeon (2002):

Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic, Clinical Chemistry, 48(8), 1151-1159

P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, R. S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M van Glabbeke, A. T. von Oosterom, M. C. Christian, S. G. Gwyther (2000):

New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of the National Cancer Institute, 92(3), 205-216

P. Therasse, E.A. Eisenhauer, J. Verweij (2006):

RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment, Eur J Cancer, 42(8), 1031-1039

C. Thomas, C.-P. Adler, H.P. Dienes, B. Emons, S. Falk, H. Gabbert, G. Gebert, H.J. Gröne, M. Hagedorn, R. Heene, P.S. Mitron, H.D. Mennel, A. Roessner, Chr. Mittermayer, J. Rüschoff, K.W. Schmid, P. Schmitz-Moormann, H. J. Stulte, B. Ulshöfer, P. von Wickert (1996):

Spezielle Pathologie, 1. Auflage, Schattauer F.K. Verlag, New York

P. Thurn, K. J. Lackner, E. Bücheler, M. Thelen (1998):

Einführung in die radiologische Diagnostik, 10. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart/ New York

L.N. Tran, M.S. Brown, J.G. Goldin, X. Yan, R.C. Pais, M.F. McNitt-Gray, D. Gjertson, S.R. Rogers, D.R. Aberle (2004):

Comparison of treatment response classification between unidimensional, bidimensional and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography, *Acad Radiol* 11, 1355-1360

H.T. Winer Muram, S.G. Jennings, R.D. Tarver (2002):

Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning, *Radiology* 223, 798-805

D. Wormanns, S. Diederich, M.G. Lentschig, F. Winter, W. Heindel (2000):

Spiral CT of pulmonary nodules: interobserver variation in assessment of lesion size, *Eur Radiol* 10, 710-713

D. Wormanns, G. Kohl, E. Klotz, A. Marheine, F. Beyer, W. Heindel, S. Diederich (2004):

Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility, *Eur Radiol* 14(1), 86-92

D.F. Yankelevitz, R. Gupta, B. Zhao, C.I. Henschke (1999):

Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience, *Radiology* 212, 561-566

D.F. Yankelevitz, A.P. Reeves, W.J. Kostis, B. Zhao, C.I. Henschke (2000):

Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation, *Radiology* 217, 251-256

7. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei dem gegenwärtigen Leiter der Diagnostischen Radiologie der Universität Kiel Herrn Prof. Dr. med. O. Jansen, sowie bei dem emeritierten Leiter der Radiologie Prof. Dr. med. M. Heller, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben in ihrer Abteilung die Doktorwürde zu erlangen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Bolte möchte ich recht herzlich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas danken. Ich bedanke mich darüber hinaus für die kompetenten Ratschlägen, die Hilfsbereitschaft und die vielen anregenden Diskussionen. In jeder Phase dieser Arbeit wurde ich von ihm professionell und offenherzig begleitet, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Fabel. Zu jeder Zeit stand er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit mit seiner außerordentlichen Sachkunde und Erfahrung unterstützend zur Seite. Seine wertvollen Anmerkungen haben einen wesentlichen Teil zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

Für die zahlreiche Unterstützung bei der Datenauswertung danke ich Herrn Asmus Wulff. Insbesondere für die konstruktiven Gespräche und die unermüdliche Hilfe im Bereich der statistischen Analyse gebührt im ganz besonderer Dank.

Frau Dr. rer. nat. S. Freitag-Wolf danke ich für die ausgezeichnete und kompetente Auswertung der statistischen Daten.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben:

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern Petra und Gerald Fischer, die mir das Humanmedizinstudium ermöglicht haben und mir auch während der Ausarbeitung meiner Doktorarbeit immer hilfsbereit und sehr liebevoll zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meinen Lebensgefährten Sebastian Reisinger, meinen Bruder Christian Fischer und Herrn H. Denecke. Deren wertvolle Empfehlungen und Anregungen waren für die Anfertigung dieser Arbeit sehr hilfreich.