Aus der Abteilung Diagnostische Radiologie
(Prof. Dr. med. E. Grabbe)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Vergleich unidimensionaler, bidimensionaler und volumetrischer Messverfahren unter Anwendung eines 64-Zeilen-Mehrschicht-CTs am Beispiel von Bronchialkarzinomen und pulmonalen Metastasen

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Johanna Mangelsdorf
aus
Bremen

Göttingen 2009

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: PD Dr. med. S. Obenauer
II. Berichterstatter/in:
III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 04

2. Material, Methode und Patientengut 12

2.1 Material 12

2.1.1 64-Zeilen-Spiral-CT und Bilddarstellung 12

2.1.2 Messmethoden und Einteilung in Responsekategorien 15

a) WHO 15

b) RECIST 16

c) Volumetrie - Region Growing 17

d) Volumetrie - Annäherung mit der Formel a×b×c/2 18

e) Gegenüberstellung der Responsekategorien 18

2.2 Methode und Patientengut 19

2.3 Statistische Auswertung 22

3. Ergebnisse 26

3.1 Vergleich der Messverfahren: WHO, RECIST und Region Growing 26

3.2 Intraobserver-Vergleich 39

3.3 Vergleich der Volumenmessung - Region Growing vs. a×b×c/2 43

3.4 Bilder zum Ergebnisteil 45

4. Diskussion 48

5. Zusammenfassung 64

6. Literaturverzeichnis 66

1. Einleitung

Einführung

Ein wichtiger Anwendungsbereich der Diagnostischen Radiologie ist das Staging von Tumoren vor Beginn sowie im Verlauf einer Therapie mithilfe von bildgebenden Verfahren. Dabei geht es insbesondere um die objektive Darstellung des Therapieansprechens von Tumoren, um eine entsprechende Behandlungsentscheidung hinsichtlich einer Fortsetzung oder eines Abbruches der jeweiligen Therapie ableiten zu können.

Als diagnostische Mittel bei der Untersuchung der Lunge auf Raumforderungen dienen vor allem Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen (posterior-anteriorer und lateraler Strahlengang), Computertomographie des Thorax und Bronchoskopie. Die Befundung der Lunge beginnt mit einem Screening durch konventionelle Thoraxübersichtsaufnahmen in zwei Ebenen. Besteht aufgrund der Anamnese und der Screening-Untersuchungen der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, ist die entscheidende radiologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose und zum Staging die Computertomographie, gegebenenfalls in Kombination mit einer CT-gesteuerten Punktion zur Gewinnung einer Histologie bzw. Zytologie. Im Rahmen des Stagings werden zur Metastasensuche zusätzlich computertomographische Untersuchungen von Schädel und Abdomen, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie durchgeführt.

Eine besonders wichtige Funktion in der onkologischen Radiologie kommt der objektiven Größenbestimmung von Tumoren im Therapieverlauf zu.

Tumormessverfahren

Durch die Initiative der World Health Organization (WHO) wurden in den späten 70er Jahren standardisierte Kriterien zur Verlaufsbeurteilung der Tumorgröße eingeführt und erstmals 1979 im WHO-Handbook sowie 1981 durch Miller publiziert (World Health Organization 1979, Miller et al. 1981). Repräsentanten und Mitglieder verschiedener Organisationen haben diese Methode mit dem Ziel, durch einheitliche Richtlinien und Ausmessverfahren vergleichbare und reproduzierbare Resultate zu erlangen, entwickelt. Somit können Ergebnisse bei der Verlaufsbeurteilung von

Tumoren aus unterschiedlichen Studien miteinander verglichen und eingeordnet werden. Dieses von der WHO entwickelte Ausmessverfahren zur Bestimmung des Ansprechverhaltens von Tumoren auf eine bestimmte Therapie konnte international akzeptiert und etabliert werden (James et al. 1999, Prasad et al. 2003).

Im Laufe der Zeit haben verschiedene Institutionen unterschiedliche Modifikationen der WHO-Kriterien entwickelt, wodurch ein Vergleich des Therapieansprechens der Tumoren auf verschiedene Medikamente und Methoden schwieriger wurde. Dieses führte in den 90er Jahren zu einer Überprüfung und Überarbeitung der WHO-Kriterien durch ein Internationales Komitee. Im Jahr 2000 haben die WHO, das National Cancer Institute und die European Organization of Research and Treatment of Cancer die neu überarbeiteten Richtlinien als RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) eingeführt (Therasse et al. 2000). Mit dem Anspruch auf eine standardisierte und zugleich vereinfachte Methode zur Evaluierung des Therapieansprechens der Tumoren wird bei der RECIST-Methode unidimensional gemessen anstelle der bidimensionalen Messung nach WHO-Kriterien. Neben der leichteren Durchführbarkeit versprach man sich davon eine Minimierung der Anzahl der Fehlmessungen.

Anhand der genannten Verfahren ist eine Ausmessung in axialer Richtung nicht möglich. Folglich kann keine zuverlässige Größenbestimmung der morphologisch häufig komplexen und unregelmäßigen Läsionen durchgeführt werden.
Durch die Einführung der Spiral-Computertomographen, insbesondere der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie, können die Messdaten als Volumendatensatz aufgenommen und die Tumoren volumetrisch quantifiziert werden. Zunächst wurde die Formel $a \times b \times c/2$ als Hilfsmethode zur dreidimensionalen Bestimmung eines Tumorvolumens angewendet. Zunächst erfolgte dieses durch Schichtsegmentierung, wobei der Untersucher die auszumessende Läsion schichtweise manuell markieren musste. Um Arbeitsabläufe, Präzision und Reproduzierbarkeit volumetrischer Messungen zu verbessern, wurden dreidimensionale computergestützte Algorithmen entwickelt, deren sich auch die hier angewandte Region-growing-Methode bedient. Sie stellt ein Segmentierungsverfahren dar, bei dem einem Homogenitätskriterium, das sich auf Graustufenwerte bezieht, gehorchende Bildelemente zu Regionen zusammengefasst

werden. Das Region-Growing-Verfahren beinhaltet eine computergestützte Segmentation und Quantifizierung der Läsionen und zeichnet sich deshalb durch einfache und zeitsparende Durchführbarkeit sowie weitgehende Untersucherunabhängigkeit gegenüber anderen Volumenmessungen, bei denen eine manuelle Markierung sämtlicher Schichten notwendig ist, aus.
Bezüglich des Vergleichs neuerer dreidimensionaler Ausmessverfahren mit den etablierten uni- und bidimensionalen Methoden existieren bislang wenige und vor allem widersprüchliche Studien (Hopper et al. 1996, Sohaib et al. 2000, Prasad et al. 2002, Tran et al. 2004, Zhao et al. 2006).

Bronchialkarzinome

Bronchialkarzinome sind maligne epitheliale Tumoren der Lunge und gelten mit einer Inzidenz von 50-60 Neuerkrankungen/100.000 in Deutschland als dritthäufigste Krebserkrankung. Bei den Männern macht das Bronchialkarzinom einen Anteil von 16%, bei den Frauen von etwa 5% aller malignen Neoplasien aus. Damit stellt es in Deutschland mit 35% die häufigste zum Tode führende Tumorerkrankung des Mannes und die dritthäufigste der Frau mit zunehmender Prävalenz dar (Bungeroth 2005).
Ätiologische Faktoren sind vor allem Tabakrauch, auf den 85% aller Lungenkrebserkrankungen zurückzuführen sind, sowie berufsbedingte Kanzerogene wie Asbest oder auch Luftverschmutzung.
Unter prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten unterteilt man Lungenkarzinome in zwei Gruppen, die kleinzelligen Karzinome (SCLC = small cell lung cancer) und die nichtkleinzelligen Karzinome (NSCLC = non-small cell lung cancer). Die Nichtkleinzeller werden der Histologie entsprechend in Untergruppen unterteilt (siehe Tabelle 01).

Tabelle 01: Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms

Histologischer Typ		**Häufigkeit allgemein**
Kleinzellige Bronchialkarzinome		25%
Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome	Plattenepithelkarzinom	40%
	Adenokarzinom	25%
	Großzelliges Bronchialkarzinom	10%

Kleinzellige Karzinome metastasieren früh und befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose zu 85% bereits in einem inoperablen Tumorstadium, somit werden sie zumeist mit einer systematischen neoadjuvanten Radio-Chemotherapie behandelt und das Tumorstadium mindestens halbjährlich mittels CT reevaluiert (Kauffmann et al. 2006).
Therapie der Wahl bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen der Stadien I und II (zur Einteilung der Tumorstadien siehe Tabellen 02 und 03) ist die Operation, je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors in Form von Lobektomie, Pneumektomie oder erweiterter Pneumektomie, beim Stadium IIIa wird zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Nicht-resektable Tumoren der Stadien IIIb und IV werden palliativ und überwiegend mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt (Kauffmann et al. 2006).

Die Diagnostik von Bronchialkarzinomen teilt sich in Staging und Grading. Das Staging umfasst die Beurteilung von Lokalisation, Größe und Ausbreitung des Primärtumors sowie eventueller Metastasen. Die Bestimmung des histologischen Typs und die Differenzierung der Tumorzellen erfolgt im Rahmen des Gradings.
Bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen erfolgt das Staging nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union International Contre le Cancer), wobei T für Größe und Infiltration des Primärtumors steht, N für den Status der befallenen Lymphknoten und M für Fernmetastasierung (siehe Tabelle 02) (Sobin und Wittekind 2002).
In Tabelle 03 ist die Einteilung der Tumorstadien, die mithilfe der TNM-Klassifikation erfolgt, dargestellt .

Tabelle 02: TNM-Klassifikation nach UICC

T_{is}	Carcinoma in situ
T_1	Tumordurchmesser ≤3 cm, Hauptbronchus frei
T_2	Tumordurchmesser >3 cm oder Tumor mit Befall des Hauptbronchus mehr als 2 cm distal der Carina oder viszerale Pleurainfiltration oder partielle Atelektase
T_3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, Perikard oder Tumor mit Atelektase der ganzen Lunge oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina
T_4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder mit Metastasen im ipsilateralen Tumorlappen der Lunge
N_0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N_1	Ipsilaterale peribronchiale oder hiläre Lymphknotenmetastasen

N_2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen
N_3	Kontralaterale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
M_0	Keine Fernmetastasen
M_1	Fernmetastasen (auch Metastasen in der ipsilateralen Lunge, aber in einem anderen Lungenlappen)

Tabelle 03: Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Stadium I	T_{1-2}	N_0	M_0
Stadium II	T_{1-2}	N_1	M_0
Stadium III a	T_{1-3}	N_{1-2}	M_0
Stadium III b	T_{1-4}	N_{1-3}	M_0
Stadium IV	T_{1-4}	N_{1-3}	M_1

Das Staging der kleinzelligen Bronchialkarzinome erfolgt einzig nach ihrer Ausbreitung, weil sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fast immer schon metastasiert sind und den Tumorstadien III-IV nach TNM-Klassifikation entsprechen würden. Stattdessen unterscheidet man „Limited Disease“ mit Beschränkung des Stadiums auf einen Hemithorax und „Extensive Disease“, das ein fortgeschrittenes seitenübergreifendes Stadium beschreibt.

Lungenmetastasen

Lungenmetastasen stellen eine häufige Spätkomplikation anderer Organtumoren dar und siedeln sich hämatogen, lymphogen oder auf transpleuralem Weg ab. Der wichtigste Ausbreitungsweg ist die hämatogene Metastasierung, die vor allem von den an die Vena cava inferior angeschlossenen abdominellen Organen aus in die Lunge erfolgt. Tabelle 04 stellt die Inzidenz von synchronen Lungenmetastasen bei Diagnosestellung, unterteilt nach der Art des Primärtumors, dar (Kauffmann et al. 2006).

Tabelle 04: Inzidenz von synchronen Lungenmetastasen bei Diagnosestellung

Bronchialkarzinom	7-50%
Nierenkarzinom	55-75%
Hepatozelluläres Karzinom	60%
Rektum- und Kolonkarzinom	5-40%

Hodenkarzinom	15%
Mammakarzinom	75%
Ovarkarzinom	45%
Prostatakarzinom	38%
Melanom	12%
Osteosarkom	10%
Mundbodenkarzinom	10-20%
Oropharynx, Zunge, Mund	30%

Die Computertomographie bietet in der bildgebenden Diagnostik die beste raumauflösende Beurteilung des Lungenparenchyms. Durch den zunehmenden Gebrauch von Multidektorreihen-CTs werden vermehrt kleinere pulmonale Rundherde erkannt, welche zumeist benigne sind, deren Wahrscheinlichkeit zur Bösartigkeit jedoch proportional zu ihrer Größe steigt. Wird in der Lunge ein singulärer Rundherd ohne vorher bekanntes Malignom diagnostiziert, so entspricht dieser in nur 9,2% der Fälle einer Metastase. Hingegen ist bei vorbekanntem malignen Tumor jeder neu auftretende Rundherd als Metastase zu werten (Kauffmann et al. 2006). Aufgrund der großen Häufigkeit des Auftretens von Lungenmetastasen bei Primärtumoren anderer Organe wird im Rahmen des prätherapeutischen Stagings eine Spiral-Computertomographie des Thorax obligatorisch durchgeführt.

Die Therapie pulmonaler Metastasen richtet sich nach dem Stadium des Primärtumors. Eine Indikation zur chirurgischen Therapie ist bei langsam proliferierenden Tumoren sowie nach erfolgreicher Entfernung oder kompletter Remission des Primärtumors gegeben, vorausgesetzt, die Resektion führt zu keinen schwerwiegenden Funktionseinbußen. Grundsätzlich ist bei Lungenmetastasen eine Chemotherapie indiziert. Bei pulmonalen Metastasen chemosensibler Tumoren sind kurative Aussichten gegeben, in den meisten Fällen erfolgt die Chemotherapie jedoch als palliative Maßnahme. Durch die Einführung der Radiochirurgie ist auch eine Radiotherapie von Lungenmetastasen ohne nachhaltige Schädigung des umliegenden Lungengewebes möglich.

Darstellung pulmonaler Läsionen im CT und Kriterien zur Unterscheidung von Malignität und Benignität

Sowohl Bronchialkarzinome als auch Metastasen im Bereich der Lunge stellen sich im CT in der Regel als hyperdense Raumforderungen dar. Ihre Lokalisation kann zentral in der Nähe des Hilus gelegen oder peripher sein.

Zur Beurteilung peripherer Metastasen und Tumoren eignet sich das Lungenfenster mit niedrigem mittleren Dichtewert und großer Fensterbreite. Auch kleinere Rundherde können von orthograd angeschnittenen Lungengefäßen relativ sicher abgegrenzt werden.

Zentrale in der Nähe des Hilus gelegene Bronchialkarzinome stellen den überwiegenden Teil dar und werden insbesondere bei endobronchialem Wachstum häufig erst spät diagnostiziert. Sie lassen sich teilweise besser im stärker kontrastierten Weichteilfenster von angrenzenden hilären Strukturen und nachgeschalteten Atelektasen unterscheiden. Kleinere Filiae entziehen sich der Betrachtung des Weichteilfensters und sind von perihilären Lungengefäßen schwer zu differenzieren.

Generell kann kein Bronchialkarzinom aufgrund radiologischer Diagnostik sicher von benignen Lungenerkrankungen abgegrenzt werden. Filiforme Tumorausläufer in Form einer Corona radiata und zentrale Verkalkungen machen eine benigne Genese wahrscheinlich, sind jedoch nicht beweisend. Hingegen sprechen zunehmende Größe, unscharfe Begrenzungen, unregelmäßige Formen und streifige Fortsätze von Rundherden (z.B. Pleurafinger) eher für Malignität. Anhand der mittleren Dichtewerte der Läsionen ist keine Voraussage der Dignität möglich (Hofer 2003, Xu et al. 2008).

Motivation

Für die Beurteilung des Ansprechverhaltens von Lungentumoren und –metastasen im Verlauf ihrer Therapie ist eine möglichst genaue Wiedergabe der klinischen Situation sehr wichtig. Zur Objektivierung dieser Informationen bieten sich verschiedene Messverfahren an. Dazu zählen neben den standardisierten und weit verbreiteten uni- und bidimensionalen Methoden, deren Zuverlässigkeit in zahlreichen Studien bestätigt wurde (James et al. 1999, Prasad et al. 2002), auch die bislang unzureichend untersuchten volumetrischen Verfahren. Diese können erst seit der Entwicklung hochauflösender Multidetektorreihen-CTs adäquat durchgeführt werden. Die Markierung des auszumessenden Volumens auf allen

Querschnittsbildern ist sehr zeitaufwändig, so dass die Forderung nach einer computergestützten Segmentierung die Entwicklung diverser dreidimensionaler Messverfahren wie der hier angewandten Region-growing-Methode angetrieben hat.
Um das Ansprechverhalten der Tumore auf die jeweilig angewendete Therapie richtig einzustufen und eine adäquate Therapieentscheidung zu treffen, müssen die Messergebnisse zuverlässig und reproduzierbar sein. Eine weitere wichtige und noch zu untersuchende Anforderung an die Messverfahren ist ihre Vergleichbarkeit untereinander, so dass unabhängig von der angewendeten Messmethode die gleiche Einstufung in die Responsekategorien und Therapie abgeleitet wird. Darüber hinaus würde dieses eine direkte Gegenüberstellung verschiedener Studien zum Vergleich unterschiedlicher Therapien ermöglichen.

Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene Messmethoden auf Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit und ihre Vergleichbarkeit untereinander zu überprüfen. Hierzu werden Ausmessungen von Bronchialkarzinomen und pulmonalen Metastasen zu jeweils zwei verschiedenen Zeitpunkten verglichen und die Änderung der Tumorgröße durch das bidimensionale Messverfahren nach WHO, das unidimensionale Messverfahren nach RECIST und die volumetrische Region-Growing-Methode bestimmt. Ihrem Antwortverhalten auf die jeweilige Therapie entsprechend, werden die Messungen den korrespondierenden Responsekategorien zugeordnet und die Ergebnisse aller drei Messmethoden miteinander verglichen. Jede Messung wird doppelt durchgeführt und somit deren Reproduzierbarkeit im Rahmen des Intraobserver-Agreements geprüft.

2. Material, Methode und Patientengut

2.1 Material

2.1.1 64-Zeilen-Spiral-CT und Bilddarstellung

Alle der Arbeit zugrundeliegenden Bilder wurden mit Hilfe einer 64-Zeilen-Spiral-CT (LightSpeed Volume-CT der Firma GE Healthcare, Medical Systems, siehe Abbildung 01) angefertigt.

Abbildung 01: LightSpeed VCT, GE Healthcare

Im Spiralverfahren wird der Patient mit gleichbleibender Geschwindigkeit entlang seiner Längsachse durch die Strahlenebene bewegt, während die Strahlenquellendetektoreinheit konstant rotiert. Die Schwächungsprofile der Röntgenstrahlen werden durch Detektoren gemessen, die gegenüber der

Röntgenröhre um den Patienten rotieren. Für eine Umdrehung von 360° benötigt dieses Gerät etwa 0,35 Sekunden. Der kontinuierliche Tischvorschub bewirkt einen spiralförmigen Abtastraum und damit die Akquisition eines einzigen Volumendatensatzes, der eine lückenlose Berechnung auch dünner Schichten erlaubt. Dadurch können insbesondere kleine Herde, deren Durchmesser unter der Schichtdicke liegt, mit größerer Sicherheit erkannt werden. Durch das Vorhandensein von 64 Detektorreihen können pro Rotation, also in 0,35 Sekunden ebenso viele Schnittbilder gleichzeitig gescannt werden. Gegenüber dem Einzeilen-Spiral-CT ist dieses Verfahren schneller und minimiert Bewegungsartefakte, welche beispielsweise durch die Atmung entstehen können. Es können Schichtdicken der Schnittbilder von bis zu 0,625 mm mit einer räumlichen Auflösung von 0,35 mm erzielt werden und somit feinste Veränderungen im Lungenparenchym dargestellt werden. Durch Änderung der Schichtkollimation können auch dickere Schichten gewählt werden, die bei Routineuntersuchungen häufig ausreichend sind und den Vorteil der geringeren Strahlenbelastung mit sich bringen. Die aus diesen Schnittbildern gewonnenen Daten werden mithilfe mathematischer Verfahren zu einem Volumendatensatz zusammengesetzt, aus dem dreidimensionale Darstellungen und Schnittbilder in verschiedenen Bildebenen rekonstruiert werden können.

Die Patienten in dieser Arbeit erhielten eine standardisierte Computertomographie des Thorax nach intravenöser Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel. Der Scan wurde bei einer Röhrenspannung von 140 kV, einem Röhrenstrom von 155 mAs und einer Schichtdicke von 0,625 mm durchgeführt. Die Rekonstruktion der Bilder erfolgte in einer Schichtdicke von 5 mm.

Nachdem der Datensatz erfasst wurde, können die rekonstruierten Bilder durch die Wahl unterschiedlicher „Fenster“ beliebig dargestellt werden. Dabei werden die Grautöne den Dichtewerten der jeweilig betrachteten Strukturen angepasst, weil das menschliche Auge nur eine begrenzte Anzahl an Grautönen unterscheiden kann. Demnach erfolgt die Beurteilung des Mediastinums im Weichteilfenster (WW 350/ WL 40), das sich auch zur Darstellung vor allem hilusnaher, zentraler Bronchialkarzinome anbietet. Zur Untersuchung des Lungenparenchyms mit seiner geringeren Dichte und den verzweigten Gefäßstrukturen eignet sich das Lungenfenster (WW 1600/ WL 350) (siehe Abbildung 02).

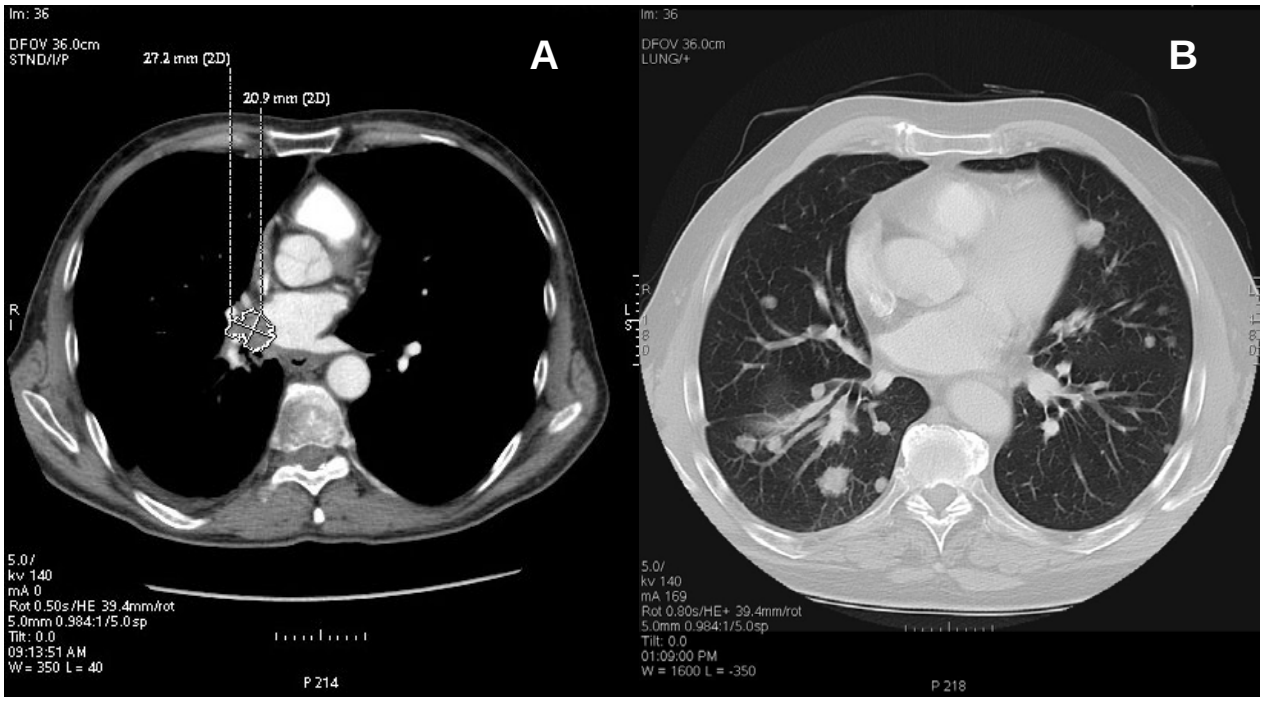


Abbildung 02: A: 52 Jahre alter Patient mit zentralem, hilusnahen, nicht-kleinzelligen Bonchialkarzinom. Zur besseren Abgrenzbarkeit der tumorösen Raumforderung von den mediastinalen und hilären Strukturen erfolgt die Beurteilung im Weichteilfenster. **B:** 66-jähriger Patient mit polytoper pulmonaler Metastasierung bei Colonkarzinom. Kleinere Filiae stellen sich im Lungenfenster deutlich dar und würden sich im Weichteilfenster der Betrachtung entziehen. Die teilweise erkennbaren unscharfen Begrenzungen der Läsionen weisen auf Malignität hin.

Kleine pulmonale Rundherde stellen sich nur im Lungenfenster dar, müssen jedoch von orthograd angeschnittenen Lungengefäßen durch den Vergleich benachbarter Schichten explizit abgegrenzt werden. Die Malignität eines Rundherdes ist umso wahrscheinlicher, je unschärfer er begrenzt und geformt ist. Zentrale Verkalkungen solitärer Rundherde und konstante Darstellungen im zeitlichen Verlauf sprechen eher für Gutartigkeit. Die Mindestgröße eines Rundherdes zur sicheren Erfassung durch ein CT ist maßgeblich abhängig von der gewählten Schichtdicke.

Alle Messungen in dieser Arbeit erfolgten an einer Advantage Windows Workstation (Volume Share 2, General Electric, Milwaukee, WI).

Abbildung 03: Advantage Windows Workstation

Alle drei Messverfahren wurden anhand derselben Schnittbilder und bei gleicher Fenstereinstellung vorgenommen. In der Verlaufsbeurteilung nach Verstreichen eines Zeitintervalls wurden dieselben Tumorläsionen gemessen und die gleiche Fenstereinstellung gewählt wie in der Ausgangscomputertomographie. Die Zweitmessungen erfolgten jeweils unter den gleichen Bedingungen wie die Erstmessungen.

2.1.2 Messmethoden und Einteilung in Responsekategorien

a) WHO

Nach der WHO-Methode werden die Läsionen in zwei Dimensionen durch die Multiplikation des größten Längsdurchmessers mit dem darauf senkrecht stehenden größten Durchmesser gemessen. Im Falle von Patienten mit mehreren Tumormanifestationen wird die Summe der Werte aller Einzelläsionen berechnet. Es werden die Messergebnisse vor Beginn der Therapie mit denen nach der Therapie

verglichen und die prozentuale Veränderung des Ausgangswertes errechnet. Entsprechend dem Therapieansprechen werden die Messergebnisse den sogenannten Responsekategorien zugeordnet. Eine komplette Remission (Complete Response = CR) liegt nur bei vollständiger Rückbildung sämtlicher Tumormanifestationen vor. Von einer partiellen Remission (Partial Response = PR) wird erst ab einer Reduktion aller Läsionen um mindestens 50% gesprochen. Eine Progression (Progressive Disease = PD) liegt bei einer Zunahme der Summe der Durchmesser um mehr als 25% bzw. bei Auftreten mindestens einer neuen tumorösen Läsion vor. Als Stable disease (SD) wird ein stabiler Zustand bezeichnet, bei dem weder partielle Remission noch Progression vorliegen, d.h. die Reduktionen liegen unter 50% und die Progressionen betragen weniger als 25% (WHO 1979).

b) RECIST

Der Ablauf des unidimensionalen Messverfahrens nach RECIST-Kriterien beinhaltet die Auswahl der Läsionen, die Messung und die Zuordnung der Läsionen in die entsprechenden Responsekategorien. Liegen in einem Organ mehrere Läsionen vor, so werden maximal fünf gemessen, auf alle Organe bezogen werden pro Patient maximal zehn Läsionen erfasst. Gemessen wird jeweils der größte Längsdurchmesser, wobei die Größe der Läsion nicht geringer als die doppelte Schichtdicke des Computertomogramms sein sollte. Bei einem Spiral-CT mit einer Kollimation von 10 mm und einer Bildrekonstruktion in 5 mm-Intervallen muss die Läsion mindestens 10mm messen. Wenn geringere Schichtdicken gewählt werden, kann die Mindestgröße einer messbaren Läsion entsprechend geringer sein.

Die Responsekategorien wurden für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Messverfahren denen der WHO angepasst. Bei einer mehr als 30%igen Reduktion des größten Längsdurchmessers einer Tumormanifestation besteht eine partielle Remission (Partial Response = PR), bei einer mehr als 20%igen Zunahme des größten Durchmessers spricht man von einer Progression (Progressive Disease = PD). Einem stabilen Zustand (Stable Disease = SD) entspricht eine Reduktion der Tumorgröße um weniger als 30% sowie eine Progredienz der Tumorgröße um weniger als 20%. Eine komplette Remission (Complete Remission = CR) besteht weiterhin nur bei vollständiger Rückbildung aller vorhandenen Tumormanifestationen (Therasse et al. 2000).

c) Volumetrie – Region Growing

Die Messung beginnt mit der manuellen Auswahl eines willkürlichen innerhalb der Läsion befindlichen Startpunktes per Mausklick. Die Software startet daraufhin einen Wachstumsprozess indem zunächst der markierte Saatpixel mit allen ihn umgebenden Pixeln hinsichtlich seiner Dichte verglichen wird. Diese werden wiederum mit angrenzenden Pixeln verglichen und bei übereinstimmender Dichte subsummiert, sodass die Region kugelförmig wächst. Von allen die Region begrenzenden Punkten aus wird automatisch ein neuer mittig in der umgebenden Masse liegender Startpunkt gewählt, von dem aus die Region sphärisch weiter wächst (Wiemker et al. 2005). Dieses Schema gewährleistet eine Ausbreitung des Wachstumsprozesses vorerst in rundliche Strukturen der Läsion und erst anschließend in tubuläre Gefäßstrukturen oder flache Anteile der Lungenwand (Wiemker et al. 2005). Im Falle unzureichender Verbindungen innerhalb der Läsion kann die Segmentierung durch erneutes Setzen eines Saatpixels ausgeweitet. Bei Einbeziehung nicht zugehöriger Areale durch den automatisierten Wachstumsprozess können diese manuell wieder ausgeschlossen werden. Im Anschluss an die Markierung des Objektes kann ein automatisches Werkzeug zur Ausmessung des Volumens ausgewählt werden. Die Berechnung des Tumorvolumens erfolgt durch Multiplikation der Anzahl aller Voxel, die eine Segmentierung enthält, mit dem Volumen eines einzelnen Voxels.

Mithilfe volumetrischer Messverfahren kann das Wachstum von tumorösen Läsionen früher diagnostiziert werden als durch uni- oder bidimensionale Messverfahren. Ein Volumen errechnet sich aus der dritten Potenz des Durchmessers. Dieses bedeutet im Falle einer 10 mm durchmessenden Läsion mit 1 mm Wachstum eine 10%ige Zunahme des Durchmessers, während die Zunahme des korrespondierenden Volumens mit 33% wesentlich größer ist. Umso größer der anfängliche Durchmesser, desto größer die entsprechende Volumenänderung. Folglich können kleine Veränderungen eines Tumors mit dreidimensionalen Messverfahren früher diagnostiziert werden (Yankelevitz et al. 1999). Die Einteilung der dreidimensionalen Messergebnisse in die Responsekategorien ist aus diesem Grunde etwas weiter gefasst. Somit ist eine partielle Remission (PR) erst ab einer Größenreduktion von 65% und eine Progredienz (PD) bei mehr als 44% Volumenzunahme gegeben. Geringere Größenänderungen werden als Stable Disease (SD) gewertet und die

vollständige Remission (CR) besteht weiterhin nur bei nicht mehr nachweisbaren Läsionen.

d) Volumetrie- Annäherung mit der Formel a×b×c/2

Mit Hilfe der Formel a×b×c/2, die vor der Einführung computergestützter Segmentierungsverfahren angewendet wurde, kann eine weitere Methode zur Berechnung des Tumorvolumens herangezogen werden. Verwendung findet diese Formel heute vor allem in der Bestimmung des Volumens intrazerebraler Blutungen oder bei tierexperimentellen Versuchen. Die Formel a×b×c/2 beschreibt das Volumen eines Ellipsoids und wird folgendermaßen abgeleitet: Das Volumen eines Ellipsoids ist 4/3 π (a/2)(b/2)(c/2), wobei a, b, und c die drei Durchmesser darstellen. Wenn π auf 3 geschätzt wird, dann wird das Volumen des Ellipsoids a×b×c/2.

Der Durchmesser einiger geeigneter Läsionen wurde mithilfe eines manuellen Werkzeugs auch in der dritten Dimension markiert. Das zugehörige Volumen wurde durch die beschriebene Formel errechnet und dem Region-Growing-Verfahren gegenübergestellt.

e) Gegenüberstellung der Responsekriterien

Tabelle 05: Responsekategorien und Ausmessverfahren von Tumoren

Responsekategorie	Bidimensionale Messung nach WHO-Kriterien	Unidimensionale Messung nach RECIST-Kriterien	Volumetrische Messung
Complete Response (CR)	Komplette Remission des Tumors	Komplette Remission des Tumors	Komplette Remission des Tumors
Partial Response (PR)	>50% Reduktion des Kreuzproduktes	>30% Reduktion des Durchmessers	>65% Reduktion des Volumens
Stable Disease (SD)	Weder PR noch PD	Weder PR noch PD	Weder PR noch PD
Progressive Disease (PD)	>25% Zunahme des Kreuzproduktes	>20% Zunahme des Durchmessers	>44% Zunahme des Volumens

2.2 Methode und Patientengut

Alle durchgeführten Messungen erfolgten retrospektiv an einem selektionierten Patientenkollektiv. Die Studie schloss insgesamt 68 ausgewählte Patienten ein, von denen 16 weiblich und 52 männlich waren. Das mittlere Patientenalter betrug 58,7 Jahre bei einer Spannweite von 18 bis 80 Jahren. Alle Patienten gaben ihre Einwilligung in die routinemäßig durchgeführte CT-Untersuchung des Thorax.

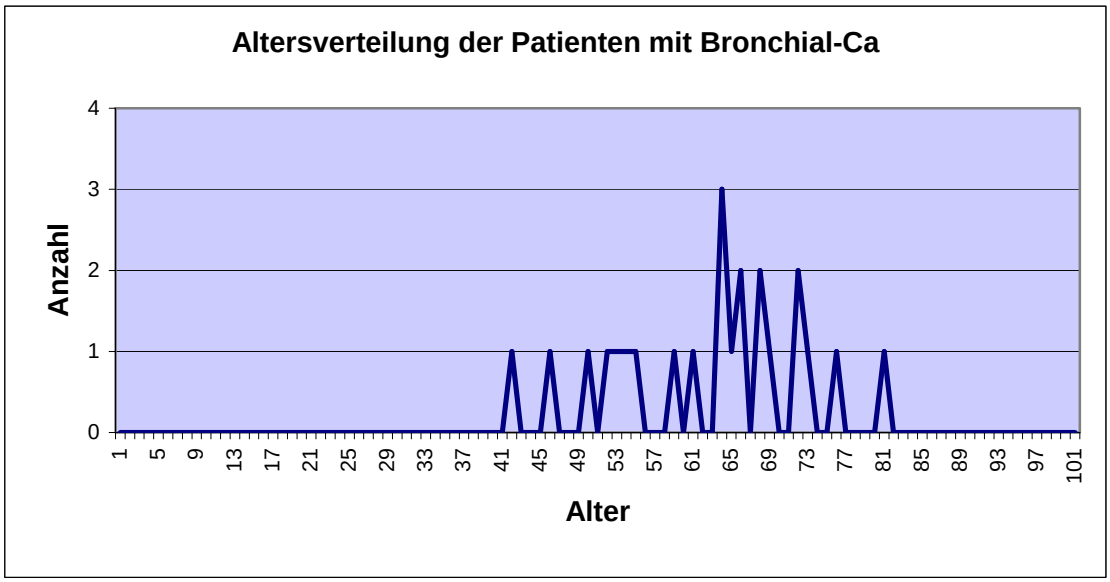


Abbildung 04: Altersverteilung der Patienten mit Bronchial-Ca

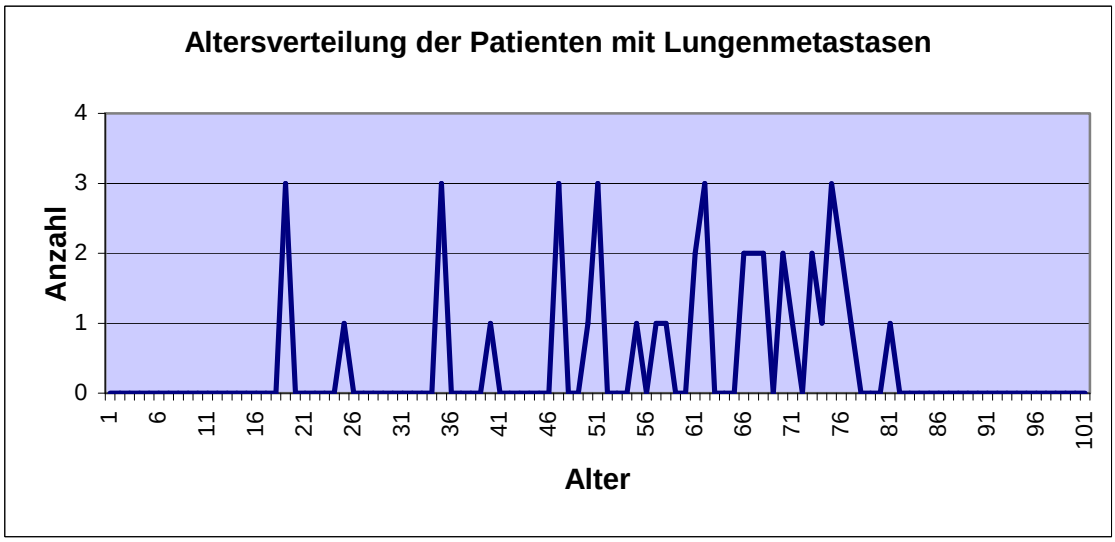


Abbildung 05: Altersverteilung der Patienten mit Lungenmetastasen

Alle Patienten wurden in den Jahren 2006 und 2007 im Universitätsklinikum Göttingen anhand des oben genannten 64-Zeilen-Spiral-Computertomographen untersucht. Die Patienten wiesen tumoröse Läsionen im Bereich der Lunge auf. Diese wurden unterteilt in pulmonale Metastasen und in Bronchialkarzinome, wobei letztere Gruppe noch einmal aufgeteilt wurde in kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Die Größe der Läsionen betrug im Durchschnitt 26,0 mm bei einer Spannweite von 8,0 mm bis 96,3 mm.

Unter den 68 untersuchten Patienten befanden sich 43 mit pulmonalen Metastasen, davon 8 weibliche und 35 männliche Patienten. Der Altersdurchschnitt betrug 56,6 Jahre. Über die Lokalisation der Primärtumore gibt Tabelle 06 Aufschluss.

Tabelle 06: Primärtumore der Patienten mit pulmonalen Metastasen

Primärtumor	**Anzahl**	**Anteil in %**
NSCLC	3	7,9
SCLC	1	2,3
Mundhöhlen-Ca	1	2,3
Ösophagus-Ca	2	4,7
Colon-Ca	3	7,0
Sigma-Ca	1	2,3
Rektum-Ca	9	20,9
Nierenzell-Ca	5	11,6
Hoden-Ca	6	14,0
Mamma-Ca	2	6,0
Cervix-Ca	1	2,3
Pankreaskopf-Ca	1	2,3
Fibröses Histiozytom	1	2,3
Rhabdomyosarkom	3	7,0
Chondrosarkom	4	9,3
Summe	43	100

Weitere 25 Patienten, darunter 8 Frauen und 17 Männer, waren am Bronchialkarzinom erkrankt. Davon entfielen 16 Patienten (64%) auf das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) und 9 Patienten (36%) auf das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC).

Die Routine- CT-Untersuchungen erfolgten nach Aufklärung und Abklärung von Risiken mit Einverständnis der Patienten. Nach maschineller, intravenöser Applikation von 80-120 ml nicht-ionischem, jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Deutschland GmbH, Berlin) wurde die Thorax-CT-Untersuchung durchgeführt. Jeder Patient wurde zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten gescannt, um somit das Therapieansprechen der Tumoren beurteilen zu können. Somit wurden insgesamt 276 Computertomogramme ausgewertet, wovon jeweils zwei aufeinanderfolgend entstandene zur Verlaufbeurteilung miteinander verglichen wurden, so dass 138 Vergleiche angestellt werden konnten. Das Untersuchungsintervall richtete sich jeweils nach dem individuellen Krankheits- und Therapieverlauf. Bei den Bronchialkarzinomen lag es großenteils zwischen zwei und drei Monaten während die Untersuchungszeiträume bei den Metastasen sehr unterschiedlich und in vielen Fällen länger gefasst wurden. Eine graphische Verdeutlichung bietet Abbildung 06.

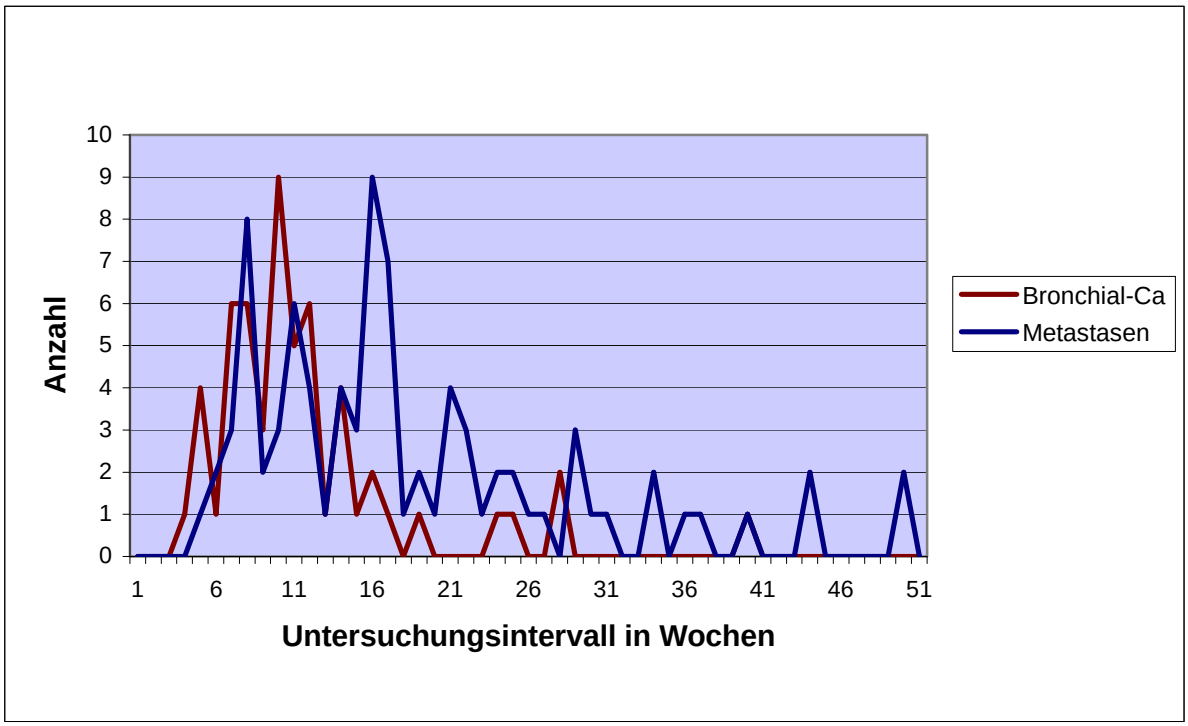


Abbildung 06: Graphische Darstellung der Untersuchungsintervalle mit Unterscheidung zwischen Patienten mit Bronchialkarzinom und Lungenmetastasen

Alle Läsionen wurden anhand drei verschiedener Messverfahren ausgemessen (WHO, RECIST und Region Growing). Die Veränderung der Tumorgröße in Prozent wurde ermittelt und der korrespondierenden Responsekategorie zugeteilt. Es wurden

jeweils zwei Messverfahren gegenübergestellt und zur Berechnung ihrer Unterschiede die zugehörige κ-Statistik evaluiert.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messmethoden wurden alle Messungen im Rahmen eines Intraobserver-Vergleichs durch den selben Untersucher in einem zeitlichen Abstand von drei Monaten wiederholt. Dabei wurden nicht die absoluten Messergebnisse jedes einzelnen Befundes, sondern die aus dem Vergleich zweier aufeinanderfolgender CTs ermittelten Responsekategorien auf Wiederholbarkeit überprüft.

2.3 Statistische Auswertung

Zur Beurteilung der Größenentwicklung der tumorösen Läsionen im Verlauf wurde die Änderung der Tumorgröße in Prozent mithilfe der folgenden Formeln ausgerechnet und das Ergebnis der korrespondierenden Responsekategorie zugeordnet.

Änderung der Tumorgröße nach WHO [%] =

$$\frac{\text{Tumorgröße 2d im 2. CT} - \text{Tumorgröße 2d im 1. CT}}{\text{Tumorgröße 2d im 1. CT}} * 100$$

2d steht für das Produkt des größten Durchmessers und dem darauf senkrecht stehenden größten Durchmesser

Änderung der Tumorgröße nach RECIST [%] =

$$\frac{\text{Tumorgröße d im 2. CT} - \text{Tumorgröße d im 1. CT}}{\text{Tumorgröße d im 1. CT}} * 100$$

D steht für den größten unidimensionalen Durchmesser einer Läsion

Änderung der Tumorgröße bei Volumetrie [%] =

$$\frac{\text{Tumorgröße Vol im 2. CT} - \text{Tumorgröße Vol im 1. CT}}{\text{Tumorgröße Vol im 1. CT}} * 100$$

Vol ist bei Region Growing als das markierte Volumen definiert. Bei Anwendung der Hilfsmethode bezieht sich Vol auf das Produkt des dreidimensionalen Durchmessers geteilt durch zwei ($a \times b \times c/2$).

κ-Index

Der κ-Index nach Cohen dient der Beurteilung der Verlässlichkeit eines bestimmten Verfahrens und wird gegenüber der prozentualen Übereinstimmung als fortschrittlich angesehen. In dieser Arbeit wird der κ-Index zur statistischen Beurteilung des Unterschieds jeweils zwei gegenübergestellter Messverfahren sowie zur Erhebung des Intraobserver-Vergleichs ermittelt. Dazu müssen die Ergebnisse in einer Kontingenztabelle organisiert werden. Entsprechend der vier möglichen Responsekategorien ergibt sich eine 4×4-Felder-Tafel (siehe Tabelle 07).

Tabelle 07: Beispiel einer Kontingenztabelle als Basis für die Berechnung des κ-Index

Region Growing	**WHO**				
	SD	**PR**	**PD**	**CR**	**Summe**
SD	**42** (29,72)	2	3	0	47
PR	0	**8** (1,41)	0	0	8
PD	1	0	**11** (2,47)	0	12
CR	0	0	0	**1** (0,015)	1
Summe	43	10	14	1	68

Für alle Reihen und Zeilen sowie für alle Ergebnisse zusammen wird die Summe berechnet. Ebenfalls wird die Anzahl an Übereinstimmungen durch Summierung der Werte in den diagonalen Zellen ermittelt (hier: 62). Auf dieser Basis kann die Übereinstimmung in % berechnet werden, die jedoch einen zu hohen Wert angibt, weil die zufälligen Übereinstimmungen nicht beachtet werden (hier: 62/68 = 91,18%). Aus diesem Grund wird die angenommene Anzahl an zufälligen Übereinstimmungen für alle diagonalen Zellen ausgerechnet, in der Abbildung dargestellt in Klammern. Dazu werden die der Zellen zugehörigen Summen von Reihe und Zeile multipliziert

und durch die Gesamtzahl der Ergebnisse dividiert. Die Addition dieser Werte für die vier diagonalen Zellen ergibt die angenommene Häufigkeit an zufälligen Übereinstimmungen. Der κ-Index ergibt sich aus dem Quotienten der Anzahl an Übereinstimmungen abzüglich der angenommenen Anzahl an zufällig übereinstimmenden Ergebnissen und der Gesamtzahl der Ergebnisse abzüglich der angenommenen Anzahl an zufällig übereinstimmenden Ergebnissen.

$$\kappa = \frac{\Sigma \text{ Übereinstimmungen} - \Sigma \text{ zufällig übereinstimmende Ergebnisse}}{\Sigma \text{ aller Ergebnisse} - \Sigma \text{ zufällig übereinstimmende Ergebnisse}}$$

hier: $$\kappa = \frac{62 - 33{,}615}{68 - 33{,}615} = \frac{28{,}385}{34{,}385} = 0{,}825$$

Der errechnete κ-Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere Reliabilität indizieren (siehe Tabelle 08).

Tabelle 08: Interpretion des κ-Index nach Cohen

κ-Index	Stärke der Übereinstimmung
<0,10	keine
0,10-0,40	schwache
0,41-0,60	deutliche
0,61-0,80	starke
0,81-1	fast vollkommene

Statistische Tests

Statistische Tests dienen der Abgrenzung von Untersuchungsergebnissen gegenüber dem Zufall. Vorab wird eine Nullhypothese aufgestellt, die von Ungleichheit der gegenübergestellten Messgrößen und folglich dem Fehlen eines bestimmten Zusammenhangs ausgeht. Dabei geht es immer darum, die Nullhypothese zu widerlegen. Das Ergebnis eines statischen Tests in der p-Wert. Ist dieser kleiner als die a priori festgelegte maximale Irrtumswahrscheinlichkeit

(Signifikanzniveau), so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Dieses impliziert, dass der für beide Messgrößen festgestellte Unterschied nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit durch Zufall zustande gekommen ist. Ein nicht-signifikantes Ergebnis ist dennoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis keines Unterschiedes. Das Signifikanzniveau ist frei wählbar und wird in dieser Arbeit auf den üblichen Wert von 5% festgelegt.

Der Vorzeichentest (Sign-Test) ist eine nichtparametrische Variante des t-Tests und dient der Überprüfung gepaarter Stichproben auf Signifikanz. Er wird angewendet, wenn quantitative Messungen nicht möglich sind und die Daten wie in dieser Arbeit beispielsweise in Form von „Übereinstimmung/keine Übereinstimmung“ vorliegen.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergänzt den Vorzeichentest, indem er nicht nur die Tendenz der Differenzen, sondern auch die Stärke der Differenzen zweier gepaarter Stichproben berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Messverfahren: WHO, RECIST und Region Growing

Im ersten Ergebnisteil werden die Ausgangsbefunde und deren Entwicklung im Verlauf der Therapie dargestellt, indem das erste CT mit dem nach Ablauf eines bestimmten Untersuchungsintervalls entstandenen zweiten CT verglichen wird.

Die Tabellen 09, 10 und 11 zeigen die Untersuchungsergebnisse der 25 am Bronchialkarzinom erkrankten Patienten.

Tabelle 09: Antwortverhalten der Bronchialkarzinome nach RECIST- und WHO-Kriterien bei erster und zweiter Messung. Im Folgenden sind die nach beiden Messverfahren übereinstimmenden Ergebnisse fettgedruckt. (SD = Stable Disease, PR = Partial Response, PD = Progressive Disease, CR = Complete Remission)

WHO		RECIST				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**17**	0	0	0	17
	2. Messung	**17**	0	0	0	17
PR	1. Messung	0	**4**	0	0	4
	2. Messung	1	**3**	0	0	4
PD	1. Messung	2	0	**2**	0	4
	2. Messung	2	0	**2**	0	4
CR	1. Messung	0	0	0	**0**	0
	2. Messung	0	0	0	**0**	0
total	1. Messung	19	4	2	0	25
	2. Messung	20	3	2	0	25

Der κ-Index der uni- und bidimensionalen Messung zur Größenbeurteilung der Bronchialkarzinome beträgt 0,82 für die Erstmessung und 0,72 für die Zweitmessung bei 23 und 22 übereinstimmenden Ergebnissen von 25.

Tabelle 10: Antwortverhalten der Bronchialkarzinome nach WHO-Kriterien und Volumenmessung nach dem Region-Growing-Verfahren bei erster und zweiter Messung

Region Growing		WHO				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**17**	1	0	0	18
	2. Messung	**17**	1	1	0	19
PR	1. Messung	0	**3**	0	0	3
	2. Messung	0	**3**	0	0	3
PD	1. Messung	0	0	**4**	0	4
	2. Messung	0	0	**3**	0	3
CR	1. Messung	0	0	0	**0**	0
	2. Messung	0	0	0	**0**	0
total	1. Messung	17	4	4	0	25
	2. Messung	17	4	4	0	25

Die Gegenüberstellung der bidmensionalen Messung nach WHO-Kriterien und der volumetrischen Messung ergab 24 bzw. 23 übereinstimmende Ergebnisse und somit in der κ-Statistik eine Übereinstimmung von 0,91 bei der Erstmessung bzw. 0,82 bei der Zweitmessung.

Tabelle 11: Antwortverhalten der Bronchialkarzinome nach RECIST-Kriterien und dem volumetrischen Region-Growing-Verfahren

Region Growing		RECIST				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**17**	1	0	0	18
	2. Messung	**19**	0	0	0	19
PR	1. Messung	0	**3**	0	0	3
	2. Messung	0	**3**	0	0	3
PD	1. Messung	2	0	**2**	0	4
	2. Messung	1	0	**2**	0	3
CR	1. Messung	0	0	0	**0**	0
	2. Messung	0	0	0	**0**	0
total	1. Messung	19	4	2	0	25
	2. Messung	20	3	2	0	25

Bei Erstmessung ergaben sich 22 Übereinstimmungen und ein κ-Index von 0,71, während in der Zweitmessung 24 übereinstimmende Ergebnisse und damit ein κ-Index von 0,89 ermittelt wurden.

Die Tabellen 12, 13 und 14 beziehen sich nur auf die 43 Patienten mit Lungenmetastasen und vergleichen die anhand von ein-, zwei- und dreimensionaler Messungen erlangten Ergebnisse.

Tabelle 12: Antwortverhalten der Lungenmetastasen nach RECIST- und WHO-Kriterien bei Erst- und Vergleichsmessung

WHO		**RECIST**				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**22**	0	0	0	22
	2. Messung	**26**	0	0	0	26
PR	1. Messung	0	**6**	0	0	6
	2. Messung	0	**6**	0	0	6
PD	1. Messung	7	0	**7**	0	14
	2. Messung	3	0	**7**	0	10
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	29	6	7	1	43
	2. Messung	29	6	7	1	43

Die Gegenüberstellung von uni- und bidimensionaler Messung ergibt im ersten Messdurchgang 36 übereinstimmende Ergebnisse und ein κ-Index von 0,72 und im zweiten Messdurchgang 40 Übereinstimmungen bei einem κ-Index von 0,87.

Tabelle 13: Antwortverhalten der Lungenmetastasen nach WHO-Kriterien und volumetrischer Messung nach dem Region-Growing-Verfahren

Region Growing		WHO				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**22**	1	4	0	27
	2. Messung	**25**	1	2	0	28
PR	1. Messung	0	**5**	0	0	5
	2. Messung	0	**5**	0	0	5
PD	1. Messung	0	0	**10**	0	10
	2. Messung	1	0	**8**	0	9
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	22	6	14	1	43
	2. Messung	26	6	10	1	43

Von den 43 Messergebnissen stimmen 38 bzw. 39 überein und ergeben einen κ-Index von 0,80 bzw. 0,83.

Tabelle 14: Antwortverhalten der Lungenmetastasen bei Messung nach RECIST-Kriterien und der volumetrischen Region-Growing-Methode

Region Growing		RECIST				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**26**	1	0	0	27
	2. Messung	**27**	1	0	0	28
PR	1. Messung	0	**5**	0	0	5
	2. Messung	0	**5**	0	0	5
PD	1. Messung	3	0	**7**	0	10
	2. Messung	2	0	**7**	0	9
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	29	6	7	1	43
	2. Messung	29	6	7	1	43

Die nach ein- und dreidimensionaler Ausmessung ermittelten Responsekategorien stimmen in 39 bzw. 40 von insgesamt 43 Fällen überein und kommen somit auf einen κ-Index von 0,82 bzw. 0,86.

In den folgenden Auswertungen werden alle 68 untersuchten Patienten zusammengefasst betrachtet, zumal zufallsbedingte Schwankungen und Messungenauigkeiten bei einem größeren Patientenkollektiv in der Regel weniger zutage treten und dadurch zuverlässigere Aussagen über die Unterschiede der verglichenen Messverfahren getroffen werden können.
Die Tabellen 15, 16 und 17 stellen Zusammenfassungen der Tabellen 09 und 12, 10 und 13 sowie 11 und 14 dar.

Tabelle 15: Gegenüberstellung der RECIST- und WHO-Kriterien bei Ausmessung von 68 Bronchialkarzinomen und pulmonalen Metastasen

WHO		**RECIST**				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**39**	0	0	0	39
	2. Messung	**43**	0	0	0	43
PR	1. Messung	0	**10**	0	0	10
	2. Messung	1	**9**	0	0	10
PD	1. Messung	9	0	**9**	0	16
	2. Messung	5	0	**9**	0	13
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	48	10	9	1	68
	2. Messung	49	9	9	1	68

Unter den 68 Ausmessungen befinden sich bei erster Messung 59 und bei zweiter Messung 62 übereinstimmende Ergebnisse. Die zugehörigen κ-Indizes betragen 0,76 und 0,82 und ergeben somit eine hohe Übereinstimmung des uni- und bidimensionalen Messverfahrens. Es fällt auf, dass fast alle abweichenden Ergebnisse nach RECIST-Kriterien als Stable Disease und nach WHO-Kriterien als Progressive Disease klassifiziert werden. Eine graphische Verdeutlichung liefert die Abbildung 06, die sowohl Erst- als auch Zweitmessung aller untersuchter Läsionen einbezieht. Diesem Scatterplots ist zu entnehmen, dass viele Messergebnisse, obwohl sie nur gering und relativ gleichmäßig um die Linie der erwarteten Werte streuen, nach WHO-Kriterien als fortschreitende Läsion und nach RECIST-Kriterien als stabile Läsion eingestuft werden.

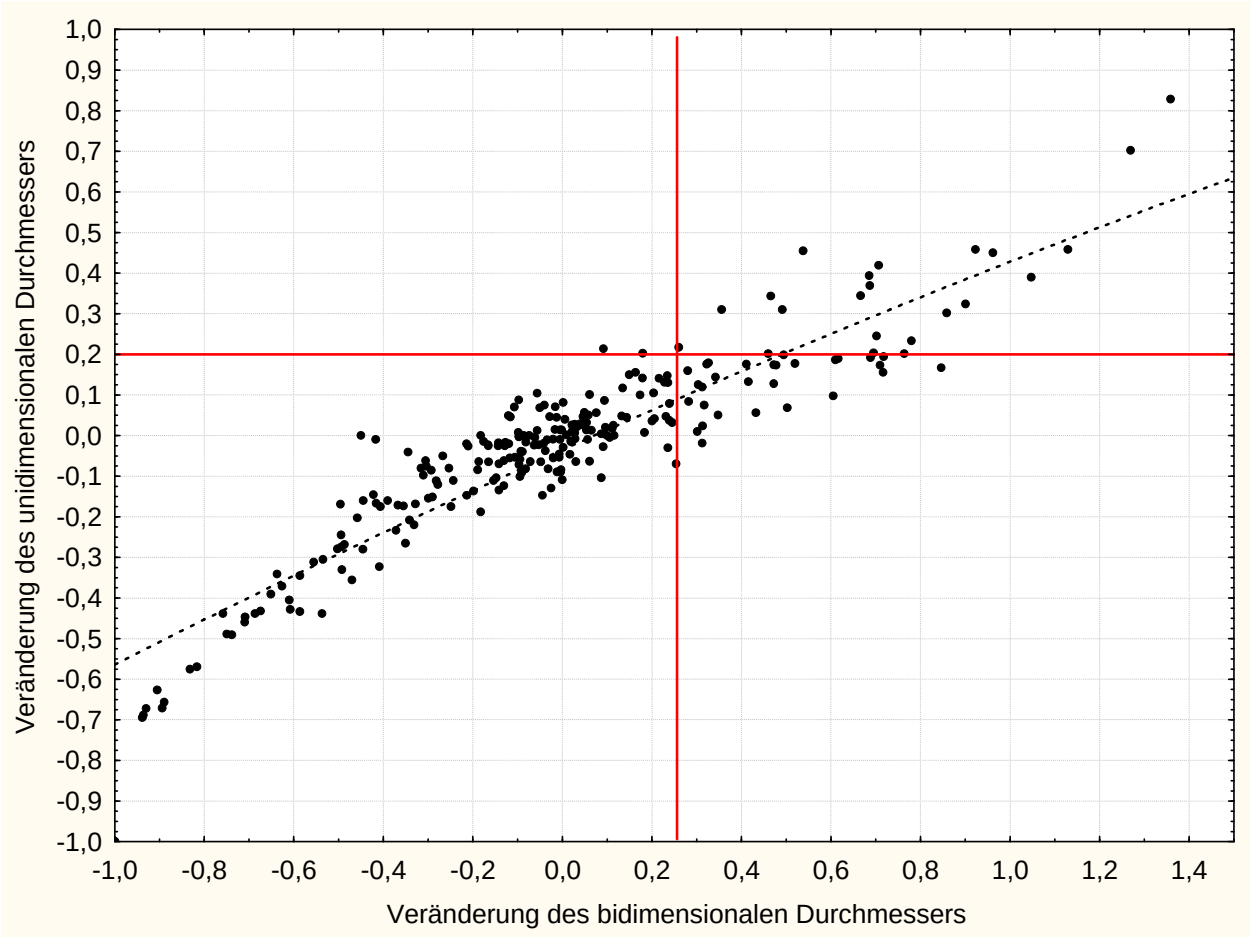


Abbildung 07: Scatterplot zur Darstellung der Beziehung zwischen der Veränderung des unidimensionalen Durchmessers nach RECIST und der Veränderung des bidimensionalen Durchmessers nach WHO. Die Punkte repräsentieren individuelle Ergebnisse. Die gestrichelte Linie gibt die erwartete Änderung des Durchmessers für eine gegebene Änderung der Querschnittsfläche an, unter der Annahme, dass die Größenänderung gleichmäßig verläuft. Die roten Linien repräsentieren die Grenzen zwischen den Einteilungskriterien des Stable Disease und des Progressive Disease nach RECIST-Kriterien (waagerecht) und nach WHO-Kriterien (senkrecht).

Tabelle 16: Gegenüberstellung von zweidimensionaler Messung nach WHO und dreidimensionaler Messung mithilfe des Region-Growing-Verfahrens anhand von 68 pulmonalen Metastasen und Bronchialkarzinomen

Region Growing		**WHO**				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**39**	2	4	0	45
	2. Messung	**42**	2	3	0	47
PR	1. Messung	0	**8**	0	0	8
	2. Messung	0	**8**	0	0	8
PD	1. Messung	0	0	**14**	0	14
	2. Messung	1	0	**11**	0	12
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	39	10	18	1	68
	2. Messung	43	10	14	1	68

Sowohl bei der Ursprungs- als auch bei der Vergleichsmessung ergeben sich bei 68 Ausmessungen jeweils 62 übereinstimmende Ergebnisse und κ-Indizes von 0,83 bzw. 0,84. Damit kommen die zwei- und dreidimensionale Messung zu einer hohen Anzahl an korrespondierenden Responsekategorien. Ebenso wie bei dem Vergleich mit der unidimensionalen Messung fällt auf, dass auch hier nach WHO-Kriterien mehr Läsionen als Progressive Disease gewertet werden als bei der Volumenmessung.

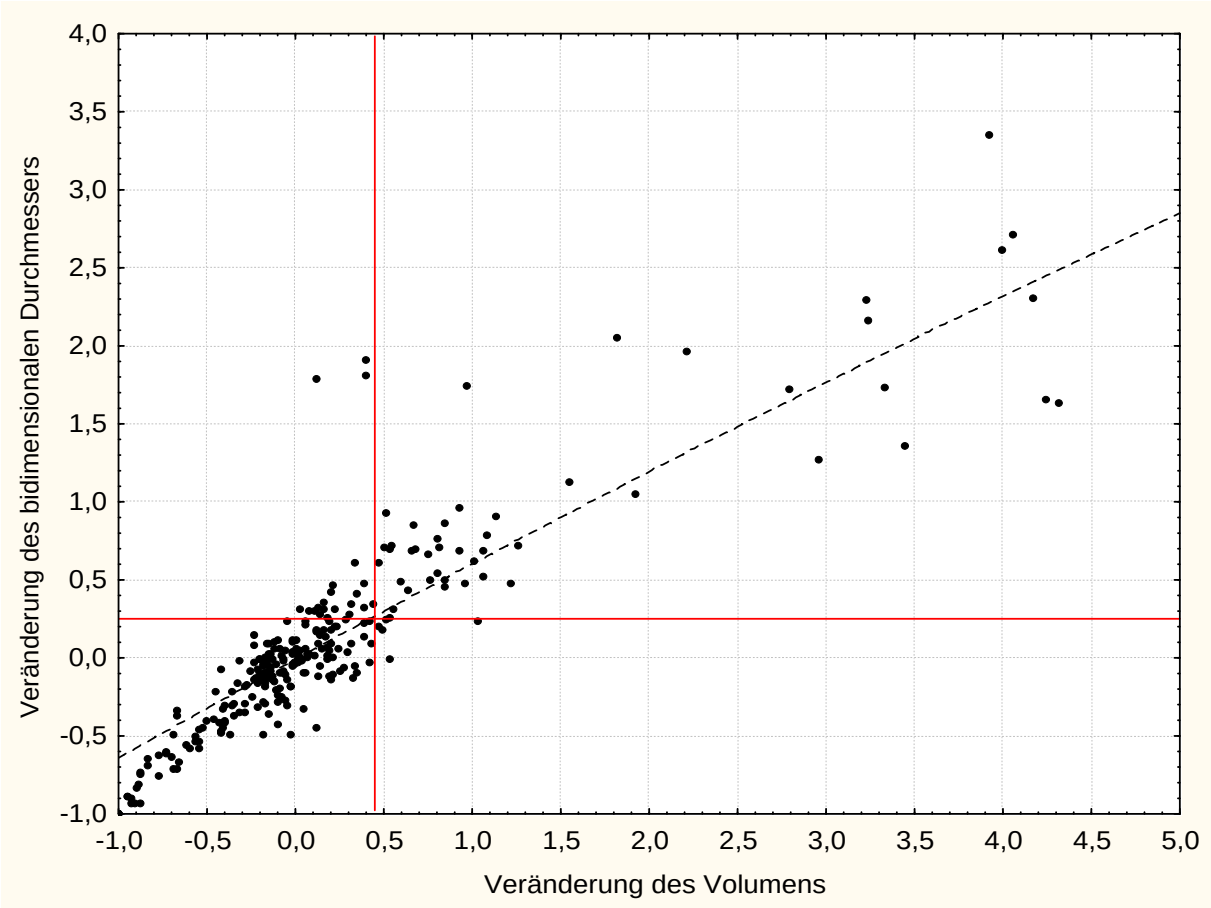


Abbildung 08: Scatterplot zur Darstellung der Beziehung zwischen der Veränderung des bidimensionalen Durchmessers und der Volumenänderung. Die gestrichelte Linie stellt die erwarteten Werte dar, um die die Einzelwerte (schwarze Punkte) streuen. Die waagerechte rote Linie stellt die Grenze zwischen den Einteilungskriterien für Stable Disease und Progressive Disease nach WHO dar, die senkrechte rote Linie bezieht sich auf die Volumetrie.

Tabelle 17: Gegenüberstellung des RECIST- und des Region-Growing-Verfahrens bei Ausmessung von 68 Lungenmetastasen und Bronchialkarzinomen

Region Growing		RECIST				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**43**	2	0	0	45
	2. Messung	**46**	1	0	0	47
PR	1. Messung	0	**8**	0	0	8
	2. Messung	0	**8**	0	0	8
PD	1. Messung	5	0	**9**	0	14
	2. Messung	3	0	**9**	0	12
CR	1. Messung	0	0	0	**1**	1
	2. Messung	0	0	0	**1**	1
total	1. Messung	48	10	9	1	68
	2. Messung	49	9	9	1	68

Die Gegenüberstellung der unidimensionalen Messung nach RECIST-Kriterien und der dreidimensionalen Messung mithilfe von Region Growing ergibt eine hohe Korrespondenz beider Verfahren. Im ersten Messdurchgang ergeben sich 61 Übereinstimmungen und ein κ-Index von 0,79, während sich bei der Vergleichsmessung mit 64 Übereinstimmungen ein κ-Index von 0,87 ergibt.

Ein Streudiagramm zur Darstellung der einzelnen Werte und ihrer Lage bezüglich der erwarteten Werte und der Einteilungsgrenzen der Responsekategorien liefert die Abbildung 08. Obwohl sich die Größenänderung des unidimensionalen Durchmessers relativ zur Kurve der erwarteten Ergebnisse etwas deutlicher zeigt als die Größenänderung des Volumens, werden im Region-Growing-Verfahren mehr Ergebnisse als PD und nach RECIST-Kriterien als SD kategorisiert als andersherum.

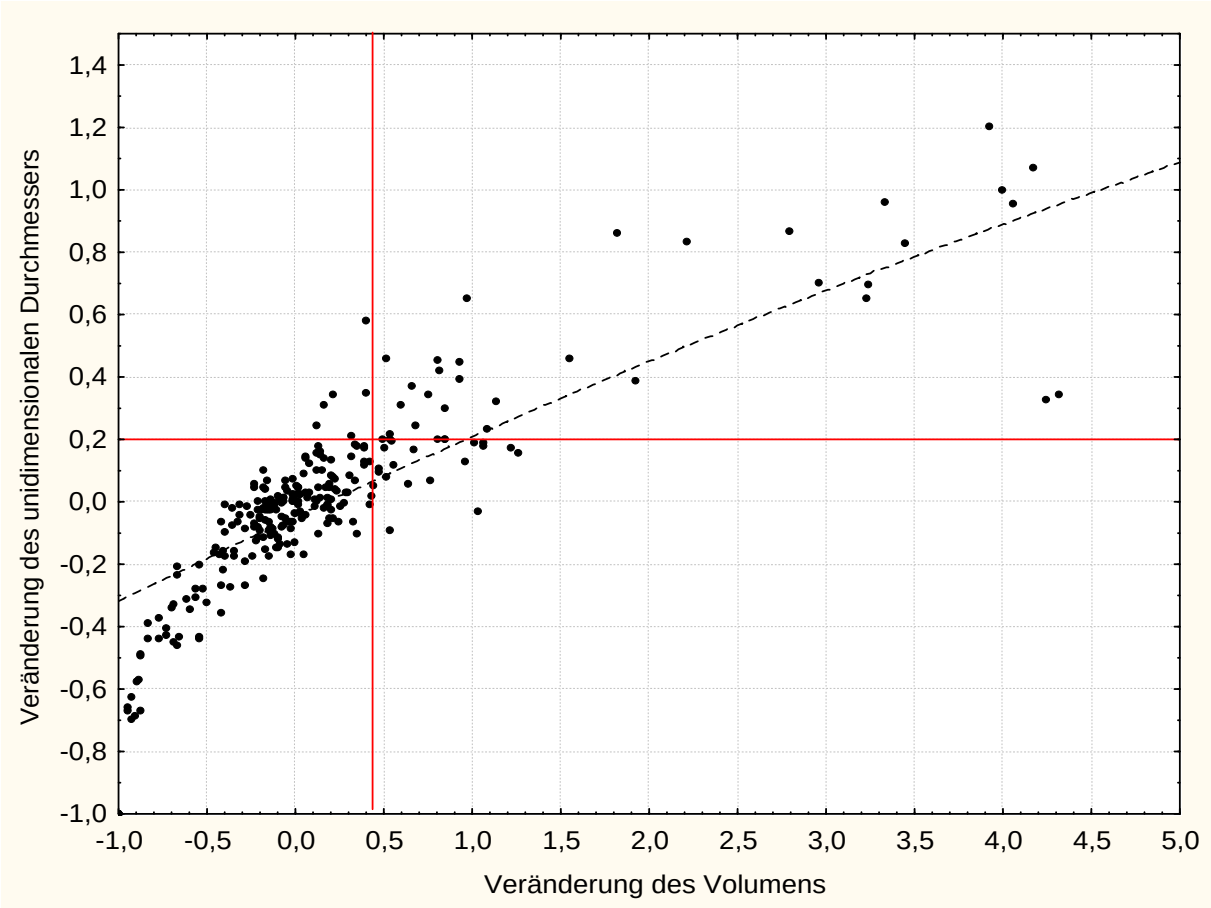


Abbildung 09: Scatterplot zur Darstellung des Verhältnisses zwischen der Änderung des unidimensionalen Durchmessers und des Volumens der ausgemessenen Läsionen. Alle oberhalb der horizontal verlaufenden roten Linie liegende Ergebnisse wurden nach RECIST-Kriterien als fortschreitende Läsion gewertet. Alle rechts der vertikal verlaufenden roten Linie liegende Werte wurden im Region-Growing-Verfahren als Progressive Disease kategorisiert.

Die Abbildung 10 bietet eine Übersicht über die Kappa-Indizes für die Gegenüberstellung der verschiedenen Messverfahren bei Ausmessung der 64 Lungentumoren und –metastasen im Verlauf. Dieser Grafik ist zu entnehmen, dass die κ-Indizes für den Vergleich von uni- und bidimensionaler Messung die geringsten Werte aufweisen.

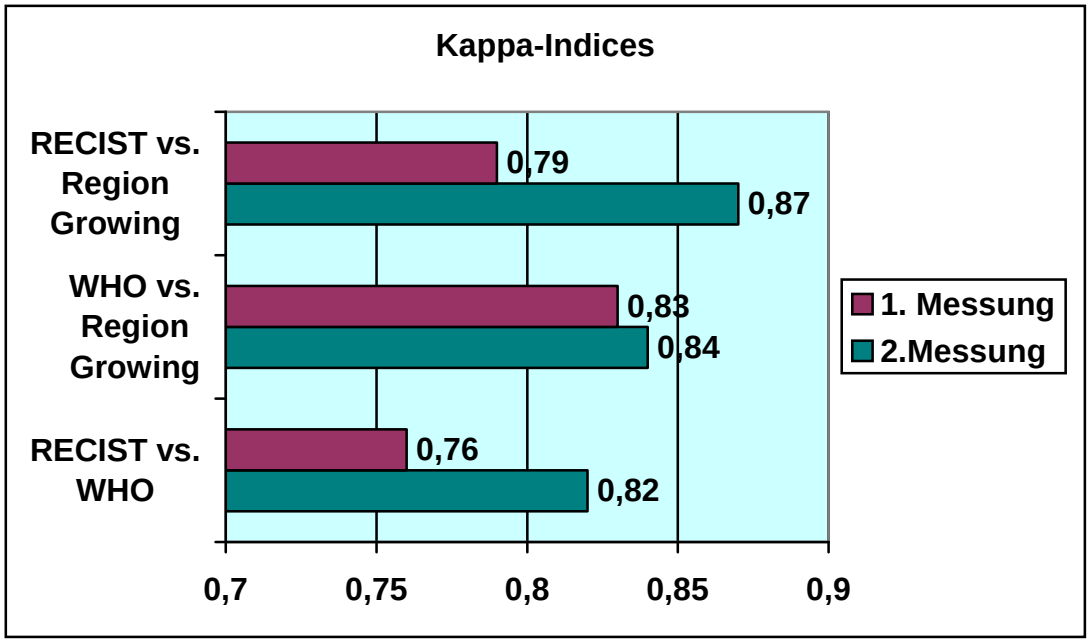


Abbildung 10: Kappa-Indizes für die Gegenüberstellung jeweils zwei der drei Messverfahren nach Ausmessung von 68 Lungentumoren und -metastasen

Unabhängig davon, welche beiden Messverfahren miteinander verglichen werden und welche Läsionen der Untersuchung zugrunde liegen, ergibt die κ-Statistik ausnahmslos Werte >0,70. Damit werden den angewendeten Verfahren Verlässlichkeit und Kompetenz nachgewiesen.

Fast alle abweichenden Ergebnisse bei Gegenüberstellung von uni- und bidimensionaler Messung werden nach WHO-Kriterien als Progressive Disease und nach RECIST-Kriterien als Stable Disease gewertet. Das betrifft 9 Ergebnisse im ersten und 5 Ergebnisse im zweiten Messdurchlauf (siehe Tabelle 15).

Eine ähnliche Tendenz zeigt sich beim Vergleich der zwei- und dreidimensionalen Messverfahren. Hier ergibt sich bei erster Messung für 4 und bei zweiter Messung für 3 Läsionen nach WHO-Kriterien ein Progressive Disease (PD) und nach Volumenmessung ein Stable Disease (SD). Andersherum ergibt sich lediglich bei einer Messung ein PD nur nach dreidimensionaler Ausmessung. Jeweils 2 Ausmessungen ergeben nach bidimensionaler Messung eine partielle Remission (PR) und werden nach volumetrischer Messung als SD gewertet (siehe Tabelle 16).

Beim Vergleich von RECIST und Region Growing entfallen die meisten abweichenden Ergebnisse nach volumetrischer Messung auf die Kategorie PD,

während sie nach unidimensionaler Messung des größten Durchmessers noch als SD gewertet werden. Das betrifft im ersten Messdurchlauf 5 und im zweiten Messdurchlauf 3 Ergebnisse. Die übrigen Abweichungen entsprechen nach RECIST einer PR und nach Region Growing einem SD (2 bzw. 1 Ergebnis, siehe Tabelle 17).

Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Messverfahren (siehe Tabellen 09 bis 17) fällt ein Trend auf, demzufolge die bidimensionale Messung am häufigsten und die unidimensionale Messung am seltensten ein Progressive Disease ermittelt. Entsprechend ergibt die unidimensionale Messung am häufigsten und die bidimensionale Messung am seltensten ein Stable Disease. Eine Verdeutlichung dieses beobachteten Trends liefert die nachfolgende Tabelle 18. Hier sind die für alle Lungentumore und –metastasen ermittelten Responsekategorien, aufgeteilt nach den drei verschiedenen Messverfahren, dargestellt.
Im Einzelnen ergibt sich nach WHO 18 bzw. 14 mal ein PD und 39 bzw. 43 mal ein SD, beim Region Growing ergibt sich 14 bzw. 12 mal ein PD und 45 bzw. 47 mal ein SD und nach RECIST wird 9 mal ein PD und 48 bzw. 49 mal ein SD ermittelt.
Die Ergebnisse für eine partielle Remission (PR) lagen mit 8 bis 10 bei Anwendung aller drei Messverfahren nahe beieinander.

Tabelle 18: Ergebnisse der Ausmessung von Lungentumoren und Lungenmetastasen nach RECIST, WHO und Region Growing im Vergleich (n = 68)

		SD n (%)	**PR n(%)**	**PD n (%)**	**CR n (%)**
RECIST	1. Messung	48 (71)	10 (15)	9 (13)	1 (1)
	2. Messung	49 (72)	9 (13)	9 (13)	1 (1)
WHO	1. Messung	39 (57)	10 (15)	18 (26)	1 (1)
	2. Messung	43 (63)	10 (15)	14 (21)	1 (1)
Region Growing	1. Messung	45 (66)	8 (12)	14 (21)	1 (1)
	2. Messung	47 (69)	8 (12)	12 (18)	1 (1)

Es fällt auf, dass fast alle nicht-übereinstimmenden Ergebnisse dieselbe abweichende Tendenz aufweisen. Aus diesem Grund soll anhand größerer Untersuchungszahlen geprüft werden, ob sich diese Tendenz bestätigt.
Von den 68 untersuchten Patienten wurden 49 im Therapieverlauf mehrfach reevaluiert und mehr als zwei computertomographischen Untersuchungen

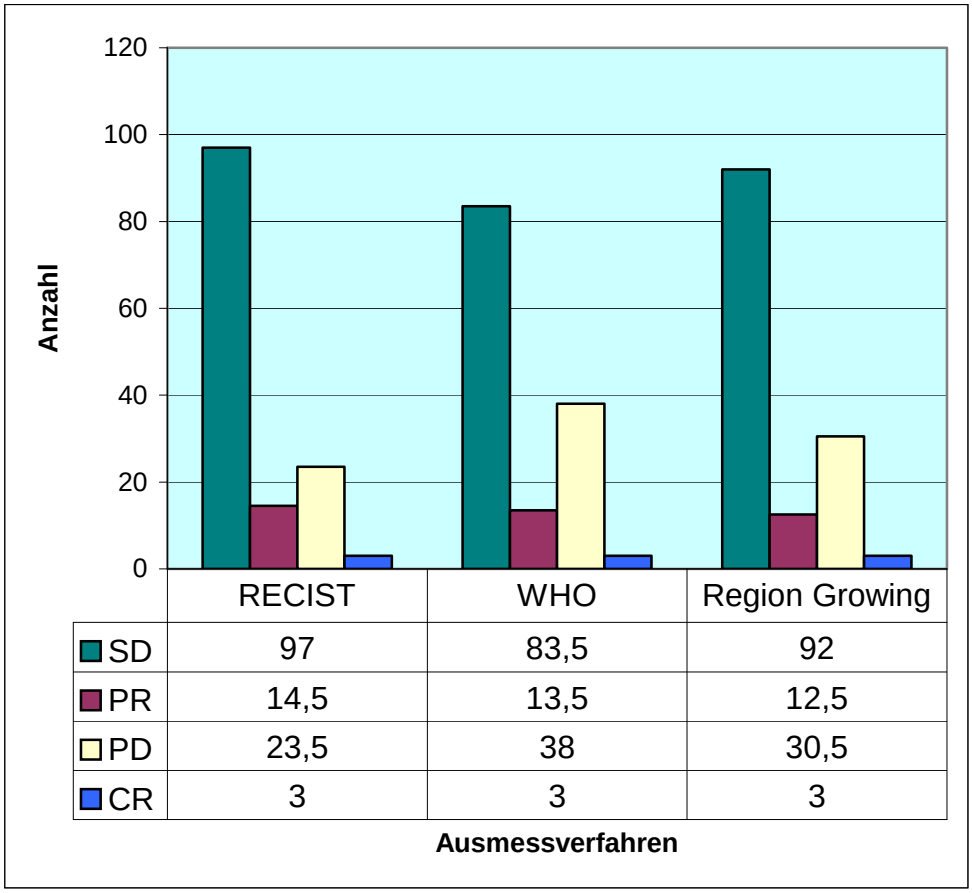
unterzogen. 30 Patienten erhielen drei CTs, 14 Patienten erhielten vier CTs und sechs Patienten erhielten fünf CTs. Im Folgenden wurden die zweite mit der dritten Untersuchung, die dritte mit der vierten Untersuchung und die vierte mit der fünften Untersuchung verglichen und das jeweilige Therapieansprechen anhand der drei Messverfahren evaluiert. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit den aus den ersten beiden Tomogrammen stammenden Ergebnissen zusammengefasst, um eine größere Kohorte zu bekommen und durch Zufall und Messungenauigkeiten verursachte Abweichungen zu minimieren.

Tabelle 19 bietet eine zusammenfassende Betrachtung der Vergleiche aller aufeinander folgender CTs sowohl der Patienten mit Bronchialkarzinom als auch der mit pulmonalen Metastasen. Somit ergeben sich 138 Verlaufsbeurteilungen, von denen noch zuverlässigere Rückschlüsse auf die Vergleichbarkeit der angewendeten Messmethoden erfolgen können.

Tabelle 19: Ergebnisse der Ausmessung von Lungentumoren und Lungenmetastasen nach RECIST, WHO und Region Growing (n = 138)

		SD n (%)	**PR n(%)**	**PD n (%)**	**CR n (%)**
RECIST	1. Messung	98 (71)	15 (11)	22 (16)	3 (2)
	2. Messung	96 (70)	14 (10)	25 (18)	3 (2)
WHO	1. Messung	80 (58)	14 (10)	41 (30)	3 (2)
	2. Messung	87 (63)	13 (9)	35 (25)	3 (2)
Region Growing	1. Messung	91 (66)	12 (9)	32 (23)	3 (2)
	2. Messung	93 (67)	13 (9)	29 (21)	3 (2)

Die Tabelle 19 zeigt, dass sich die festgestellten Tendenzen (siehe Tabelle 18) bei größeren Untersuchungszahlen bestätigen. Die zweidimensionale Messung kommt in der Verlaufsbeurteilung der pulmonalen Läsionen mit 25% bzw. 30% am häufigsten auf das Ergebnis „Progressive Disease“, bei dreidimensionaler Messung sind dies 21% bzw. 23 % und bei unidimensionaler Messung mit 16% bzw. 18% noch weniger. Umgekehrt ergibt sich nach zweidimensionaler Messung in weniger Fällen ein Stable Disease (58% bzw. 63%) als nach dreidimensionaler (66% bzw. 67%) und unidimensionaler Messung (70% bzw. 71%). Eine graphische Darstellung der Ergebnisse und eine Verdeutlichung dieser Unterschiede bietet die Abbildung 11.



	RECIST	WHO	Region Growing
SD	97	83,5	92
PR	14,5	13,5	12,5
PD	23,5	38	30,5
CR	3	3	3

Abbildung 11: Messergebnisse nach RECIST, WHO und Region Growing im Vergleich (verwendet wurden die Mittelwerte aus Erst- und Vergleichsmessung)

3.2 Intraobserver-Vergleich

Zum Zwecke eines Intraobserver-Vergleichs wurden die Messungen in einem zeitlichen Abstand von drei Monaten wiederholt und hierdurch die Reproduzierbarkeit der verschiedenen Messmethoden beurteilt. Es wurden alle ausgewerteten CTs einbezogen. Somit beläuft sich die Anzahl an durchgeführten Intraobserver-Vergleichen auf 138.

Jede Zweitausmessung erfolgte bei identischer Fenstereinstellung wie die Ausgangsuntersuchung. Die linearen Verfahren wurden jeweils auf der Grundlage desselben axialen Schnittbildes durchgeführt, indem die Schicht bei der ersten Messung notiert wurde.

Bei Ausmessung der Bronchialkarzinome ergibt sich nach unidimensionaler und bidimensionaler Messung eine Übereinstimmung der ermittelten Responsekategorien

in 49 von 54 Fällen (90,7%). Nach Volumenmessung stimmen die Responsekategorien sogar in 51 von 54 Fällen überein (94,4%). Die höchste Übereinstimmung bei Ausmessung der Metastasen ergibt sich bei unidimensionaler Messung mit 82 gleichen Messergebnissen von insgesamt 84 (97,6%), gefolgt von dreidimensionaler Messung mit 81 Übereinstimmungen (96,4%) und bidimensionaler Messung mit 72 Übereinstimmungen (85,7%).

Der Intraobserver-Vergleich ergibt für alle 138 Vergleiche zusammengefasst die höchste Reproduzierbarkeit für die Volumenmessung mithilfe des Region-Growing-Verfahrens mit 132 übereinstimmenden Ergebnissen von 138 und einem κ-Index von 0,91, dicht gefolgt von der unidimensionalen Messung nach RECIST-Kriterien mit 131 Übereinstimmungen der Erst- und Zweitmessung von 138 und einem κ-Index von 0,89. Bei bidimensionaler Messung nach WHO-Kriterien ergeben sich bei nur 123 von 138 Ausmessungen korrespondierende Responsekategorien. Dieses entspricht einem κ-Index von 0,80. Zur Einschätzung der Aussagekraft dieser Untersuchungsergebnisse wurde der Sign-Test (Vorzeichentest) durchgeführt. Mit p-Werten von deutlich über 0,05, insbesondere bei unidimensionaler und volumetrischer Messung (p(RECIST)=0,449; p(Region Growing)=0,683), aber auch bei bidimensionaler Messung (p(WHO)=0,121), gilt der Unterschied zwischen beiden Messdurchgängen als nicht signifikant. Damit kommt der Unterschied der verglichenen Messgrößen mit großer Wahrscheinlichkeit durch einen Zufall zustande und es wir eine Vergleichbarkeit beider Messdurchgänge angenommen.

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse der verschiedenen Messverfahren für den Intraobserver-Vergleich dargestellt.

Tabelle 20: Intraobserver-Vergleich

	Übereinstimmende Ergebnisse (n=138)	**Anteil an Über-einstimmungen (%)**	**κ-Index**	**p-Wert**
RECIST	131	94,9	0,89	0,449
WHO	123	89,1	0,80	0,121
Region Growing	132	95,7	0,91	0,683

Bei genauer Betrachtung der Messungen, die beim ersten und zweiten Messdurchlauf unterschiedlich kategorisiert wurden, fällt auf, dass diese fast immer

nahe der Übergänge zwischen den Responsekategorien liegen und die tatsächlichen Ausmessungen nicht stark voneinander abweichen. Dieses betrifft insbesondere die 15 nach WHO-Kriterien abweichenden Ergebnisse. Unter ihnen befinden sich 9 Fälle, in denen eine übereinstimmende Responsekategorie ermittelt worden wäre, wenn die Veränderung der Querschnittsfläche um 3% geringer oder höher gewesen wäre (siehe Abbildung 13).

Die Reproduzierbarkeit der Messverfahren kann anstatt des Vergleichs der Responsekategorien ebenfalls durch die Gegenüberstellung der ausgemessenen Zahlenwerte bestimmt werden. Die prozentuale Abweichung der zweiten von der ersten Messung wird als relativer Messfehler bezeichnet. Dieser beträgt bei RECIST 2,82%, bei WHO 7,53% und bei Region Growing 8,97%.

In den folgenden Abbildungen 12 bis 14 sind für jedes Messverfahren einzeln die Messergebnisse der ersten gegen die der zweiten Messung aufgetragen. Dabei repräsentiert die diagonale rote Linie die zu erwartenden Werte, wenn in beiden Messdurchgängen exakt dasselbe Ergebnis ermittelt wird. Der Abstand der in blauen Punkten dargestellten Messwerte von der roten Linie bildet den relativen Messfehler ab. Die senkrechten und waagerechten Linien stellen die Schwellenwerte der Responsekategorien dar. Anhand dieser wird deutlich, dass einzelne Messwerte trotz eines geringen relativen Messfehlers unterschiedlich kategorisiert werden und somit eine abweichende Bewertung des Krankheitsverlaufs resultiert. Abbildung 14 zeigt, dass die Reproduzierbarkeit insbesondere beim Region Growing mit zunehmender Größe der ausgemessenen Läsion abnimmt. Dahinter stehen in der Regel infiltrativ wachsende und gegenüber Nachbarstrukturen schlecht abgrenzbare Bronchialkarzinome.

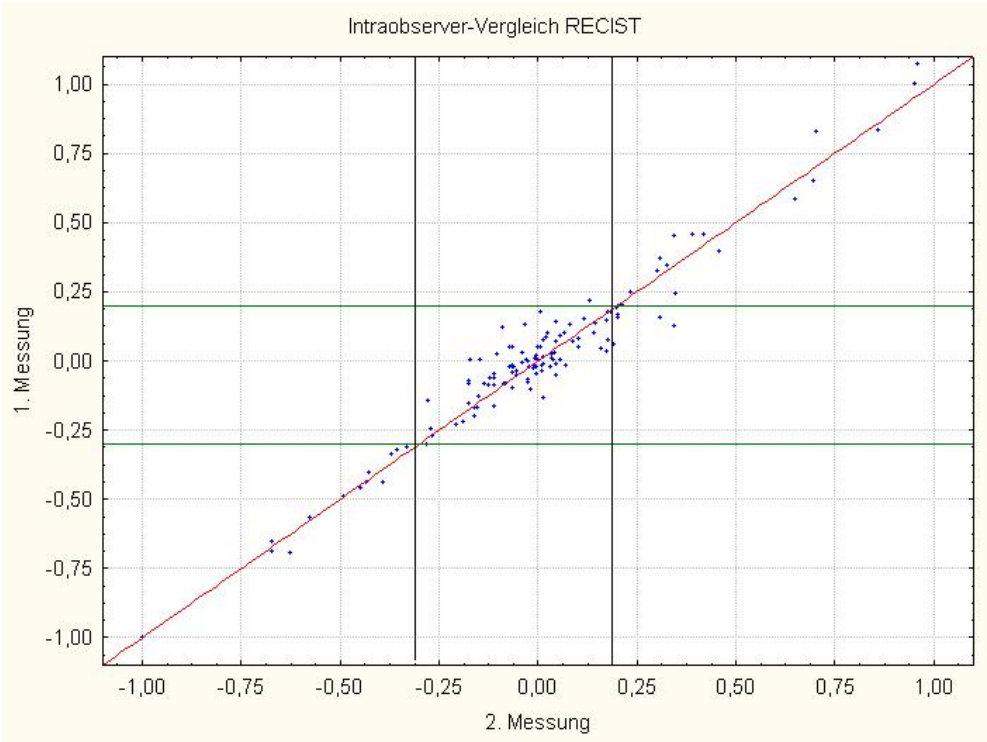


Abbildung 12: Scatterplot zur Darstellung des Intraobserver-Vergleichs beim unidimensionalen Verfahren nach RECIST-Kriterien

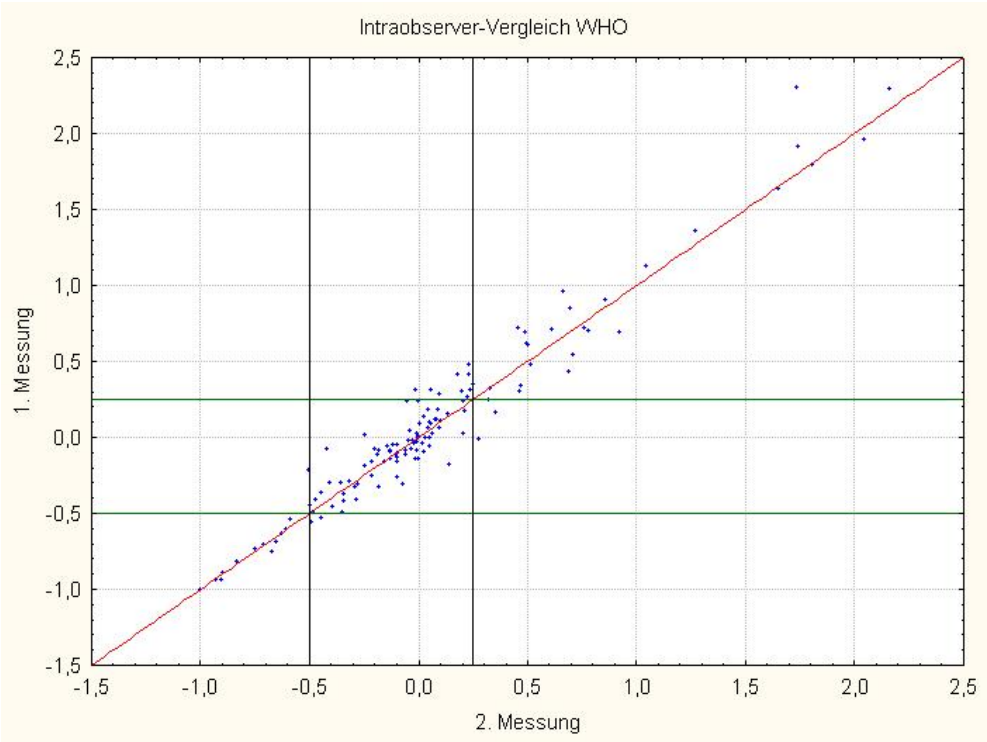


Abbildung 13: Scatterplot zur Darstellung des Intraobserver-Vergleichs beim bidimensionalen WHO-Verfahren

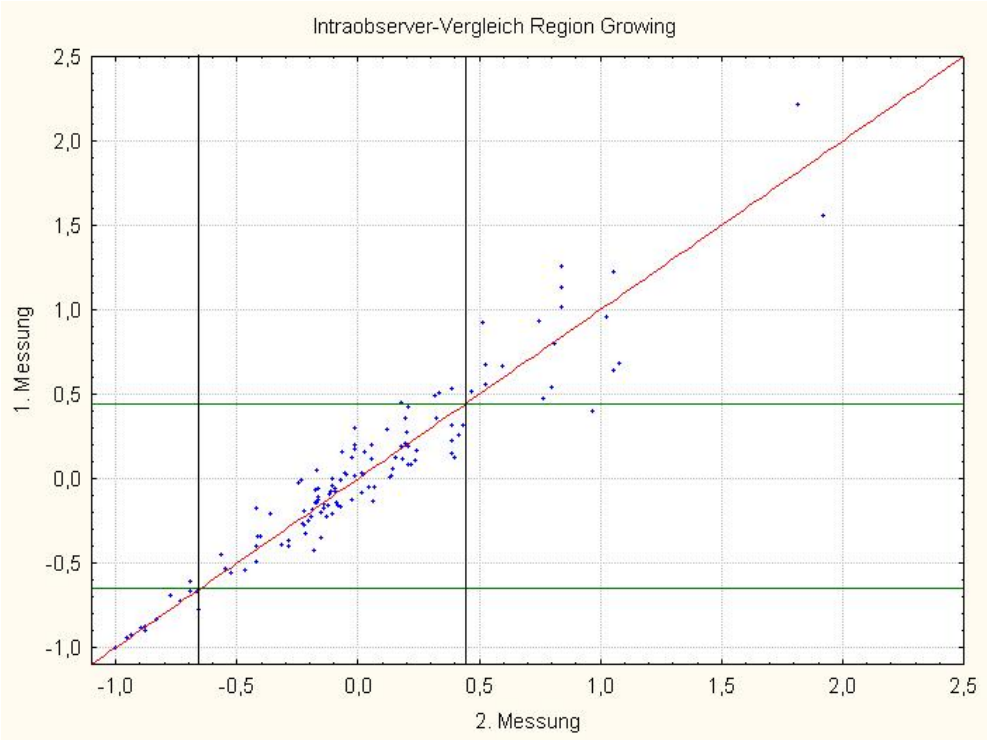


Abbildung 14: Scatterplot zur Darstellung des Intraobserver-Vergleichs bei der volumetrischen Region-Growing-Methode

3.3 Vergleich der Volumenmessung - Region Growing vs. a×b×c/2

In 53 Fällen war die Ausmessung der Läsionen in der dritten Dimension mithilfe eines manuellen Werkzeugs und somit die Berechnung des zugehörigen Tumorvolumens anhand der Formel a×b×c/2 möglich. Tabelle 21 gibt Aufschluss über die Vergleichbarkeit dieser Methode mit der Volumenmessung nach computergestützter Segmentierung der Läsionen mittels Region Growing in Bezug auf die ermittelten Responsekategorien.

Tabelle 21: Gegenüberstellung der Volumenmessungen anhand des Region-Growing-Verfahrens und nach der Formel a×b×c/2

a×b×c/2		Region Growing				
		SD	**PR**	**PD**	**CR**	**total**
SD	1. Messung	**31**	0	2	0	33
	2. Messung	**35**	0	1	0	36
PR	1. Messung	0	**3**	0	0	3
	2. Messung	0	**3**	0	0	3
PD	1. Messung	7	0	**10**	0	17
	2. Messung	5	0	**9**	0	14
CR	1. Messung	0	0	0	**0**	0
	2. Messung	0	0	0	**0**	0
total	1. Messung	38	3	12	0	53
	2. Messung	40	3	10	0	53

Der Vergleich der Ergebnisse der beiden volumetrischen Verfahren ergibt im ersten Messdurchlauf in 9 von 53 Fällen abweichende Responsekategorien und einen κ-Index von 0,64. Im zweiten Messdurchlauf liegt dieser mit 0,74 bei 6 abweichenden Ergebnissen höher. Dabei fällt auf, dass Region Growing mehr Läsionen als fortschreitend bewertet.

Anstatt der Responsekategorien können die direkt ermittelten Zahlenwerte der ausgemessenen Volumina gegenübergestellt und damit ein deutlich sensiblerer Vergleich beider Verfahren durchgeführt werden. Wenn das durch Region Growing errechnete Volumen als Bezugswert herangezogen wird, ergibt sich eine Abweichung der mittels a×b×c/2 ermittelten Volumina von im Mittel 31,63%. Die Werte weichen fast ausnahmslos nach unten ab, so dass die mithilfe der Formel a×b×c/2 errechneten Volumina im Durchschnitt um 28,54% kleiner sind.

Der anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ermittelte p-Wert von 0 ist gleichbedeutend mit einem signifikanten Unterschied beider volumetrischer Messverfahren.

3.4 Bilder zum Ergebnisteil

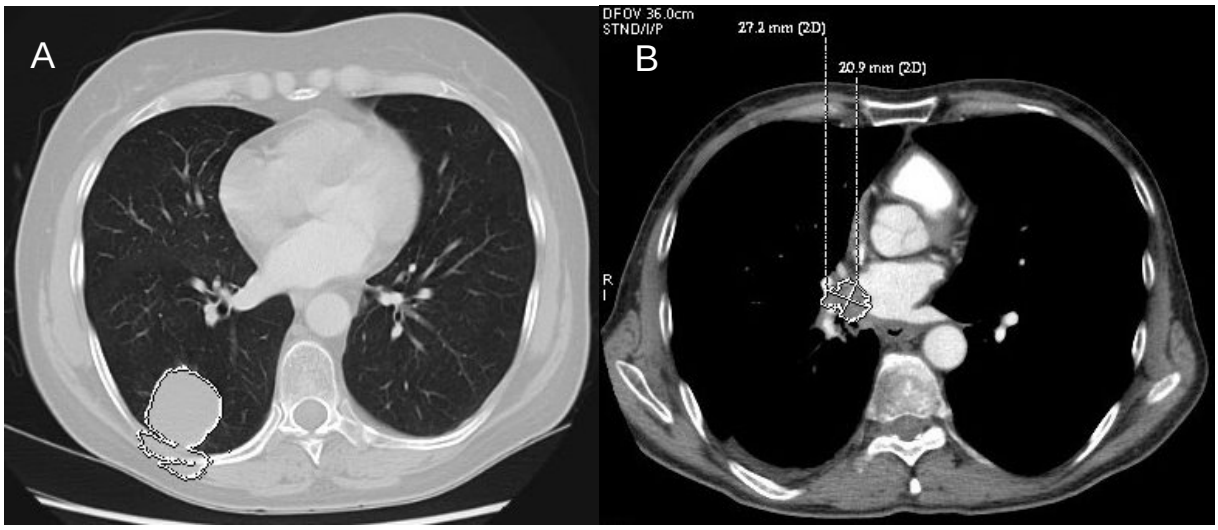


Abbildung 15: A: Die Segmentierung mittels des semiautomatischen Region-Growing-verfahrens ist in vielen Fällen nicht in der Lage, Bronchialkarzinome mit Pleuraadhäsion gegen die Pleura abzugrenzen. In diesem Fällen muss eine manuelle Korrektur der Markierung vorgenommen werden. **B:** Ebenfalls problematisch ist die Abgrenzung zentral gelegener Bronchialkarzinome gegenüber hilären und mediastinalen Strukturen.

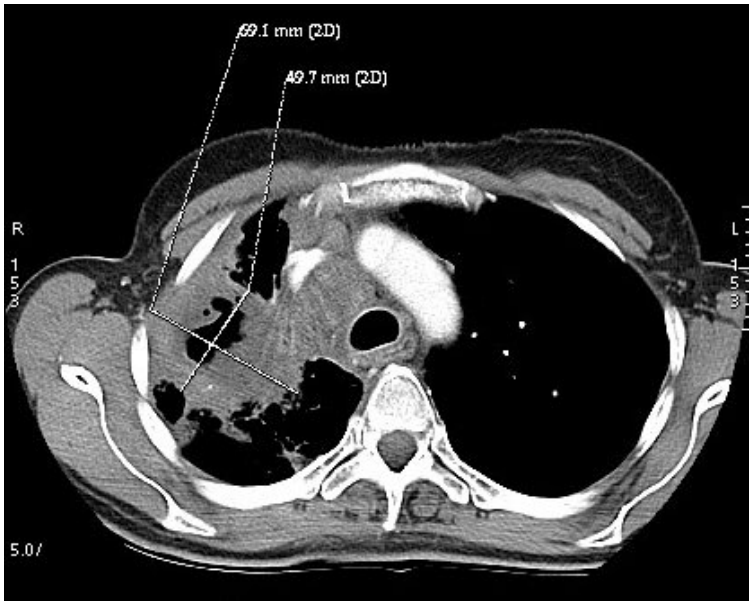


Abbildung 16: 45-jährige Patientin mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Acht Wochen nach Beginn einer Radiochemotherapie ist eine partielle Tumorregression als Folge des positiven Therapieansprechens zu verzeichnen. Aufgrund der zentralen Nekrose können

WHO und RECIST keine repräsentativen Tumorausmessungen liefern. Einzig die Anwendung volumetrischer Verfahren ist hier sinnvoll.

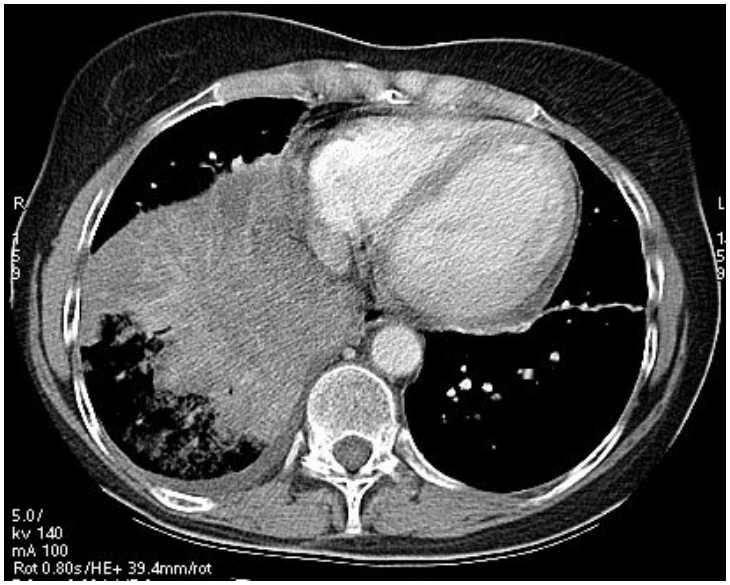


Abbildung 17: 46-jährige Patientin mit zentralem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Der Tumor ist nicht sicher von der ihm nachgeschalteten Atelektase zu unterscheiden und eine Umschreibung der Läsion ist nicht möglich.

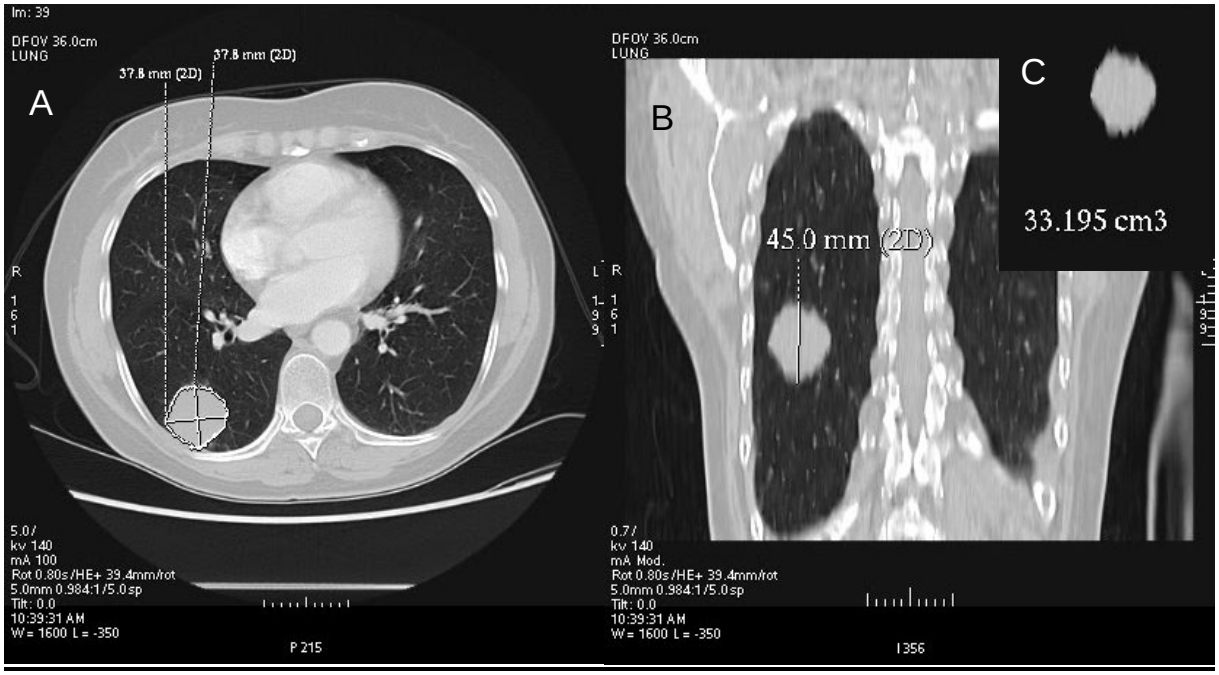


Abbildung 18: 52-jährige Patientin mit peripherem, kleinzelligen Bronchialkarzinom.

A: Axiales CT mit Markierung des bidimensionalen Tumordurchmessers (37,8 mm x 37,8 mm). **B:** Koronales Schnittbild derselben Patientin mit Markierung des maximalen

Tumordurchmessers in der dritten Dimension (45,0 mm). Nach der Formel a×b×c/2 ergibt sich ein Tumorvolumen von 37,8 mm x 37,8 mm x 45,0 mm / 2 = 32148,9 mm^3 = 32,149 cm^3. **C:** Die Segmentierung mittels Region-Growing errechnet ein Volumen von 33,195 cm^3. In diesem Fall haben beide Volumetrieverfahren eine sehr ähnliche Tumorgröße errechnet.

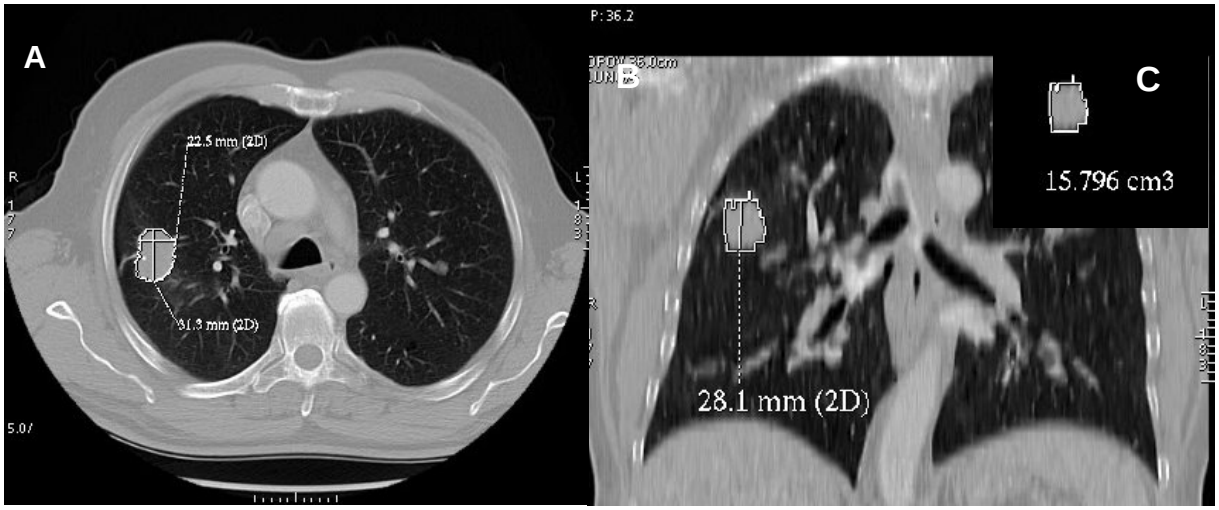


Abbildung 19: 63-jähriger Patient mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. **A:** Der Tumor ist mittels Region Growing segmentiert und der bidimensionale Durchmesser manuell markiert (31,3 mm x 22,5 mm). **B:** Segmentierung mittels Region Growing und Markierung des Durchmessers in der dritten Dimension (28,1 mm). Das anhand der Formel a×b×c/2 errechnete Tumorvolumen beträgt 31,3 mm x 22,5 mm x 28,1 mm / 2 = 9894,7 mm^3 = 9,895 cm^3. **C:** Das mittels Region Growing ermittelte Tumorvolumen von 15,796 cm^3 differiert deutlich davon, obwohl es sich hier um eine klar abgrenzbare Läsion mit solider Struktur handelt. Damit ist ein Hinweis auf unzureichende Vergleichbarkeit beider Volumetrieverfahren gegeben.

4. Diskussion

Die Computertomographie stellt den menschlichen Körper in Schnittbildern dar und erreicht dadurch eine überlagerungsfreie Darstellung seiner Organe. Aus diesem Grunde können Läsionen und ihre Ausbreitung sehr zuverlässig dargestellt und eine Ausmessung zur Objektivierung des Befundes vorgenommen werden. Durch fortwährende computertomographische Untersuchungen und Evaluation des Therapieansprechens von Tumoren werden Fortschritte in der Krebstherapie erzielt. Um Vergleiche der Ergebnisse verschiedener Studien anstellen zu können, bedarf es einer angemessenen Form, Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit der Daten. Die drei in dieser Arbeit angewendeten Ausmessverfahren beziehen sich auf eine (RECIST), zwei (WHO) oder drei Dimensionen (Region Growing) und daher können die prozentualen Größenänderungen der Läsionen nicht direkt miteinander verglichen werden. Aus diesem Grund wird ein Vergleich der ermittelten Responsekategorien, die darauf Rücksicht nehmen, dass sich eine bestimmte Größenänderung bei volumetrischer Messung am deutlichsten und bei unidimensionaler Messung am wenigsten manifestiert, angestrebt.

Die etabliertesten Verfahren zur Tumorausmessung stellen die im Jahr 1979 eingeführte bidimensionale Messmethode nach WHO-Kriterien und die später entwickelte und 2000 publizierte unidimensionale Messmethode nach RECIST-Kriterien dar, die beide anhand axialer Schnittbilder durchgeführt werden. In den eigenen Untersuchungen wurden diese Messverfahren gegenübergestellt und im Ergebnis eine hohe Übereinstimmung festgestellt. WHO und RECIST sind ebenfalls Gegenstand zahlreicher anderer Studien, deren Ergebnisse weitgehend mit den unsrigen vergleichbar sind (Chojniak et al. 2006, Gehan und Tefft 2000, Hauth et al. 2007, James et al. 1999, Mazumdar et al. 2004, Prasad et al. 2003, Watanabe et al. 2006).

Unsere Untersuchungen ergeben für den Vergleich von WHO und RECIST mit einem κ-Index von 0,76 im ersten und 0,82 im zweiten Messdurchgang eine hohe Übereinstimmung. Von den 68 ausgemessenen pulmonalen Läsionen wurden 59 im ersten und 62 im zweiten Messdurchgang durch beide Verfahren der gleichen Kategorie zugeteilt.

Die Ergebnisse einer Studie von Prasad et al. (2002) sind damit gut in Einklang zu bringen. Hier wurden die Messmethoden anhand von 86 Brustkrebs-Patienten mit Lungen- oder Lebermetastasen untersucht und für diese in 76 Fällen die gleiche Responsekategorie ermittelt.

James et al. (1999) haben für die uni- und bidimensionale Messung eine κ-Statistik von 0,95 und damit eine noch höhere Übereinstimmung ermittelt. Die Aussagekraft dieser Zahl wird durch die Anwendung abweichender Kriterien für die Einteilung in die Responsekategorien jedoch minimiert. Anstelle des in den WHO-Kriterien verankerten Schwellenwerts von 25% Größenzunahme wurde eine Läsion hier erst bei einer Zunahme des bidimensionalen Durchmessers um 30% als fortschreitend beurteilt.

Eine ähnlich hohe κ-Statistik mit 0,94 haben Hauth et al. (2007) ermittelt. Diese Studie bediente sich eines Patientenkollektivs aus jeweils 20 Patienten mit Bronchialkarzinomen, Lymphomen, Lungenmetastasen und Lebermetastasen, anhand derer das WHO- und das RECIST-Messverfahren verglichen wurden. Zumal alle Untersuchungen nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300) an einem 16-Detektorreihen-CT bei einer Schichtdicke von 5mm erfolgten, sollte ein guter Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit möglich sein. Die Differenz zu unseren κ-Indizes von 0,76 und 0,82 ist jedoch auffällig. Im Einzelnen wurde bei den Bronchialkarzinomen nach WHO bei 17 Patienten und nach RECIST bei 18 Patienten ein Stable Disease ermittelt, die übrigen 3 bzw. 2 Patienten wiesen eine partielle Remission auf. Ausgehend von 25 Lungenkrebspatienten ergeben unsere Untersuchungen eine partielle Remission in 4 Fällen laut WHO und in 4 bzw. 3 Fällen laut RECIST . Darüber hinaus wurde nach WHO in 4 Fällen und nach RECIST in 2 Fällen eine Tumorprogression festgestellt. Die in unserer Arbeit ausgemessenen Läsionen weisen demnach eine größere Progredienz und Dynamik auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist das mit durchschnittlich 8-12 Wochen deutlich länger gefasste Untersuchungsintervall, dem 6-8 Wochen bei Hauth et al. gegenüberstehen. In einem längeren Zeitraum schlägt sich die Entwicklungstendenz eines Tumors in einer deutlicheren Größenänderung nieder und deren äquivalenter Prozentualwert bewegt sich näher an die Schwellenbereiche der verschiedenen Responsekategorien heran oder über diese hinaus. Ebenso haben Hauth et al. im Falle aller 20 Patienten mit Lungenmetastasen eine komplette Übereinstimmung der Responsekategorien errechnet. In der vorliegenden Arbeit hingegen gibt es 3 bzw. 7 abweichende

Ergebnisse von insgesamt 43 ausgemessenen Metastasen, die ausnahmslos nach RECIST als Stable Disease und nach WHO als Progressive Disease gewertet wurden.

Es fällt auf, dass eine Vergleichspräzision bei stabilen und regressiven Läsionen vorhanden ist, während fortschreitende Läsionen häufig unterschiedlich und nach WHO eher als Progression beurteilt werden. Die Studie von James et al. (1999) zeigt, dass das Einteilungskriterium für Progressive Disease nach WHO, eine 25%ige Zunahme des bidimensionalen Durchmessers, mit einer Zunahme des unidimensionalen Durchmessers um nur 12% korreliert. Den RECIST-Kriterien zufolge ist eine 20%ige Zunahme des Tumordurchmessers für ein PD erforderlich. Dieses verdeutlicht die fehlende Korrespondenz des Einteilungskriteriums für Tumorprogression zwischen WHO und RECIST. Einen eindeutigen Beweis hierfür liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, indem bei Betrachtung aller 68 Gegenüberstellungen im ersten Messdurchgang von den 9 abweichenden Ergebnissen alle und im zweiten Durchlauf 5 der 6 abweichenden Ergebnisse nach WHO-Kriterien als PD und nach RECIST als SD gewertet wurden. Dass dieses kein Zufall ist, beweist der Scatterplot in Abbildung 07. Ausgehend von einem sphärischen Körper wurden hier die korrespondierenden Durchmesser und Querschnittsflächen als gestrichelte Linie dargestellt. Würden die Einteilungskriterien einander entsprechen, so liefe die Linie durch den Schnittpunkt der den Schwellenwert zwischen SD und PD markierenden roten Linien. Der tatsächliche Verlauf der gestrichelten Linie zeigt jedoch, dass Größenprogressionen nach WHO-Kriterien bereits bei geringerer Ausprägung als PD gewertet werden als nach RECIST. Somit ist nachgewiesen, dass die abweichenden Ergebnisse nicht durch einen Messfehler, sondern durch fehlende Korrespondenz der Einteilungskriterien bedingt sind.

Diese Aussage findet eine Bestätigung in der Feststellung von Mazumdar et al. (2004), der zufolge 14% bis 20% der 130 untersuchten Patienten nach beiden Klassifikationssystemen unterschiedlich beurteilt wurden. In der Gruppe der Tumoren mit irregulärem Wachstum entlang der Raumebenen liegt die Abweichung sogar bei 32% bis 35%. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde auch hier nach WHO-Ktriterien als PD und nach RECIST als SD eingestuft.

Theoretisch müsste der Vergleich der beiden verschiedenen Messverfahren in der Studie von Hauth et al. dieselbe Tendenz aufweisen und weniger Übereinstimmungen liefern. Eine so hohe Anzahl an korrespondierenden Ergebnissen ist beispielsweise möglich, wenn die Größenänderung der untersuchten Tumoren entweder sehr gering ist und sicher als SD gewertet wird oder wenn sie so deutlich ist, dass sie sowohl nach WHO als auch nach RECIST sicher als Pro- oder Regression erfasst wird. Umso mehr Untersuchungsergebnisse im Bereich der Schwellenwerte liegen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit anhand verschiedener Ausmessmethoden oder auch bei Wiederholung desselben Messverfahrens unterschiedliche Responsekategorien für denselben Tumor zu ermitteln. Dieses bietet eine Erklärung für die etwas niedrigeren κ-Indizes von 0,82 bzw. 0,76 dieser Arbeit gegenüber der Studie von Hauth et al (2007).

Durch die Weiterentwicklung der Spiraltechnik hat sich in den vergangenen Jahren die Multidetektorreihen-Computertomographie etabliert, die innerhalb kürzerer Zeit mehr Schnittbilder mit geringerer Schichtdicke und höherer Auflösung liefert. Die dünnen Schichtdicken ermöglichen eine gute Ausmessung in der dritten Dimension und haben die Entwicklung verschiedener Verfahren zur Markierung und Ausmessung des Tumorvolumens herangetrieben. Die Erfassung der Ausdehnung und Veränderungen von Tumoren im Verlauf mit einer Volumetrie ist viel akkurater und verlässlicher als die linearen Verfahren, zumal die Tumoren häufig irregulär geformt sind und ihre Größenveränderungen in den verschiedenen Raumrichtungen variieren. Uni- und bidimensionale Verfahren können dem nicht Rechnung tragen, so dass insbesondere nicht-kugelförmige, unregelmäßig geformte Läsionen nur unzureichend ausgemessen werden können. Letztere werden auf der Grundlage eines vom Untersucher ausgewählten Schnittbildes durchgeführt, wodurch die Reproduzierbarkeit zusätzlich eingeschränkt wird. Weiterhin stellt die Volumetrie eine sehr viel sensiblere Messmethode dar, die Größenänderungen schneller und bei geringerer Ausprägung erfasst und dadurch vielen Patienten eine zu lange Durchführung ineffektiver Chemotherapien ersparen kann.

Den Zusammenhang zwischen der Änderung des Durchmessers, der Querschnittsfläche und des Volumens verdeutlicht eine Multicenterstudie von James et al. aus dem Jahr 1999. Hier wurden anhand von 569 Patienten sphärische

Tumorläsionen durch alle drei Verfahren ausgemessen (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 22: Äquivalente Größenbestimmung von unidimensionalem Durchmesser, Produkt aus bidimensionalem Durchmesser und Volumen sphärischer Tumoren (die fettgedruckten Werte entsprechen den Einteilungen der Responsekategorien nach RECIST und WHO) (nach James et al. 1999, S. 525)

	Unidimensionaler Durchmesser	**Produkt aus bidimensionalem Durchmesser**	**Volumen**
Response	Reduktion **30%** 50%	Reduktion **50%** 75%	Reduktion 65% 87%
Progressive Disease	Zunahme 12% **20%** 25% 30%	Zunahme **25%** 44% 56% 69%	Zunahme 40% 73% 95% 120%

Die in Tabelle 22 dokumentierten Studienergebnisse verdeutlichen, dass die prozentualen Größenänderungen der verschiedenen Verfahren nicht vergleichbar sind und die Volumetrie die empfindlichste Methode darstellt. Weiterhin ist zu entnehmen, dass insbesondere die Einteilungskriterien für Progressive Disease nicht äquivalent sind. Während eine 25%ige Zunahme nach WHO bereits als PD bewertet wird, bedeutet die korrelierende Größenprogression nach RECIST um 12% ein SD. Eine nach RECIST als fortschreitend bewertete Läsion muss eine mindestens 20%-ige Zunahme des Durchmessers aufweisen, entsprechend einer Zunahme des Kreuzproduktes um 44%. Für Läsionen mit mäßiger Größenprogression in dem genannten Bereich von einer 12- bis 29%igen Zunahme des unidimensionalen Durchmessers und einer 25- bis 44%igen Zunahme des bidimensionalen Durchmessers ergeben sich nach WHO- und RECIST-Kriterien in vielen Fällen abweichende Responsekategorien trotz zuverlässiger Ausmessung. Dem WHO-Verfahren zufolge ergibt sich häufiger ein Progressive Disease als nach dem RECIST-Verfahren. Problematisch für die Klinik ist die Ableitung eines adäquaten Therapieregimes, das sich in der Regel nach der ermittelten Responsekategorie richtet und in dem genannten Fall in Abhängigkeit zu der angewandten Untersuchungsmethode steht.

Fraglich ist an dieser Stelle, ob eher die WHO-Kriterien für PD zu streng oder die RECIST-Kriterien für PD zu weit gefasst sind. In verschiedenen Studien (James et al. 1999, Lavin und Flowerdew 1980) wurde vorgeschlagen, das WHO-Kriterium für PD auszuweiten.
Lavin et al. haben für eine 25%ige Zunahme des Kreuzproduktes als Schwellenwert zwischen Stable und Progressive Disease eine Wahrscheinlichkeit von eins zu vier ermittelt, dass eine Progression angegeben wird, obwohl der Tumor sich tatsächlich nicht verändert hat. James et al. befanden das Risiko zu hoch, dass eine unveränderte Läsion durch Messungenauigkeiten nach WHO-Kriterien schnell als fortschreitende Läsion deklariert wird und eine Therapie, die eigentlich den Tumor stabilisiert, deshalb vorschnell abgebrochen wird. Auf Basis dieser Überlegungen haben sie das Kriterium für Progressive Disease auf eine Zunahme des bidimensionalen Durchmessers um 30% angehoben und ihre Messergebnisse dementsprechend kategorisiert. Der in ihrer Studie ermittelte κ-Index von 0,95 bezieht sich auf dieses veränderte Einteilungskriterium und gibt daher eine höhere Übereinstimmung für die uni- und bidimensionale Messung an, als es nach strikter Anwendung der WHO- und RECIST-Kriterien vermutlich der Fall wäre.

Würde ein neues Kriterium für die Tumorgrößenprogression bei bidimensionaler Messung festgelegt werden, das im Falle einer sphärischen Läsion genau der 20%igen Zunahme nach RECIST-Kriterien bei unidimensionaler Messung entspricht, so läge dieses bei einer 44%igen Zunahme des bidimensionalen Durchmessers. Die in nachfolgender Tabelle zwischen den beiden senkrechten Linien dargestellten Ergebnisse werden bei Applikation der veränderten Kriterien nach der WHO-Methode neu kategorisiert. In der Folge würden diese nun als stabile Läsionen eingeordnet werden, obwohl sie den eigentlichen WHO-Kriterien folgend eine Tumorprogression darstellen.

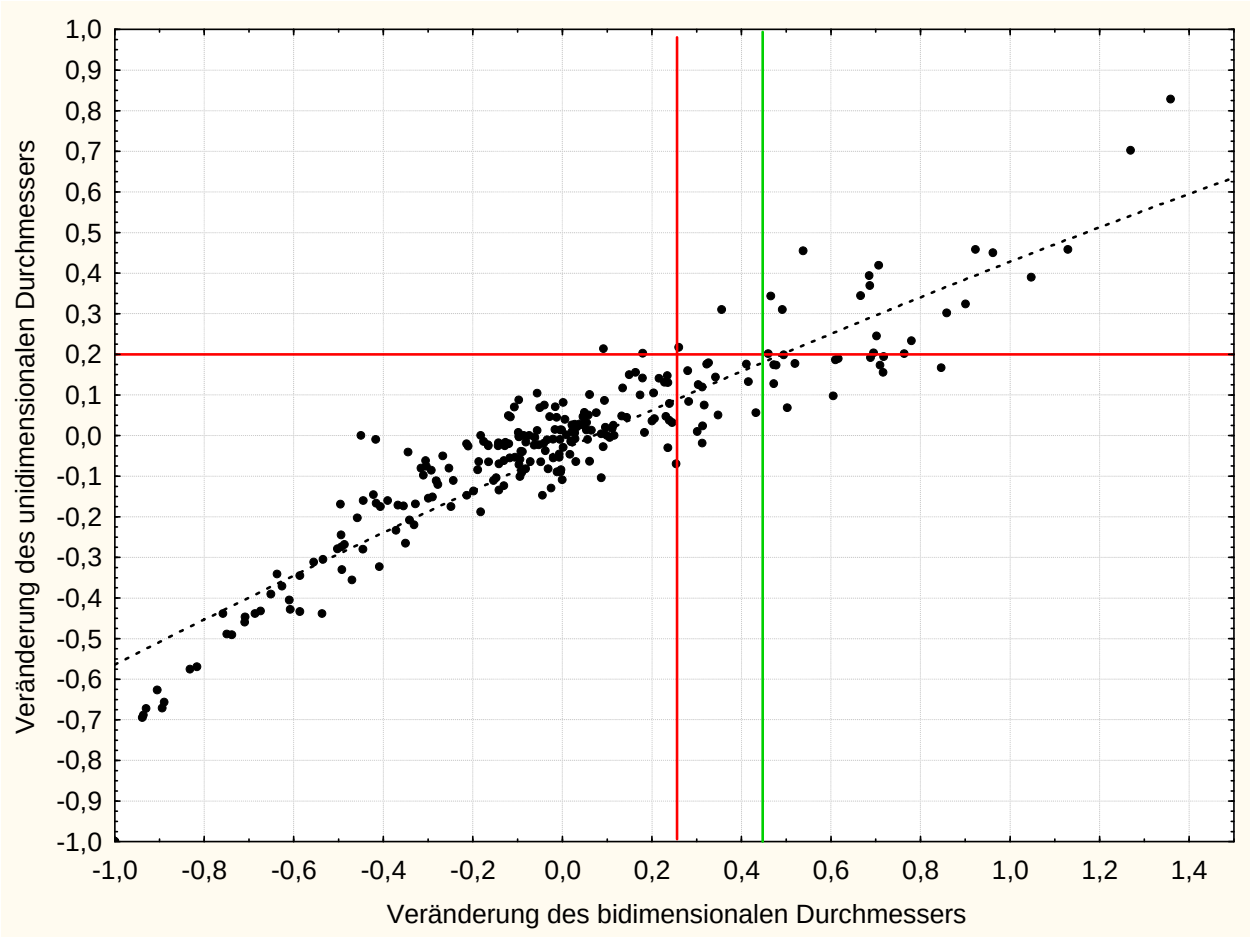


Abbildung 20: Modifikation des Scatterplots aus Abb. 07. Die roten Linien markieren die Schwellenwerte zwischen SD und PD bei RECIST (waagerechte Linie) und WHO (senkrechte Linie). Die grüne Linie repräsentiert das auf 44% angehobene Kriterium für PD der WHO-Methode.

Nach Anwendung dieses veränderten Kriteriums auf unsere Ergebnisse ergeben sich bei Erstmessung 65 Übereinstimmungen von insgesamt 68 und ein κ-Index von 0,91. Bei Zweitmessung ergeben sich 63 Übereinstimmungen und ein κ-Index von 0,85. Fast alle neu kategorisierten Läsionen haben nach uni- und bidimensionaler Messung dieselbe Responsekategorie erhalten und somit die Kappa-Statistik deutlich nach oben korrigiert. Damit ist eine fehlende Korrespondenz der Einteilungskriterien für die Responsekategorien innerhalb der ein-, zwei- und dreidimensionalen Messung nachgewiesen.

Die in Tabelle 22 dargestellte Tendenz im Vergleich der Messmethoden haben ebenso Zhao et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 bekräftigt. Anhand von 15 am

Bronchialkarzinom erkrankten Patienten wurde die Tumorgrößenänderung in Prozent nach Applikation ein-, zwei- und dreidimensionaler Verfahren ermittelt. Eine Größenänderung von mindestens 20% wurde bei dreidimensionaler Messung in 11 Fällen, bei zweidimensionaler Messung in 4 Fällen und bei unidimensionaler Messung in einem Fall ermittelt. Damit kommen die Autoren zu dem Fazit, dass die Volumetrie am schnellsten und zuverlässigsten Tumorregressionen und Tumorprogressionen erfasst.

In dieser Arbeit wurden die bidimensionale WHO-Methode und das unidimensionale RECIST-Verfahren nicht nur miteinander, sondern auch mit der Volumenmessung anhand des Region-Growing-Verfahrens bei der Beurteilung des Therapieansprechens von Lungentumoren und –metastasen verglichen. Gegenüberstellungen der linearen Messverfahren mit der Volumetrie sind bislang nicht nur in geringerer Anzahl und mit kontroversen Ergebnissen, sondern auch unter Anwendung verschiedener Kriterien und bei geringen Untersuchungszahlen erfolgt. In dieser Arbeit wurde für den Vergleich der unidimensionalen und volumetrischen Messung eine κ-Statistik von 0,79 bzw. 0,87 und für den Vergleich der bidimensionalen und volumetrischen Messung von 0,83 bzw. 0,84 ermittelt. Damit wurde eine höhere Übereinstimmung als bei Gegenüberstellung von uni- und bidimensionaler Messung festgestellt.

In einer ersten Studie zum Vergleich von zwei- und dreidimensionaler Messung wurden 23% der Patienten anhand der Volumetrie anders klassifiziert als nach konventioneller zweidimensionaler Messung (Hopper et al. 1996). Dabei wurde für die Änderung der Tumorgröße jeweils die Klassifikation nach WHO-Kriterien angewandt. Wie bereits festgestellt, ist die prozentuale Änderung des Volumens bei jeder Struktur, die ihre Größe ändert, jedoch größer als die der Querschnittsfläche (siehe Tabelle 22). Bei der Hälfte aller Patienten wurde aufgrund der Detektion neuer Läsionen bei beiden Messverfahren eine Tumorprogression festgestellt. Bei 37% der übrigen Patienten wurde der Krankheitsverlauf nach beiden Verfahren unterschiedlich bewertet. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie wenig aussagekräftig.
In einer späteren Studie wurden bei 16 Leukämiepatienten insgesamt 20 Lymphknoten vor und nach Therapie anhand computertomographischer Bilder

untersucht und ihr Antwortverhalten nach ein-, zwei- und dreidimensionaler Messung bestimmt, wobei die Volumenbestimmung durch Schichtsegmentierung erfolgte (Sohaib et al. 2000). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messverfahren festgestellt. Als Gründe für dieses Ergebnis wurden die geringe Anzahl der untersuchten Patienten und die regelmäßige ovoide Struktur der untersuchten Lymphknoten, die nahezu proportionale Größenänderungen in allen Dimensionen bewirkt, genannt. Ebenso hat bei allen gemessenen Läsionen generell eine geringe Größenänderung stattgefunden, so dass fast alle Patienten ein Stable Disease und kein Patient ein Progressive Disease aufwiesen. Die Volumenmessungen waren zuverlässig und reproduzierbar insbesondere für größere, regelmäßig geformte Läsionen. Nachteilig waren Ungenauigkeiten bei der Messung kleinerer Läsionen sowie der große Zeitaufwand für das Markieren in multiplen Schichten. Die Ergebnisse dieser Studie machen ein Verlangen nach umfangreicheren Studien deutlich, in denen vor allem auch unregelmäßig geformte Läsionen und solche mit deutlichem Größenprogress im Verlauf der Untersuchung enthalten sind.

In einer weiteren Studie stimmten die Ergebnisse von ein-, zwei- und dreidimensionaler Messung bei nur 21 von 30 gemessenen Lungenmetastasen überein und ließen daher Zweifel an der Genauigkeit und Vergleichbarkeit der einzelnen Messmethoden aufkommen. Besonders große Abweichungen (23 von 30) traten im Vergleich von zwei- und dreidimensionaler Messung auf (Tran et al. 2004).

Marten et al. (2006) haben einen Vergleich von Volumetrie und RECIST durch Untersuchung von 50 Patienten mit Lungenmetastasen angestellt. Der Krankheitsverlauf wurde bei 28% der Patienten unterschiedlich und die Vergleichbarkeit beider Messverfahren als nicht signifikant bewertet. Die Volumetrie war besser reproduzierbar und wurde für die Bestimmung des Antwortverhaltens pulmonaler Metastasen empfohlen. Der volumetrischen Größenbestimmung lag eine computergestützte und vollautomatische Segmentierung zugrunde.

In den eigenen Untersuchungen wurde für den Vergleich der Volumetrie sowohl mit RECIST als auch mit WHO eine höhere Korrespondenz festgestellt als für den Vergleich von RECIST mit WHO. Bei einem Kollektiv von 68 Patienten ermittelten Region Growing und RECIST bei 61 Patienten im ersten und bei 64 Patienten im zweiten Messdurchgang eine übereinstimmende Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Die resultierenden κ-Indizes liegen bei 0,79 und 0,87. Dieser deutliche Unterschied

zwischen beiden Messdurchgängen ist darauf zurückführen, dass viele Messwerte in den Schwellenbereichen verschiedener Responsekategorien liegen und trotz geringer Abweichung der absoluten Messwerte unterschiedlich kategorisiert wurden. Dieses war durch Zufall im ersten Messdurchgang häufiger der Fall. Region Growing und WHO erlangten jeweils 62 Übereinstimmungen und κ-Indizes von 0,83 und 0,84. Eine eingehende Betrachtung der unterschiedlich klassifizierten Patienten zeigt, dass im Gegensatz zur Volumetrie nach WHO-Kriterien häufiger ein Tumorprogress und nach RECIST-Kriterien häufiger ein regressiver Krankheitsverlauf diagnostiziert wird. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in der bereits zitierten und von James et al. durchgeführten Studie zur Relation der Größenänderung sphärischer Körper bei ein-, zwei- und dreidimensionaler Messung. Die unterschiedliche Bewertung des Krankheitsverlaufs zeigt eine deutliche Tendenz und ist daher nicht auf Messungenauigkeiten, sondern auf eine fehlende Korrespondenz der Einteilungskriterien für die Responsekategorien zurückzuführen. Somit sind die Einschätzungen von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg maßgeblich von der Anwendung des Messverfahrens abhängig. Um einen Vergleich verschiedener Behandlungskonzepte zu ermöglichen und neue onkologische Therapiekonzepte adäquat bewerten zu können, sind einheitliche Kriterien von Nöten.

Die Volumetrie bietet viele Vorzüge und kann als standardmäßig angewendetes Tumorausmessverfahren empfohlen werden. Im Gegensatz zum Durchmesser und zur Querschnittsfläche wird die Bestimmung des Tumorvolumens weniger durch die geometrische Konfiguration der Läsion beeinflusst. Die Konturen unregelmäßig geformter Tumoren können in allen drei Raumebenen vollständig erfasst und ihre Größe exakter bestimmt werden. Die hohe Präzision in der Volumenbestimmung ermöglicht eine frühere Erkennung von Tumorprogression oder –regression. Auch kleinere Größenänderungen können durch Volumetrie erfasst werden, während diese bei Vermessung des maximalen Durchmessers häufig nicht erkannt werden. Dieser Aspekt erlangt klinische Bedeutung, wenn während einer onkologischen Therapie ein Tumorprogress mittels Volumetrie früh erkannt wird und eine Therapieumstellung zugunsten einer verbesserten Gesamtprognose rechtzeitig eingeleitet werden kann.
Zur Quantifizierung eines Tumorvolumens stehen verschiedene Methoden zur Auswahl. Zum einen kann die Segmentierung durch manuelle Markierung der Läsion

in sämtlichen Schichtebenen durch den Untersucher erfolgen. Der große Zeitaufwand dieses Vorgehens spricht deutlich gegen seine Anwendung im Klinikalltag und für den Einsatz computergestützter Volumetrieverfahren. Im Gegensatz zu automatisierten Verfahren unterliegt die Schichtsegmentierung alleinig dem visuellen Eindruck des Untersuchers und weist folglich eine höhere Untersuchervariabilität auf. Das in dieser Arbeit angewandte semiautomatische Region-Growing-Verfahren beruht auf dem Setzen eines Saatpixels ins Zentrum der Läsion durch den Untersucher und auf dem folglich einsetzenden Wachstumsprozess, der durch Einbeziehung benachbarter Areale ähnlicher Dichte charakterisiert ist. Das automatische Segmentierungsresultat kann durch den Untersucher manuell modifiziert werden. Bei den vollautomatischen Segmentierungsverfahren bleibt jegliche manuelle Interaktion aus. Daher sind sie weniger zeitintensiv, vollständig untersucherunabhängig und dadurch besser reproduzierbar. Zumal pulmonale Läsionen von umgebenden Strukturen wie Blutgefäße, Bronchien, Pleura oder Mediastinum häufig nicht eindeutig abzugrenzen sind, muss der automatische Algorithmus teilweise relativ willkürliche Entscheidungen bezüglich der Läsionsbegrenzungen treffen. Obwohl die Anzahl der abzugrenzenden Strukuren mit abnehmender CT-Schichtdicke zunimmt, empfehlen Autoren (Wiemker et al. 2005) die vollautomatisierte, algorithmengestützte Segmentierung für die Verlaufsbeobachtung solider Tumoren auch bei Anwendung verschiedener Schichtdicken. Die Forschungsgruppe von Browder et al. (2007) hat ein neues automatisches Volumensegmentierungsverfahren speziell für nicht solide pulmonale Läsionen vorgestellt und diesbezüglich eine präzisere und einheitlichere Bestimmung der Wachstumsrate dieser Tumoren konstatiert als bei manueller Messung durch einen erfahrenen Radiologen. Die Entwicklung und klinische Testung vollautomatischer und somit zeitsparender und untersucherunabhängiger Volumenmessverfahren wird weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben. Diese sollen vor allem ausreichend Flexibilität aufweisen, um die vielzähligen und variantenreichen Darstellungen tumoröser Läsionen im CT adäquat zu erkennen.

Vor der Einführung moderner Volumenmessverfahren wurde häufig versucht, das Tumorvolumen unter Zuhilfenahme der Formel $a \times b \times c/2$ zu approximieren, die den Rauminhalt eines Ellipsoids berechnet. In der vorliegenden Arbeit wurden die mittels dieser Formel sowie Region Growing errechneten Responsekategorien auf Vergleichbarkeit überprüft. Mit einem κ-Index von 0,64 und 0,74 ist ihre

Übereinstimmung sogar geringer als die von Region Growing mit uni- oder bidimensionalen Messverfahren. Auch der durch den statistischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelte p-Wert von 0 weist auf den signifikanten Unterschied der Ergebnisse beider Methoden hin. Gemessen an dem durch Region Growing ermittelten Volumen weicht das mittels $a \times b \times c/2$ errechnete Volumen im Durchschnitt um 31,63% ab und liegt um 28,54% niediger (siehe Abbildungen 19 und 20). Damit hängt die volumetrische Größenbestimmung einer Läsion maßgeblich von der Wahl des Messverfahrens ab, so dass eine nicht zufriedenstellende Vergleichbarkeit beider Verfahren festzustellen ist. Unter der Annahme, dass Region Growing repräsentative Messergebnisse liefert, sollte von der Anwendung der genannten Formel in der Volumetrie pulmonaler Läsionen Abstand genommen werden.

Es wurde ausführlich über die fehlende Korrespondenz der Einteilungskriterien verschiedener Tumorausmessverfahren berichtet. Darüber hinaus existieren verschiedene Faktoren, durch die Messungen erschwert und ihre Reliabilität eingeschränkt werden kann.
Lineare Verfahren können zentrale Tumornekrosen, welche das Ziel effektiver Therapien darstellen, nicht erfassen (siehe Abbildung 16). Aufgrund dessen kommt es zur Unterbewertung des Ausmaßes des Tumoransprechens und folglich zu einer falschen Beurteilung der Effektivität der Therapie. In solchen Fällen ist eine verlässliche Einschätzung der Tumorregression einzig mittels manuellen und manuell modifizierbaren Volumetrieverfahren möglich. Vollautomatisierte Verfahren würden die zentrale Nekrose in die Messung einbeziehen und ein zu großes Volumen errechnen. Sollte der damals noch solide Tumor bei der Eingangsuntersuchung anhand seines Durchmessers oder seiner Querschnittsfläche vermessen worden sein, so würde dem nach erfolgreicher Therapie zerklüfteteten und nur mittels manueller Volumetrie quantifizierbaren Tumor die Referenz fehlen. Eine Bewertung des Krankheitsverlaufs anhand von Messkriterien wäre nicht möglich.
Die Wahrnehmung der betrachteten Läsion kann durch den Gewebekontrast zwischen Objekt und umgebenden Strukturen, intravenöse Kontrastmittelgabe und Fenstereinstellungen beeinflusst werden. Für Intra- und Interobserververgleiche sowie für Verlaufsbeobachtungen empfiehlt sich daher eine einheitliche Fenstereinstellung. Die Auswirkungen unterschiedlicher Schichtdicken und

Fenstereinstellungen auf das mittels eines automatischen Segmentierungsalgorithmus bestimmte Tumorvolumen wurden von Wiemker et al. (2003) untersucht. Obwohl die Verbindung pulmonaler Läsionen mit umgebenden Strukturen mit der Wahl unterschiedlicher Fenster und Schichtdicken variiert, wurde in dieser Studie für die Messergebnisse verschiedener Schichtabstände eine ausreichende Vergleichbarkeit festgestellt. Andere Publikationen bestehen auf einem substantiellen Einfluss verschiedener Schichtdicken auf die dreidimensionale Tumorausmessung (Larici et al. 2008, Petrou et al. 2007).

Weiterhin ist die Lokalisation der Läsion entscheidend für ihre Abgrenzbarkeit. Mitten im Lungenparenchym befindliche Rundherde sind klar abzugrenzen, während insbesondere größere an Pleura oder Mediastinum angrenzende Bronchialkarzinome schlecht zu definieren sind. Schwierig stellt sich ebenfalls die Abgrenzung zu Blutgefäßen und Ästen des Bronchialsystems dar. In den Untersuchungen von Larici et al. konnten die juxtapleuralen Läsionen bei einer rekonstruierten Schichtdicke von 2,5 mm im Gegensatz zu juxtavaskulären und intraparenchymatösen Läsionen mittels softwaregestützter Volumetrieverfahren nicht segmentiert werden. Bei der Rekonstruktion in 1,25 mm war die Segmentierung in allen Fällen möglich. Unsere Untersuchungen hingegen erfolgten bei einer Schichtdicke von 5 mm. Dabei hat sich die Lokalisation des Tumors insbesondere beim Region-Growing-Verfahren als wichtig herausgestellt. Inmitten des Parenchyms gelegene Läsionen konnten sehr zuverlässig und mit guter Reproduzierbarkeit ausgemessen werden (siehe Abbildung 19). In den meisten Fällen der an Pleura oder Mediastinum angrenzenden Läsionen und bei einigen juxtavaskulären Tumoren hat die computergestützte Segmentierung die Objektbegrenzungen nicht erkannt und überschritten. In der Folge musste die Segmentierung durch manuelle Korrektur in den einzelnen Schichtebenen überarbeitet werden (siehe Abbildung 15A). In Fällen wie diesen ist das Region Growing sehr mühsam durchzuführen und zeitaufwändig. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Studien ist davon auszugehen, dass diese Komplikationen bei Anwendung geringerer Schichtdicken weniger häufig auftreten (Larici et al. 2008).

Die Ausdehnung besonders komplexer und infiltrativ wachsender Läsionen ist sowohl für computergestützte Segmentierungsverfahren als auch für das menschliche Auge häufig nicht eindeutig erkennbar. Semiautomatische Verfahren unterliegen somit im Gegensatz zu vollautomatischen Verfahren der subjektiven Bewertung des Untersuchers und einer höheren Varianz.

Uni- und bidimensionale Tumorausmessungen lassen keine verlässlichen Rückschlüsse auf das tatsächliche Tumorvolumen zu, weil generell von keiner kugelförmigen Geometrie und gleichförmigem Wachstum ausgegangen werden kann. Zudem ist die Auswahl des herangezogenen Schnittbildes untersucherabhängig und somit eine erhöhte Schwankungsbreite gegeben. Die Anwendung linearer Verfahren wird daher nur für Läsionen empfohlen, deren Messwerte weit entfernt von den die Responsekategorien begrenzenden, klinisch relevanten Schwellenwerten liegen (Cademartiri et al. 2008).
Ein weiteres Problem insbesondere ausgedehnter Tumoren mit Infiltration oder Ummauerung der Bronchien sind Atelektasen der den Tumoren nachgeschalteten Lungenabschnitte. Die minderbelüfteten Bereiche weisen häufig ähnliche Dichtewerte wie die Läsionen selber auf und sind somit schwer von diesen abzugrenzen (siehe Abbildung 17). Diese Problematik bezieht sich auf alle Messverfahren gleichermaßen.

Der Intraobserver-Vergleich der ein-, zwei- und dreidimensionalen Messverfahren wurde zur Einschätzung ihrer Reproduzierbarkeit durchgeführt. Bei Betrachtung der ermittelten Responsekategorien zeigt das Region-Growing-Verfahren mit 95,7% den höchsten Anteil an Übereinstimmungen, gefolgt von RECIST (94,9%) und WHO (89,1%). Die zugehörigen p-Werte liegen jeweils deutlich über dem Signifikanzniveau, so dass die abweichenden Kategorisierungen mit großer Wahrscheinlichkeit zufällig zustande kommen und auf eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Variablen geschlossen werden kann. Der relative Messfehler liegt beim Region Growing mit 8,97% höher als bei WHO (7,31%) und RECIST (2,82%). Obwohl der relative Messfehler bei der Volumenmessung am höchsten ist, kann diese den höchsten Anteil an Übereinstimmungen der Responsekategorien aufweisen. Der Grund hierfür liegt in den in der Volumetrie weiteren Spannen zwischen den Schwellenwerten der Responsekategorien. Eine Zunahme des unidimensionalen Durchmessers um mehr als 20% bedeutet Tumorprogression, während hierfür eine Volumenzunahme von mehr als 44% notwendig wäre. Für eine Regression ist eine Abnahme des unidimensionalen Durchmessers von über 30% und des Volumens von über 65% nötig. Wenn ein relativer Messfehler von beispielsweise 10% im Intraobserververgleich auftritt, so wird dieser sich bei eindimensionaler Messung mit einer größeren Wahrscheinlichkeit im Grenzbereich

zweier Kategorien befinden als bei Volumenmessung. Dieses erklärt, warum das Region Growing trotz des größten Messfehlers den höchsten Anteil an korrespondierenden Responsekategorien aufweist. Für das therapeutische Vorgehen ist eine zuverlässige Bewertung des Krankheitsverlaufs und damit die Reproduzierbarkeit der Kategorien wichtiger als die dahinter stehenden Zahlenwerte. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass die uni- und bidimensionalen Messungen jeweils an demselben Schnittbild durchgeführt wurden und die Ergebnisse dadurch geringeren Schwankungen unterliegen als es bei freier Schnittbildwahl der Fall wäre. Zudem wählt der Untersucher als Grundlage der ein- und zweidimensionalen Verfahren ein Schnittbild aus, auf dem die Strukturen klar abgrenzbar und der Durchmesser gut anzulegen ist. Beim Region Growing wird die Läsion in allen Schichtebenen markiert, so dass auch alle schwer abgrenzbaren Bereiche in die Segmentierung einbezogen werden müssen und sich hieraus größere Fluktuationen ergeben können. Im Klinikalltag werden Behandlungsentscheidungen im Verlauf einer Therapie vor allem auf Basis des Antwortverhaltens und der entsprechenden Kategorisierung getroffen. Folglich stellt die volumetrische Region-Growing-Methode das Tumorausmessverfahren mit der höchsten Reproduzierbarkeit und die WHO-Methode das mit der geringsten Reproduzierbarkeit dar.

Schlussfolgernd erfasst das Region-Growing-Verfahren die Ausdehnung irregulär wachsender Tumore exakter sowie Größenveränderungen bereits bei geringerer Ausprägung als die uni- und bidimensionalen Verfahren. Zudem erlangte die Volumetrie mittels Region Growing hinsichtlich der klinisch relevanten Responsekategorien die beste Reproduzierbarkeit. Diesen Vorzügen steht der Nachteil des großen Zeitaufwandes gegenüber, der die Anwendung des Region Growing in der Routinediagnostik deutlich einschränkt. Der Vergleich aller drei Methoden resultierte in einer ausreichenden Übereinstimmung, zeigte jedoch deutliche Abweichungen zwischen WHO und RECIST im Bereich größenprogredienter Läsionen. Unsere Untersuchungen stützen die in anderen Studien (Lavin und Flowerdew 1980) aufgestellte Hypothese, dass einige Läsionen mittels WHO vorschnell oder aufgrund von Messungenauigkeiten als Progressive Disease gewertet werden. Weiterhin stellte sich für die WHO-Methode die schlechteste Reproduzierbarkeit heraus. Im Vergleich der linearen Verfahren ist der

unidimensionalen Messung nach RECIST-Kriterien der Vorzug zu geben. Dieses wird unterstützt durch die Untersuchungen von James et al. (1999), in denen festgestellt werden konnte, dass die Ergebnisse der unidimensionalen Messung enger mit der Anzahl getöteter Zellen nach einer Standarddosis Chemotherapie korrelieren als die Ergebnisse der bidimensionalen Messung. Hinsichtlich seiner Reproduzierbarkeit ist RECIST dem Region Growing nur geringfügig unterlegen, so dass seine Anwendung auch aufgrund seiner einfachen und zeitsparenden Durchführbarkeit in der Routinediagnostik befürwortet werden kann. Dieses gilt unter Vorbehalt zerklüfteter und teilweise nekrotischer Tumoren.

5. Zusammenfassung

Die Quantifizierung tumoröser pulmonaler Läsionen anhand computertomographischer Bilder hat eine bedeutende Relevanz hinsichtlich der Bewertung des Krankheitsverlaufs. Die Anforderungen nach zuverlässiger, reproduzierbarer Objektivierung des klinischen Befundes und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Messverfahren sind zu erfüllen. Letzteres ist für den Vergleich diverser in verschiedenen Studien erprobter onkologischer Therapiekonzepte von Bedeutung. Mit dieser Zielsetzung wurden erstmals Ende der 70er Jahre durch die WHO einheitliche Messkriterien eingeführt. Durch technische Fortschritte in der Bildgebung ergaben sich zunehmend Differenzen und mit dem Verlangen nach einem zeitsparenden und standardisierbaren Verfahren wurde im Jahr 2000 die unidimensionale RECIST-Methode eingeführt. Im Zuge der Entwicklung mehrzeiliger Spiralcomputertomographen wurde die volumetrische Ausmessung tumoröser Läsionen möglich. Dazu existieren verschiedene Segmentierungsverfahren, die von manueller Schichtsegmentierung bis zu vollautomatischen Verfahren reichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die unidimensionale RECIST-Methode, das bidimensionale WHO-Verfahren und die Volumetrie mittels Region Growing verglichen. 64 selektierte Patienten mit pulmonalen Läsionen erhielten mittels eines 64-Zeilen-Spiralcomputertomographen insgesamt 276 CTs, anhand derer überprüft wurde, inwieweit die Ergebnisse der verschiedenen Ausmessverfahren reproduzierbar und miteinander vergleichbar sind. Weiterhin wurde dem Region Growing die Approximierung des Tumorvolumens mittels der Formel $a \times b \times c/2$ gegenübergestellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass alle drei Ausmessverfahren mit κ-Indizes von deutlich über 0,70 eine zufriedenstellende Vergleichbarkeit aufweisen. Dabei konnte für die Gegenüberstellung der beiden linearen Verfahren mit der Volumetrie jeweils eine höhere Korrespondenz der Responsekategorien ermittelt werden als beim Vergleich der linearen Verfahren miteinander. Vornehmlich bei den mäßig größenprogredienten Läsionen ergaben sich Differenzen in der Art, dass viele Läsionen nach WHO-Kriterien als Progressive Disease und nach RECIST-Kriterien

als Stable Disease deklariert wurden. Es wird unterstellt, dass das Einteilungskriterium für Tumorprogression nach WHO zu eng gefasst scheint und stabile Läsionen durch Messungenauigkeiten zu leicht als fortschreitend bewertet und falsche Behandlungsentscheidungen abgeleitet werden könnten.
Einzig die Volumetrie berücksichtigt in allen drei Raumebenen irreguläres Wachstum und ist in der Lage, zerklüftete und nach erfolgreicher Therapie im Zentrum nekrotische Tumoren metrisch zu erfassen.
Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurde ein Intraobserver-Vergleich angestellt. Dieser kam zu dem Ergebnis, dass der relative Messfehler bei der Volumetrie mittels Region Growing am höchsten und beim RECIST am geringsten war. Dennoch stimmten die ermittelten Responsekategorien beim Region Growing mit 95,7% am häufigsten überein, dicht gefolgt von RECIST mit 94,9% und weit entfernt von WHO mit 89,1%. Da die Responsekategorien von klinischer Relevanz sind, sollen sie über die Reproduzierbarkeit entscheiden und die Volumetrie diesbezüglich favorisieren. An dieser Stelle ist anzumerken, dass sich die unterschiedlichen Volumetrieverfahren hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit unterscheiden und das semiautomatische Region Growing eine Mittelstellung zwischen manueller und vollautomatischer Segmentierung einnimmt. Das mittels der Formel $a \times b \times c/2$ errechnete Tumorvolumen wich mit durchschnittlich 31,63% von dem der Region-Growing-Methode ab und war im Mittel 28,54% kleiner. Von der Anwendung dieser Formel ist bei der Ausmesung pulmonaler Läsionen dringend abzuraten.

Unter Berücksichtung aller diskutierten Ergebnisse ist die Volumenmessung mittels Region Growing hinsichtlich der vollständigen Erfassung auch unregelmäßig begrenzter Tumoren und der Reliabilität den uni- und bidimensionalen Methoden überlegen. Zudem kann die Volumetrie Größenänderungen früher und zuverlässiger detektieren und verhilft somit der frühestmöglichen Interaktion bei onkologischen Therapien. Die regelmäßige Anwendung des Region Growing ist aufgrund des hohen Zeitaufwandes im Klinikalltag jedoch nicht realisierbar. Die gute Reproduzierbarkeit und schnelle Durchführbarkeit des RECIST-Verfahrens spricht für seine Anwendung in der radiologischen Routinediagnostik, wenn es sich um gleichförmige Läsionen handelt. Bei Größenänderungen im Bereich der Kategoriegrenzen und bei bedeutenden Behandlungsentscheidungen empfiehlt sich die zusätzliche Anwendung der Volumetrie.

6. Literaturverzeichnis

Browder WA, Reeves AP, Apananosovich TV, Cham MD, Yankelevitz DF, Henschke CI (2007): Automated volumetric segmentation method for growth consistency of nonsolid pulmonary nodules in high-resolution CT. Medical Imaging 2007: Computer-aided diagnosis 6514, 65140Y1-10 (www.spiedigitallibrary.aip.org)

Bungeroth U: Pulmologie. Urban & Fischer Verlag, München 2005

Cademartiri F, Luccichenti G, Maffei E, Fusaro M, Palumbo A, Soliani P, Sianesi M, Zompatori M, Crisi G, Krestin GP (2008): Imaging for oncologic staging and follow-up: review of current methods and novel approaches. Acta Biomed 79, 85-91

Chojniak R, Yu LS, Younes RN (2006): Response to chemotherapy in patients with lung metastases: how many nodules should be measured? Cancer Imaging 6, 107-112.

Das M, Mühlenbruch G, Katoh M, Bakai A, Salganicoff M, Stanzel S, Mahnken AH, Günther RW, Wildberger JE (2007): Automated Volumetry of Solid Pulmonary Nodules in a Phantom: accuracy across different CT scanner technologies. Invest Radiol 42, 297-302

Gehan EA, Tefft MC (2000): Will there be resistance to RECIST (Response Evaluation in Solid Tumors)? J Natl Cancer Inst 92, 179-181

Hauth EA, Stattaus J, Forsting M (2007): Comparison of unidimensional and bidimensional measurement to assess therapeutic response in the treatment of solid tumors. Radiologe 47, 628-634

Hofer M, CT-Kursbuch. 4. Auflage; Didamed Verlag, Düsseldorf 2003

Hopper KD, Kasales CJ, Eggli KD, TenHave TR, Belman NM, Potok PS, Van Slyke MA, Olt GJ, Close P, Lipton A, Harvey HA, Hartzel JS (1996): The impact of 2D

versus 3D quantitation of tumor bulk determination on current methods of assessing response to treatment. J Comput Assist Tomogr 20, 930-937

James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, Therasse P (1999): Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. J Natl Cancer Inst 91, 523-528

Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2006

Larici AR, Storto ML, Torge M, Mereu M, Molinari F, Maggi F, Bonomo L (2008): Automated volumetry of pulmonary nodules on multidetector CT: influence of slice thickness, reconstruction algorithm and tube current. Preliminary results. Radiol Med 113, 19-42

Lavin PT, Flowerdew G (1980): Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. Cancer 46, 1286-1290

Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C (2006): Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. Eur Radiol 16, 781-790

Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH (2004): A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. J Clin Epidemiol 57, 358-365

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting Results of Cancer Treatment. Cancer 47, 207-214

Petrou M, Quint LE, Nan B, Baker LH (2007) :Pulmonary nodule volumetric measurement variability as a function of CT slice thickness and nodule morphology. AJR Am J Roentgenol 188, 306-312

Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE (2002): CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. Radiology 225, 416-419

Prasad SR, Saini S, Summer JE, Hahn PF, Sahani D, Boland GW (2003): Radiological measurement of breast cancer metastases to lung and liver: comparison between WHO (bidimensional) and RECIST (unidimensional) guidelines. J Comput Assist Tomogr 27, 380-384

Sobin LH, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition; Wiley-Liss, New York 2002

Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RTD, Reznek RH (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

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Christian MC et al. (2000): New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst 92, 205-206

Tran LN, Brown MS, Goldin JG, Yan X, Pais RC, McNitt-Gray MF, Gjertson D, Rogers SR, Aberle DR (2004): Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. Acad Radiol 11, 1355-1360

Watanabe H, Kunitoh H, Yamamoto S, Kawasaki S, Inoue A, Hotta K, Shiomi K, Kusumoto M, Sugimura K, Saijo N (2006): Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non-small cell lung cancer patients. Cancer Sci 97, 214-218

Wiemker R, Rogalla P, Hein E, Blaffert T, Rösch P (2003): Computer-aided segmentation of pulmonary nodules: automated vasculature cutoff in thin- and thick-slice CT. Int J CARS 1256, 965-970

Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Shah E, Truyen R, Fleiter T (2005): Aspects of computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT. Br J Radiol 78, 46-56

World Health Organization: WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (WHO offset Publication No. 48). World Health Organization, Geneva, Switzerland 1979

Xu DN, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld A, Zhao Y, Wang Y, Vliegenthart R, de Koning HJ, Scholten ET, Verschakelen J, Prokop M, Oudkerk M (2008): Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. Eur J Radiol 68, 347-352

Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI (1999): Small Pulmonary Nodules: Evaluation with Repeat CT-Preliminary Experience. Radiology 212, 561-566

Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI (2000): Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology 217, 251-256

Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG (2006): Lung cancer: computerized quantification of tumor response – initial results. Radiology 241, 892-898

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Für die zuverlässige und engagierte Betreuung danke ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Silvia Obenauer. Sie hat mir bei der Ausarbeitung des Themas viel Freiraum gelassen, aber auch immer die entscheidenden Verbesserungsvorschläge gegeben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Dr. Christian Sohns, dem eigentlichen Initiator dieser Dissertation. Ohne seine immerwährende fachliche und persönliche Unterstützung wäre das alles unmöglich gewesen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Frank Konietschke. Ein guter Berater in allen computertechnischen und statistischen Fragen war mir weiterhin Markus Heuer.

Lebenslauf

Ich, Johanna Mangelsdorf, wurde am 03.11.1983 in Bremen geboren. Meine Eltern sind Dr. Wolfgang Mangelsdorf, geb. Mey, Zahnarzt, und Kirsten Mangelsdorf, Lehrerin. Ich habe eine ältere Schwester namens Marie-Theres Mangelsdorf.

Von 1990 bis 1994 besuchte ich die Grundschule am Bunnsackerweg in Bremen und von 1994 bis 1998 das Kippenberg-Gymnasium zu Bremen. 1998 wechselte ich an das Ökumenische Gymnasium zu Bremen, wo ich im Juni 2003 meine Allgemeine Hochschulreife erlangte. Vom Juni 2000 bis zum April 2001 machte ich einen Auslandsaufenthalt in Neuseeland und besuchte hier das Wellington Girls' College.

Vom Oktober 2003 bis zum Dezember 2008 habe ich mein Studium der Zahnmedizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen absolviert. Im September 2004 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im April 2006 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Dezember 2008 schloss ich dieses Studium mit dem Staatsexamen ab und erhielt die Approbation als Zahnärztin.