

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der  
Universität München  
Abteilung für Hyperthermie, Standort Großhadern  
Vorstand: Prof. Dr. med. Hiddemann  
Leitung Hyperthermie: Prof. Dr. med. Dipl. Biochem. Issels**

**in Kooperation mit dem**

**Institut für Klinische Radiologie der Universität München, Standort Großhadern  
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR**

**Kombinierte Chemotherapie und Tiefenhyper-  
thermie beim Weichteilsarkom:  
Untersuchungen zur radiologischen und histo-  
pathologischen Therapieresponse**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Cäcilie Ruderer  
aus Darmstadt

2010

## **Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl. Biochem. R. Issels

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. C. Belka

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. F. Berger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>WEICHTEILSARKOME (STS)</b> .....	<b>5</b>
EPIDEMIOLOGIE .....	5
PATHOGENESE .....	5
KLINIK .....	7
THERAPIE.....	7
PROGNOSE .....	9
<b>RESPONSEBESTIMMUNG</b> .....	<b>10</b>
RESPONSE UND DEREN BEDEUTUNG IN DER ONKOLOGIE .....	10
<i>Bedeutung der Responsebestimmung in Forschung und Klinik</i> .....	10
<i>Anforderungen an die Responsebestimmung</i> .....	10
RADIOLOGISCHE RESPONSEKRITERIEN .....	11
<i>Historische Entwicklung</i> .....	11
<i>WHO</i> .....	12
<i>RECIST</i> .....	12
<i>RECIST (version 1.1)</i> .....	16
HISTOPATHOLOGISCHE RESPONSEBESTIMMUNG .....	17
<i>Historische Aspekte</i> .....	17
<i>Responsesysteme und Variablen</i> .....	18
<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>22</b>
WEICHTEILSARKOM-HYPERTHERMIE-STUDIE.....	22
EINSCHLUSSKRITERIEN .....	23
AUSWAHLKRITERIEN DER 85 PATIENTEN FÜR DEN VERGLEICH VON WHO ZU RECIST.....	24
RADIOLOGISCHE RESPONSEKRITERIEN .....	25
PATIENTEN FÜR DEN VERGLEICH RADIOLOGISCHE VERSUS HISTOLOGISCHE RESPONSE.....	26
GENUTZTES HISTOPATHOLOGISCHES RESPONSEKRITERIUM.....	27
STATISTISCHE METHODEN .....	28
<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
RADIOLOGISCHE RESPONSEBESTIMMUNG.....	29
<i>Response- und Progressionsrate</i> .....	29
<i>Übereinstimmung für WHO und RECIST</i> .....	29
<i>Unterschiede in den Ergebnissen von WHO und RECIST</i> .....	30
MÖGLICHER EINFLUSS VON SCANMETHODE (MRT) UND THERAPIEART (RHT).....	31
<i>Schwierig radiologisch messbare Fälle</i> .....	31
<i>Konkordanzbestimmung zwischen RECIST und WHO</i> .....	32
HISTOPATHOLOGISCHE RESPONSEERGEBNISSE FÜR 63 DER 85 PATIENTEN.....	33
VERGLEICH VON HISTOLOGISCH UND RADIOLOGISCH EVALUIERTER RESPONSE .....	33
KORRELATION DER HISTOPATHOLOGISCHEN RESPONSE ZU WHO UND RECIST IN DEN STUDIENARMEN .....	35
AUSWIRKUNG DER ERGEBNISSE AUF DAS ÜBERLEBEN .....	36
<b>FALLBEISPIEL</b> .....	<b>39</b>
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
GRÖßENBASIERTE TUMORRESPONSEMESSUNG: WHO UND RECIST IM VERGLEICH .....	41
<i>Lokale Response</i> .....	41
<i>Response des Gesamtkollektivs</i> .....	41
MATHEMATISCHES GRUNDKONZEPT VON WHO UND RECIST .....	42
<i>Die Kugel als Grundmodell</i> .....	42
<i>Das Verhältnis von Durchmesser, Fläche und Volumen</i> .....	42
VARIABILITÄT UND REPRODUZIERBARKEIT .....	44
STUDIEN IM VERGLEICH.....	45
<i>P. Therasse et al: RECIST vs WHO</i> .....	45
<i>Stahl: Comparison of radiological and pathohistological response</i> .....	47
SCHWER ZU MESSENDE FÄLLE .....	48
VERGLEICHE VON WHO VS RECIST IN DER LITERATUR.....	48
HISTOPATHOLOGISCHE RESPONSEBESTIMMUNG.....	51

<i>histopathologische Besonderheiten des STS</i> .....	51
<i>Limitation durch unterschiedliche Probeentnahmetechniken</i> .....	51
<i>Vergleich zwischen radiologischen und histopathologischen Ergebnissen</i> .....	52
<i>Radiologische oder histopathologische Response – welche bietet eine höhere prognostische Wertigkeit?</i> 54	
LIMITATIONEN DER RESPONSESTUDIE.....	56
<b>FAZIT</b> .....	<b>57</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>58</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>59</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>60</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>61</b>
<b>ENDNOTEN</b> .....	<b>63</b>

## Einleitung

Die Arbeit befasst sich mit Methoden der radiologischen und pathologischen Tumorresponse-evaluation in der histologisch sehr heterogenen Gruppe der Weichteilsarkome. Optimierte Tumorresponse-Assessment kann erhebliche Auswirkungen auf die zu wählende Therapie-strategie und mögliche Therapieadaptationen haben.

Im Fokus dieser Arbeit stehen der Vergleich zweier verschiedener radiologischer, jeweils größenbasierter Verfahren zum Tumorresponse-Assessment sowie die Korrelation zu histopathologischen Kriterien der Tumorresponse.

## Weichteilsarkome (STS)

Die Wortbedeutung „Sarkome“ kommt aus dem Griechischen (*sarcos: fleischig; oma: Tumor*) und bedeutet frei übersetzt „fleischiger Tumor“<sup>1</sup>. Es bezeichnet eine heterogene und seltene Tumorart<sup>2</sup>, wohl mesenchymaler Herkunft<sup>3</sup>, die alle Gewebestrukturen im Körper befallen kann. Weichteilsarkome wachsen invasiv und haben eine große Wahrscheinlichkeit lokal zu rezidivieren oder zu metastasieren<sup>4</sup>.

## Epidemiologie

Weichteilsarkome machen insgesamt weniger als 1% der soliden Tumore des Erwachsenen aus. In den USA ergab sich 2008 eine Inzidenz von ca. 15 000<sup>5</sup>. Im Tumorregister München findet sich eine Inzidenz von 150 Fällen für das Jahr 2006 bei insgesamt 2 321 registrierten Fällen seit 1998<sup>6</sup> (*Die Daten entsprechen der Klassifikation nach der Histologie und wurden im Raum München erhoben: München, Dachau, sowie die Landkreise Ebersberg, Erding, Freising, später erweitert auf die Landkreise Fürstentfeldbruck, München-Land, Starnberg, Weith-Schongau, Garmisch-Partenkirchen, Bad Tölz-Wolfratshausen, Miesbach, Rosenheim, Berchtesgaden, Traunstein, Altötting, Mühldorf a.I. sowie Landshut*).

Man unterscheidet mittlerweile mehr als 50 verschiedene histologische Subtypen<sup>7</sup>, neue Gruppen wurden in den letzten Jahren beschrieben<sup>8</sup> und Klassifikationswechsel<sup>9</sup> vorgenommen. Diese Vielzahl der Entitäten, kombiniert mit einem möglichen Pleomorphismus machen es selbst Experten zu einer Herausforderung, Sarkome histologisch eindeutig zu klassifizieren<sup>10</sup>.

Häufigste Lokalisation ist die periphere Extremität; die prozentuellen Angaben schwanken zwischen 45 bis über 60%<sup>11 12 13 14 15</sup>, mit Tendenz zur letzten hier angegebenen Zahl. Die aktuellsten Werte in der Literatur finden sich 2006 mit 2/3 lokalisiert an der Extremität und ca. 1/3 im Abdomen<sup>16</sup>.

Welche histologische Untergruppe am häufigsten ist, hängt vom Alter des Patienten ab: Bei Erwachsenen findet man häufig maligne fibröse Histiozytome (*MFH*) mit 28%, Liposarkome (15%), Leiomyosarkome (12%), Synovialsarkome (10%) und maligne periphere Nervenstrangtumore (*MPNST*) mit 6%<sup>17</sup>. Bei Kindern hingegen treten am häufigsten Rhabdomyosarkome auf<sup>18</sup>.

## Pathogenese

Für einen Großteil der Sarkome bleibt die Ätiologie unbekannt<sup>19</sup>, bei anderen kann man Faktoren mit Hilfe genetischer Analyse, mikrobiologischen Untersuchungen und anderen Methoden ausmachen, die zur Sarkomentwicklung beitragen:

- **Ionisierende Strahlung:**

Bedingt durch eine Strahlentherapie<sup>20</sup> können STS als iatrogene Therapiespätfolge auftreten, unter ihnen viele hochgradige<sup>21</sup>. Die mittlere Latenz beträgt 10 Jahre. Das Risiko steigt mit der Dosis (*über 5 000 cGy*<sup>22</sup>).

- **Lymphödem:**

1940 wurde von Stewart und Treves die Assoziation zwischen Lymphödem und Lymphangiomyosarkom erstmals beschrieben<sup>23</sup>. Risikofaktoren für ein Lymphödem stellen die Entfernung von axialen Lymphknoten (z.B. im Rahmen der Therapie eines Mammakarzinoms) dar, sowie postinfektiöse, kongenitale oder vererbte Formen, wobei bei letzteren eher die untere Extremität betroffen ist<sup>24</sup>.

- **Chemikalien:**

Phenoxyherpeptide, Chlorophenole (*enthalten in Holzbehandlungsmitteln*) und Vinylchlorid können ein STS verursachen. Ein Zusammenhang zwischen Vinylchlorid und der Entstehung von Angiosarkomen wurde in der Literatur bereits 1983 bei Arbeitern in England, sowie 1997<sup>25</sup> beschrieben.

- **Viral/immunsuppressiv:**

Die Viren HHV 8 und HIV-1 können Kaposi-Sarkome verursachen<sup>26</sup>. Epidemiologische Gebiete von HHV-8 induzierten Sarkomen befinden sich in Afrika und im Mittelmeerraum.

- **Genetisch:**

Man geht heute davon aus, dass STS nicht durch eine Dedifferenzierung aus benignen Tumoren entstehen. Vielmehr treten sie durch genetische Aberrationen und als Teilkomponente von Syndromen auf. Hierzu zählen die Neurofibromatose Typ 1 von Recklinghausen (50% aller MPNST), Retinoblastome (osteogenetisches Sarkom), das Gardner Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, das Wertner Syndrom, u. ä.<sup>27</sup>.

Unterschieden wird zwischen **a)** komplexen Karyotypen und **b)** einfachen Chromosomenrearrangements:

**a)** Komplexe karyotypische Defekte treten eher bei älteren Patienten auf. Interessanter Weise entwickeln sich gerade diese Typen als Zweitumor nach Bestrahlung. Es ist nicht allgemein bekannt, ob es sich um einen additiven Effekt von Mutationen handelt. Am bekanntesten sind Abnormalitäten von Rb und p53, beides Suppressoren bzw. Apoptoseinduktoren im Zellzyklus. 60% der Sarkome haben eine Überexpression eines p53-Mutanten, am meisten durch HDM 2 - Amplifikation verursacht<sup>28</sup>.

**b)** Ein Beispiel für einfache Chromosomenrearrangements findet man in den gut studierten alveolaren Rhabdomyosarkom (ARMS) und Ewing-Sarkom (ES)<sup>29</sup>. Hierbei wird beispielsweise beim ARMS eine DNA-Bindungsstelle eines Transkriptionsfaktors (PAX 3 oder 7) mit einer Transaktivator-domäne eines anderen Faktors (FKHR) verbunden. Dieses Produkt erzeugt beispielsweise einen starken Wachstums- und Differenzierungsreiz der Rhabdomyoblasten im Muskelgewebe und führt zusätzlich zu einer Downregulation der Apoptose. Entscheidend ist welche Komponenten fusionieren, also ob PAX 3 oder 7 betroffen ist; letzteres hat eine bessere Prognose im Vergleich zu ersterem.

Gegenwärtig erforscht man, wie die einzelnen Schritte in ihrer Abfolge zustande kommen und welche Rolle sekundäre genetische Alterationen spielen (z.B. *IGF2 bei der PAX3-FKHR-Fusion*).

Darüber hinaus hat man beobachten können, dass eine Translokation nicht zwangsläufig in einer malignen Transformation endet; verschiedene weitere Mutationen scheinen zusätzlich eine Rolle zu spielen.

## **Klinik**

Initial stellen sich die meisten Weichteilsarkome in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation als asymptomatische Masse dar. Sie wachsen zentrifugal und bilden eine Zone von komprimiertem reaktivem Gewebe aus. In dieser enthalten ist eine Pseudokapsel, die nicht zwangsläufig die äußere Begrenzung darstellt, da Ausläufer ins umliegende Gewebe infiltrieren. Selten und dann oft erst spät sind gastrointestinale oder neurologische Symptome bei STS des Abdomen vorhanden<sup>30</sup>. An der Extremität werden die Läsionen meist als schmerzlose sich langsam vergrößernde Strukturen beschrieben, die gelegentlich erst nach trivialen Traumen bemerkt werden<sup>31</sup>. Durch die Raumforderung kann es zur Kompression umliegender Strukturen kommen und somit zu Parästhesien, Ödem und Obstruktion<sup>32</sup>. Das Wachstumsmuster ist verschieden: verdrängend bei Liposarkomen oder infiltrativ bei Synovialsarkomen<sup>33</sup>.

Differentialdiagnostisch müssen benigne Läsionen ausgeschlossen werden (wie Lipome, Lymphangiome, Leiomyome, Neurome); aber auch an andere maligne Entitäten (wie Karzinom, Melanom oder Lymphom)<sup>34</sup> müssen in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Die Metastasierung erfolgt fast ausschließlich hämatogen, selten lymphogen (< 5%). Ausnahmen bilden epitheloide Sarkome, Synovial-, Klarzell-, Angio- und Rhabdomyosarkome<sup>35</sup>.

Primäre Lokalisation bei hämatogener Streuung eines an der Extremität befindlichen STS ist die Lunge. Obwohl das Auftreten von Metastasen die Prognose ernsthaft verschlechtert, bringt die Ektomie in Kombination anderer Behandlungsmöglichkeiten eine bis zu 30%ige Wahrscheinlichkeit im 5-Jahres-Überleben<sup>36</sup>.

## **Therapie**

Die zu wählende Therapie wird durch Grad, Staging und Lokalisation, sowie klinische Faktoren festgelegt<sup>37</sup> oder anhand von Grad, Resektabilität und Vorhandensein/Abwesenheit von Metastasen entschieden<sup>38</sup>.

Therapeutische Targettherapie hat die Prognose und das Verständnis spezieller Sarkomentitäten verbessert. So konnte gezeigt werden, dass GIST kein Leiomyosarkom des Gastrointestinaltrakts ist, sondern von den Cajal-Zellen abstammt, und durch eine Mutation im c-KIT charakterisiert ist bzw. eine Veränderung des PDGF $\alpha$ -Rezeptors mit Aktivierung von AKT und MAPK<sup>39</sup> aufweist. Imatinib (Gleevec®) als spezielle Targettherapie stellt eine herausragende und hochspezifische Therapieoption dar, da es u.a. explizit gegen c-KIT gerichtet ist.

Allgemein profitieren hochgradige STS-Patienten von einer multimodalen Therapie<sup>40</sup>. Derzeit besteht diese aus neoadjuvanter/adjuvanter Chemotherapie, operativer Resektion und anschließender Radiotherapie<sup>41</sup>. Dabei stellt die Operation weiterhin den wichtigsten Schritt dar<sup>42</sup>.

***Im folgendem werden die einzelnen Therapiebestandteile vorgestellt:***

**Chemotherapeutisch** haben sich zwei Medikamente besonders bewährt: Ifosfamid und Adriamycin mit einer jeweiligen Einzelresponserate von über 20%<sup>43</sup>. Die Dosis von letzteren ist limitiert durch die Nebenwirkungen (myelo- und kardiotoxisch, sowie epitheliale Toxizität, painful hand/foot Syndrom<sup>44</sup>). Potente Alternativen zu diesen beiden Chemotherapeutika bestehen gegenwärtig bei der überwiegenden Anzahl der Weichteilsarkome nicht. Allgemein kann man zwischen **neoadjuvanter** und **adjuvanter** Therapie unterscheiden; in der Therapie von STS kommen beide Strategien nacheinander zum Zug. Von der neoadjuvanten Therapie erhofft man sich verschiedene potentielle Vorteile, die in **Abbildung 1** dargestellt sind<sup>45</sup>.

- 1) Sofortige Therapie von Metastasen
- 2) Erhöhte Medikamentensensibilität in vivo und Schutz vor inaktiver, toxischer Therapie
- 3) Optimierte OP-Verhältnisse
- 4) Intraoperativ reduzierte Dissemination von Zellen
- 5) Verbessertes funktionelles Outcome durch reduziertes Volumen
- 6) Potentiell Extremitäten-/Organerhalt
- 7) Prognostische Information/ frühe Secondline-Therapie

---

**Abbildung 1:** potentielle Vorteile von neoadjuvanter Chemotherapie

Nachteile könnten durch die Verzögerung der Operation bei nicht ansprechender neoadjuvanter Chemotherapie entstehen, da ein vormals resektionswürdiger Tumor inoperabel wird. Dieser Umstand wird in der Literatur nur selten beschrieben: in einer Studie<sup>46</sup> war dies bei einem von 65 Patienten der Fall. Eine Konsequenz – im Sinne einer Ablehnung der neoadjuvanten Therapie im STS - wurde aus diesem Einzelbericht nicht geschlossen; weiterhin gilt die neoadjuvante Chemotherapie bei Hochrisikopatienten aufgrund der vielen Vorteile als rationaler erster Therapieschritt.<sup>47</sup>

Noch größere Erfahrung als mit der neoadjuvanten Chemotherapie hat man mit der **adjuvanten Therapie**, die erstmals 1973 bei

STS durchgeführt wurde, mit dem Resultat eines besseren PFS (*progression free survival*)<sup>48</sup>. Andere Forschungsgruppen konnten anstatt eines allgemeinen PFS nur einen lokalen Erfolg durch die Chemotherapie aufzeigen<sup>49</sup>.

Die **Operation** – u.U. nach einer neoadjuvanten Chemotherapie bei hochgradigen Sarkomen durchgeführt - war vormals die einzige Therapieoption und hat ihre Bedeutung als herausragend wichtigen Therapieschritt bis heute behalten. Heute bevorzugt man eine erhaltende, anstatt amputierende Resektionsweise, um möglichst viel Funktion<sup>50</sup> zu erhalten. Entscheidend für die lokale Tumorkontrolle sind tumorfreie Resektionsränder.

Ein Zugewinn stellt die **Radiotherapie** dar. Empfohlen wird die Indikation zur Strahlentherapie bei einer Größe über 5cm<sup>51</sup> mit 50 Gy in 25 Fraktionen präoperativ oder eine postoperative Bestrahlung in Abhängigkeit von Grad, Resektionsrand und individueller Therapieanpassung mit ca. 60-70 Gy. Die postoperative Radiatio bietet gegenüber der präoperativen Strahlentherapie Vorteile: eine histopathologische Beurteilung des Resektats bleibt möglich, Narben- und Drainagenbereich können ins Bestrahlungsfeld mit eingeschlossen werden, das Feld wird kleiner und somit die Gesamtdosis reduziert (*was sich per se positiver auf die reduzierte Wahrscheinlichkeit eines iatrogenes Zweitumors durch Bestrahlung auswirkt, sowie eine höhere Eradifikation von verbleibenden Tumorzellen bewirkt*)<sup>52</sup>. Zudem vermeidet man schwierigere lokale Operationsverhältnisse, wie sie nicht selten bei präoperativer Radiatio entstehen.

Als jüngste und Erfolg versprechende additive Therapieoption beim STS kann die **Hyperthermie** angesehen werden, derzeitige Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil<sup>53</sup>. Durch lokale Erwärmung des Tumors werden hierbei unter laufender



Chemotherapie intratumorale Reperaturmechanismen alteriert mit konsekutiv gesteigerter Therapieeffektivität.

Nicht desto trotz bleibt die Fernmetastasierung eine zentrale Herausforderung im therapeutischen Management von STS<sup>54</sup>. Mit einer Kombinationstherapie verschiedener Modalitäten versucht man bestmögliche Resultate zu erzielen.

## **Prognose**

Die Prognose ist uneinheitlich, da selbst STS vom gleichen histologischen Grad sich unterschiedlich im Bezug auf Rezidiv, Metastasen und Überleben verhalten<sup>55</sup>.

Generell kann von einem 5-Jahres-Überleben von ca. 50% ausgegangen werden<sup>56</sup>. Dabei haben STS der Extremität eine bessere Prognose als die retroperitoneal gelegenen, auch bedingt durch die oft inkomplette Resektabilität der abdominalen Raumforderungen.

75% der Patienten mit retroperitonealer Neoplasie sterben aufgrund Komplikationen einer lokalen Rezidiv ohne Metastasierung<sup>57</sup>.

Allgemeine Faktoren, die eine Rezidiv begünstigen, sind Metastasen, Lokalisation außerhalb der Extremität, Größe über 5 cm, ein intermediärer oder hoher Grad und der Status des Resektionsrandes<sup>58</sup>. Das Rezidiv tritt meist im Verlauf der ersten beiden Jahre auf; für alle STS-Subtypen summiert ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von ca. 10-20%<sup>59</sup>. Davon entfallen ca. 1/3 auf die Fallkonstellation eines distal lokalisierten Primus<sup>60</sup>.

Metastasenbildung wird auch durch die Größe des Tumors bedingt: falls diese über 5 cm ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit 25-50%<sup>61</sup>. Wie für die Rezidiv besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (von 80%) in den ersten 2-3 Jahren<sup>62</sup>. Bei STS der Extremität befinden sich die Metastasen meist pulmonal (20%), seltener ossär (7%), hepatisch (4%) oder in lymphatischen Noduli (4%).

Eine Ausnahme bildet das myxoide Liposarkom der Extremität, das primär in Abdomen und Becken streut<sup>63</sup>.

# Responsebestimmung

## *Response und deren Bedeutung in der Onkologie*

### **Bedeutung der Responsebestimmung in Forschung und Klinik**

Das bildgebende Responsemonitoring ist zentraler Gegenstand unserer Studie. Response stellt neben dem Überleben (*Survival*), welches als Goldstandard der Evaluation der Effektivität einer neuen Therapie gilt<sup>64</sup>, einen weiteren wichtigen Surrogatmarker dar. Ziel ist es, das Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und Evaluationserhebung möglichst kurz zu halten, und frühzeitig eine valide Abschätzung des Behandlungserfolgs leisten zu können.

Die radiologische Therapiereponse wurde bisher standardgemäß durch Messung der Größenreduktion des Tumors<sup>65</sup> bewertet. Therapiereponse kann auch klinisch, biochemisch oder als intraoperatives pathologisches Staging erfolgen.

Die standardisierte radiologische Responsebestimmung hat eine zentrale Bedeutung für die klinische Forschung - für die sie primär konzipiert wurde<sup>66</sup> - sie kann aber auch für die individuelle Therapieplanung des einzelnen Patienten eingesetzt werden:

In der Forschung werden mit Hilfe des standardisierten Response-Assessments neue Medikamente und Regime getestet und ggf. multizentrisch verglichen<sup>67</sup>. Die Responsekriterien dienen in Phase II Studien als Entscheidungskriterium um Effizienz neuer Therapieregime nachzuweisen, und sie in Phase III zu bestätigen. Sie sind aber nicht für alle Pharmakotherapien (*man bedenke die Wirkungsweise überwiegend zytostatischer „targeted therapies“ im Vergleich zu zytotoxischen Medikamenten*) als primärer Endpunkt geeignet. Für den einzelnen Patienten werden in der täglichen Praxis basierend auf Response-Assessment gemeinsam mit individueller klinischer Einschätzung der behandelnden Kollegen und laborchemischen Daten therapeutische Entscheidungen getroffen- sei es die Fortsetzung einer Therapie, der Wechsel auf eine Secondline-Therapie oder auch eine Umstellung auf palliative Maßnahmen. Die Entscheidungen werden im Consensus unter Berücksichtigung aller Informationen auch unter Risiko-Nutzen-Abwägungen<sup>68</sup> getroffen.

### **Anforderungen an die Responsebestimmung**

Ein effektives Response-Assessment muss zahlreiche Anforderungen erfüllen:

Response sollte möglichst **objektiv** erfolgen; bis jetzt allerdings sind alle existierenden Kriterien zu einem „gewissen Grad von Subjektivität geprägt“<sup>69</sup>, da sowohl die Einschätzung der Messbarkeit von Läsionen, wie auch die Größenbestimmung individuell geschieht.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist **Genauigkeit**. Es sollte das Ausmaß des Tumorleidens möglichst präzise erfasst werden. Beeinflusst wird die Genauigkeit durch die Messmethodik, aber auch die Frequenz der Reevaluation.

Response sollte **reproduzierbar** sein. Das setzt ein standardisiertes Kriterium voraus. Gerade beim Weichteilsarkom ist dieser Punkt von großer Bedeutung, da neue Erkenntnisse – bedingt durch die Seltenheit des Tumors - vor allem durch internationale Multicenter-Studien erfolgen kann.

Daraus wächst die Notwendigkeit für Kriterien, die sich in verschiedenen klinischen Situationen unabhängig von Tumorentitäten **als robust** erweisen<sup>70</sup> und idealerweise über die aktuellen Möglichkeiten hinaus auch neue Methoden integrieren können. „*Ich denke, dass standardisierte Responseerhebung generell eine gute Sache ist, da alle die gleiche Sprache*

sprechen, wenn sie von Studien berichten“, verdeutlicht Prof. Primo N. Lara, M.D. von der Universität von Kalifornien in Davis, Sacramento<sup>71</sup>.

Response sollte möglichst **früh** evaluierbar sein. Im Vergleich zum Überleben als Variable wird die radiologische Response naturgemäß deutlich früher erhoben. Mit neuen funktionell-bildgebenden Methoden versucht man derzeit dieses Zeitintervall weiter zu reduzieren: Mittlerweile lässt sich ein Therapieansprechen nach wenigen Stunden bei GIST (*gastrointestinalen Stromatumor*) unter *Gleevec*® mittels PET feststellen<sup>72</sup>. Nicht bei allen Sarkomen kann ein Therapieansprechen so rasch festgestellt werden. Man muss sich auch bewusst machen, dass eine Läsion nur dann evident wird, wenn sie eine Wirkung nach sich zieht d.h. radiologisch detektierbar, klinisch sichtbar oder funktionell/biochemisch Veränderungen nach sich zieht<sup>73</sup>. Somit lässt sich das Zeitfenster nicht beliebig verkürzen.

Andererseits sollte Response auch **mit vertretbarem Aufwand** evaluierbar sein, d.h. durch bezahlbare Methoden mit flächendeckender Verfügbarkeit und möglichst einfacher Handhabung erfolgen. Die Industrie investiert hier erhebliche Anstrengungen zur Entwicklung standardisiertes Softwarepakete, die ein zeiteffektives Response-Assessment in der Bildgebung unterstützen.

## **Radiologische Responsekriterien**

Die Messung der Response erfolgt bisher anhand der Größenänderung<sup>74</sup>. Hierfür sind mehrere Responseerhebungs-Schemata vorhanden, insbesondere die international akzeptierten Richtlinien nach WHO<sup>75</sup> und RECIST<sup>76</sup>.

## **Historische Entwicklung**

Ein erstes (hämatologisches) Responsessystem etablierte S. Farber 1940 in Boston um die Wirkung von Methotrexat i.m. bei akuter Leukämie zu monitoren. „*Eine präzise Definition der Therapiereponse in akuter Leukämie wird einen besseren Vergleich der Ergebnisse zwischen Patienten ermöglichen, die mit verschiedenen Therapieansätzen von unterschiedlichen Ärzten behandelt werden.*“<sup>77</sup> Diese Aussage verdeutlicht eine primäre Aufgabe von Response, nämlich möglichst objektive Vergleichbarkeit zu schaffen.

C.G. Zubrod und Kollegen arbeiteten dann in der neu gegründeten *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* an einem Studienmodell für multizentrische klinische Studien und setzten sich für Standards in der Responseerhebung basierend auf Veränderung der Tumorgröße ein. Zeitgleich bemühten sich Forscherteams plausible Größenänderungswerte für die Responsegruppen zu finden. So entstanden zahlreiche individuelle Definitionen der Response.

Zur Schaffung einer international akzeptierte Richtlinie trafen sich 1977 und 1979 Experten verschiedener internationaler und nationaler Krebsforschungsinstitute in Turin und im Anschluss in Brüssel. Vertreten waren die EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), NCI (*National Cancer Institute USA*), International Union Against Cancer, COMECON (*Council for Mutual Economic Aid*), wie auch andere (ECOG, MRC, SAKC, SWOG, VA)<sup>78</sup>. Ihr Konzept wurde 1981 als WHO Response Kriterium publiziert<sup>79</sup>. Es fanden sich viele Befürworter aber auch Kritiker dieses Response-Erfassungssystems.

Bedeutende eigenständige Forschungen nahm die SWOG (*Southwestern Oncology Group*) auf. In den später definierten RECIST Kriterien wurden Ansätze dieser Arbeitsgruppe mit eingearbeitet. Die RECIST-Kriterien von 2000 basierten auf den Erfahrungen seit 1981 und können als Weiterentwicklung der WHO-Kriterien aufgefasst werden. Der Prozess war

langwierig; die Überarbeitung bis zur Veröffentlichung nahm insgesamt über sechs Jahre in Anspruch.

Insbesondere seit der Publikation der RECIST-Kriterien werden onkologische Response-Bewertungssysteme immer wieder kritisch beurteilt und diskutiert. Die RECIST- und WHO-Kriterien wurden vergleichend diskutiert, Defizite und Limits festgestellt und Kritik an der Responsemessung einzig über Größenveränderung immer wieder geäußert. Neue innovative, auch funktionell-bildgebende Techniken, wurden in die Klinik erfolgreich eingeführt, was zu weiterer Kritik der bisherigen Responsessysteme führte und auch die erneute Überarbeitung der RECIST-Kriterien vorantrieb. Im Januar 2009 wurde *RECIST version 1.1*<sup>80</sup>, eine Fortentwicklung der RECIST-Kriterien, publiziert. Die Diskussion über dieses überarbeitete Responsessystem hat gerade erst begonnen.

## WHO

Die WHO Kriterien gelten als erste international akzeptierte Richtlinie für die Responseerhebung in der Onkologie. Die objektive Response kann klinisch, radiologisch, biochemisch oder pathologisch erhoben werden. Radiologisch erfolgt die Einteilung in drei Kategorien: zweidimensional messbare Tumore, nur unidimensional evaluierbare Raumforderungen (*beispielsweise bei mediastinaler Adenopathie, Hepatomegalie und abdominalen Massen*) und nicht messbar Läsionen.

Die Messung erfolgt im Schnittbild mit der maximalen Tumorausdehnung in der Regel durch Multiplikation des größten Durchmessers mit dem auf diesem größten senkrecht stehenden oder in Ausnahmefällen als unidimensionaler Messung.

Die Response wird dann anhand der prozentualen Veränderung zwischen der Anfangsmessung und der Reevaluation nach frühestens 4 Wochen ermittelt. Komplette Response (*CR*) wird definiert als nicht mehr nachweisbare Läsion; Partielle Response (*PR*) als mindestens 50% Reduktion der Gesamttumorlast (*entweder bi- oder unidimensional*) und zusätzlich kein Neuauftreten bzw. Progression einer Läsion; Progression (*PD*) als Zunahme von 25% oder mehr in der Größe einer oder mehrerer Läsionen oder Erscheinen von neuer Tumormasse; und keine Veränderung (*NC*), was den Status zwischen PR und PD betrifft.

Für Knochenmetastasen wurde die Regelung modifiziert: CR beschreibt dann einen Zustand, in dem keine Läsionen mehr auf dem Scan nach 4 Wochen zu sehen ist. PR entsteht durch partielle Abnahme in der Größe von lytischen Läsionen, durch Rekalzifikationen oder Lyse und verringerte Dichte von blastischen Läsionen. NC sollte wegen der langsamen Responseentwicklung von Knochenläsionen erst ab der 8. Woche nach Therapiebeginn diagnostiziert werden. PD beschreibt eine Größenzunahme oder die Entwicklung zusätzlicher pathologischer Läsionen, unabhängig von traumatischen Ereignissen bzw. vom Heilungsprozess.

Die Dauer der kompletten Response (*duration of complete response*) wird vom ersten Tag deren Erhebung bis zur Progression angegeben. Die der partiellen Response ab den ersten Therapietag als *overall Response*. Progression in einer Läsion führt in der *overall Response* zu PD, ein NC der nicht messbaren Läsionen bei CR oder PR der messbaren zu einer Gesamtresponse von PR.

## RECIST

RECIST hat zum Ziel die Responsemessung „zu erleichtern, zu verbessern und zu standardisieren“<sup>81</sup>. Man hatte seit der Anwendung von WHO mehrere Probleme realisiert:

Zum einen variierten die Interpretationen, wie man die Größenänderung von messbaren und nicht-messbareren (*aber evaluierbaren*) Läsionen einordnen soll; es fehlte eine Minimalgröße sowie eine Angabe über die Anzahl der zu messenden Läsionen. Des weiterem wurde PD von einigen Instituten in Bezug auf eine Läsion angegeben, während andere in Bezug auf das gesamte Tumorleiden einteilten. Daraus ergaben sich Uneinstimmigkeiten und inkompatible Studienergebnisse.

RECIST sollte dabei aber die Grundprinzipien von WHO fortsetzen. Somit wurde erstens die Einteilung in die vier Response-Kategorien (CR, PR, NC, PD) beibehalten. Zweitens sollte eine Vergleichbarkeit mit abgeschlossenen Studien nach dem WHO-Schema weiter gewährleistet sein. Dies erforderte eine möglichst kleine Disparität in der Definition von PR und somit der Responserate. Drittens forderte man mehr Präzision für das Messinstrumentarium und viertens eine größere Volumenzunahme für die Definition von PD. Fünftens sollten Einsatzmöglichkeiten und Grenzen der Kriterien genauer definiert werden.

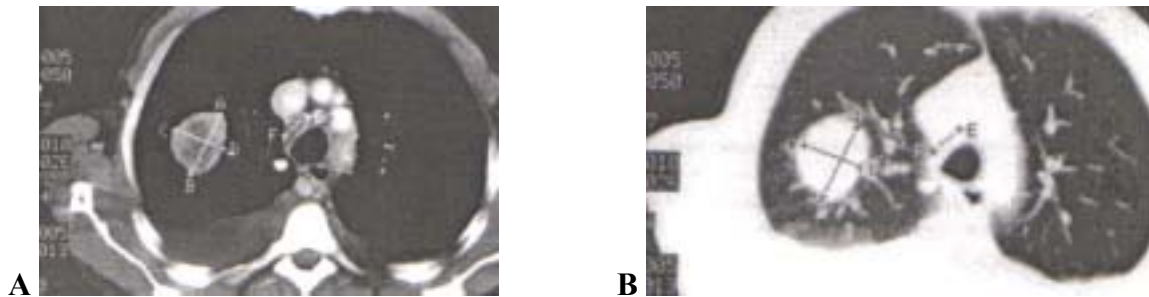
Grundlegende Veränderung in RECIST gegenüber WHO ist die generell **eindimensionelle** Messung des Tumors in transversaler Ebene, sowie die Einführung des Begriffs von „Target“ und „Non-target Läsionen“.

Messbar und somit als mögliche Targetläsion in Frage kommende Tumorformationen haben im konventionellen CT eine Größe von mindestens 20 mm zu erfüllen, während im Spiral-CT - dem heutigen Standard - eine Mindestgröße von 10mm gilt. Als grobe Orientierung gilt die Faustregel, dass eine Läsion mindestens die doppelte Schichtdicke aufweisen muss (*Ausnahmen bestehen in der Pädiatrie, sowie bei zervikalen Läsionen*). Insgesamt können bis zu maximal 5 messbare Läsionen pro Organ und in toto maximal 10 als Target-Läsionen definiert werden. Die Wahl folgt nach Größe und akkurater Messbarkeit. Alle weiteren Läsionen gelten als Nontarget, die zu Beginn und im weiteren Verlauf lediglich auf ihr Vorhandensein hin dokumentiert werden.

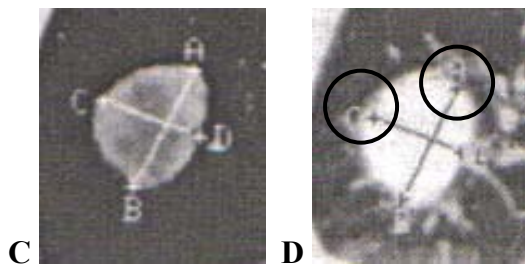
Die Messung erfolgt unidimensional. Die Evaluation der Gesamttumormasse berechnet sich durch Bildung der Summe der Einzeldurchmesser. Die Definition von CR ist identisch zur WHO Klassifikation. PR wird als Größenabnahme um mehr als 30% unidimensional anstatt 50% bidimensional (WHO) festgelegt und PD erfordert statt 25% (WHO) nur noch 20% an Größenzunahme der „sum of lesions“. NC entspricht allen Krankheitsstadien zwischen PR und PD, entsprechend der Definition nach WHO. Die Nontarget-Läsionen werden ähnlich den nicht evaluierbaren Läsionen nach WHO in die Abschätzung der Gesamtresponse mit einbezogen, wie auch die Tumormarker. Ein CR entsteht nur dann, wenn der Marker im Normbereich liegt. Zum besseren Verständnis ist auf untenstehende **Abbildung 2** hingewiesen. Neben Target und Nontargetläsionen existiert

Target Läsion	Nontarget Läsion	Neue Läsion?	overall Response	noch eine dritte Kategorie: die nichtmessbaren Läsionen. Hierzu zählen u. a. ossäre, sowie leptomeningeale Läsionen, Aszites, Pleura- oder Perikarderguss, das inflammatorisches Mammakarzinom, Lymphangitiden, abdominelle Läsionen ( <i>falls nicht bestätigt oder mit Bildgebung dokumentiert</i> ), zystische Veränderungen und Läsionen mit Vorbestrahlung.
CR	CR	nein	CR	
CR	inkomplett/SD	nein	PR	
PR	nicht-PD	nein	PR	
SD(=NC)	nicht-PD	nein	SD	
PD	alle	ja/nein	PD	
alle	PD	ja/nein	PD	
alle	alle	ja/nein	PD	

**Abbildung 2:** Bestimmung der „overall response“



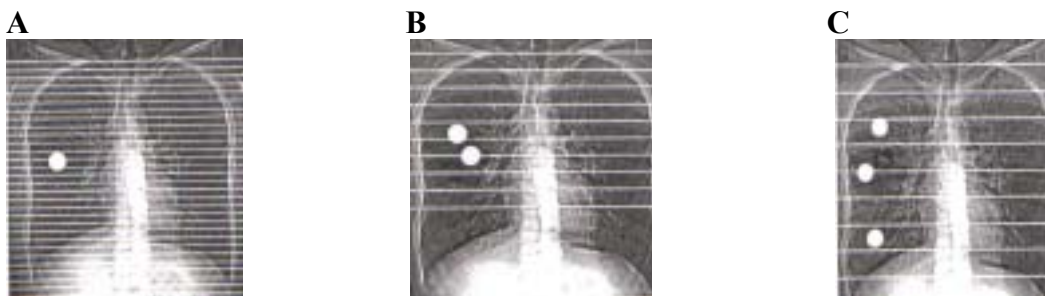
CT des Thorax auf der gleichen Höhe der Karina **A**) im Weichteilfenster und **B**) im Lungenfenster. Wenn die Kalliper aus **A**) in **B**) beigegehalten werden, zeigt sich eine unterschiedliche Größe des Tumors (ABCD). Der Lymphknoten vor der Karina (FE) kann in **B**) nicht gemessen werden.



**C**) stellt einen vergrößerten Ausschnitt aus **A**) dar; **D**) entsprechend aus **B**):  
In **D**) sind im Vergleich zu **C**) wichtige Veränderungen zu sehen: Der Punkt C ist nicht mehr randständig, sondern liegt innerhalb der Läsion; die Strecke AB stellt nicht mehr den maximalen Durchmesser dar.

**Abbildung 3:** Abhängigkeit der Größenmessung von der Fenstereinstellung

RECIST differenziert und wertet die einzelnen radiologischen Messmodalitäten und präferiert das CT als „Bildgebungsmodalität der Wahl“<sup>82</sup> zum Responseassessment. Bei Einsatz ist allerdings auf Schichtdicke und Fenstereinstellung zu achten um die Validität der Messung zu gewährleisten. Modifiziert und neu kommentiert bieten die Abbildungen aus der Originalarbeit (hier unter **Abbildung 3 und 4**) hier anschauliche Beispiele. Als weitere, allerdings nachrangige Technik zum Responseassessment wird die MRT dargestellt. Alle anderen Messmethoden weisen bezüglich Response-Assessment deutliche Limitationen auf, und sollten daher für RECIST-Evaluationen nur in Sonderfällen zum Einsatz kommen. **Abbildung 5** stellt die relevanten Unterschiede zwischen WHO und RECIST tabellarisch gegenüber.



Modifizierte 20mm Läsionen im gleichen CT-Scan des Thorax mit visualisierter unterschiedlicher Schnittführung. Das spätere planare Schnittbild entspricht nicht der Linienführung, sondern einer Summation der Information zwischen zwei Linien; je näher diese sind, desto präziser die Aussage: **A**) 10 mm Intervall: hier wird die Läsion mindestens auf einem Schnittbild suffizient abgebildet, da genügend Volumen in einer Schicht repräsentiert wird. **B**) 15mm Intervall: Hier ist es abhängig wie viel Tumor in einer Schicht enthalten ist um die mittlere Dichte in einem Schnitt nicht substanziell zu unterschätzen. **C**) mit 24 mm Intervall: Die Läsion kann durch ihre Durchmesser vollständig, teilweise oder gar nicht abgebildet werden.

**Abbildung 4:** Einfluss der Schnittführung auf die abgebildete Größe im CT-Scan

## WHO

## RECIST

Charakteristik/Definition der Messbarkeit

- 1) bidimensional durch Multiplikation der beiden größten, senkrecht aufeinander stehender Durchmesser.
- 2) unidimensional, wenn nicht anders möglich bei z.B. mediastinaler Adenopathie, Hepatomegalie und abdominalen Massen.
- 3) nicht messbar

- 1) unidimensional mit den maximalen Durchmesser axial. (Konventionelles CT  $\geq 20\text{mm}$ ; Spiral.CT  $\geq 10\text{mm}$ )
- 2) nicht messbar: Läsionen des Knochen, sowie leptomeningeale Läsionen, Aszites, Pleura- oder Perikarderguss, inflammatorisches Mammakarzinom, Lymphangitis, abdominelle Läsionen (falls nicht bestätigt oder mit Bildgebung dokumentiert), zystische Veränderungen und Läsionen mit Vorbestrahlung.

Responsekategorien:

- 1) messbar/ nicht messbar (geschätzt):  
CR: alle Läsionen nicht mehr nachweisbar. Bestätigung nach  $\geq 4$  Wochen.  
**PR:  $\geq 50\%$  Reduktion, bestätigt nach  $\geq 4$  Wochen.**  
**PD:  $\geq 25\%$  Zunahme oder Auftreten von neuen Läsionen.**  
NC: zwischen PR und PD

- 1) Target-Läsionen (max 5 messbare Läsionen pro Organ; insgesamt 10):  
CR: alle Läsionen nicht mehr nachweisbar. Bestätigung nach  $\geq 4$  Wochen.  
**PR:  $\geq 30\%$  Reduktion mit Nachweis nach  $\geq 4$  Wochen.**  
**PD:  $\geq 20\%$  Zunahme in der Summe oder neue Läsionen nachweisbar.**  
NC: zwischen PR und PD.

- 2) Knochenläsionen:  
CR: keine Läsion für über 4 Wochen nachweisbar.  
PR: partielle Abnahme in der Größe von lytischen Läsionen, Rekalzifikation oder Lyse, reduzierte Dichte von blastischen Läsionen für 4 Wochen  
NC: erst nach 8 Wochen nach Therapiebeginn diagnostizierbar  
PD: Größenzunahme oder Neoläsionen

- 2) Nontarget-Läsionen  
CR: Normalisierung der Tumormarker und kein Nachweis einer Läsion  
inkomplett/SD: Persistenz einer oder mehrerer Herde u./o. erhöhte Tumormarker  
PD: neue Läsionen oder inadäquate Progression existierender Nontarget-Läsionen.

overall Response:

- 1) PD, sobald Progression in einer Läsion
- 2) NC in nichtmessbaren Läsionen und CR/PR in messbaren Läsionen führt insgesamt zu PR.

- 1) PD, sobald Progression in Target- oder Nontarget-Läsion
- 2) nicht-PD in Nontarget-Läsionen führt bei CR/PR der Targets zur Gesamtresponse von PR.

Dauer der Response:

- 1) CR: ab dem Zeitpunkt, wo die Kriterien zum ersten Mal erfüllt sind bis zum Auftreten von PD. PR ab 1. Therapietag
- 2) overall: ab Therapiebeginn bis PD.

- 1) CR/PR: ab dem Zeitpunkt, wo die Kriterien zum ersten Mal erfüllt sind bis zum Auftreten von PD.
- 2) overall: ab Therapiebeginn bis PD.

**Abbildung 5:** Tabellarische Übersicht über Unterschiede zwischen WHO- und RECIST Kriterien

## RECIST (version 1.1)

RECIST 1.1<sup>83</sup> stellt die Überarbeitung der RECIST Kriterien dar. Ursprünglich war die Integration von funktionellen Techniken wie PET geplant. Man entschied sich allerdings weiterhin für die alleinige anatomische Größenmessung als Responsekriterium, begründet wird dies mit fehlenden Standards und weiter noch zu leistender Forschung bezüglich Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit im Bereich der funktionellen Bildgebung. Ähnliche Standards und Vergleichsdaten fehlen laut den Autoren auch in der dreidimensionalen Messung „*Tumorvolumetrie*“, so dass diese ebenfalls in den Kriterien nicht berücksichtigt wurde.

Wesentliche Veränderung besteht in drei Punkten: Erstens in der Definition von Mindestgröße und Gesamtanzahl der zu messenden Läsionen; zweitens der Beurteilung von Lymphknoten, drittens der expliziten Erwähnung von „Sonderfällen“ sowie viertens im Bezug auf die Wahl der Messmodalität:

1.) Allgemein sollte die Messung fortan erfolgen in bis zu zwei Target-Läsionen pro Organ und insgesamt bis zu fünf Target-Läsionen in toto, möglichst in axialer Bildgebung. Hierzu sind die am besten reproduzierbaren Läsionen zu identifizieren, unabhängig von deren Größe. Läsionen, die zu klein zum Messen sind (<10mm), werden entweder nach Ermessen des Radiologen nicht berücksichtigt oder als noch vorhanden (*aber nicht messbar*) erfasst. In der Gesamtresponsebestimmung werden sie dann mit einer fiktiven Größe von 5 mm verrechnet.

2.) Bei Lymphknoten wird die kurze Achse bestimmt; die Gesamtgröße aber bidimensional dokumentiert. Die Definition von CR wurde speziell für Lymphknotenläsionen erweitert; hier muss der kleinste Durchmesser eines Lymphknotens unter 10 mm, sprich Normalgröße, sinken. PD wird wie bisher bei einem Zugewinn von 20% angenommen, mit einer Mindestzunahme von 5 mm.

3.) Als Sonderfälle können zum einen nun lytische, ossäre Herde fortan berücksichtigt werden (*nach RECIST zählten sie zu den nicht-messbaren Läsionen*); hingegen dürfen Zysten und lokal (prä-)therapierte Regionen nicht mehr beurteilt werden. Zum anderen werden Läsionen in Regionen, die zu Beginn der Studie nicht berücksichtigt wurden, als Progression angesehen; ein Wiedererscheinen von Läsionen führt dagegen nicht zwangsläufig zu PD.

4.) Im Bezug auf die zu wählende Messmodalität, wird weiterhin das CT präferiert. Das MRT gilt als Alternativmethodik bei bestehenden Kontraindikationen für das CT, bzw. wenn die zu untersuchende Körperregion den Einsatz der MRT begünstigt. Sonographie, sowie das Erheben einzelner Tumormarker und ähnlicher Methoden zur Responseerhebung sind in diesem System nicht mehr vorgesehen. FDG-PET wird erstmals als ergänzende Untersuchungstechnik für das primäre Staging, bzw. bei morphologisch unklar einzuordnenden Läsionen herangezogen. Als Anforderungen für die FDG-PET gelten ein Zeitintervall des Tracer-uptakes von minimal 60 min, der Einsatz des gleichen PET-Scanners bei wiederholten Messungen und die Durchführung eines Ganzkörperscans („*whole body Technik*“). Ein positiver Funktionsnachweis ist erreicht, wenn die Radiotracer-Anreicherung mindestens doppelt so hoch ist wie im umliegenden Gewebe.



## **Histopathologische Responsebestimmung**

Die histopathologische Beurteilung der Response beim STS ist schwierig. Einzig für das Osteosarkom konnte sie als sehr akkurate Methode zur Feststellung initialer Therapieresponse<sup>84</sup> etabliert werden. Grund hierfür ist die ausgesprochen schwierige Beurteilung des Ansprechens beim Osteosarkom durch traditionelle radiologische Responsekriterien.

Erst in den letzten Jahren gewinnt die Histopathologie im Response-Assessment auch für andere Sarkome zunehmend an Bedeutung, bedingt durch die Erforschung und Validierung funktioneller und biochemischer Prognose- und Responseparameter, insbesondere auch die Korrelation zur FDG-PET. Kriterien für die histopathologische Responseerhebung sind nicht standardisiert. Vergleichsdaten zu den wenigen eingeführten histopathologischen Einteilungssystemen sind noch nicht verfügbar. Ein gut standardisiertes und breit einsetzbares histopathologisches Responsessystem ist noch nicht etabliert.

In multivariaten Analysen stellten sich folgende Faktoren bisher als für die *Prognose* wertvoll heraus: histologischer Subtyp, Maß an Differenzierung, Nekrose und Mitoseraten, sowie (in wenigen Studien evaluiert) die vaskuläre Invasion. Demgegenüber gelang es trotz Anstrengungen noch nicht, Faktoren wie Zellularität, Kernatypien und Pleomorphismus als ausreichend hilfreiche prognostische Variable zu etablieren<sup>85</sup>.

### **Historische Aspekte**

1920 entwickelte Broders das erste allgemeine histopathologische Stagingssystem, als Variablen schloss er Zellularität, zelluläre Anaplasien, die Produktion von Grundsubstanz und die Anzahl von Mitosen ein<sup>86</sup>. Ein Zusammenhang von Grad und Überleben wurde 1939 bei Fibrosarkomen<sup>87</sup> demonstriert. Fast zeitgleich entstand 1927 ein dreigradiges System von Quick und Cutler<sup>88</sup> mit Zellularität und Gewebetyp als Variablen.

Russell<sup>89</sup> entwarf 1977 das erste moderne System mit viegradigen Einteilung basierend auf dem TNM-System. Es entstand aufgrund der Notwendigkeit für Therapieplanung, Datenqualität und Beurteilung der Endergebnisse. Für letztere im Sinne einer klassischen Responserhebung wurde es nie genutzt. Überarbeitungen des Systems erfolgten mehrfach, letztlich bis hin zum heutigen AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) System.

1984 konstruierte Costa<sup>90</sup> ein System, welches durch Subtyp und Nekrose den Tumor in eine von drei Kategorien einordnete, mehrfache Modifikationen (z.B. 1990) führen zu einem aktuellen histopathologischen Gradingssystem des NCI (*National Cancer Institute*). Die Nekrose war hierbei der entscheidende pathologische Parameter im Monitoring von Rezidiv und Überleben im STS.

Ein weiterer Fortschritt gelang durch Trojani und der FNCLCC (*Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer* unter Guillou<sup>91</sup>), die durch die Integration mehrerer Prognosefaktoren (*Nekrose, Mitose und Differenzierung*) ein weiter optimiertes System etablierten.

1995 entstand unter Parham und der Pädiatrischen Onkologischen Gruppe (POG) ein eigenständiges pädiatrisches System in Anlehnung an das NCI, in das Nekrose, Mitose, STS-Subtyp und Alter mit einfließen<sup>92</sup>.

Auf Reproduzierbarkeit wurde von all diesen hier vorgestellten Schemen nur das FNCLCC System untersucht, und erreichte eine Konkordanz von 75% für den Grad und 61% für den Histotyp<sup>93</sup>, 81% für die Nekrose, 74% für die Differenzierung und 73% für die Mitose<sup>94</sup>. Als schwierig gilt die richtige Beurteilung der Differenzierung, vor allem durch Unklarheiten bezüglich der genauen zu definierenden Kriterien des Differenzierungsgrads.

## Responsessysteme und Variablen

Die Histopathologie rückt derzeit zentraler ins Blickfeld der Responseforschung bei STS. Zu Beginn war sie Methode der Wahl um Response in Osteo- und Ewingsarkome zu quantifizieren. Eine Auswahl an ausgewählten histopathologischen Responsessystemen für Osteosarkome ist in **Abbildung 6** gegeben. Dabei zeigte sich, dass die Nekrose bei ossären Sarkomen mit dem klinischen Therapieergebnis<sup>95</sup> korreliert; eine prozentuelle Änderung der Nekroseanteile kann daher das Ansprechen des Tumors gegenüber der Behandlung trotz gleichbleibender Größe verdeutlichen, da sich die Zusammensetzung der Matrix ändert. Übertragen auf andere STS könnten ähnliche Verhältnisse gelten, Casper<sup>96</sup> deutet an, dass „große Tumore [unter Therapie] weicher werden und an Konsistenz verlieren ohne eine definitive Veränderung der Größe zu zeigen“. Wie für das Osteosarkom sind auch für das Ewingsarkom histopathologische Kriterien vorhanden, da radiologische Kriterien nicht einsetzbar sind, da es als Besonderheit kein Stroma bildet und sich unter Chemotherapie vollständig zurückbilden kann trotz weiterhin vorhandenem malignem Potential<sup>97</sup>. Im Unterschied allerdings zum Osteosarkom wird die Nekrose als Parameter kontrovers diskutiert, was sich in der Anzahl der verschiedenen Responsekriterien widerspiegelt (**siehe Abbildung 7**).

System nach	Responsegruppeneinteilung	Kommentar
Huvos et al	Vitale Zellen partielle Nekrose weitläufige Nekrose totale Nekrose	makro- und mikroskopische Untersuchung mit Mapping der Probenentnahme
Rosen et al	I kleine oder keine Effekte der Chemotherapie II partielle Response, < 50% Nekrose, wenig vital III >90% Nekrose, nur Foci von vitalen Gewebe IV keine vital-aussehende Tumorzellen	Nekrose anhand von Chemotherapie
Raymond et al	quantitativ erfasste Nekrose	Mapping, Anwesenheit von Tumorzellen festgehalten, atypische Zellen zählen zum Tumor, detaillierte histologische Beschreibung von Nekrose im Osteosarkom
Picci et al	gut: >90% Nekrose mittel: 60-90% Nekrose schwach: <60% Nekrose	Vergleichbarer Ansatz wie Raymond et al
Wold	I kein Effekt II einige Nekrose A >50% vitale Zellen vorhanden B 5-50% vitale Zellen vorhanden III verstreute Foci; <5% vitaler Tumor vorhanden IV kein vitaler Tumor	wird durch die <i>Children's Oncology Group</i> genutzt

**Abbildung 6:** verschiedene histopathologische Responsessysteme für das Osteosarkom

System nach	Responsegruppeneinteilung	Kommentar
Huvos et al	I kleine oder keine Therapieeffekte II Regionen von azellulären Osteoid, Nekrose, u/o Fibrose aufgrund von Chemotherapie, mit vitalen Resten III prädominante Gebiete von azellulären Tumor, Osteoid, Nekrose u/o Fibrose aufgrund von Therapie mit nur verteilten Foci von histologisch aktiven Tumorzellen IV kein histologischer Nachweis von vitalem Gewebe	entwickelt aus dem System für Osteosarkome; Nekrose per Fläche angegeben
Salzer-Kuntschik	I keine vital erscheinenden Tumorzellen II einzelne vitale Tumorzellen oder ein -kluster, <0,5cm III vitaler Tumor, <10% IV vitaler Tumor, 10-50% V vitaler Tumor, >50% VI kein Effekt der Therapie	System für Osteosarkome
Picci	I mindestens ein makroskopischer Herde von vitalem Tumor (> ein 10x Feld) oder vereinzelte mikroskopische Herde mit einer Gesamtausdehnung von einem 10x Feld II Isolierte mikroskopische Tumorherde mit einer Gesamtausdehnung unter einem 10x Feld III keine Herde, vereinzelte Tumorzellen erlaubt	System für nichtmetastasierten Ewingsarkom der Extremität; schätzt das vitale Residualtumorvolumen ab

**Abbildung 7:** Responsebestimmungen für therapierte Ewingsarkome/PNET

Im Hinblick auf andere Tumore, insbesondere STS, findet sich nur sehr wenig Literatur mit der primären Zielsetzung die histopathologische Responsebestimmung zu untersuchen; vielmehr findet eine Darstellung im Zusammenhang mit der Präsentation von großen Studien zu neuen Therapieoptionen statt. Erschwert wird die Suche nach Responsedaten durch ungenaue Angaben über das den einzelnen Studien zugrunde liegende histopathologische Responsessystem.

Allgemein festzustellen ist, dass meist *Nekrose* die Hauptvariabel bildet, ähnlich den Responsesystemen aus **Abbildung 6 und 7** – und zwar fast ausschließlich die therapeutisch induzierte prozentuale Nekrose<sup>98</sup>.

### *Nekrose*

Hierbei werden für die Nekrosebeurteilung verschiedene Cut-offs für die Ermittlung der Response genutzt. Häufig liegen diese bei 95%<sup>99 100 101 102 103</sup> oder 90%<sup>104 105 106</sup>. Diese besonders hoch angesetzten Werte werden in der Literatur damit begründet, dass viele Sarkome zu spontaner Nekrose<sup>107</sup> neigen. In der Tat erschwert spontane Nekrose und auch andere Veränderungen des Tumors (*Hämorrhagie, verflüssigende Einschmelzung etc.*) die histopathologische Responseevaluation deutlich. In unserer Studie wurde die histopathologische Response nach neuen Cut-offs definiert: Es wurde unterschieden zwischen pCR (*pathological complete response*), FHR (*favorable histological response; entspricht  $\geq 75\%$  Nekrose*), MHR (*minor histological response; entspricht 25 bis 75% Nekrose*) oder NR (*no response*).

Nekrose kann sowohl makroskopisch, wie auch mikroskopisch evaluiert werden. Die subjektive makroskopische Beurteilung kann nur postoperativ erfolgen<sup>108</sup>. Die mikroskopische Beurteilung ist bis zu 81% reproduzierbar<sup>109</sup>. Allgemein ist auf eine frühe und adäquate Fixierung des Gewebes zu achten, wie auch eine adäquate Selektion des vitalsten Gebiets, sowie eine ggf. wiederholte Zählung<sup>110</sup>.

Zwei Studien von L.R. Menendez von 2006<sup>111</sup> und 2007<sup>112</sup> unterstreichen die Schwierigkeit der korrekten Beurteilung von Nekrose und lassen die prognostische Wertigkeit von Nekrose im STS fraglich erscheinen. Diese Studien sind allerdings jeweils mit relativ geringen Fallzahlen durchgeführt worden.

### ***Vitales Tumorgewebe***

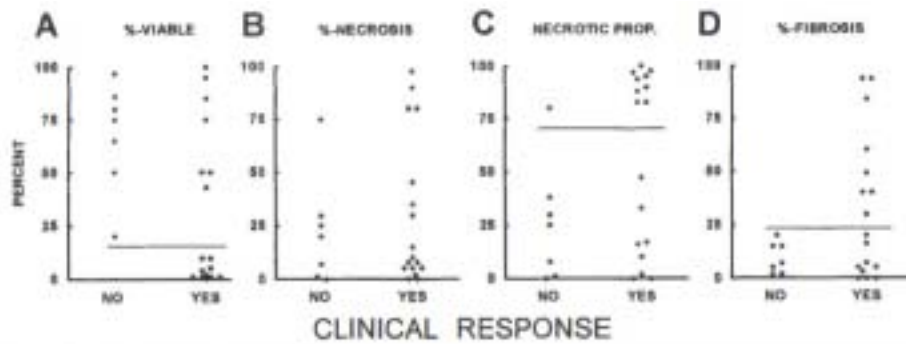
Neben der Beurteilung von Nekrose haben andere Studien Response in Anlehnung auf den prozentuellen Anteil vom vitalen Tumorgewebe bezogen. Hierunter fallen Kraybill, Jimenez und Schmidt, sowie V. Evilevitch<sup>113</sup>. Kraybill unterscheidet fünf Grade: keine vitale Zellen, <25%, 25-50%, 50-75% und >75% vitale Zellen; Jimenez unterteilt die Response in gut (<15%), moderat (15-50%) und schwach (>50%). Evilevitch bezieht seine Messungen auf ein Cut-off von 10%.

Ähnlich wie zum möglichen Responsemarker Nekrose gibt es auch bezüglich „Anteil vitales Tumorgewebe“ als Responsemarker kritische Meinungen: 2008<sup>114</sup> wurde das System nach Jimenez mit RECIST verglichen. Nach dieser Studie korreliert weder die Einteilung nach Jimenez noch die einzelnen histopathologischen Parameter mit RECIST.

### ***Vergleiche***

Vergleiche zwischen den verschiedenen histopathologischen Responsesystemen sind selten. R.A. Schmidt<sup>115</sup> untersuchte als einer der ersten verschiedene histopathologische Variablen im Zusammenhang. Auf seine Arbeit von 1993 lassen sich die meisten in der Literatur verwendeten Cut-offs zurückführen:

In 25 Patienten verglich er die radiologische Response (*Kriterium für objektive Responder per definitionem  $\geq 10\%$  berechnete Volumenreduktion*) mit den prozentuellen Anteilen von vitalen Tumorzellen, Nekrose und Fibrose, sowie Proportion von nekrotischen Anteilen an der Gesamtmenge. Ebenso wurde eine Korrelation mit der klinischen Response (*Allgemeinzustand, Schmerz, ...*) angestrebt. Die Ergebnisse sind graphisch in **Abbildung 8** zusammengefasst. Sie zeigen die individuellen Werte für alle Patienten, aufgeteilt in objektive Responder und objektive Nonresponder. Die horizontalen Linien markieren günstig erachtete Cut-off Linien für signifikante Korrelation von histopathologischer und klinischer Response. So zeigt sich zum Beispiel als günstiger Cut-off für vitale Zellen ein Wert um 15% ( $p = 0,032$  für die Korrelation mit der radiologische Response, sowie  $p = 0,010$  für die klinische). Für die Fibrose wurde eine ebenso signifikante Korrelation gefunden ( $p = 0,030$  radiologisch und  $0,033$  klinisch).



**Abbildung 8:** Graphische Darstellung von klinischen objektiven Respondern (Yes) und objektiven Nonrespondern (No) gegenüber der prozentuellen Veränderung der einzelnen Variablen. Ein Punkt symbolisiert einen einzelnen Patienten; eine horizontale Linie stellt einen günstigen Cut-off dar.

Die Vielfalt und die fragliche Wertigkeit der einzelnen histopathologischen Responsesysteme wird in den Studien von V. Evilevitch von der Universität von Kalifornien Los Angeles deutlich, der zu Beginn  $\leq 10\%$  vitale Zellen als objektive Response definiert<sup>116</sup>, ein Jahr später auf  $\geq 95\%$  Nekrose im gleichen Patientenkollektiv wechselt (Evilevitch) und letztlich eine Ko-autorenschaft für M.R. Benz<sup>117</sup> übernimmt, in dessen Arbeit  $\geq 90\%$  Nekrose als suffizient gelten. In allen drei Arbeiten ging es um die Bedeutung von FDG-PET im hochgradigen STS. Die Arbeiten erschienen zwischen Juni 2007 bis Juli 2008.

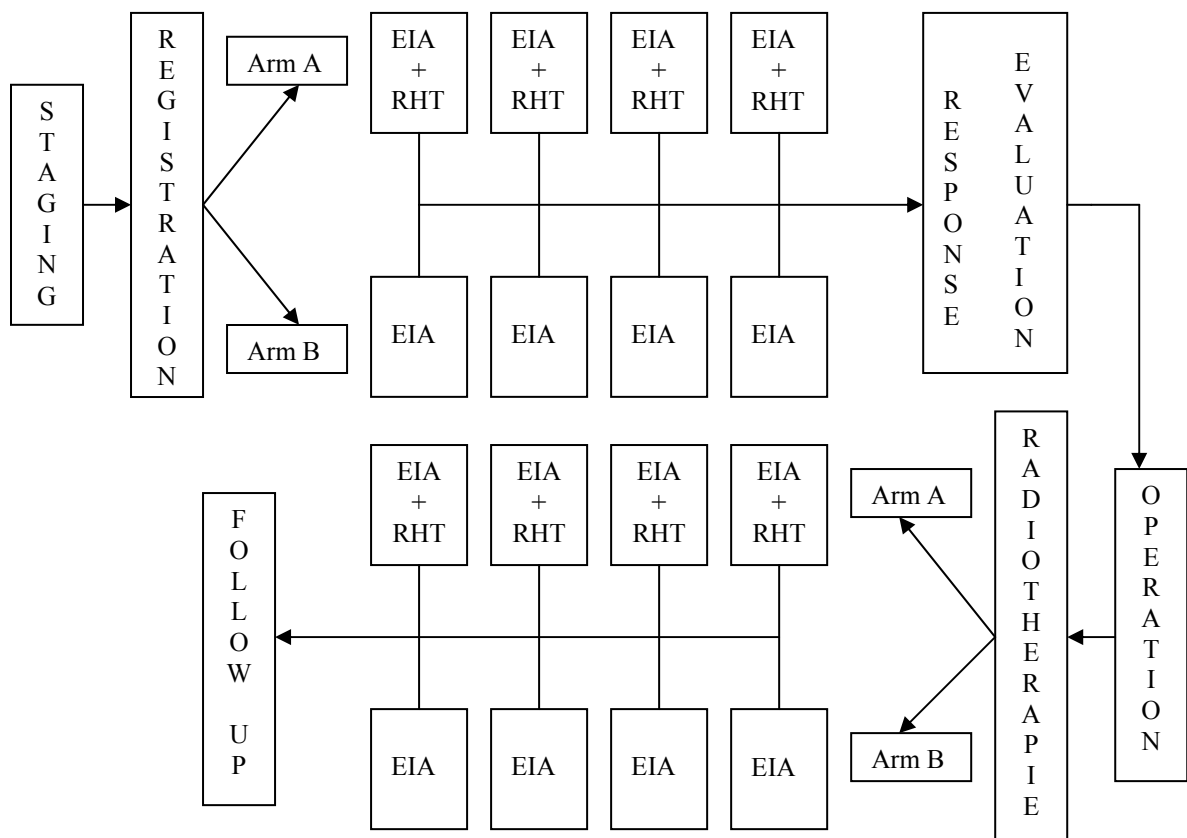
# Patienten und Methoden

## Weichteilsarkom-Hyperthermie-Studie

Die von uns reevaluierten 85 Patienten wurde aus einer randomisierte Phase III Studie für Weichteilsarkome (*EORTC 62962/ESHO RHT-95*)<sup>118</sup> rekrutiert, die Prof. Issels, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, initiierte und in Zusammenarbeit mit anderen internationalen Studienzentren der EORTC und der ESHO durchgeführt wurde. Das Studiendesign ist **Abbildung 7** zu entnehmen. Da diese Studie Grundlage des Patientenkollektivs war, an dem wir unsere methodischen Responseevaluationsuntersuchungen durchführten, soll das Design dieser Studie hier kurz vorgestellt werden:

Als primäre Endpunkte dieser Hyperthermie-Studie wurde das lokale PFS (*progression free survival*) gewählt und als sekundäre Endpunkte DFS (*disease free survival*), OS (*overall survival*) und Response nach WHO.

Insgesamt 341 Patienten, randomisiert zwischen 1998 und 2006, nahmen an dieser Studie teil. Die ersten Ergebnisse wurden bereits auf dem ASCO-Treffen 2007 in Barcelona, sowie dem ICHO-Kongreß 2008 in München der Öffentlichkeit vorgestellt. Sie zeigen den Vorteil einer Chemotherapie kombiniert mit RHT (*regionaler Hyperthermie*).



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Studie

Die Patienten erhielten nach Randomisierung in Arm A vier Zyklen EIA-Chemotherapie kombiniert mit RHT, korrespondierend zu Arm B, in dem keine RHT angewandt wurde. Nach 13 Wochen erfolgte die Responseevaluation nach WHO (*fast ausschließlich durch CT/MRT*), gefolgt von Operation und eventueller Radiotherapie mit weiteren 4 Zyklen entsprechend dem präoperativen Regime. Das Operationspräparat wurde auf histopathologische Zeichen der Regression untersucht und nach histopathologischen Responsekriterien klassifiziert. Des Weiteren wurde der histopathologische Subtyp, wie auch der Tumorgrad zu Therapiebeginn durch einen Referenzpathologen ergänzend evaluiert. Für therapeutische Entscheidungen wurden die WHO-Kriterien als Referenz genutzt.

Innerhalb der **EIA-Chemotherapie** wurde pro Zyklus Etoposid in einer Gesamtdosis von 250mg/m<sup>2</sup> (*in 2 Dosen an Tag 1 und 4*) verabreicht, Ifosfamid mit 6g/m<sup>2</sup> (*in 4 Dosen an den Tagen 1 bis 4*) und Adriamycin (= Doxorubicin) mit 50 mg/m<sup>2</sup> (*in einer Dosis am Tag 1*). Mesna wurde in einer Dosis von insgesamt 3,6 g/m<sup>2</sup> vor Administration von Ifosfamid gegeben (*drei Mal täglich an den Tagen 1 bis 4*). Zusätzlich wurde rh G-CSF empfohlen, insbesondere bei Patienten, die im ersten Zyklus Komplikationen (*wie fiebrige Neutropenie*) erfahren haben. Die Patienten des Arms A erhielten additiv RHT mit einer Temperatur über 42,0°C für 60 min an den Tagen 1 und 4.

Ein Zyklus nahm insgesamt 22 Tage ein. Zwischen Randomisierung und ersten Zyklus durften maximal 6 Wochen vergehen, zwischen dem abschließenden vierten Zyklus und der Responseevaluation ein Maximum von 3 Wochen.

In der **RHT** wurden für tief sitzende Tumore hochfrequente elektromagnetische Applikatoren genutzt. Die Phase und Amplitude wurden so eingestellt, dass sie die Hitze auch auf exzentrische Tumore fokussiert werden konnte. Die effektive Therapiezeit mit 60 min wurde ab dem Erreichen von 42°C im Tumorgewebe nach einer halben Stunde bemessen, dabei waren die T<sub>50</sub> (*Temperatur überschreitet 50% der Gesamttemperatur*) und T<sub>90</sub> gute Predikatoren für das korrespondierende Ausmaß der Nekrose. Neben der Messung der Tumortemperatur mittels intraläsionalem Katheter wurde auch die Körpertemperatur gemessen. Eine systemische Temperatur von 38,5°C stellte eine Indikation für Kühlung da, ebenso wurde bei Tumoren des Abdomen, des Becken oder der Hüfte routinemäßig gekühlt.

### **Einschlusskriterien**

Die Patienten dieser Phase III- Hyperthermiestudie mussten laut Protokoll ein fortgeschrittenes STS aufweisen. Des Weiteren mussten sie zwischen 18 und 70 Jahre alt sein, eine WHO Performance von 0-2 (*oder Karnofsky Index von 60-100%*) aufweisen und über eine adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion verfügen (*Leukozyten  $\geq 3,5 \times 10^9/l$ ; Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; Bilirubin  $< 1,25$  der Obergrenze [SI-Norm = 17,0  $\mu\text{mol/l}$ ], Kreatinin Clearance  $> 60\text{ml/min}$  nach der Cockcroft-Formel).*

Die Patienten wurden Risikogruppen zugeteilt, definiert als S1 (*Läsion mit einer Größe von mindestens 5 cm in der radiologischen Bildgebung, histopathologischer Grad II oder III nach Trojani und tiefe, extrakompartementale Lokalisation*); S2 (*lokaler Rekurrenz, der die gleichen Kriterien wie S1 erfüllt*) und S3 (*inadäquate Exzision innerhalb der letzten 8 Wochen oder Notwendigkeit einer weiteren Operation eines S1 oder S2 Tumors*).

Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit Stromazellsarkom, Osteosarkom, Ewing Sarkom (*Kinder unter 18 Jahren*), embryonales Rhabdomyosarkom (*Kinder unter 18 Jahren*), Chondrosarkom (*außer mesenchymale*), Kaposi Sarkom, malignes Mesotheliom, Dermatofibrosarkom und Chondrom. Des Weiteren wurden Patienten mit Vorbehandlung der

Läsion bzw. mit RHT-limitierenden Begleiterkrankungen nicht in die Studie aufgenommen. Die genauen Kriterien sind dem Studienprotokoll zu entnehmen<sup>119</sup>.

## **Auswahlkriterien der 85 Patienten für den Vergleich von WHO zu RECIST**

Für unsere hier durchgeführte Reevaluation der Response nach WHO und den Vergleich zu RECIST standen die Original CT oder MRT Bilder von 85 Patienten zur Verfügung, die im Zeitraum von Juli 1997 bis Dezember 2006 randomisiert wurden. Die Scans zeigten den Primärtumor zum Zeitpunkt der Randomisation und zum Staging nach 4 Zyklen EIA ± RHT. Metastasen wurden nicht evaluiert, korrespondieren dem lokalen PFS als Endpunkt der Studie.

Die Selektion der Patienten für unsere Studie basierte auf folgende Kriterien: 1) Die Patienten der Phase III Studie mussten die Therapie im Universitätsklinikum Großhadern oder in lokal kooperierenden medizinischen Einrichtungen erhalten haben, die alle zum Studienstandort „München“ zählten, oder es musste die Bildgebung aus anderen internationalen Zentren im

Münchener Studienzentrum für die Reevaluation verfügbar sein. 2) Die jeweils korrespondierenden Bilddatensätze pro Patient (vor/nach Therapie) mussten mit der jeweils gleichen Modalität akquiriert sein, also entweder CT oder MRT.

		<b>Gruppe A (n=46)</b>	<b>Gruppe B (n=39)</b>
Geschlecht	männlich	27	19
	weiblich	19	20
mittleres Alter	(in Jahren)	47,63	49,56
Lokalisation	Extremität	23	22
	Nichtextremität	23	17
Risikogruppe	S1	26	25
	S2	8	3
	S3	12	11
histopathologischer Grad	Grad 1	3	1
	Grad 2	20	17
	Grad 3	19	13
	nicht gegeben	4	8
radiologische Methode	CT	27	12
	MRI	19	27

**Abbildung 10:** Gegenüberstellung der Charakteristika für beide Patientengruppen

Es existierten keine weiteren Kriterien für das Patientenkollektiv unsere Studie aus dem Pool der Hyperthermie-Studie. Die im Vorfeld durch die Hyperthermie-Studie erhobene Response nach WHO, sowie das Outcome wurden während der Messung nicht beachtet. Um die interne Qualität zu garantieren, wurden alle Messungen verblindet durch einen Radiologen (*F.Berger*) durchgeführt. 19 Fälle wurden von einem EORTC-Mitglied (*J.Verweij*) bestätigt.

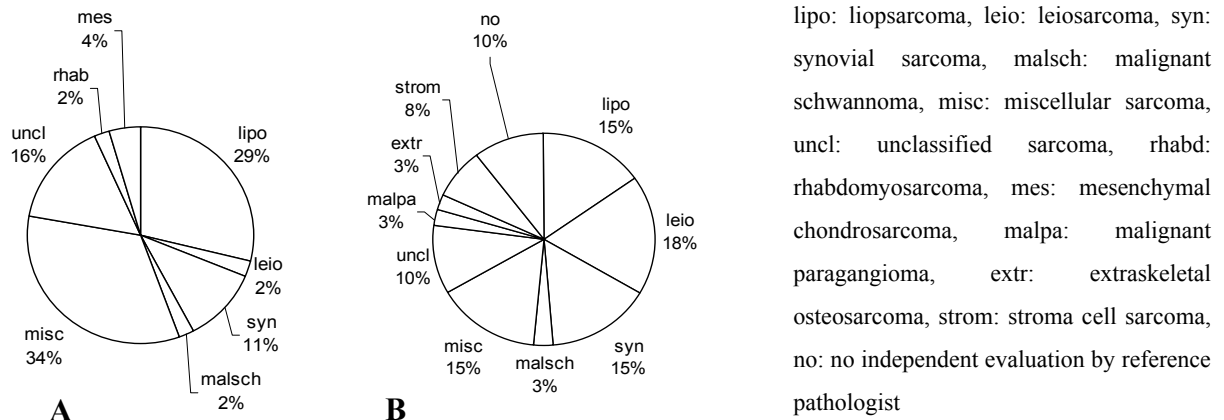
Alle weiteren Daten der Patienten (wie z.B. Histologie) wurden erst nach unserer Bild-Reevaluation erhoben und sind in den **Abbildungen 10 und 11** zusammengefasst. Die letztere zeigt dabei die STS-Subtypen beider Therapiearme getrennt voneinander.

Wie man **Abbildung 11** entnehmen kann, waren drei Stromazellsarkome (*Subtyp in den Ausschlusskriterien gelistet*) im Studienarm B vorhanden. Alle drei Patienten hatten jedoch zur Randomisierung einen Sarkomtyp vom lokalen Pathologen bestimmt bekommen, der die Studienkriterien erfüllte: Darunter ein unklassifiziertes Sarkom, ein malignes Schwanom und ein Fibrosarkom. Erst im weiteren Verlauf wurden sie durch den Referenzpathologen sekundär als Stromazellsarkome klassifiziert. Sie wurden daher von der radiologischen Responseanalyse nicht ausgeschlossen.



Unsere Patienten setzten sich zusammen aus 46 Patienten der Gruppe A der Hyperthermie-Studie (*EIA + RHT*), und 39 Patienten der Gruppe B (*EIA*) aus der gleichen Studie.

Rund 90% der Patienten erhielten vier Zyklen bis zur Evaluation der Response; Modifikationen (*entsprechend der Dosis oder der Anzahl der Zyklen*) wurden bedingt durch individuelle Toxizität, Patientenwunsch oder aufgrund von Komplikationen vorgenommen.



**Abbildung 11:** Die Anteile der verschiedenen Subtypen des STS; **A)** in Studienarm A; **B)** in Studienarm B unseres analysierten Subkollektivs.

### Radiologische Responsekriterien

Die Responsebestimmung des lokalen Primarius erfolgte anhand der WHO und RECIST Kriterien. Für jeden Patient wurde zu Beginn der Analyse die Scans zur Randomisierung und zum Staging angefordert. Es wurde versucht Bilder von 137 Patienten

Grund	Detail	Anzahl
Technisch	nicht messbar	3
	Fehlen des zu messenden Schnittbilds bei vorhandenem Bildsatz	3
	keine Skala	1
Organisatorisch	Nicht erhältlich	23
	entliehen	3
	Ort der Bildgebung unbekannt	1
	beim Patienten	10
Scan	unterschiedliche Modalitäten	6
Protokoll	operative Beurteilung	1
	entzogene Einwilligung für Datennutzung	1

**Abbildung 12:** Ursachen der fehlenden Bilder

der Hyperthermie-Studie für unsere Analyse zugänglich zu machen. In 52 Fällen waren die Originale nicht komplett erhältlich, aufgrund technischer (*in 7 Fällen*) oder organisatorischer Probleme (*in 37 Fällen*), Vorhandensein verschiedener Bildgebungsmodalitäten (*in 6 Fällen*),

durch eine Responsebestimmung intraoperativ (*also komplett fehlende Bildgebung zum Staging*) und durch einen Patienten, der die weitere Nutzung der Daten ablehnte. **Abbildung 12** zeigt nochmals spezifischer die einzelnen Gründe. Dies macht nachvollziehbar, wie es letztlich zur Gesamtzahl von 85 Patienten in unserer Studie kam.

Es wurde dann in beiden Scans der Schnitt mit den größten Proportionen des Tumors in möglichst transversaler Schichtführung herausgesucht und der maximale Durchmesser mit Kalliper oder Lineal bestimmt. Auf diesen wurde dann senkrecht ein zweiter maximaler projiziert. Die Daten wurden in einer Exceldatei aufgezeichnet und die Fläche, wie auch die prozentuale Differenz zwischen den beiden Messungen, automatisch berechnet. Daraus konnte die Responsekategorie nach den Vorgaben von WHO und RECIST, bezogen auf den Primärtumor, abgeleitet werden (*siehe Abbildung 6*).

### **Patienten für den Vergleich radiologische versus histologische Response**

Als Einschlusskriterium in den Vergleich von radiologischer und histopathologischer Response musste in den Studienakten der 85 bezüglich Bildgebung reevaluierten Patienten eine histopathologische Responsebeurteilung verfügbar sein. Dies war bei 63 der 85 Patienten der Fall.

Da für diese Analyse dementsprechend 22 Patienten nicht berücksichtigt werden konnten, kam es zu einer Umstrukturierung unseres Patientenkollektivs. Die neue Zusammensetzung dieses Kollektivs ist **Abbildung 13** zu entnehmen. 39 Patienten gehörten zur Gruppe A, 24 zur Gruppe B.

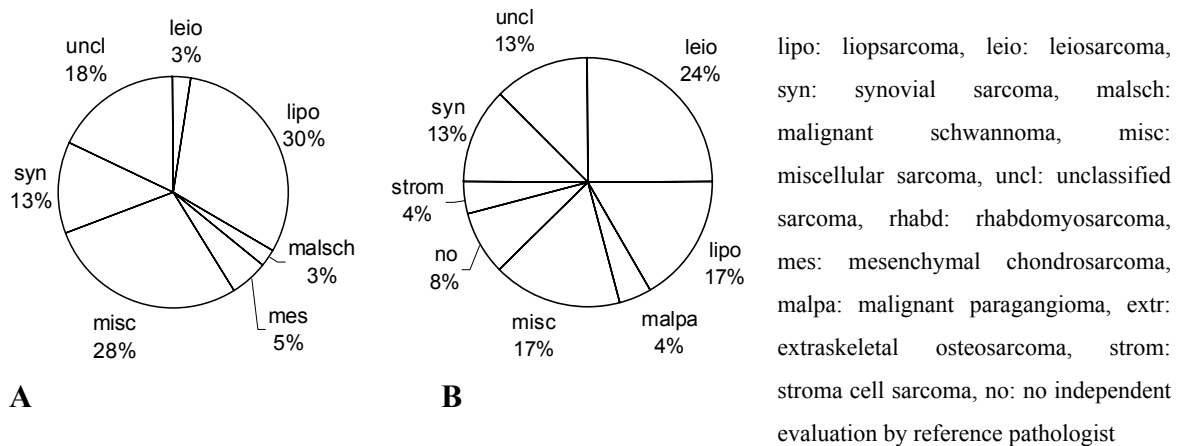
		<b>Gruppe A (n=39)</b>	<b>Gruppe B (n=24)</b>
Geschlecht	Männlich	23	11
	Weiblich	16	13
mittleres Alter	(in Jahren)	48,74	49,88
Lokalisation	Extremität	23	18
	Nichtextremität	16	6
Risikogruppe	S1	25	17
	S2	5	3
	S3	9	4
histopathologischer Grad	Grad 1	3	0
	Grad 2	15	10
	Grad 3	18	9
	nicht gegeben	3	5
histopathologische Responsegruppe	pCR	5	3
	FHR (>75% Nehr./Fibr.)	14	8
	MHR (25-75% Nehr./Fibr.)	11	4
	NR (<25% Nehr./Fibr.)	9	9
	PD	1	0
radiologische Methode	CT	21	5
	MRI	18	19

**Abbildung 13:** Charakteristik der 63 Patienten mit radiologischer und histopathologischer Responseevaluation, den Gruppen A und B zugeteilt.

In Gruppe A wurden von den ursprünglich 46 Patienten daher vier männliche und drei weibliche ausgeschlossen, das mittlere Alter stieg um 1 Jahr an. Alle Extremitäten-STS konnten auch bezüglich histopathologischer Response evaluiert werden, bei sieben Patienten mit abdominellen/pelvinen Läsionen lag dagegen keine histopathologische Responsebestimmung vor. Bezüglich der Scanmodalität konnte einer im MRT und sechs im CT untersuchte Patienten nicht auf histopathologische Response evaluiert werden.

In Gruppe B wurden sieben Frauen und acht Männer keiner histopathologischen Responsegruppe zugeordnet. Das mittlere Alter änderte sich nur unmerklich um wenige Monate. Insgesamt 7 Patienten mit CT-Diagnostik und 8 Patienten mit MRT-Monitoring standen nicht mehr zum Responsevergleich zur Verfügung.

Die Diskrepanz in der Patientenzahl zwischen Gruppe A und B stieg insgesamt auf 15 (zuvor 7), für die Nichtextremität als Lokalisation des Tumors um zehn (zuvor 6). Auch auf die Verteilung im Grad, Bildgebung und Tumorsubtyp (**Abbildung 14**) waren deutliche Veränderungen bedingt durch die geringe Patientenzahl der Studie zu sehen. Eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studienarmen ist daher nur noch eingeschränkt möglich.



**Abbildung 14:** Verteilung der einzelnen STS Subtypen auf die Gruppe A (A) und B (B) im Subkollektiv, in dem sowohl radiologische Response als auch histopathologische Response beurteilbar waren.

### Genutztes histopathologisches Responsekriterium

Die genutzten histopathologischen Kriterien besteht aus ein vierarmiges Schema, in das sowohl Maß an Nekrose wie auch andere histologische Zeichen der Regression (z.B. *Fibrose*) einfließen. Je nach prozentuellem Anteil dieser Faktoren auf den postoperativen Probeschnitten im Vergleich zur histologischen Beurteilung vor Therapie wurde der Patient einer der Responsegruppen zugeordnet. Die Kriterien wurden bereits in der Phase II im Institut genutzt.

Komplette pathologische Response (pCR) wird erreicht, sobald auf den Tumorschnitten keine typischen malignen Zellen zu sehen sind. Als günstige histologische Response (FHR) und geringe histologische Response (MHR) werden Tumore klassifiziert, die  $\geq 75\%$  (FHR) oder zwischen 25-75% (MHR) an histologischen Zeichen der Regression im Vergleich zum Therapiebeginn in den histopathologischen Präparaten zeigen. Keine Response (NR) liegt vor, wenn weniger als 25% an Regression zu finden ist.

Für die Hyperthermiestudie, und somit auch für unsere Untersuchung, wurde der Cut-off zwischen histopathologischen objektiven Respondern (*CR und PR*) und objektiven Nonrespondern bei 75% Regression angesetzt und mit der radiologischen Response verglichen.

Ebenso erfolgte ein Vergleich der einzelnen histopathologischen Responsegruppen (pCR, FHR, MHR und NR) mit jenen von WHO und RECIST (CR, PR, NC und PD).

Als objektiver Responder galt pCR und FHR für die histopathologische Methodik, sowie CR und PR für die Responseerhebung nach WHO/RECIST.

## ***statistische Methoden***

### 1. Vergleich WHO/RECIST:

Beim Vergleich WHO/RECIST wurde der  $\lambda^2$  - Test genutzt um möglichen signifikanten Einfluss des Behandlungsarms, wie auch der Modalität (*sprich MRT oder CT*) zu zeigen. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde für signifikant erachtet. Eine  $\kappa$  Statistik sollte mögliche Konkordanz zwischen verschiedenen Methoden aufzeigen; ein  $\kappa$ -Werte über 0,6 wurden als gut, über 0,8 als exzellente Konkordanz interpretiert. Je näher der Wert an 0 hingegen lag, umso unwahrscheinlicher war ein Zusammenhang anzunehmen. Für die statistischen Auswertungen wurde auch das Programm Excel (*Windows 2003*) mit eingesetzt.

### 2. Vergleich histopathologische Response/radiologische Response:

Auch hier wurde die  $\kappa$  Statistik mit gleichem Interpretationsmuster verwendet. Zusätzlich wurden die Responseergebnisse der einzelnen Kriterien mittels Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall (PFS) aufgezeigt. Der Logrank-Test wurde für die einzelnen Vergleiche verwendet; ein p-Wert unter 0,05 galt als signifikant.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der radiologischen Responsebeurteilungen sind abhängig vom Behandlungsarm in **Abbildung 15** dargestellt.

		R E C I S T				
		CR	PR	NC	PD	
W	CR	5				5
	H		22	8		30
O	NC		4	32	1	37
	PD			7	6	13
		5	26	47	7	85

Die Tafeln zeigen die übereinstimmenden und unterschiedlichen Ergebnisse vom Vergleich WHO vers RECIST. In **A**) sind die Daten aller 85 Patienten gemeinsam dargestellt; in **B**) die Patienten des Behandlungsarms A und in **C**) die von Arm B separat dargestellt.

		R E C I S T				
		CR	PR	NC	PD	
W	CR	3				3
	H		15	6		21
O	NC		4	12	1	17
	PD			3	2	5
		3	19	21	3	46

		R E C I S T				
		CR	PR	NC	PD	
W	CR	2				2
	H		7	2		9
O	NC			20		20
	PD			4	4	8
		2	7	26	4	39

**Abbildung 15:** Tafeln

## Radiologische Responsebestimmung

### Response- und Progressionsrate

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich nach WHO: 5 CR, 30 PR, 37 NC und 13 Fälle von PD. Die 5 CR stimmten mit den CR von RECIST überein, zusätzlich gab es insgesamt 26 PR, 47 NC und 7 PD für RECIST.

Die allgemeine Responderate, das bedeutet der Anteil von CR und PR an der Gesamtzahl der Patienten, betrug für WHO 41,2% und für RECIST 36,5%. Hingegen konnte eine Progressionsrate (Anteil der Patienten mit PD am Gesamtkollektiv) mit 15,3% für WHO erhoben werden, für RECIST lag sie bei knapp der Hälfte (8,2%). Für den Arm A ergab sich im Einzelnen eine Responderate von 52,2 % nach WHO und 48,8 % nach RECIST, sowie für Arm B eine Responderate von 28,2 % nach WHO und 23,1% nach RECIST. Die Progressionsrate lag für Arm A bei 10,9% nach WHO und 6,5% nach RECIST, sowie für Arm B 20,5% nach WHO und 10,3% nach RECIST.

### Übereinstimmung für WHO und RECIST

Die Messungen ergaben eine Übereinstimmung der radiologischen Responsekategorie in 65 der insgesamt 85 Fällen, was 76,5% entspricht.

Sie war für die Gruppe B leicht höher als für die Gruppe A, so betrug sie bei ersteren 84,6% (d.h. 33 von 39 Patienten mit EIA), für letztere 69,6% (d.h. 32 von 46 Patienten mit EIA und RHT).

### Unterschiede in den Ergebnissen von WHO und RECIST

In insgesamt 20 Fällen, entsprechend 23,5% der 85 Patienten wurden unterschiedliche Response-Kategorien nach WHO und RECIST zugeordnet. Es ergaben sich acht Änderungen von PR (WHO) zu NC (RECIST), sieben von PD (WHO) zu NC (RECIST), 4 von NC (WHO) zu PR (RECIST) und eine von NC (WHO) zu PD (RECIST). Die abweichenden Einteilungen sind mit Angabe der prozentuellen Abweichung von Fläche und Durchmesser in **Abbildung 16** separat gelistet.

Bei zehn dieser 20 Fälle weicht das Verhältnis der beiden senkrecht stehenden größten Durchmesser um mehr als Faktor 2 voneinander ab. Dies ist ein möglicher Hinweis auf Limitationen des Kugelmodells eines Tumors, das sowohl RECIST als auch WHO zugrunde liegt.

No	Arm	Methode	WHO: Änderung der Fläche	Response	RECIST: Änderung des Diameters	Response
1	A	MRI	-0,62	PR	-0,23	NC
2	A	MRI	-0,57	PR	-0,14	NC
3	A	MRI	0,55	PR	-0,27	NC
4	A	MRI	-0,54	PR	-0,08	NC
5	A	MRI	-0,53	PR	-0,07	NC
6	A	MRI	-0,50	PR	0,00	NC
7	A	CT	-0,47	NC	-0,33	PR
8	A	CT	-0,42	NC	-0,30	PR
9	A	MRI	-0,19	NC	-0,50	PR
10	A	MRI	0,02	NC	-0,46	PR
11	A	CT	0,21	NC	0,26	PD
12	A	MRI	0,30	PD	0,17	NC
13	A	MRI	0,39	PD	0,17	NC
14	A	MRI	0,48	PD	0,11	NC
15	B	MRI	-0,55	PR	-0,09	NC
16	B	MRI	-0,55	PR	-0,10	NC
17	B	MRI	0,26	PD	0,09	NC
18	B	MRI	0,28	PD	-0,11	NC
19	B	MRI	0,32	PD	0,18	NC
20	B	MRI	0,71	PD	0,16	NC

**Abbildung 16:** Liste der 20 Patienten mit unterschiedlicher Responsekategorie

## Möglicher Einfluss von Scanmethode (MRT) und Therapieart (RHT)

### Einfluss der Scanmethode

Von den 20 Patienten mit diskrepanter radiologischer Responsegruppe haben 15, d.h. 75%, ein MRT erhalten, dagegen sind nur 25% mit CT untersucht worden. Dies ließ die Vermutung aufkommen, dass die Scanmethode (MRT) einen Einfluss auf die Responseerhebung haben könnte. Ein  $\lambda^2$  - Test zeigte Signifikanz diesbezüglich ( $p < 0,05$ ) für das Gesamtkollektiv mit  $p = 0,032$ .

alle:	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td></td><td>Ü</td><td>nÜ</td><td></td></tr> <tr><td>MRT</td><td>31</td><td>15</td><td>46</td></tr> <tr><td>CT</td><td>34</td><td>5</td><td>39</td></tr> <tr><td></td><td>65</td><td>20</td><td>85</td></tr> </table>		Ü	nÜ		MRT	31	15	46	CT	34	5	39		65	20	85	A:	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td></td><td>Ü</td><td>nÜ</td><td></td></tr> <tr><td>MRT</td><td>10</td><td>9</td><td>19</td></tr> <tr><td>CT</td><td>22</td><td>5</td><td>27</td></tr> <tr><td></td><td>32</td><td>14</td><td>46</td></tr> </table>		Ü	nÜ		MRT	10	9	19	CT	22	5	27		32	14	46	B:	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td></td><td>Ü</td><td>nÜ</td><td></td></tr> <tr><td>MRT</td><td>21</td><td>6</td><td>27</td></tr> <tr><td>CT</td><td>12</td><td>0</td><td>12</td></tr> <tr><td></td><td>33</td><td>6</td><td>39</td></tr> </table>		Ü	nÜ		MRT	21	6	27	CT	12	0	12		33	6	39
	Ü	nÜ																																																			
MRT	31	15	46																																																		
CT	34	5	39																																																		
	65	20	85																																																		
	Ü	nÜ																																																			
MRT	10	9	19																																																		
CT	22	5	27																																																		
	32	14	46																																																		
	Ü	nÜ																																																			
MRT	21	6	27																																																		
CT	12	0	12																																																		
	33	6	39																																																		
	$\lambda^2 = 4,59 \rightarrow p = 0,032$		$\lambda^2 = 4,38 \rightarrow p = 0,036$		$\lambda^2 = 3,15 \rightarrow p = 0,074$																																																

**Abbildung 17:** Vierfeldertafeln für die Gegenüberstellung Scanmethode und radiologische Response. Ü steht für Übereinstimmung; nÜ für keine Übereinstimmung in der Responseerhebung nach WHO und RECIST.

### Einfluss der Therapieart

	Ü	nÜ	
Arm A	32	14	46
Arm B	33	6	39
	65	20	85

$\lambda^2 = 2,66 \rightarrow p = 0,1$

**Abbildung 18:** Vierfeldertafel für die Messung des Einflusses von RHT auf die Ergebnisse.

Bei den Patienten mit unterschiedlicher Response fiel ein überproportionaler Anteil an Gruppe A auf: insgesamt 14 der 20 Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich allerdings nur in einem Punkt, nämlich der Durchführung oder dem Verzicht auf RHT. Im  $\lambda^2$ - Test zeigte sich bezüglich des Therapiearms keine Signifikanz ( $p$ -Wert = 0,1).

In **Abbildung 17 und 18** sind die Vierfeldertafeln dargestellt, anhand deren die

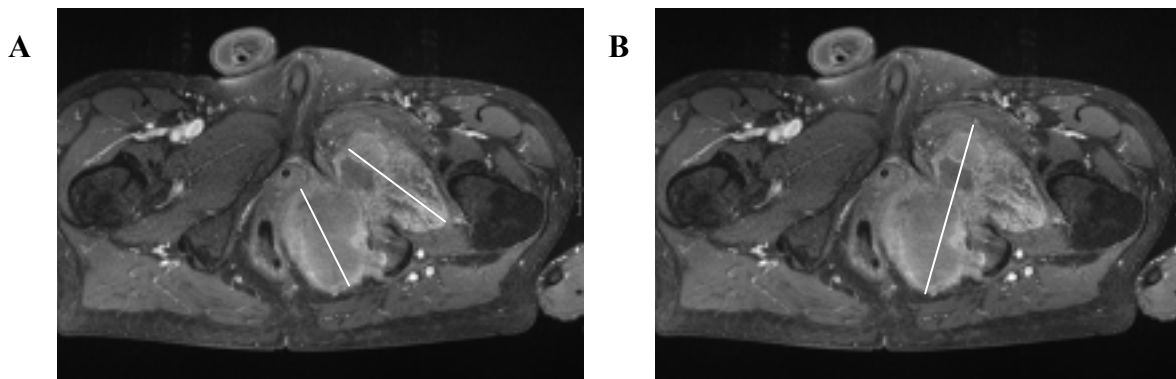
$\lambda^2$ -Werte und die daraus zu folgendernden  $p$ -Werte ermittelt wurden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Scanmethode durchaus einen Einfluss auf die Response nimmt, nicht jedoch RHT.

### Schwierig radiologisch messbare Fälle

Schwierig messbare Fälle ergaben sich bei sechs Patienten des Kollektivs. Die Messschwierigkeiten waren bedingt durch die Tumorkonfiguration oder durch die anatomische Lokalisation des Sarkoms.

In einem Fall stellten sich zwei fast separierte Tumoranteile dar, die einzeln vermessen wurden und anschließend gemäß WHO und RECIST gemeinsam in die Bestimmung der Reponseklassifikation eingingen (vgl. **Abbildung 19 A und B**). In einem anderen Fall hat sich der Tumor über den Beckenkamm beidseitig ausgebreitet ohne zu infiltrieren, was ebenfalls messtechnisch nach WHO und RECIST schwierig darstellbar war.

Bei insgesamt fünf dieser sechs Patienten ergaben sich verschiedene Responseklassen nach WHO und RECIST. All diese Patienten hatten keine lokalen Metastasen.



**Abbildung 19:** Gezeigt ist ein messtechnisch nach WHO und RECIST schwierig zu erfassender Fall; gemessen wurde wie in **A** dargestellt; wenn man den Tumor aber als eine Raumforderung versteht, wäre auch ein Messansatz wie in **B** denkbar (die Kalliper in **A** und **B** wurden für Demonstrationszwecke der realen Messung nachempfindend eingezeichnet).

### Konkordanzbestimmung zwischen RECIST und WHO

		WHO		
		objektive Responder	objektive Nichtresponder	
R E C I S T	objektive Responder	27 (13)	6 (20)	<b>alle</b> $p_o = 0,8588$ $p_e = 0,5294$  $\kappa = 0,7000$
	objektive Nichtresponder	6 (20)	46 (32)	

		WHO		
		objektive Responder	objektive Nichtresponder	
R E C I S T	objektive Responder	18 (11)	4 (11)	<b>A</b> $p_o = 0,7826$ $p_e = 0,4783$  $\kappa = 0,5833$
	objektive Nichtresponder	6 (13)	18 (11)	

		WHO		
		objektive Responder	objektive Nichtresponder	
R E C I S T	objektive Responder	9 (3)	2 (8)	<b>B</b> $p_o = 0,9487$ $p_e = 0,6410$  $\kappa = 0,8571$
	objektive Nichtresponder	0 (6)	28 (22)	

**Abbildung 20:** Vierfeldertafeln für die Ermittlung der  $\kappa$ -Werte der Korrelation



Die K-Statistik wurde mittels Vierfeldertafel evaluiert: WHO und RECIST wurde nach der Anzahl der objektiven Responder und objektiven Nichtresponder verglichen in allen 85 Patienten, sowie in den einzelnen Therapiearme (**Abbildung 20**). Für das Gesamtkollektiv konnte für die Übereinstimmung WHO/RECIST ein  $\kappa$  von 0,70 gezeigt werden, was einer guten Konkordanz entsprach ( $\kappa > 0,6$ ).

### **Histopathologische Responseergebnisse für 63 der 85 Patienten**

Die histopathologische Response wurde im pathologischen Institut der Einrichtung bestimmt, in dem die Operationen durchgeführt wurden.

Als Kriterium galt:

Komplette histopathologische Response wurde erreicht, wenn auf den histologischen Schnitten keine Tumorzellen mehr nachweisbar waren (pCR). Günstige histopathologische Response (FHR):  $\geq 75\%$  histologische Zeichen der Regression. Geringe Response (MHR) 25-75% Zeichen der histologischen Regression. Zeichen der Regression  $< 25\%$  wurde als no response (NR) gewertet. Als histopathologische objektive Responder wurden gewertet pCR und FHR, der Cut-off Wert lag also bei  $\geq 75\%$  Zeichen der histopathologischen Regression.

In 22 Fällen war keine histopathologische Responsebeurteilung möglich, da in 14 Fällen keine Operation erfolgte, und in 8 Fällen nur unzureichend Material für eine Responsebestimmung vorlag. Eine histopathologische Responsebestimmung war somit also nur in 63 der 85 Patienten verfügbar.

Insgesamt fanden sich 30 (47,62%) histopathologische objektive Responder, darunter 8 pCR und 22 FHR. 33 weitere Patienten waren histopathologische objektive Nonresponder, 15 als MHR (23,8% der 63 Patienten), 18 Patienten zeigten histopathologisch keine Response (NR).

Die Responderate der pathologischen Bestimmung lag für das Gesamtkollektiv bei 47,6%, speziell für Arm A bei 48,7% und für Arm B bei 45,8%. Die radiologischen Responsedaten änderten sich entsprechend der Reduktion im Kollektiv von 85 auf 63 Patienten. Im Einzelnen wären hierfür nun als Responderate anzusetzen: für die 63 Patienten nach WHO 39,7% und nach RECIST 34,9%; für Gruppe A: 48,7% (WHO) bzw. 41,0% (RECIST) und für Gruppe B: 25% (WHO, RECIST). Die Progressionsrate nahm im Gesamtkollektiv für die histopathologische Response 28,6% ein, nach WHO 14,3% und nach RECIST 6,3%. Für die einzelnen Arme betrachtet war dies für Arm A: 23,1% (HISTO), 10,3% (WHO) bzw. 7,7% (RECIST) und für Arm B: 37,5% (HISTO), 20,8% (WHO) bzw. 4,2% (RECIST).

### **Vergleich von histologisch und radiologisch evaluierter Response**

Die histopathologischen Ergebnisse wurden mit RECIST und WHO verglichen: Zwischen beiden Erhebungen lag im Durchschnitt 1,4 Monate.

Für das Gesamtkollektiv von 63 Patienten verteilten sich die pCR (insgesamt 8) nach WHO auf 2 CR, 5 PR und 1 NC; bzw. 2 CR, 4 PR und 2 NC nach RECIST, wie in **Abbildung 21** zu entnehmen ist.

Der Hauptanteil für die FHR lag bei PR (11 Patienten) und NC (9 Patienten) für WHO, wie auch für RECIST (je 10 PR und NC). Auch für die MHR konnte eine Präferenz um den Wert NC (nach WHO 8 und nach RECIST 10) gefunden werden. Gleiches galt für NR (11 NC nach WHO und 15 nach RECIST).

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
W H O	CR	2				2
	PR	5	11	3	4	23
	NC	1	9	8	11	29
	PD		2	4	3	9
		8	22	15	18	<b>63</b>

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
R E C I S T	CR	2				2
	PR	4	10	4	2	20
	NC	2	10	10	15	37
	PD		2	1	1	4
		8	22	15	18	<b>63</b>

**Abbildung 21:** WHO und RECIST im Vergleich zur histopathologischen Response (HISTO) für alle 63 Patienten.

Umgekehrt kann man sagen, dass sich für WHO und RECIST die NC fast gleichwertig auf FHR, MHR und NR verteilen, während 48% (WHO) bzw. 50% (RECIST) der PR als histopathologische Response FHR aufwiesen.

Die Korrelation zwischen radiologischer und histopathologischer Response im Bezug auf objektive Responder (mindestens PR in WHO und RECIST bzw. mindestens FHR für HISTO) und objektive Nonresponder ist **Abbildung 22** zu entnehmen: Zwischen histopathologischer Response und bildmorphologischer Response nach WHO besteht lediglich eine schwache Korrelation ( $\kappa = 38,7\%$ ), ebenso zur bildmorphologisch ermittelten Response nach RECIST ( $\kappa = 37,5\%$ ).

		H I S T O		
		objektive Responder	objektive Nichtresponder	
W H O	objektive Responder	18 (12)	7 (13)	$p_o = 0,70$ $p_e = 0,51$  $\kappa = 0,3870$
	objektive Nichtresponder	12 (18)	26 (20)	

		H I S T O		
		objektive Responder	objektive Nichtresponder	
R E C I S T	objektive Responder	16 (10)	6 (12)	$p_o = 0,68$ $p_e = 0,49$  $\kappa = 0,3750$
	objektive Nichtresponder	14 (20)	27 (21)	

**Abbildung 22:** Korrelation von histopathologischer und radiologischer Response für alle Patienten (Als objektive Responder gilt: CR und PR für WHO/RECIST bzw. pCR und FHR für HISTO)

## Korrelation der histopathologischen Response zu WHO und RECIST in den Studienarmen

Für die 39 Patienten aus der Gruppe A zeigte sich wie im Gesamtkollektiv eine ähnliche Zuordnung der Untergruppen mit einer Verteilung der NC auf FHR, MHR und NR im nahezu gleichem Verhältnis, sowie 44% (WHO) und 47 % (RECIST) der PR als FHR.

Für die Gruppe B mit 24 Patienten stellten sich mehr als 50% der NC als NR vor; die PR verteilten sich fast gleichwertig auf pCR (2 Patienten) und FHR (3 Patienten), sowohl für RECIST, wie auch für WHO.

Für Gruppe A ergab sich ähnlich wie im Gesamtkollektiv eine schwache Korrelation mit  $\kappa = 0,33$  für WHO ( $\kappa = 0,39$  im Gesamtkollektiv), und  $\kappa = 0,21$  für RECIST. Gruppe B wies für WHO und RECIST eine identische Korrelation mit  $\kappa = 0,55$  auf, was einer guten Korrelation ( $\geq 0,6$ ) nahe kommt. Schemata beider Gruppen sind in **Abbildung 23 a und b** in Anlehnung an **Abbildung 21 und 22** konfiguriert.

### Gruppe A:

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
W H O	CR	1				1
	PR	3	8	3	4	18
	NC	1	6	5	4	16
	PD			3	1	4
		5	14	11	9	<b>39</b>

		H I S T O	
		objektive Responder	objektive Nichtresponder
W H O	objektive Responder	12 (9)	7 (10)
	objektive Nichtresponder	7 (10)	13 (9)

po = 0,6410

pe = 0,4615

$\kappa = 0,3333$

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
R E C I S T	CR	1				1
	PR	2	7	4	2	15
	NC	2	6	6	6	20
	PD		1	1	1	3
		5	14	11	9	<b>39</b>

		H I S T O	
		objektive Responder	objektive Nichtresponder
R E C I S T	objektive Responder	10 (8)	6 (8)
	objektive Nichtresponder	9 (11)	14 (12)

po = 0,6154

pe = 0,5128

$\kappa = 0,2105$

**Abbildung 23a:** Gegenüberstellung der radiologischen und histopathologischen Kategorien für Gruppe A, sowie die entsprechende Vierfeldertafel für die Bestimmung der Korrelation

**Gruppe B:**

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
W H O	CR	1				1
	PR	2	3			5
	NC		3	3	7	13
	PD		2	1	2	5
		3	8	4	9	<b>24</b>

		H I S T O	
		objektive Responder	objektive Nichtresponder
W H O	objektive Responder	6 (3)	0 (3)
	objektive Nichtresponder	5 (8)	13 (10)

$p_o = 0,7917$

$p_e = 0,5417$

$\kappa = 0,5455$

		H I S T O				
		pCR	FHR	MHR	NR	
R E C I S T	CR	1				1
	PR	2	3			5
	NC		4	4	9	17
	PD		1			1
		3	8	4	9	<b>24</b>

		H I S T O	
		objektive Responder	objektive Nichtresponder
R E C I S T	objektive Responder	6 (3)	0 (3)
	objektive Nichtresponder	5 (8)	13 (10)

$p_o = 0,7917$

$p_e = 0,5417$

$\kappa = 0,5455$

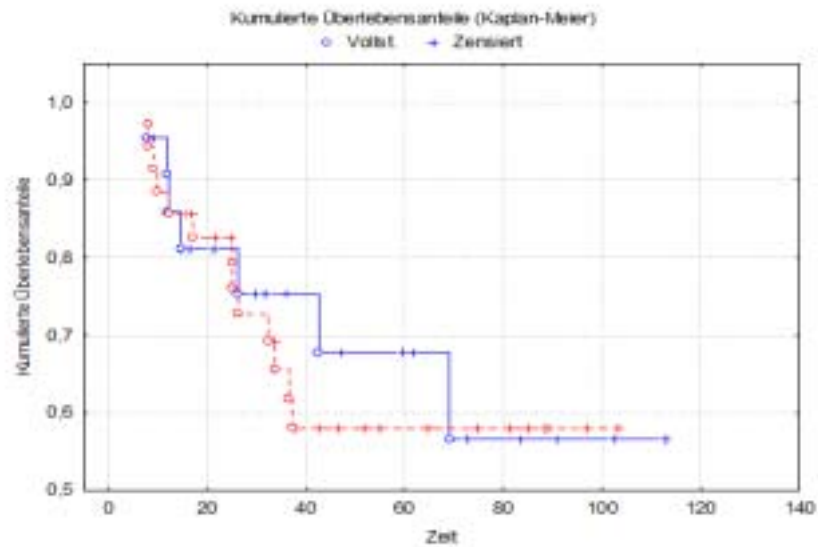
**Abbildung 23 b:** Gegenüberstellung der radiologischen und histopathologischen Kategorien für Gruppe B, sowie die entsprechende Vierfeldertafel für die Bestimmung der Korrelation

**Auswirkung der Ergebnisse auf das Überleben**

Im Folgenden wird das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Intervall (PFS) dargestellt in Abhängigkeit von der Responsebestimmung (n=57). Die Korrelation erfolgte auf Basis der Angaben über objektive Responder versus objektive Nonresponder auf Basis der einzelnen Response-Systeme (WHO, RECIST, Histopathologie).

Der Logrank-Test zeigte für die Responsebestimmung nach **WHO** im Bezug auf das **OS** keine Signifikanz ( $p = 0,78$ ), er lag deutlich über  $p = 0,05$ . Die Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Responder schnitt mehrfach die Kurve der objektiven Nonresponder und sank gleichartig auf einen Wert unter 60% als kumulativer Überlebensanteil (**Abbildung 24**).

Auch für das **PFS** (**Abbildung 25 A**) war **WHO** keine gute Prognosevariabel ( $p = 0,38$ ). Zwar zeigten sich die Graphen der objektiven Responder und objektiven Nonresponder zeitweise gut separiert, nach ca. 70 Monaten kam es allerdings zu Überschneidungen und Annäherung an ein kumulatives Überleben von 57%.



**Abbildung 24:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve (OS) für WHO. Blau entspricht den objektiven Respondern; rot den objektiven Nonrespondern

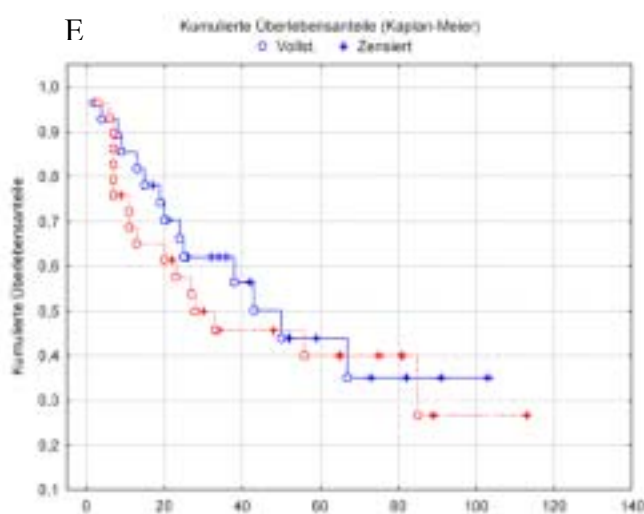
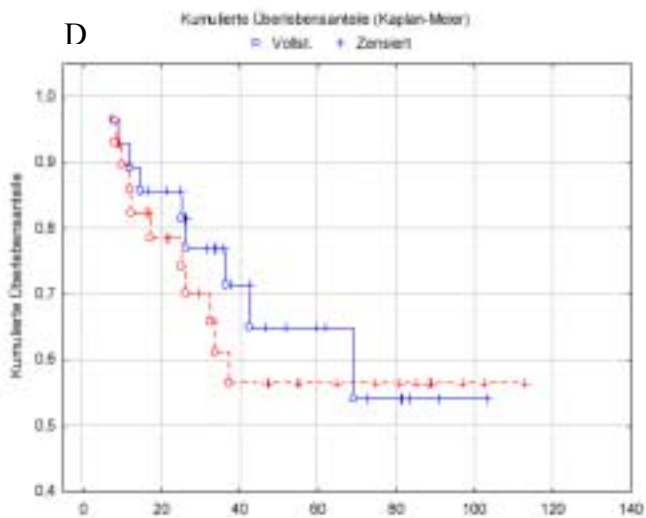
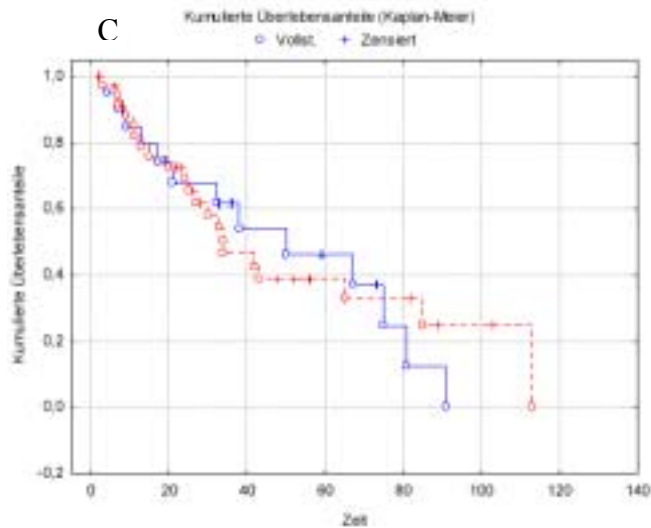
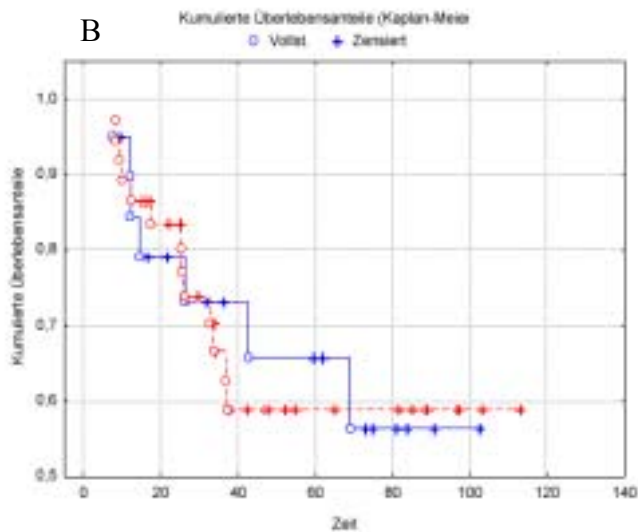
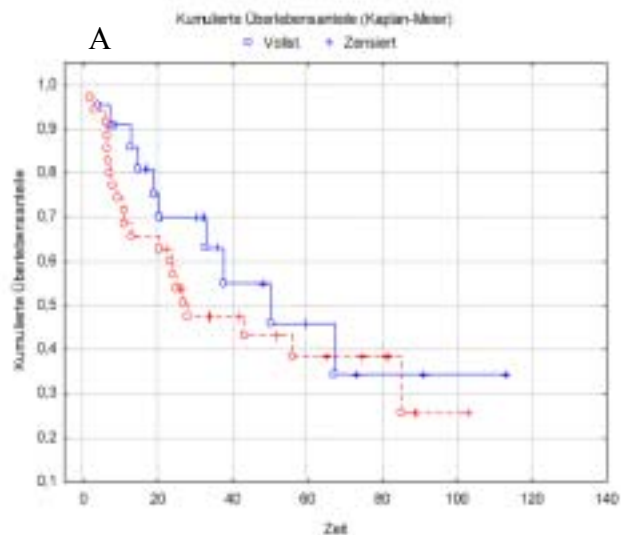
Die Überlebenskurven (**OS**) für die **RECIST** objektiven Responder und objektiven Nonresponder (**Abbildung 25 B**) schnitt sich ebenfalls mehrfach. Nach 70 Monaten verharren die Kurven parallel mit einem geringfügigen Abstand bei 0,6. Der Logrank-Test zeigte einen p-Wert von 0,93.

Für das **PFS** (**Abbildung 25 C**) kamen die Kurven (objektive Responder und objektive Nonresponder nach **RECIST**) die ersten 20 Monate aufeinander zu liegen, bis sie sich minimal voneinander trennten und sich bei 75 Monaten wieder schnitten ( $p = 0,79$ ).

Die **histopathologische Response** zeigte einen schwachen Unterschied zwischen objektiven Respondern und objektiven Nonrespondern für die ersten 70 Monate (**Abbildung 25 D und E**). Die Graphen der objektiven Responder und objektiven Nonresponder zeigten im Vergleich ein  $p$  von 0,65 beim **OS**. In der **PFS**-Graphik konnten beide nicht signifikant ( $p = 0,54$ ) unterschieden werden; sie schnitten sich mehrfach.

**Erläuterung:** Gezeigt werden Kaplan-Meier-Kurven der 57 Patienten für **A** PFS (progressionsfreies Überleben) der WHO-Response; **B** OS (Gesamtüberleben) aufgetragen gegen RECIST-Response; **C** PFS für RECIST-Response; **D** OS für die histopathologische Responsebeurteilung; **E** PFS nach der histopathologischen Response.

Gezeigt werden jeweils die obj. Responder (durchgehende Linie, blau); gegen die obj. Nonresponder (unterbrochene Linie, rot). O (vollst.) zeigt ein Ereignis an; ein Strich (zensiert) entspricht dem vorläufigen Ende des Beobachtungszeitraums eines Patienten.



**Abbildung 25:** Kaplan-Meier-Kurven

## Fallbeispiel

Zur besseren Veranschaulichung wird exemplarisch für die in dieser Studie analysierten Krankheitsfälle die Krankengeschichte eines Patienten dargestellt.

Dieser war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose seines Sarkoms 68 Jahre alt. Anamnestisch war ein bestrahltes mediastinales Lymphsarkom im Alter von 26 Jahren bekannt, ein Lymphosarkom der Leber mit 27 Jahren und ein suprakavikuläres Rezidiv mit 28 Jahren mit erneuter Radioapplikation.

Mit 68 Jahren zeigte sich ein nicht-metastasierter abdominaler Tumor (undifferenziertes Sarkom, G III) bei Schmerzsymptomatik, der lokal (R1) exstirpiert wurde, die Histologie war unklar. Sieben Monate darauf beklagte der Patient Unwohlsein. Im CT wurde ein glatt begrenzter, rechts medial lokalisierter 14 x 12 cm großes Rezidiv mit Kontakt zum rechtsseitigen M. psoas und den Iliosakralgefäßen rechts festgestellt, sowie eine hydronephrotische Schrumpfniere rechts. Für eine Infiltration in die Niere konnte kein Anhalt gefunden werden. Mittels thorakalem/abdominellen CT, Sonographie und Szintigraphie konnte eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Der Tumor war inoperabel.

Der Patient wurde im April 1999 randomisiert und dem Therapiearm A mit EIA und RHT zugeteilt. Er zeigte zu Beginn der Therapie eine WHO Performance von 1 mit unauffälligen Laborparametern (*Blutbild, Niere, Bilirubin*). Aufgrund der aus der Krankheitsgeschichte bekannten R1-Resektion zählte er zur Risikogruppe 2. Die histopathologische Untersuchung ergab ein undifferenziertes Sarkom Grad III nach Trojani, nach Aussage des Pathologen vor Ort mit einer Ähnlichkeit eines MFH. Der Referenzpathologie sah Anzeichen, die für ein Leiomyosarkom sprechen.

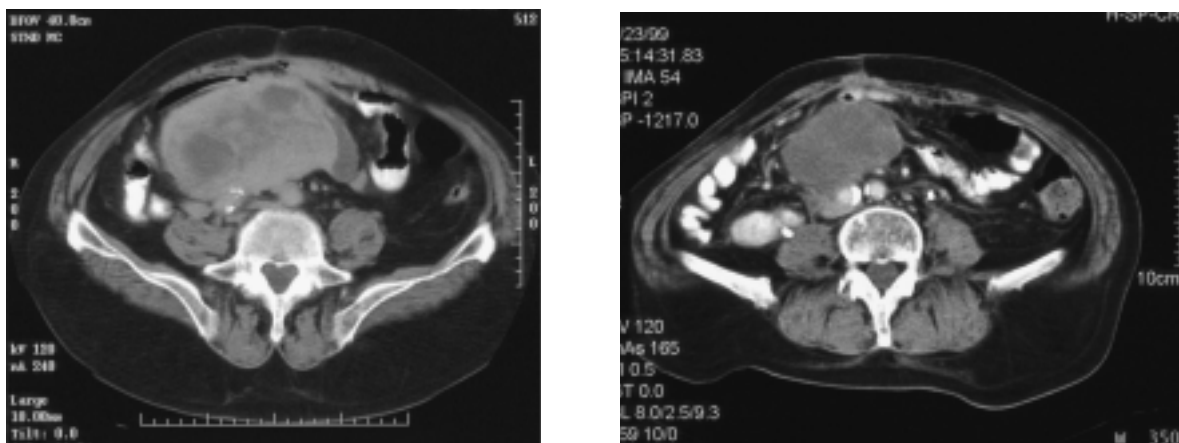
Der erste Zyklus musste aufgrund von vermutlich allergischer Reaktion auf Etoposid abgebrochen werden, konnte aber erneut mit den EIA-Regime aufgenommen werden und bis auf Adriamycin in voller Dosis appliziert werden. Zuvor erfolgte unter CT-Kontrolle die Einbringung von intraläsional platzierten Thermosonden für die RHT. Die beiden folgenden Zyklen konnten dann in voller Dosis durchgeführt werden, der vierte Zyklus allerdings mit minimal reduziertem Ifosfamid (*11 statt 12 mg*) sowie zeitlich verzögert aufgrund von antibiotikainduzierte Diarrhö (*mit Nachweis von Clostridium difficile*). Als Nebenwirkung der Chemotherapie wurde Zystitis, Alopexie, Diarrhö und sensorisch-motorische neurologische Störungen angegeben, sowie passager eine respiratorische Insuffizienz beschrieben.

Die RHT erfolgte in beiden Sitzungen im Rahmen des ersten und vierten Chemotherapiezyklus mit dem Sigma 60 Applikator; für den zweiten mit dem Eye-Applikator und im dritten Zyklus mittels Eye-MR-Applikator bei zu Beginn 900 W (*später 1200 W*) und 70 bis 100 MHz. Drei Katheter waren rektal, kutan und intratumoral zur Temperaturmessung vorhanden; letzterer dislozierte, so dass ab der zweiten RHT-Applikation beim dritten Zyklus nur noch rektal und kutan gemessen werden konnte. Die RHT erfolgte insgesamt im unteren therapeutischen Bereich mit maximalem Temperaturwert von 41,6°C im Tumorbett bzw. rektal (*im Mittel 40,4°C*).

Die im Studienprotokoll vorgesehene Bildgebung zur Responseerhebung nach vier Zyklen Chemotherapie zeigte eine Reduktion der Tumormasse um 50%, entsprechend unserer Reanalyse (*hierbei verkleinerte sich der Tumor von 12,0 x 8,5 auf 8,5 x 8,0*). Die Bildgebung (*das axiale Schnittbild mit maximalen Tumordurchmesser*) ist in **Abbildung 26** zu sehen. Ein operatives Vorgehen erschien möglich, eine explorative Laparotomie wurde zur Tumorextirpation mit Dünndarmteilresektion (*und Ektomie des Meckl'schen Divertikels*) ausgedehnt. Postoperativ bestand aufgrund der Vorbestrahlung des Lymphosarkoms (1956,

1959) keine Möglichkeit einer erneuten Radiatio. Die folgenden vier Chemotherapie-Zyklen wurden nur zu 75% appliziert, die RHT erfolgte bis auf die zweite Sitzung des siebten Zyklus vollständig.

Im Juni 2000 wurde im Follow-up tumorsuspekte intrapulmonale Läsionen gefunden, die sich über das zweite Follow-up im August 2000 bis Oktober 2000 als größenunverändert darstellten. Im Dezember 2000 zeigte sich der pulmonale Befund deutlich größenprogredient, zusätzlich zeigten sich viszerale Läsionen. Eine Monotherapie DTIC wurde mit 60% der üblichen Dosis appliziert. Es zeigte sich im Verlauf eine deutliche Reduktion des Allgemeinzustands, die zur Einstellung weiterer onkologischer Therapiemaßnahmen führte. Im Juni 2001 verstarb der Patient.



**Abbildung 26:** CT Bildpaar des Patienten, welches ein unklassifiziertes Sarkom mit Kontakt zum M. psoas und zu den iliosakralen Gefäßen der rechten Seite zeigt. Bei Einleitung der Therapie hatte das Sarkom ein Ausmaß von 12,0 x 8,5 cm transversal; nach vier Zyklen EIA und RHT 8,0 x 8,5 cm transversal.

Diese Messung resultiert nach beiden Kriterien (WHO und RECIST) in PR.

Dieser Fall verdeutlicht drei wichtige Punkte beim STS:

- 1.) In der Histopathologie wurden Schnitte des gleichen Resektats von erfahrenen Pathologen unterschiedlich interpretiert: Sarkom mit Tendenz zum MPH/Leiomyosarkom. Letztlich hielt man an der Anfangsdiagnose eines undifferenzierten Sarkoms fest.
- 2.) Die Reevaluation der Bildgebung ergab zu den Originalbefunden kleinere Disparitäten: Die Messung vor Therapie ergab nach unseren Messungen 12,0 x 8,5 cm (*Original: 14 x 12 cm*); jene nach den vier Zyklen 8,5 x 8,0 cm (*Original: 6 x 10 cm*). Original- und unsere Zweitmessung entsprachen einer Reduktion der Tumormasse um mehr als 50% nach WHO und über 30% nach RECIST – somit übereinstimmend PR.
- 3.) Trotz RHT zeigte sich kein posttherapeutisches Ödem oder andere Hinweise auf entzündliche Veränderungen, welche die bildmorphologische Messmöglichkeit spürbar eingeschränkt hätte.



## Diskussion

In der Studie wurde die bildbasierte Therapie-Response von 85 Patienten mittels WHO und RECIST erhoben und beide Kriterien untereinander verglichen. Zudem erfolgte eine Korrelation des Response-Assessments auf Basis der Bildgebung mit der histopathologischen Response nach Therapie.

### **Größenbasierte Tumorresponsemessung: WHO und RECIST im Vergleich**

#### **Lokale Response**

Der lokal definierte Endpunkt unserer Studie, d.h. die gezielte Bewertung einzig des lokalen Tumors, bietet die Möglichkeit unabhängig von anderen Ereignissen die Veränderung der Größe des Primarius zu verfolgen. Dies ist aus zwei Gründen wichtig:

(1) für den Vergleich von Responsekriterien: Hier ermöglicht die Studie eine „eins-zu-eins“-Gegenüberstellung von WHO und RECIST im Bezug auf die Messung der Größe des Primarius unabhängig von Metastasen. Das Vorhandensein von diesen würde bei Betrachtung der Gesamtresponse eine PD-Situation erzeugen und somit ggf. vorhandene Disparitäten in der Messung des Primarius durch die beiden Responsessysteme verbergen. Das ausschließliche Betrachten einer lokalen Läsion ist somit besonders geeignet, quantitativ ausgelegte Systeme untereinander auf Übereinstimmung zu untersuchen.

(2) Es bietet sich an, den lokalen Einfluss von Einzelfaktoren auf die Responsemessung zu testen, z.B. die Wahl von Messmodalitäten oder Einfluss von (ggf. auch lokaler) Therapie. In unserem Studienkollektiv konnte MRT als ein solcher ausgemacht werden, der zu vermehrter Disparitäten zwischen WHO und RECIST führt.

#### **Response des Gesamtkollektivs**

WHO und RECIST sind ursprünglich für wissenschaftliche Studienauswertungen konzipiert worden und weniger für das primäre Ziel einer *individuellen* Tumorresponseerfassung. Für die Einordnung von Studienergebnissen ist das Gesamtverhältnis von objektiven Respondern zu objektiven Nonrespondern entscheidend, sprich das Ergebnis der Responderate und Progressionsrate.

Hier ergaben sich in unseren Daten eine vergleichbare Responderate (WHO 41,2% und für RECIST 36,5%) und eine gute Konkordanz von  $\kappa = 0,7$  für das Gesamtkollektiv. Beide Kriterien zeigen also in ähnlicher Weise den therapeutischen Benefiz des Therapieregimes für das Patientenkollektiv. Trotzdem sind die Unterschiede mit knapp einem Drittel in den Subgruppen different:

Der Unterschied in der PD-Gruppe von 13 (WHO) zu 7 (RECIST) lässt sich durch die Neudefinition von PD durch RECIST erklären, die eine um 33% größere Volumenzunahme fordert als bei WHO<sup>120</sup> (*Diese Prozentzahl - 33% Volumenzunahme - entsteht durch folgende Überlegung: eine Radiuszunahme (RECIST) um 20% entspricht im Kugelmodell einer Volumenzunahme um 73%; eine Flächenzunahme (WHO) von 25% einer Volumenzunahme um nur 40%; daraus ergibt sich eine Volumendifferenz von 33% (= 73%-40%) bezüglich des PD-Kriteriums in WHO und RECIST; vgl. **Abbildung 27***).

Anders verhält es sich mit den Differenzen von 12 Patienten in der PR- Gruppen (8 aus WHO und 4 aus RECIST, wurden mittels des jeweiligen anderen Systems als NC klassifiziert). Nach

	<b>Änderung im Durchmesser</b> (2r)	<b>Änderung im Produkt</b> (2r) <sup>2</sup>	<b>Änderung im Volumen</b> (4/3 π r <sup>3</sup> )
Response	Abnahme um <b>30%</b> 50%	Abnahme um <b>50%</b> 75%	Abnahme um <b>65%</b> 87%
	Zunahme um 12%	Zunahme um <b>25%</b>	Zunahme um <b>40%</b>
Progression	15%	32%	52%
	<b>20%</b>	44%	<b>73%</b>
	25%	56%	95%
	26%	59%	100%

**Abbildung 27:** Zusammenhang von Durchmesser, Produkt und Volumen für ausgewählte Beispiele

dem mathematischen Ansatz entspricht die uni- wie auch die bidimensionelle Messung dem gleichen Wert an Volumen, allerdings nur unter der Annahme eines Kugelmodells. Aus den Messungen in unserem Kollektiv konnte abgeleitet werden, dass in 19 Fällen dieses Grundkriterium, nämlich die Kugelform, nicht annähernd gegeben war. Hier wich das Verhältnis von Länge und Breite der gemessenen Läsion um mehr als Faktor 2 voneinander ab, sprich der Tumor zeichnete sich eher durch eine elliptische Gestalt aus. Spears und Kollegen empfahlen 1984<sup>121</sup>, und Prasad et al 2003<sup>122</sup>, dass in solchen Fällen (*Verhältnis der Seiten größer 1,5*) eine bidimensionelle anstatt einer unidimensionellen Messung erfolgen sollte, da die unidimensionelle signifikant von dem reellen Volumen abweichen kann. Diese theoretische Überlegung wurde allerdings nie in Leitlinien umgesetzt und soll daher hier genauer erläutert werden.

## **Mathematisches Grundkonzept von WHO und RECIST**

### **Die Kugel als Grundmodell:**

Das Kugelmodell wurde eingeführt um eine Relation von Größe des Tumors zur Zellzahl zu schaffen: Man nahm an, dass ein Tumor mit einem Durchmesser von 1cm insgesamt 10<sup>9</sup> Zellen<sup>123</sup> beinhalten. Nimmt der Durchmesser über die Zeit hin ab, so korreliert diese Veränderung mit Zelledestruktion und kann (quantitativ) in ein Verhältnis gesetzt werden<sup>124</sup>.

Dieses einfache Konzept funktioniert nur dann optimal, wenn in (zellulär) homogenen, sphärischen Körpern mit einem gleichartigen Wachstumsmuster in alle Dimensionen des Raums und linearer Reduktion unter Chemotherapie zu rechnen ist. Sobald dies für eine der Größen nicht zutrifft, funktioniert die Annäherung dieses Modells nur eingeschränkt. Dies gilt aber leider für annähernd alle Tumoren, und obwohl dieser Zusammenhang bekannt war, hat sich der Bezug von Größe und Zellzahl wie oben postuliert lange im wissenschaftlichen Kontext erhalten<sup>125</sup>. Heute spricht man von Regression der Größe ohne auf die Zellzahl zu verweisen, hält aber an dem Kugelmodell fest.

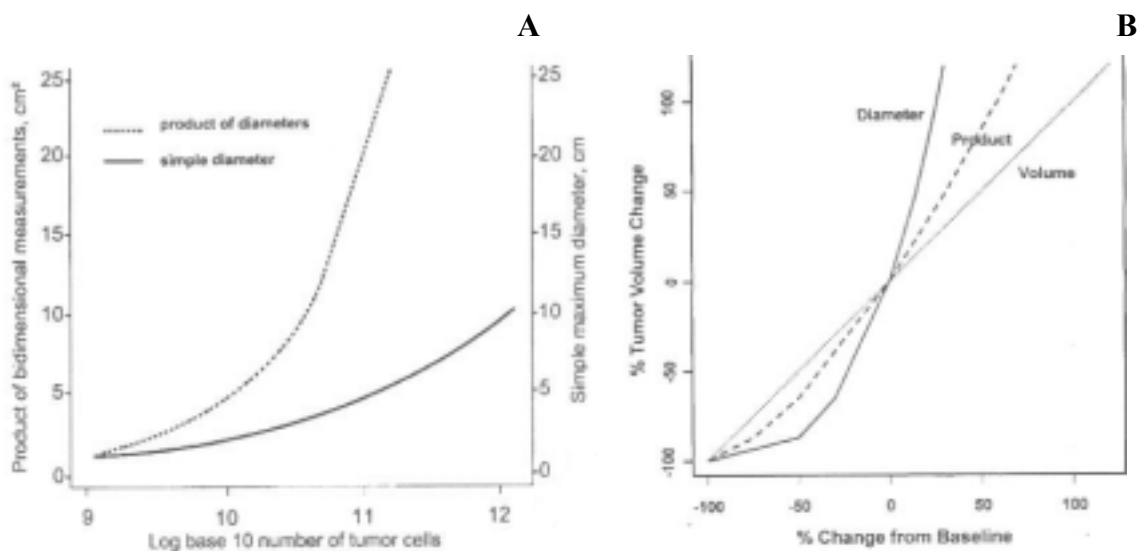
### **Das Verhältnis von Durchmesser, Fläche und Volumen**

Beachtet man also die Limitationen des Kugelmodells sowie das Fehlen eines „besseren Konzepts“, so stellt sich dennoch die Frage, welches Rechenmodell – sprich uni- oder

bidimensional - bei Abweichung der Form gewählt werden soll, bzw. allgemein eine höhere Genauigkeit bietet. Bereits wurde die Arbeit von Spears<sup>126</sup> genannt, die eine genauere Annäherung an das Volumen durch bidimensioneller Messung anstatt unidimensioneller erlaubt.

### **Allgemeine Betrachtung**

**Abbildung 28 A** und **B** zeigen Graphiken aus zwei Arbeiten (K. James<sup>127</sup> und S.G. Hilsenbeck<sup>128</sup>), die diesen Sachverhalt für die allgemeine Responsebestimmung auf verschiedene Weise darstellen: K. James postulierte eine bessere Übereinstimmung von uni- gegenüber bidimensioneller Messungen mit dem Volumen – in **Abbildung 28 A** zeigt sich ein fast linearer Zusammenhang, der allerdings aufgrund der Skalierung der Achsen zustande kommt. Man beachte, dass die Abszisse logarithmisch aufgetragen ist. Würde für beide Achsen die gleiche Skalierung vorgenommen, ergibt sich wie in **Abbildung 28 B** ein neuer Zusammenhang: hier zeigt sich das Produkt (*bidimensionelle Messung*) dem Durchmesser (*unidimensionelle Messung*) überlegen in Bezug auf die Annäherung an das wahre Volumen.

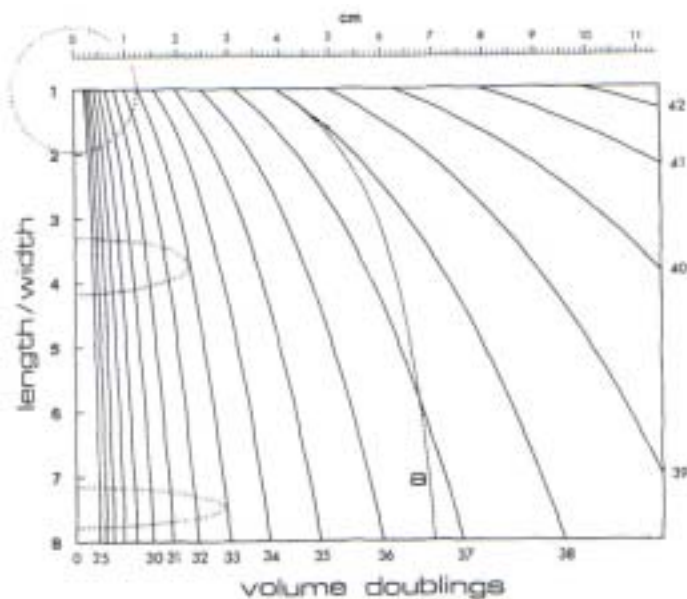


**Abbildung 28:** **A** Graphik von K. James et al: Dargestellt wird die Überlegenheit der uni- gegenüber der bidimensionellen Messung in Korrelation zu lg(n) Tumorzellen. **B** Graphik von Hilsenbeck S.G. et al: Widerlegt die vorherige Graphik; aufgetragen wird die Veränderung von der Baseline (d.h. uni-, bi- oder tridimensionelle Berechnung) gegen die Volumenänderung.

### **Bei Abweichung vom Kugelmodell**

Was nun, wenn die wahre Form vom Modell erheblich abweicht, wie in 19 der 85 Fälle in unserer Studie mit überwiegend elliptischer Tumorkonfiguration?

C.P. Spears<sup>129</sup> zeigte die Limitationen verschiedener Bewertungsmodelle in Bezug auf Abschätzung der Volumenverdopplungszeit (DT) in Anlehnung an das Modell von V.P. Collin<sup>130</sup>. Hier wird der Durchmesser einer idealerweise kugeligen Läsion gegen die Zeit aufgetragen (*DT entspricht dann 1/3 des Zeitintervalls bis sich der Durchmesser verdoppelt hat*). Es zeigen sich Abweichungen vom wahren Volumen, sobald das Verhältnis Länge/Weite gen 1:1,5 läuft. In der **Abbildung 29** ist dieser Zusammenhang graphisch darge-



**Abbildung 29:** Einfluss der Exzentrizität (Länge/Weite) einer Läsion auf die Volumenverdopplungszahl; **a** entspricht dem Modell von Collins: ab einem Verhältnis von 1:1,5 weicht Graph **a** von der vorgegebenen 38. Verdopplungslinie ab.

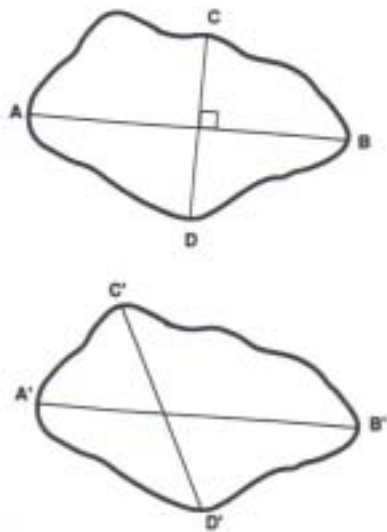
stellt: die Kurve von Collins weicht schnell vom vorgegebenen Verlauf der „38. Verdopplungslinie“ ab. Für die radiologische Messung der Größe hat dies insoweit Bedeutung, da Collins Grundmodell Limitationen von WHO und RECIST bereits 1984 aufzeigt – also lange vor der Veröffentlichung von RECIST.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, wie bei Hilsenbeck beschrieben, (**Abbildung 28 B**), dass beide Messmethoden in nicht kugeligen Läsionen Limitationen aufweisen und hiervon insbesondere die eindimensionelle Messung früh betroffen ist.

Eine mögliche zukünftige Optimierung bestünde in der direkten Tumor-Volumetrie. Hier besteht die Herausforderung darin, die Grenzen einer Läsion in den unterschiedlichen Geweben (Lunge, Leber etc.) deutlich darzustellen, um auf dieser Basis dann Volumetrie betreiben zu können. Nach Möglichkeit sollte dies untersucherunabhängig mittels Computerprogramm standardisiert erfolgen.

### Variabilität und Reproduzierbarkeit

Variabilität ist bezüglich der Qualitätsbeurteilung einer Datenerhebung ein wichtiger Faktor. In der Radiologie wird Variabilität (*inter- und intraobserver variability*) und damit die Reproduzierbarkeit durch viele Faktoren beeinflusst: so der Beobachter und sein Wissens- und Ausbildungsstand, die Selektion von Targets, die Wahl des Schnittbilds, die Benutzung von Kallipern, die Objektivität<sup>131</sup> und die Modalität der Datenerhebung. Diese und andere Einflussfaktoren sind alle anfällig für Bias. Auch wenn man das Auftreten von Bias zu minimieren sucht (*durch Training für die Messung, durch Vermeidung von Weitergabe an Daten, welche die Objektivität stören könnten und durch Review der Messung durch unabhängige Experten etc.*), kann man sie nicht vollständig vermeiden. Eine Publikation in der Zeit vor RECIST zeigt, dass Unterschiede in der Dateninterpretation zwischen Expertenteam und den Datenerheber in bis zu 50% entstehen, schwerwiegende Uneinstimmigkeiten in bis zu 40% der Fälle<sup>132</sup>. RECIST hat ein Teil dieses Problems versucht zu lösen durch Bereitstellung von genaueren und strukturierten Richtlinien für die Messung und durch Modifikation der Definition von PD, in dem sie gegenüber WHO auf Volumen umgerechnet zusätzliche 33% Volumenzunahme fordert<sup>133</sup>. Dies geschah durch Anregung von Lavin und Flowedew, die bei einer „25% Zunahme des errechneten Produkts (der bidimensionalen Messung nach WHO) eine 1 zu 4 Wahrscheinlichkeit sahen, dass Progression erklärt wird, obwohl in Wirklichkeit der Tumor unverändert geblieben ist.“<sup>134</sup>.



**Abbildung 30:** Gezeigt wird eine modellhafte Skizze in zweifacher Ausführung: AB steht senkrecht auf CD; und A'B' im 65° Winkel zu C'D'.

Welches Ausmaß die Ungenauigkeit des Beobachters haben kann zeigt B. D. Fornage<sup>135</sup> in **Abbildung 30** im Modell, sowie in einer retrospektiven Analyse von 125 sonographischen Messungen, indem die 90°-Winkel zwischen den beiden Cursor nachgemessen wurden. Die Winkel variierten von 0 bis 46°, 26% der Messungen wichen um mehr als 10% von dem erforderlichen 90°-Winkel ab; 14% wiesen eine Disparität von über 15% auf.

Im aufgeführten Beispiel (**Abbildung 30**) wird als erstes eine korrekte Messung dargestellt. Der Winkel zwischen AB und CD beträgt 90°. Es folgt die gleiche Abbildung mit einem Winkel von 65° zwischen A'B' und C'D'. Der Unterschied zwischen CD und C'D' beträgt 20%. Vergleicht man nun die beiden Flächen untereinander würde somit ein Rechenfehler von +20% auftreten. Dies liegt knapp an der Grenze von NC zu PD (*per definitionem mit 25% Zunahme im Produkt*) (*bei unveränderter Fläche*). Somit würde man fälschlicherweise auf eine Tendenz zur Progression schließen, die de facto nicht vorhanden ist, da die Flächen identisch sind.

Wird zusätzlich die kraniokaudale Ausdehnung mitbestimmt und die Rechnung anhand der folgenden Formel ( $V = d_1/2 \times d_2/2 \times d_3/2 \times 4/3 \pi$ ; V = Volumen, d = Durchmesser) durchgeführt, wirkt sich der Fehler eines einzelnen falsch bestimmten Durchmessers trotz korrekter Messung der beiden anderen auf das Gesamtergebnis aus. Somit hat die Genauigkeit der Messung durch den Untersucher einen erheblichen Einfluss auf die Reliabilität der Daten.

Ein weiterer häufig beobachteter Fehler, der die Qualität der radiologischen Messung beeinflusst, liegt in einer Fehlplatzierung des Kallipers. Von unerfahrenen Kollegen werden Durchmesser z.T. parallel zum Bildrand bestimmt<sup>136</sup> und so der wirkliche maximale Durchmesser auf der Ebene verkannt.

Schwierigkeiten ergeben sich auch bei der Bestimmung von kleinen Läsionen nahe der Grenze der Genauigkeit der Messung. Eine Läsion mit 0,4 x 0,4 cm<sup>2</sup> Ausmaß, die bei der Responsebestimmung mit 0,5 x 0,5 cm<sup>2</sup> bestimmt wird, kann entweder tatsächlich um 50% in der gemessenen Fläche angestiegen sein (*also in PD resultieren*) oder durch die Messungenauigkeit fehlgeschätzt werden<sup>137</sup>.

## Studien im Vergleich

### P. Therasse et al: RECIST vs WHO

Bezüglich des Vergleichs der Messung der Response nach WHO und RECIST beim STS existiert in der Literatur eine Arbeit, deren Ergebnis von unseren Daten in einigen Punkten differiert. Ziel der nicht-randomisierten Phase II Studie von P. Therasse<sup>138</sup> et al (2005) war es, den therapeutischen Effekt von ET 743 (*Ecteinascidin*) aufzuzeigen. Die radiologische Response stellte den primären Endpunkt dar und wurde anhand von CT-Scans bei insgesamt 49 Patienten erhoben. Die meisten Patienten hatten entweder eine Läsion (n = 29) oder zwei

(n = 11); seltener waren drei (n = 7) oder vier bis fünf Läsionen (je n = 1) vertreten. Die Responseerhebung zeigte Konkordanz zwischen WHO und RECIST in 47 Fällen (95,92% des Patientenkollektivs), mit 2 PR, 29 NC und 16 PD. Diskonkordanz zwischen WHO und RECIST zeigte sich in diesem Kollektiv in 2 Fällen: ein NC (WHO), der nach RECIST einem PR entsprach, sowie ein NC (WHO), der nach RECIST als PD eingestuft wurde.

Mögliche Ursachen, die erklären, warum die Konkordanzbestimmung der 85 von uns gemessenen Patienten (mit einer Konkordanz von 76,5%) von den 47 Fällen in P. Therasses Arbeit (mit einer Übereinstimmung von 95,9%) abweichen, sind zum einen die Phase der Studie, die studienbezogene Definition der Progression, sowie die genutzte Messmodalität:

### ***Phase der Studie***

Die Daten wurden in unterschiedlichen Studienphasen (II vs III) erhoben. Im Unterschied zu P. Therasses Phase II mit dem primären Endpunkt der Gesamtresponse unter Einschluss von Metastasen, nimmt diese in unserer Phase III Studie einen untergeordneten, sekundären Endpunkt ein, da hier die lokale Tumorresponse unabhängig von Metastasen zentral war.

Unterschiede in den Ergebnissen könnten auch auf Selektionsbias zurückgeführt werden, die gerade in Phase II mit singulärem Therapiearm ohne Vergleichskollektiv schlecht vermeidbar sind. Randomisierung und groß angelegtes Patientenrekrutment konduktieren die Phase III Studie näher an die Realität. Dieser bessere Bezug zur klinischen Realität wirkt sich nicht nur auf die Responderate aus, die von einem höheren Wert in Phase II auf einem niedrigeren, aber realistischeren Prozentsatz in Phase III sinkt, sondern auch auf die Strukturierung der Studiengruppen, in denen weniger selektierte Patienten vorhanden sind. Somit ist durchaus verständlich, dass Ergebnisse der Phase III von jenen der Phase II abweichen.

### ***Definition von Progression (PD)***

Wie bereits angedeutet hatten unsere Responseevaluation nicht die Intention das Metastasierungsstadium zu erfassen oder zu bewerten – dies ist allerdings ein wichtiger Bestandteil in der Beurteilung der Gesamtresponse des Patient, da auch bei lokalem Ansprechen bei fortschreitender Metastasierung eine Progression resultiert. Andererseits werden dadurch signifikante Unterschiede zwischen zwei Bewertungssystemen unkenntlich, eine Überbewertung der Konkordanz entsteht. Therasse hat in seiner Arbeit die Metastasen mit evaluiert: Sie traten bei 10 Patienten auf und nahmen daher ca. 58% aller Fälle mit Diagnose PD ein. Ob im Lokalbefund des Primus Diskonkordanz zwischen WHO und RECIST zu finden war, ist nicht bekannt.

Die Beurteilung der Metastasen an sich ist ebenso different zu betrachten. P. Therasse selbst vertritt die Ansicht, dass PD meist durch Metastasen anstatt durch lokaler Progredienz eintritt.<sup>139</sup> Andere Meinungen in der Literatur<sup>140</sup>, unterscheiden zwischen Lokalbefund und Fernmetastasierungssituation, da sich beide grundlegend unterscheiden und daher getrennt voneinander behandelt werden müssen. In einer Studie<sup>141</sup> aus dem Jahr 1990 kommt dies zum Ausdruck: es wurde der Frage nachgegangen, ob ein lokales Rezidiv Einfluss auf die Metastasenentstehung hat. Die Ergebnisse der 375 Patienten zeigte keine Korrelation diesbezüglich.

### **Messmodalität**

Ein anderer Unterschied zwischen unseren Daten und denen von P. Therasse findet sich in der Wahl der Modalität der Bildgebung. In unserer Studie wurden 48 Patienten mittels MRI und 37 mittels CT beurteilt. P. Therasse forderte ausschließlich CT, basierend auf den Aussagen, dass „CT zu diesem Zeitpunkt (2000) die Bildgebungsart der Wahl ist“ und weit verbreitet ist<sup>142</sup>.

Wir konnten in unserer Studie einen signifikanten Einfluss der Bildgebungsmethode auf die Messergebnisse zeigen, die wahrscheinlich durch die schwierige Standardisierung der MRT-Scans entsteht (*Unterschiedliche Geräte in unterschiedlich konfigurierten Messprotokollen und MRT-Sequenzen*). Daher ist beim Einsatz von MRT in Studien in einem besonders hohen Maß die Einhaltung von Standards erforderlich, und nach Möglichkeit CT zu bevorzugen ist.

Andererseits bietet MRT die höchste klinisch verfügbare Weichteilauflösung und ist damit ein wichtiges Tool bei der Bildgebung von STS. Zusätzlich wird der Patient nicht ionisierender Strahlung ausgesetzt, was angesichts repetitiver Follow-up Untersuchungen nicht unbedeutend ist<sup>143</sup>. Es bestehen zu dem auch Empfehlungen zum Einsatz von MRT beim STS, insbesondere für die Extremität<sup>144</sup>, einzig für retroperitoneale Sarkome und für die abdominelle Metastasensuche bei myxoiden Liposarkom der Extremität erfolgt ein CT, laut der Richtlinien.

Zu beachten ist allerdings, dass mittels T1-Wichtung bei MRT Hämorrhagie, Ödem und Granulationsgewebe interferieren, so dass eine eindeutige Zuordnung nativ nicht möglich ist<sup>145</sup>. Unter Einsatz von Gd (*Gadolinium*)-basierten Kontrastmitteln zeigt sich eine bessere Abgrenzung von nekrotischem und vitalem Tumorgewebe. Allerdings reichert auch gut vaskularisiertes Granulationsgewebe Gd an. Dies kann bei Messungen zur Überschätzung der Tumorausdehnung führen.

### **Stahl: Comparison of radiological and pathohistological response**

In unserem Institut wurde eine zweite Studie<sup>146</sup> durchgeführt, die radiologische Response nach RECIST, WHO und dreidimensioneller Messung mit der histopathologischen Bewertung verglich. Die Patienten stammen aus drei Studien, darunter jener Phase-III-Studie, aus der auch unsere Patienten rekrutiert wurden. Die Studienpopulation (n = 46) wurde in zwei Gruppen selektiert, solche mit pCR (*komplette pathologische Response*; n = 19) und NR (*keine pathologische Response, sprich über 75% vitale Zellen*; n = 27). Retrospektiv wurde die radiologische Response bestimmt: Hier zeigten sich für die pCR 6 PR und 13 NC (nach WHO) und für die NR 10 PR und 17 NC (WHO). Nach RECIST zeigten sich vier Differenzen, darunter eine für die Gruppe mit pCR und drei für die Gruppe mit NR, die Konkordanz von WHO zu RECIST war mit  $\kappa = 0,808$  gut bis hervorragend, der Vergleich zur Volumenmessung allerdings nur mittelmäßig ( $\kappa = 0,465$  im Vgl. mit RECIST;  $\kappa = 0,562$  im Vgl. mit WHO).

Disparität zwischen uni- und bidimensionelle Messung zeigte sich in nur in 4 Fällen in 46 Patienten; in unserer Studie in 20 aus 85. Unsere Konkordanz von  $\kappa = 0,7$  weicht gering gegenüber der von Stahl ermittelten ab ( $\kappa = 0,8$ ). Im Folgenden werden einige Unterschiede der Studien dargestellt, welche die Datenabweichungen erklären können.

### ***Patientenkollektiv***

Stahl et al. wählte sein Kollektiv nach speziellen Kriterien aus: zum einen musste entweder pCR oder NR als histopathologisches Kriterium gegeben sein, des weiteren ein dreidimensioneller Satz an Bilddaten für den Vergleich zur radiologischen Responsemessung nach WHO und RECIST gegeben sein. Bilder, älter als im Jahr 2000 akquiriert, wurden digitalisiert und mit einer Software elektronisch ausgewertet. Entscheidend für eine genaue 3D-Messung ist hier die Anzahl an Bildern für die Rekonstruktion (Schichtdicke der akquirierten Bilddatensätze). Es ist unklar wie viele Datensätze sekundär digitalisiert wurden und wie viele primär digital zur Verfügung standen. Auch wurden die Patienten aus drei unterschiedliche Studien mit unterschiedlichen Phasen rekrutiert. In unserem Fall geschah die Messung innerhalb einer Studie, eine digitale Rekonstruktion war nicht erforderlich. Unser Kollektiv ist im Vergleich mit 85 Patienten fast doppelt so groß und – als wichtigster Punkt – es sind alle Responsegruppen ohne Einschränkungen sowohl radiologisch als auch histologisch vertreten.

In der Zusammenschau ist in unserer Studie aufgrund höherer Patientenzahl und Integration aller Responsegruppen von einer höheren Validität auszugehen.

### ***Gemeinsamkeiten***

Interessant ist die Wertung der dreidimensionalen Messung im Vergleich mit WHO und RECIST, denn hier schneidet ähnlich nach G.S. Hilsenbeck die eindimensionelle Messung nach RECIST geringfügig schlechter ab als die zweidimensionelle nach WHO. Die allgemein schlechte Konkordanz zur Volumetrie ( $\kappa = 0,465$  RECIST;  $\kappa = 0,562$  WHO) liegt am ehesten, wie der Autor<sup>147</sup> ebenfalls schließt, an inkongruenter Tumorform, somit einer Abweichung vom Kugelmodell. Wir können dies ebenfalls bestätigen, denn in 19 unserer 85 Patienten fanden wir ein Verhältnis der Durchmesser von größer 1:2 also eher elliptische als kugelige Tumoren .

### ***Schwer zu messende Fälle***

In unserer Arbeit fanden sich sechs schwierig durchführbare Messungen bedingt durch die anatomische Lage oder Tumorkonfiguration. Zusätzlich wurden die Messungen durch Ödeme zum Teil in der Genauigkeit eingeschränkt. Vier dieser schwierig zu vermessenden Fälle resultierten in einer unterschiedlichen Kategorisierung durch WHO und RECIST. Dies zeigt - trotz geringer Fallzahl -, dass beide Responseysteme in solchen Situationen limitiert sind. Mit hierfür beitragen kann die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Tumormorphologie und dem aus Durchmessern auf der Basis eines Kugelmodells beruhenden System von RECIST und WHO. Daraus kann sich eine signifikante Über- oder Unterschätzung der wahren Größe ergeben, die sich auch in unterschiedlichen Responsekategorien niederschlagen kann. Möglicherweise bieten hier halbautomatisierte volumetrische Messverfahren in Zukunft einen optimierten Ansatz zur Erfassung der Läsionsgröße.

### ***Vergleiche von WHO vs RECIST in der Literatur***

Insgesamt in 18 Studien zeigte sich Übereinstimmung von WHO und RECIST: Im einzelnen sind dies fünf Studien zum Lungenkarzinom [*Werner-Wasik M (2001); Cortes J (2002), Erasmus JJ (2003), Konishi K (2004), Grossi F (2004)*]<sup>148</sup> und zwei Mammakarzinom-Studien – letztere mit Messung an den Metastasen in Lunge und Leber [*Kimura M (2002), Prasad SR (2003)*]<sup>149</sup>. Hinzu kommen zwei Studien zum metastasierten Kolonkarzinom [*Trillet-Lenoir V (2002), Choi M (2005)*]<sup>150</sup>, eine Arbeit über das Magenkarzinom [*Yoshida S*



(2000)]<sup>151</sup> sowie vier über Läsionen im ZNS [Warren KE (2001), Sze G (2001), Galanis E (2003), Shah G (2004)]<sup>152</sup> und zwei zum Nierenzellkarzinom [Schwartz LH (2003), Negrier S (2004)]<sup>153</sup>. Ferner besteht ein Kompendium an Daten von 4613 Patienten im RECIST-Paper.

Abweichungen in der Responsebestimmung treten zum einen im malignen pleuralen Mesotheliom auf [Klaveren RJ (2004), Byrne MJ (2004)]<sup>154</sup>. In diesen Fällen wird eine modifizierte Responsebestimmung durchgeführt: der längste zur Oberfläche rechtwinkelige Durchmesser wird vom Thoraxwand/Mediastinum gegen den Tumor in zwei von drei Ebenen bestimmt. Bei GIST zeigt sich allgemein die Größe als schlechte Prognosevariabel. [Reichardt P (2004), Choi H (2004, 2005); Goldstein D (2005), Benjamin RS]<sup>155</sup>. Empfohlen wird die Anwendung der Choi-Kriterien mit Berücksichtigung der Tumordichte. Darüber hinaus treten Unterschiede bei Läsionen der Prostata und von Hohlorganen, insbesondere des Ösophagus auf, bedingt durch die schlechte Messbarkeit. Im Ovarialkarzinom zeigte der Tumormarker CA-125 eine 2,6 fache bessere Vorhersagekraft des Überlebens als die radiologische Response und bei pädiatrischen Tumoren spielt eine Kombination mehrerer Faktoren eine Rolle, warum Diskrepanz innerhalb der radiologischen Response auftritt<sup>156</sup>. Auch für Knochentumore fehlt ein geeignetes Kriterium, wodurch funktionelle Messmethoden als guter Ersatz eingeführt wurden.

In seltenen Fällen tritt auch bei oben als response-konkordant beschriebenen Tumorarten eine Diskrepanz auf. Verursacht wird sie durch die irreguläre Form der Läsion [Kimura M (2002)]<sup>157</sup>. Im Mamma-, Magen- und Kolonkarzinom konnte diese Tatsache beobachtet werden.

Für das STS merkt P. Therasse an, dass die radiologischen Kriterien eine große Diskrepanz zu den histopathologischen Responsemessungen zeigen – unser Fall bestätigt diese Beobachtung. Daher kann eine prognostische Aussage und somit Responsebestimmung nicht ausschließlich über die Messung der Größe<sup>158</sup> oder der Histopathologie geschehen.

Gibt es andere Kriterien, die einen sicheren Bezug zum Überleben frühzeitig im STS aufdecken können?

Einen Ansatz bildet die funktionelle Responsebestimmung. Die Choikriterien beinhalten hierbei eine Kombination aus Größe- und Dichteveränderung von Tumorknoten als ersten Ansatz zur Integration funktioneller Parameter in das Responseassessment (*etabliert für GIST, aber nicht für STS*).<sup>159</sup>

Andere Variablen beziehen sich auf die Neoangiogenese mit der Begründung, dass ein Tumor nicht mehr als 1mm<sup>3</sup> wachsen kann ohne via Gefäßneubildung ausreichende Nutrition zu beziehen: Hier können nicht nur Präsenz von neuen Gefäßen sondern auch Variablen wie Oxygenierung, pH und andere metabolische Daten zur Responsebestimmung beitragen. Die Vaskularität von Tumoren kann in vivo durch dynamische MRT oder CT basierte, kontrastverstärkte Perfusionsmessungen bestimmt werden kann.<sup>160</sup>

Eine weitere Option bildet die dreidimensionelle Messung, obwohl die Wertigkeit für die Response noch nicht vollständig belegt ist. Einige Studien widerlegten einen Nutzen<sup>161</sup> während andere den Benefit aufzeigten<sup>162</sup>. Es bleibt zu klären, in welche Tumorarten und durch welche technischen Mittel eine optimale dreidimensionelle Größenmessung möglich und hilfreich ist.

Zahlreiche Studien lassen sich im Bezug auf die PET (*Positronenemissionstomographie*) für das STS finden. 2004 wurde PET mit der Histopathologie korreliert; 2005 und 2008 wurde eine prognostisch signifikantere und zeitlich betrachtet frühere Responseaussage durch das PET bestätigt<sup>163</sup>. Es gilt abzuwarten, ob PET im STS standardisiert zur Evaluation und Prädiktion der Therapieresponse eingesetzt werden kann, eine erste Initiative zur Standardisierung wurde ergriffen<sup>164</sup>.

Aber auch Vaskularität kann eine wichtige Information erbringen. P Gustafson entwickelte das SIN-system als erstes kombinierte Möglichkeit, die Information aus Größe, Vaskularität und mikroskopische Nekrose zu interpretieren<sup>165</sup>.

Betrachtet man nun zusammenfassend diese Möglichkeiten, wird man feststellen, dass die radiologische Response trotz ihrer weiten Akzeptanz als am besten etabliertes Verfahren nicht alleiniges Bewertungssystem sein kann. Eine Neuorientierung mit Einbezug funktioneller bildgebender Response erscheint sinnvoll, wie die Entwicklung der Studien in der internationalen Literatur es aufzeigt.

## **Histopathologische Responsebestimmung**

Der zweite Teil der Studie hat sich mit dem Vergleich von histopathologischer und radiologischer Response beschäftigt. Wie bereits aus der Vorstellung der histopathologischen Responsekriterien zu Beginn der Arbeit verständlich wird, gibt es viele offene Fragen und Schwierigkeiten insbesondere durch das Fehlen einer einheitlichen Definition der histopathologischen Response. In der unserer Analyse zu Grunde liegender Studie wurden sowohl Nekrose (als signifikantester Bewertungsfaktor<sup>166</sup>) als auch Fibrose mit eingezogen. Somit gilt als pCR (*pathological complete response*) 100% Veränderung, FHR (*favorable histological response; entspricht  $\geq 75\%$  Nekrose*), MHR (*minor histological response; entspricht 25 bis 75% Nekrose*) und NR (*no response*).

Die Kombination aus Nekrose und Fibrose bietet den Vorteil, einiger umstrittenen Gesichtspunkte aus der Literatur gerecht zu werden:

Zum einem existiert kein fester Prozentsatz an Nekrose für die Festlegung von Response, mit den 75% unserer Studie liegt man zwar unter den 90 bis 95%<sup>167</sup>, die viele andere Studien fordern, allerdings mit dem Zusatz Fibrose mit einzuschließen.

Auch wird von der detektierten Nekrose keine Abstriche gemacht, wie etwa Guillou sich die Frage gestellt hat ob Nekrose durch Operation, Ulzeration, Hämorrhagie oder Hyalinization ein- oder ausgeschlossen werden<sup>168</sup> soll; ob man überhaupt diese Formen definitiv unterscheiden kann; und ob Zeichen der Regression (*wie Fibrose*) mit in die Kalkulation einbezogen werden dürfen. Solche Überlegungen sind sehr spezifisch und – wenn wie in unseren Fall als internationale Studie in Kooperation verschiedener histopathologischer Zentren erhoben - fehleranfällig.

### **histopathologische Besonderheiten des STS**

Es treten gerade beim STS histopathologische Besonderheiten auf, die zusätzlich die Beurteilung erschweren, und somit für Disparität von histopathologischer zur radiologischen Response verantwortlich sein könnten. Hierzu zählt **a)** Heterogenität und **b)** Spontannekrose:

zu **a)**: Bereits 1988 wurden Variationen im histologischen Typ entdeckt; dabei können benigne Komponenten neben malignen präsent sein, bzw. niedriggradige neben hochgradigen Regionen in gleichen Tumor vorhanden sein. In einer Weichteiltumorstudie<sup>169</sup> mit 244 Patienten waren circa 1/3 der Patienten betroffen, insbesondere Lipo-, Myosarkome und maligne periphere Nervenscheidentumore. Diese interne Inhomogenität erschwert die Beurteilung des STS.

zu **b)** Auch kann Nekrose spontan auftreten, sowie durch Ulzeration oder Operation<sup>170</sup> bedingt sein. Man schätzt den Anteil nicht-therapeutisch induzierten Nekrose auf 40% der Gesamtmenge<sup>171</sup>. Gerade die Tendenz zur tumorspezifischen eigen-induzierten Nekrose stellt ein Charakteristikum der STS dar und kann daher leicht zu Fehlinterpretationen der Therapieresponse führen<sup>172</sup>. In der Literatur unklar bleibt wie man fibrinöse/hyalinisierte Gewebe<sup>173</sup> beurteilen soll.

### **Limitation durch unterschiedliche Probeentnahmetechniken**

Bei der Beurteilung der Response ist letztendlich auch die Methodik der Probenentnahme von Bedeutung, somit die Frage, ob der Tumor in toto vorliegt. In unserer Studie war dies in 32 Fällen komplett möglich (7 Amputationen, 22 weite und drei randständige Resektionen), in 26 Fällen bestand eine weitgehend vollständige operative Entfernung (26 kompartimentale

*Resektionen*). Allerdings erfolgte in zwei Fällen eine Biopsie, welche eine Responseerhebung nur sehr limitiert ermöglicht. Eine Biopsie präsentiert nur einen kleinen Ausschnitt und nicht die Gesamtcharakteristik eines Tumors, dabei kann die Tumorgesamtnekrose nur wagen abgeschätzt werden<sup>174</sup>. Die Nekrose und damit die Response könnte unterschätzt werden<sup>175</sup>. Versucht man daher das histologische Material, aus dem die Response in unserer Studie bestimmt wurde, nach Aussagekraft für die Responsebestimmung zu klassifizieren, ergibt sich folgendes Bild: 32 Resektionen in toto, 26 operativ gewonnenes repräsentables Gewebe und 2 Biopsien. Die Aussagekraft ist dieser Gruppierung zu Folge als hoch einzuschätzen, wenn man von den Fällen (insgesamt 14 aus 63, 22%) absieht, wo aufgrund fehlender operativer Intervention bzw. fehlender Biopsie kein Material gewonnen werden konnte.

## **Vergleich zwischen radiologischen und histopathologischen Ergebnissen**

In der Literatur sind nur wenige Studien<sup>176 177 178 179 180 181</sup> zur histopathologischen und radiologischen Response beim STS publiziert. In letzter Zeit haben Studien, in denen Verlauf der FDG-PET und histopathologische Response korreliert<sup>182 183 184</sup> wurden, große Aufmerksamkeit erzeugt. Neben der PET-Navigation bei histopathologischer Probeentnahme in der Region metabolisch höchster Aktivität wurde auch Prädiktion, die auf dem Boden des Verlaufs des Glukosemetabolismus eine frühere Abschätzung des Therapieansprechens möglich erscheinen lassen, untersucht.

Die Korrelation der Response-Systeme war bereits in der Phase II Vorläuferstudie<sup>185 186</sup> unseres Institutes wichtig. In 59 STS-Patienten zeigt sich 6 pCR, 12 FHR, 25 NR und 16 nicht evaluierbare pathologische Responses bei (WHO) 1 CR, 8 PR, 13 MR (*minor response mit einer Größenreduktion zwischen 25 bis 50% als Untergruppe des NC nach WHO*), 17SD, 13 PD und 7 radiologisch nicht evaluierten STS. Die Autoren schließen, dass eine signifikante, aber nicht komplette Konkordanz zwischen den objektiven Respondern zu finden ist.

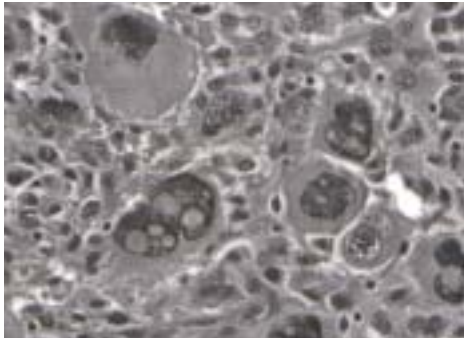
Unterschiede im Bezug auf histopathologischer bei fehlender radiologischer Response werden mit der Tatsache begründet, dass im Feld der RHT Ödeme und Koagulation entstehen, die einer Größenminderung der Läsion entgegenwirken.

In Anlehnung an diese letzt genannt Studien erfolgt unsere Gegenüberstellung von Radiologie und Histopathologie. Da der Begriff der MR (WHO) für RECIST kein Korrelat bietet, wurde MR definitionsgemäß zu NC gezählt. Unsere Ergebnisse der fehlenden Konkordanz zwischen Histologie und Morphologie auch im Kontrollarm B (*sowohl für WHO und RECIST*) verdeutlichen, dass Diskrepanz nicht ausschließlich auf RHT induzierte Phänomene zurückzuführen ist, sondern ein anderes wohl grundlegendes Problem in der Korrelation histopathologisch vitaler und avitaler Regionen zu radiologischen Größenveränderungen besteht.

In einer anderen Arbeit demonstriert B.E. Demas 1988<sup>187</sup> beim STS der Extremität, dass in 40% der Fälle (n = 40) die radiologische Ausmessung des Tumors mittels CT/MRT gegenüber der histopathologischen kleiner ist. Darüber hinaus „*ist es in vielen Fällen nicht möglich, die Ergebnisse von Bildgebung und Histopathologie zu korrelieren*“.

Auch zeigt sich keine klare Beziehung zwischen den gewonnenen Responsewerten nach radiologischen und histopathologischen Gesichtspunkten, wie K. Winkler et al<sup>188</sup> 1988 in der Auswertung der COSS-82-Studie bei Osteosarkomen anmerkt. Abgesehen davon, dass Osteosarkome für das radiologische Responseassessment nur bedingt geeignet sind, zeigten sich alle 14 PD als „*unfavorable*“ histopathologische Responder nach M. Salzer-Kuntschik (*favorable Response  $\geq 90\%$  Tumordestruktion, unfavorable Response  $<90\%$  Tumordestruk-*

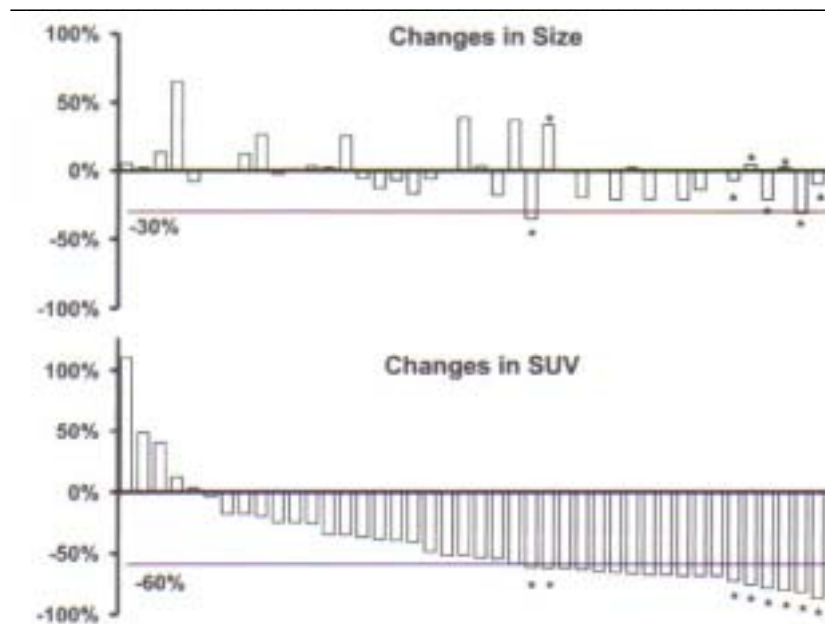
tion und poor Response), hinzu 15 der 36 klinischen objektiven Responder und 21 der 31 NC als poor Responder. Betrachtet man unsere Daten, in **Abbildung 23** gegenübergestellt, fällt ebenso wenig ein festes Muster auf, an dem man eine Beziehung zwischen den Kriterien hätte ausmachen können.



**Abbildung 31:** große, bizarre degenerative Zellen mit multivakulären chromatinen Kernanteilen (HE, x400)

Abgesehen von B.E. Demas und K. Winkler zeigen auch Studien aus jüngster Zeit keine Korrelation zwischen Histopathologie und radiologischer Response<sup>189</sup>. D.R. Lucas et al<sup>190</sup> untersuchte RECIST gegenüber den prozentuellen Anteil an vitalen Tumorzellen im STS. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation im Bezug auf diese beiden Kriterien, wie auch auf das Überleben. Er machte allerdings eine andere wichtige Feststellung: es bestand nicht nur in vitalen, sondern auch in degenerativen Zellen eine Mitoseaktivität. **Abbildung 31** zeigt dieses Phänomen. Es verdeutlicht, dass Degeneration nicht unbedingt als eine inaktive Endform für

Tumorzellen betrachtet werden muss. D.R. Lucas schließt seine Beobachtungen mit der Folgerung, dass „die Histopathologie alleine kein wertvoller Prediktor für das Verhalten des Tumors darstellt.“



**Links:** gezeigt werden die Ergebnisse aller 42 Patienten. \* präsentiert histopathologische obj. Responder (n = 8). Für den jeweiligen Patienten ist die Größenänderung und die SUV-Änderung untereinander als Säule dargestellt.

Beide Responsekriterien korrelierten nicht signifikant ( $p = 0,24$ ); außer SUV und histopathologische Response ( $p < 0,001$ ).

**Abbildung 32:** Darstellung der Ergebnisse für 42 Patienten aus der Studie von V. Evilevitch et al

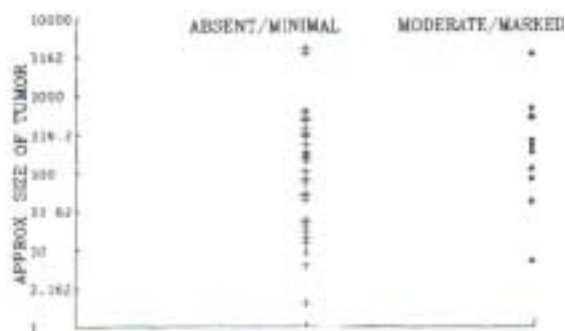
Der fehlende Zusammenhang wird graphisch am besten in der Studie von V. Evilevitch<sup>191</sup> 2008 für jeden einzelnen Patienten sichtbar (**Abbildung 32**). Auch er untersuchte STS mit insgesamt 42 Patienten, die sowohl nach RECIST im CT, funktionell (Response gegeben wenn  $SUV\text{-Abnahme} \geq 60\%$ ) und histopathologisch (Response gegeben, wenn  $Nekrose \geq 95\%$ ) bewertet wurden. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen funktioneller und histopathologischer Response, nicht jedoch zur größenbasierten Messung.

Lange Zeit galt die Ansicht: die Pathologie ist die Domäne der Therapieentscheidung, die Radiologie die Domäne für die Responsebestimmung. Für die Responseermittlung in vivo scheinen funktionell orientierte Untersuchungen wie FDG-PET und Perfusion eine wichtige Ergänzung zum rein größenmorphologischen Follow-up darzustellen. Unsere Daten bestätigen, dass rein größenbasierte Response nur eingeschränkt zur Histopathologie korreliert. Neueste Daten aus der Literatur weisen auf eine bessere Korrelation kombinierter funktionell-morphologischer Bildgebung mit der histopathologischen Response hin<sup>192 193 194 195 196</sup>. Hier herrscht allerdings sicher noch weiterer Forschungsbedarf.

### Radiologische oder histopathologische Response – welche bietet eine höhere prognostische Wertigkeit?

Dieser Frage nachzugehen, heißt zum einen eine prognostische Bedeutung des jeweiligen Responsekriteriums zu zeigen und ggf. bei Signifikanz beider Systeme einen Vergleich anzustreben.

In einigen wenigen Studien wurde die Größenveränderung neben Nekrose mit eintretenden Ereignissen pro Zeit korreliert. Costa<sup>197</sup> konnte somit die Unabhängigkeit von Nekrose und Volumen demonstrieren, während in drei weiteren Studien die prognostische Bedeutung von histopathologischer und radiologischer Response gezeigt wurde. Die vier Studien werden folgend vorgestellt und ein Bezug zu unseren ermittelten Daten geschaffen.



**Abbildung 33:** Die Größe des Tumors (kranio-kaudal) ist für absent (keine Nekrose)/minimal Nekrose (<15% Nekrose) und moderate (15-50% Nekrose)/marked (>50%) für jeden einzelnen Patienten aufgetragen. Die linke Gruppe umfasst 31 und die rechte 12 Patienten.

J. Costa et al zeigte bereits 1984 dass die Nekrose über die Rekurrenz hinaus als Prognosevariabel nützlich ist<sup>198</sup>. In insgesamt 43 hochgradigen STS wurden in 21 Fällen keine oder minimale (<15 %) Nekrose festgestellt, während 12 moderate (15-50%) oder massive (>50%) Nekrose aufwiesen. Die Überlappung der Größe in beiden Gruppen (**Abbildung 33**) verdeutlicht, dass Nekrose und Größe unabhängig Variablen sind. Die beiden Patientengruppen (*absent/minimal* vers *mode-rate/marked necrosis*) hatten einen signifikanten Unterschied im Überleben ( $p = 0,002$ ) gezeigt.

Durch die Unabhängigkeit von Nekrose und Größe ist es nicht unbedingt erstaunlich - aber auch nicht selbstverständlich -, dass eine schlechte Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Responsedefinitionen auftritt.

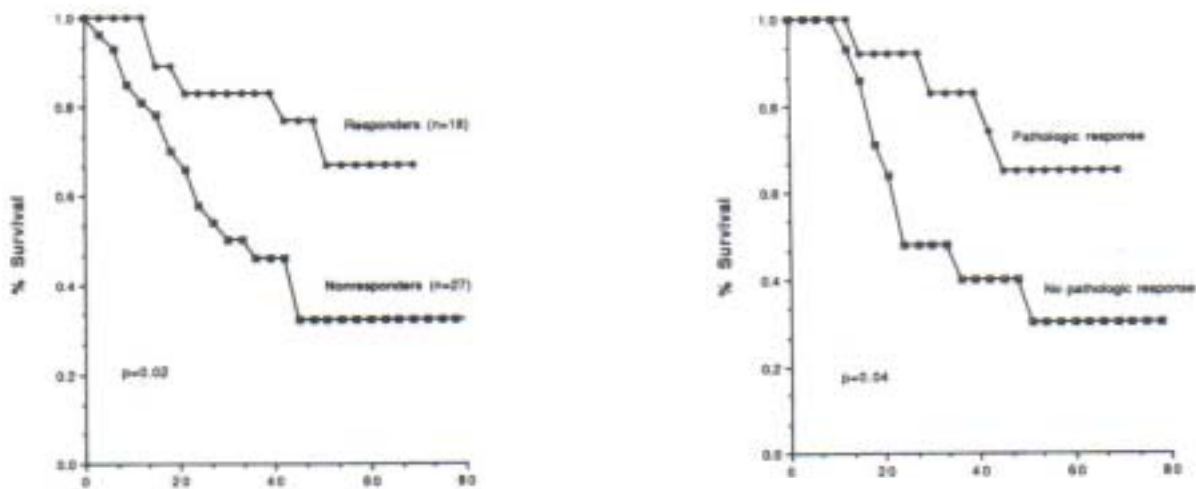
S.H. Moon stellte 2005<sup>199</sup> ein Modell der Volumenmessung bei Osteosarkomen vor, welches auf eine dreidimensionelle Summation im MRT basiert. In 38 Patienten konnte die histopathologische Response, wie auch die Änderung im Tumolvolumen für das DFS (*disease-free survival*) prognostisch genutzt werden ( $p < 0,05$ ).

Ausgehend vom pathologischen Institut von Seoul, Korea erschien 2007<sup>200</sup> eine Arbeit über 151 Patienten mit neoadjuvant und operativ therapierten Osteosarkomen (*AJCC-Stadium*

II), deren Tumorgröße anhand von MRT gemessen wurde. Die Volumenänderung korrelierte unabhängig von der Nekrose mit dem MFS (*metastases-free survival*). Eingesetzt zusammen mit der Nekroserate in eine Formel für die Bestimmung der adjustierten Nekroserate konnte ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor definiert werden. Für unsere Studie interessant ist, dass die Volumenänderung mit dem MFS korrelierte. Ein ähnliches, wenn auch durch den Logrank-Test als nicht signifikant festgestelltes Bild bietet WHO im Bezug auf PFS (*progression-free survival*) für unsere Daten; nach RECIST konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Grundsätzlich sind unseren Daten bezüglich Überleben aufgrund zu geringer Ereignisse bei kontinuierlich abnehmender Patientenzahl für valide Interpretationen nur bedingt geeignet. Andererseits hätte man aufgrund der prognostischen Bedeutung der Nekrose eine klare Abgrenzung zwischen objektiven Respondern zu objektiven Nonrespondern für DFS und OS nach histopathologischen Kriterien erwarten müssen. Beides konnte nicht klar gezeigt werden. Ursache ist vermutlich die geringe Patientenzahl und der zeitlich begrenzte follow-up. Erstaunlich ist, dass die prognostische Wertigkeit von WHO der von RECIST für die ersten Monate überlegen erscheint. Dies wird anhand der deutlichen Trennung der Graphen von objektiven Respondern und objektiven Nonrespondern für WHO deutlich; dies spiegelt die Tatsache, dass zwischen den beiden Patientengruppen unterschieden werden kann, während für RECIST die Kurven deckend zum Liegen kommen. Dieses Phänomen kann im Blickwinkel auf die geringe Studienzahl zufällig auftreten, könnte aber auch einen Vorteil von WHO gegenüber RECIST darstellen.

1990 veröffentlichte C.M. Pezzi<sup>201</sup> mit Kollegen einen Bericht über die Wirkung von neoadjuvanter Chemotherapie des STS der Extremität. Seine Studie umfasste 46 Patienten, die eine auf Adriamycin basierende Kombinationschemotherapie erhielten. 18 Patienten zeigten eine radiologische Response (*komplette Response: 5 Patienten; Major Response (50-99% Größenreduktion): 6 Patienten, Minor Response (15-50% Reduktion): 7 Patienten*). Eine pathologische Responseerhebung bestand für 27 Patienten. Als Zeichen der Response galt eine reduzierte Zellularität, Fibrose, Hyalinisierung, Koagulation, Vorhandensein von Riesenzellen und andere Zeichen der Regression. Es zeigten sich 13 objektive Responder unter den 27 Patienten. Die radiologische Responseerhebung erwies sich als signifikant für das DFS ( $p = 0,04$ ) und für das OS ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich zeigte die pathologische Responderhebung eine signifikante Bedeutung für das OS ( $p = 0,04$ ). Eine Korrelation von radiologischer und pathologischer Response zeigte sich in 74%. Daher stellen beide Systeme eine unabhängige Bedeutung für die Überlebensprognose dar, wie die Kaplan-Meier-Kurven durch strikte Trennung zwischen objektiven Respondern und objektiven Nonrespondern verdeutlichen (**siehe Abbildung 34**).



**Abbildung 34:** Aufgetragen ist das prozentuelle Überleben gegen die Zeit (Monaten) für die radiologische (A) und histopathologische (B) Response. Durch die fortgehende Separation der Graphen für die obj. Responder und obj. Nonresponder wird die gute Wertigkeit beider Systeme verdeutlicht.

In unserem Fall hätten wir ähnliche Graphikbilder finden müssen um die Validität beider Systeme zu verdeutlichen, d.h. eine deutliche Separation der Überlebenskurven von objektiven Respondern und objektiven Nonrespondern. Für WHO (PFS) und histopathologischer Response (OS und PFS) scheint ein solches Verhalten angedeutet. Durch relativ kurzfristige Follow-ups vieler Patienten (*bedingt durch einen späten Eintritt in die Studie*) sind diese Daten zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings nur eingeschränkt wertbar.

Zurück zur Anfangsfrage in der Überschrift dieses Abschnitts, welches Kriterium eine bessere prognosebezogene Bewertung ermöglicht. Anhand der geringen Literatur und den unterschiedlich genutzten Definitionen sowohl der radiologischen und histopathologischen Response ist es schwer eine Aussage zu treffen.

Die einzige Studie (Evilevitch) mit breit etablierten Kriterien (RECIST und 95% Nekrose als Cut-off) konnte keine signifikante Korrelation zeigen ( $p = 0,24$ , ROI = 0,6) und wurde nicht auf die Prognosefähigkeit hin überprüft. Die anderen Studien deuten darauf hin, dass eventuell beide Kriterien prognostische Relevanz aufzeigen können.

Letztlich bleibt die anfangs gestellte Frage offen und verlangt nach weiteren Studien mit einem ausreichend großen Kollektiv und ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten.

### **Limitationen der Responsestudie**

Die Studie weist mehrere Limitationen auf, die hier stichpunktartig aufgelistet werden:

Für die Bestimmung nach WHO und RECIST wurden die Messungen einzig auf den lokalen Primus bezogen, ebenso die histopathologische Beurteilung. Therapieentscheidungen wurden anhand der WHO Kriterien und im klinischen Konsensus getroffen.



Die limitierte Patientenzahl gemeinsam mit der unterschiedlichen Charakteristik für beide Studiengruppen, sowie der Pluralität an STS-Subtypen muss beachtet werden. Falsche Schlüsse könnten aufgrund der Therapiearme oder der vielen unterschiedlichen und nicht repräsentabel vertretenen STS-Subtypen entstehen. Die Bildgebung war in 52 Fällen für die radiologische Studie nicht erhältlich; in weiteren 22 Fällen war eine histopathologische Beurteilung nicht verfügbar. In einigen Fällen erfolgte diese im verspäteten Intervall zur radiologischen Messung.

Die Messungen der radiologischen Response wurden retrospektiv ohne Wissen der Klinik des Patienten durchgeführt, für die histopathologische Responseevaluation waren wir auf die Studiendatenbank (*Stand September 2007*,) mit den Ergebnissen der pathologischen Institution des OP-Standorts angewiesen.

Die Konkordanzbestimmung wurde im Sinne von objektiven Respondern / objektive Nonrespondern durchgeführt. Eine Übertragung dieses Kollektivwertes auf den Einzelfall ist nicht zulässig.

Durch die Unterschiede zwischen den hier evaluierten Fällen und der Studie von Therasse<sup>202</sup> im Bezug auf WHO versus RECIST werden weitere prospektive randomisierte Studien nötig sein um beide Kriterien zu vergleichen, u. a. auch auf deren Bedeutung für das Überleben/PFS. Auch muss die theoretische Vorstellung von Spears praktisch geprüft werden, um das geometrische Basissystem wenn nötig anzupassen. Radiologische, wie auch histopathologische Responsekriterien sollten mit dem Überleben verglichen werden.

Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven stellt die Anzahl an Patienten und die Anzahl an Ereignissen eine Einschränkung für die Interpretation dar. Für viele Patienten lag nur ein zeitlich begrenztes follow-up vor. Aus diesem Grund weisen die Kaplan-Meier-Kurven in der hier vorgestellten Arbeit eine eingeschränkte Validität auf.

## **Fazit**

Im Gesamtkollektiv können vergleichbare Ergebnisse für die Responserate nach WHO und RECIST erzielt werden. Im MRT wurden mehr Diskordanzen bezüglich Response ermittelt als im CT; Hyperthermie hingegen erschwerte das Response-Assessment nicht.

Sowohl WHO als auch RECIST zeigten gegenüber der histopathologischen Response nur geringe Korrelation, so dass radiologische und histopathologische Response nicht gleichzusetzen sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der weiteren Etablierung funktionell-bildgebender Responsemarker, die über das rein größenbasierte Erfassen des Therapieansprechens hinausreichen.

## Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist, inwieweit verschiedene radiologische Responsekriterien beim Weichteilsarkom (STS) vergleichbare Ergebnisse erzielen und inwieweit eine Korrelation zwischen bildmorphologischer und histopathologischer Response besteht.

Als Kriterien wurden die etablierten radiologischen Standards der Responseermittlung nach WHO und RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) verwendet sowie ein histologisches Bewertungssystem, basierend auf Nekrose/Fibrose eingesetzt. 85 erwachsene Patienten mit hochgradigem STS einer Phase III Studie (*EORTC 62962/ESHO RHT-95*) wurden bezüglich Therapieresponse evaluiert. Sie verteilten sich auf zwei Therapiearme: Gruppe A mit 46 Patienten erhielt eine kombinierte Chemotherapie (EIA) mit regionaler Hyperthermie (RHT), während die 39 Patienten aus Gruppe B nur EIA erhielten. Nach vier Zyklen erfolgte die Responsebestimmung. Für WHO wurde das Produkt der zwei senkrecht aufeinander stehenden max. Durchmesser der Primärtumor-Läsion im CT/MRT vor dem 1. und nach dem 4. Zyklus bestimmt; für RECIST einzig der max. Diameter. Die prozentuelle Differenz zwischen den beiden Messungen ergab den entsprechenden Responsegrad: Patienten mit CR und PR galten als objektive Responder. Die histopathologische Response (HISTO) wurde von 33 vollständigen Präparaten und 30 intraläsionale Proben retrospektiv aus der Datenbank entnommen. Per definitionem galt als objektive Responder pCR (komplette Remission) und FHR (>75% Nekrose, Fibrose und andere Zeichen der histopathologischen Regression). In der Konkordanzbestimmung zeigte ein  $\kappa$ -Werte über 0,6 eine gute; über 0,8 einen exzellente Übereinstimmung. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und durch Logrank wurden die Daten im Bezug auf das OS (*overall survival*) und das PFS (*progression-free survival*) bewertet.

In 77,5% der Fälle erzielte WHO und RECIST das gleiche Ergebnis bezüglich Response. Für das gesamte Patientenkollektiv zeigte sich somit eine gute Konkordanz ( $\kappa = 0,7$ ) der beiden Kriterien. Für die 20 Patienten mit differierendem Response-Assessment – darunter 14 aus Gruppe A – kamen bei sonst gleicher Gruppenverteilung als Einflussfaktoren der Therapiearm und die Messmodalität in Frage. Der Therapiearm zeigte keinen Einfluss bezüglich unterschiedlicher Responseergebnisse ( $p = 0,1$ ), während mittels MRT untersuchte Patienten deutlich häufiger unterschiedliche Responseergebnisse nach WHO und RECIST aufwiesen ( $p = 0,032$ ).

63 histopathologische Responseerhebungen waren in der Datenbank vorhanden. Es zeigte sich eine nur geringe Korrelation zwischen HISTO und WHO ( $\kappa = 0,39$ ) bzw. RECIST ( $\kappa = 0,38$ ).

Zusammenfassend bestätigen die Daten eine im Gesamtkollektiv sich im Wesentlichen entsprechende Responsebeurteilung mittels WHO und RECIST. Abweichungen werden begünstigt durch messtechnisch schwierig erfassbare Konfiguration des Tumors. Bei mittels MRT ermittelter Tumorresponse traten häufiger Disparitäten auf als im CT-basierten Responseassessment, während RHT kein limitierender Faktor in der Responsebestimmung darstellt. Die nur geringe Korrelation der bildmorphologisch ermittelten Therapieresponse mit dem histopathologisch bestimmten Therapieansprechen unterstreicht die Notwendigkeit der Etablierung über die Morphologie hinausreichende funktionell-bildgebender Parameter beim nicht invasiven Responseassessment im STS.

# Abkürzungen

(Erläutert werden nur jene Abkürzungen, die wiederholt auftreten)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
[18F]- FDG-PET	<i>[18F]-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CR	<i>complete response: komplette Remission</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DFS	<i>disease free survival: tumorfreier Zeitraum ohne Event</i>
DT	<i>Volumenverdopplungszeit</i>
EIA	<i>Chemotherapie mit Etoposid, Ifosfamid und Adriamycin</i>
FHR	<i>favourable histological response: günstige Remission mit &gt; 75% Regression</i>
FNAB	<i>Feinnadelaspirationsbiopsie</i>
FNCLCC	<i>Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer</i>
Gd	<i>Gadolinium</i>
GIST	<i>gastrointestinal stromal tumor: gastrointestinaler Stromatumor</i>
HISTO	<i>histopathologische Responseerhebung</i>
MFH	<i>maligne fibröse Histiozytome</i>
MFS	<i>metastasenfreies Überleben</i>
MHR	<i>minor histological response: geringe Response mit 25-75% an Regression</i>
MR	<i>minor response: Nekrose zwischen 25-50%</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NC	<i>no change: unveränderter Zustand</i>
NCI	<i>National Cancer Institution</i>
NED	<i>no evidence for disease: kein Tumorleiden mehr vorhanden</i>
NR	<i>histopathologische Nonresponse: keine bis 25% an Regression</i>
OS	<i>overall survival: Gesamtüberleben</i>
pCR	<i>pathological complete response: pathologisch bestimmte CR</i>
PD	<i>progressive disease; progression: Progression</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PFS	<i>progression free survival: progressionsfreie Überleben</i>
PNET	<i>periphere neuroektodermale Tumore</i>
POG	<i>Pediatric Oncological Group</i>
PR	<i>partial response: partielle Response</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RHT	<i>regionale Hyperthermie</i>
SD	<i>stable disease; entspricht NC</i>
STS	<i>soft tissue sarcoma: Weichteilsarkom</i>
SUV	<i>standard uptake value</i>
WHO	<i>Responsekriterien der World Health Organization</i>

## Danksagung

Mein spezieller Dank gilt zum einen meinen Eltern, die mich in all meinen Handlungen unterstützt haben und meiner Fähigkeit vertraut haben. Meinen Geschwistern bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet für technische Hilfe, offene Kritik und Entbehrung des Arbeitsplatzes „Computer“ während meiner Schreiarbeiten.

Besonderen Dank gilt Herrn Dr. med. Frank Berger, meinen Betreuer. In ihm fand ich stets einen aufgeschlossenen und interessierten Gesprächspartner, einen hervorragenden Radiologen mit umfangreichen Wissen. Ich danke ihm für die Unterstützung, für die viele Arbeit beim Lesen, für Tipps und wertvolle Anmerkungen. Vielen herzlichen Dank!

Danken möchte ich meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med Dipl. Biochem. Issels für seine Unterstützung, seine väterlichen Ratschläge und für die Hilfe: Sei es die Bereitstellung von Arbeitsplatz, von Integration ins Arbeitsteam der Hyperthermie, für die finanzielle Zusicherung bei Anforderung und Versand der Bildgebung und vielem mehr.

Einen Dank auch Herrn Prof. Dr. med Dr. h.c. Reiser, der durch Herrn Dr. med. Berger das gemeinschaftliche Projekt zwischen Radiologie und Onkologie/Hyperthermie ermöglicht hat, sowie Herrn Prof. Dr. med. Hiddemann als Leiter der Medizinischen Klinik III in Großhadern.

Herrn Prof. Dr. J. Verweij aus Rotterdam danke ich für wertvolle Tipps zur Auswahl des Patientenkollektivs.

Herrn Dipl.-Physiker Rahman danke ich für den Zugriff auf die Daten, für das offene Ohr bei Fragen und der Hilfe mit dem Umgang von statistischen Programmen und Rechenschritten in Excel.

Herrn Dr. rer. biol. hum. M. Sc. Pfirrmann danke ich für die statistische Unterstützung, für die Umsetzung meiner Ideen und Vorstellungen, sowie dem kritischen Blick auf die Resultate.

Frau Lahm danke ich für die herzige Unterstützung in jeglicher Hinsicht, sei es für ihre ruhige aufheiternde Art, für das Vertrauen, für die Organisation von Versand oder gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Biochem. Issels die Ermöglichung zur Teilnahme am ICHO-Kongress 2008 in München.

Frau Ullrich bin ich für den Zugriff auf die Datenbank dankbar.

Dem Team der Hyperthermie bin ich für die freundliche und kollegiale Aufnahme zu Dank verpflichtet.

Und der Ludwig-Maximilians-Universität danke ich für meine Ausbildung zur Medizinerin.

# Abbildungsverzeichnis

(für übernommene Graphiken bzw. Ursprung der verarbeiteten Daten)

Abbildung 1: Kombination aus der Information nach:

**Meric F, Hess KR, Varma DGK, Hunt KK et al:** Radiographic Response to Neoadjuvant Chemotherapy Is a Predictor of Local Control and Survival in Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 2002; 95: 1120-6;

**Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U et al:** Neoadjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma: Results of a Randomized Cooperative Trial (COSS-82) With Salvage Chemotherapy Based on Histological Tumor Response, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 6, No 2 (February) 1988: pp 329-337

**Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458

Abbildung 2: Tabelle 1 aus **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000

Abbildung 3: Abbildung 2 A und B mit anschließender Vergrößerung der Messung aus **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000

Abbildung 4: Abbildung 1 A und B aus **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000

Abbildung 5: (mit individuellen Ergänzungen) aus **Gehan EA, Tefft MC:** Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid tumors)?, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000

Abbildung 6: modifizierte Tabelle 1 aus **Coffin CM, Lowichik A, Zhou H:** Treatment Effects in Pediatric Soft Tissue and Bone Tumors: Practical Considerations for the Pathologist, *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 75-90

Abbildung 7: modifizierte Tabelle 4 aus **Coffin CM, Lowichik A, Zhou H:** Treatment Effects in Pediatric Soft Tissue and Bone Tumors: Practical Considerations for the Pathologist, *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 75-90

Abbildung 8: Abbildung 1 aus **Schmidt RA, Conrad EU, Collins C, Rabinovitch P, Finney A:** Measurement and Prediction of the Short-term Response of Soft Tissue Sarcomas to Chemotherapy, *Cancer* 1993; 72: 2593-3601

Abbildung 9: modifiziert aus **Issels RD et al:** Studienprotokoll EORTC 62961/ESHO RHT-95: Randomizes study comparing neoadjuvant chemotherapy EIA combined with RHT vs neoadjuvant chemotherapy alone in the treatment of high-risk STS in adults, study protocol, final draft March 1995, Seite 6

Abbildung 27: Tabelle 1 von **James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziai M, Vena D, Muldal A, Therasse P:** Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 523-528

Abbildung 28 A: **James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziai M, Vena D, Muldal A, Therasse P:** Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 523-528

B: **Hilsenbeck SG, Von Hoff DD:** Measure Once or Twice – Does It Really Matter?, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 494-495

Abbildung 29: **Spears CP:** Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors, Medical and Pediatric Oncology, 12:212-217 (1984)

Abbildung 30: **Fornage BD:** Measuring masses on cross-sectional images, Radiology 1993 Apr, 187 (1): 289

Abbildung 31: Abbildung 2 aus **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, The Oncologist 2008; 13: 451-458

Abbildung 32: Abbildung 2 aus **Evilevitch V, Weber WA, Tap WD et al:** Reduction of Glucose Metabolic Activity Is More Accurate than Change in Size at Predicting Histopathologic Response to Neoadjuvant Therapy in High-Grade Soft Tissue Sarcomas, Clinical Cancer Research, 2008; 14 (3) February 1, 2008

Abbildung 33: Abbildung 8 aus **Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA:** The Grading of Soft Tissue Sarcomas, Cancer 53: 530-541, 1984

Abbildung 34: Abbildung 4 und 5 aus **Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL et al:** Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg 1990; 211: 476-481, 1989

# Endnoten

- <sup>1</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>2</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>3</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>4</sup> **Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, Cancer, January 15, 2005, Vol 103, No 2, pp 339-348
- <sup>5</sup> **Schuetze SM, Baker LH, Benjamin RS, Canetta R:** Selection of Response Criteria for Clinical Trials of Sarcoma Treatment, The Oncologist 2008; 13(suppl2): 32-40
- <sup>6</sup> Tumorregister München, Stand Juli 2008
- <sup>7</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>8</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, Ann Diagn Pathol 3: 48-61, 1999
- <sup>9</sup> **Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J et al:** Soft-tissue Sarcomas of Adults; Study of Pathological prognostic Variables and Definition of a Histopathological Grading System, Int J Cancer: 33, 37-42 (1984)
- <sup>10</sup> **Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J et al:** Soft-tissue Sarcomas of Adults; Study of Pathological prognostic Variables and Definition of a Histopathological Grading System, Int J Cancer: 33, 37-42 (1984)
- <sup>11</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>12</sup> **Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, Cancer, January 15, 2005, Vol 103, No 2, pp 339-348
- <sup>13</sup> **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis, Cancer Treatment reviews (2004), 30, 83-101
- <sup>14</sup> **Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M et al:** Dynamic PET 18F-FDG Studies in Patients with Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcomas: Impact on Diagnosis and Correlation with Grading, J Nucl Med 2001; 42: 713-720
- <sup>15</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>16</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>17</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>18</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>19</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>20</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>21</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>22</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>23</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>24</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109
- <sup>25</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694 (*die Angaben beziehen sich auf beide hier genannte Studien*)
- <sup>26</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, CA Cancer J Clin 2006; 56: 282-291
- <sup>27</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>28</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>29</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, Cancer Nature Reviews, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>30</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, CA Cancer J Clin, 2004; 54: 94-109

- 
- <sup>31</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>32</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>33</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>34</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>35</sup> **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis, *Cancer Treatment reviews* (2004), 30, 83-101
- <sup>36</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>37</sup> **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis, *Cancer Treatment reviews* (2004), 30, 83-101
- <sup>38</sup> **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>39</sup> **Helman LJ, Meltzer P:** Mechanisms of Sarcoma Development, *Cancer Nature Reviews*, Vol 3, August 2003, pp 685-694
- <sup>40</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>41</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>42</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>43</sup> **Kasper B, Dietrich S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG et al:** Early Prediction of Therapy Outcome in Patients with High-Risk Soft Tissue Sarcoma Using Positron Emission Tomography, *Onkologie* 2008; 31: 107-112
- <sup>44</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>45</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>46</sup> **Meric F, Hess KR, Varma DGK, Hunt KK et al:** Radiographic Response to Neoadjuvant Chemotherapy Is a Predictor of Local Control and Survival in Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 2002; 95: 1120-6
- <sup>47</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>48</sup> **Meric F, Hess KR, Varma DGK, Hunt KK et al:** Radiographic Response to Neoadjuvant Chemotherapy Is a Predictor of Local Control and Survival in Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 2002; 95: 1120-6
- <sup>49</sup> **Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, *Cancer*, January 15, 2005, Vol 103, No 2, pp 339-348
- <sup>50</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>51</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>52</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>53</sup> Issels, R et al: Präsentation am ICHO 2007, München
- <sup>54</sup> **Kasper B, Dietrich S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG et al:** Early Prediction of Therapy Outcome in Patients with High-Risk Soft Tissue Sarcoma Using Positron Emission Tomography, *Onkologie* 2008; 31: 107-112
- <sup>55</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>56</sup> **Kotilingam D, Chelouche D, Lazar AJF, Pollock RE:** Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change, *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291
- <sup>57</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>58</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109



- 
- <sup>59</sup> **Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA et al:** Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays, *Human Pathology* (2005) 36, 994-1002
- <sup>60</sup> **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis, *Cancer Treatment reviews* (2004), 30, 83-101
- <sup>61</sup> **Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, *Cancer*, January 15, 2005, Vol 103, No 2, pp 339-348
- <sup>62</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>63</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>64</sup> **Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D et al:** Response Rate Accuracy in Oncology Trials: Reasons for Interobserver Variability, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 12 (December): pp 3507-3514
- <sup>65</sup> **Julka PK, Doval DC, Gupta S and Rath GK:** Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines: *The British Journal of Radiology* 2008 Jan, 81 (966): 444-9
- <sup>66</sup> **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>67</sup> **Therasse P:** Measuring the clinical response. What does it mean?, *European Journal of Cancer* 38 (2002) 1817-1823
- <sup>68</sup> **Therasse P:** Measuring the clinical response. What does it mean?, *European Journal of Cancer* 38 (2002) 1817-1823
- <sup>69</sup> **Tuma RS:** Sometimes Size Doesn't Matter: Reevaluating RECIST and Tumor Response Rate Endpoints: *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 98, No 18, September 20, 2006: pp 1272-1274
- <sup>70</sup> **Padhani AR, Ollivier L:** The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists, *The British Journal of Radiology*, 74 (2001), 983-986
- <sup>71</sup> **Tuma RS:** Sometimes Size Doesn't Matter: Reevaluating RECIST and Tumor Response Rate Endpoints: *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 98, No 18, September 20, 2006: pp 1272-1274
- <sup>72</sup> **Jaffe CC:** Response Assessment in Clinical Trials: Implications for Sarcoma Clinical Trial Design, *The Oncologist* 2008; 13 (supp2): 14-18
- <sup>73</sup> **Hicks RJ:** Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas, *Cancer Imaging* (2005) 5, 58-95
- <sup>74</sup> **Julka PK, Doval DC, Gupta S and Rath GK:** Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines: *The British Journal of Radiology* 2008 Jan, 81 (966): 444-9
- <sup>75</sup> **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M and Winkler A:** Reporting Results of Cancer Treatment, *Cancer* 47: 207-214, 1981
- <sup>76</sup> **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>77</sup> **Michaelis LC, Ratain MJ:** Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey, *Nature reviews, Cancer*, Vol 6, May 2006, p 409-414
- <sup>78</sup> **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M and Winkler A:** Reporting Results of Cancer Treatment, *Cancer* 47: 207-214, 1981
- <sup>79</sup> **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M and Winkler A:** Reporting Results of Cancer Treatment, *Cancer* 47: 207-214, 1981
- <sup>80</sup> **Eisenhauer E.A.; Therasse P. et al:** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer*, 45, 228-247, 2009
- <sup>81</sup> **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>82</sup> **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al:** New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>83</sup> **Eisenhauer E.A. et al:** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer* 45, 228-247, 2009
- <sup>84</sup> **Fletcher BD:** Response of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma to Chemotherapy: Imaging Evaluation, *American Journal of Radiology* 157: 825-833, October 1991
- <sup>85</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1448-1453
- <sup>86</sup> **Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI et al:** A Clinical and Pathological Staging System for Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 40: 1562-1570, 1977

- 
- <sup>87</sup> **Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI et al:** A Clinical and Pathological Staging System for Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 40: 1562-1570, 1977
- <sup>88</sup> **Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI et al:** A Clinical and Pathological Staging System for Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 40: 1562-1570, 1977
- <sup>89</sup> **Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI et al:** A Clinical and Pathological Staging System for Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 40: 1562-1570, 1977
- <sup>90</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>91</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>92</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1448-1453
- <sup>93</sup> **Guillou L, Coindre JM, Bonichon F et al:** Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group Grading Systems in a Population of 410 Adult Patients With Soft Tissue Sarcoma, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 1 (January), 1997: pp 350-362
- <sup>94</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>95</sup> **Picci P, Rougraff BT, Bacci G et al:** Prognostic Significance of Histopathologic Response to Chemotherapy in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the Extremities, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 11, No 9 (September), 1993: pp 1763-1769
- <sup>96</sup> **Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB et al:** Preoperative and Postoperative Adjuvant Combination Chemotherapy for adults with High Grade Soft Tissue Sarcoma, *Cancer* 1994; 73: 1644-1651
- <sup>97</sup> **Picci P, Rougraff BT, Bacci G et al:** Prognostic Significance of Histopathologic Response to Chemotherapy in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the Extremities, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 11, No 9 (September), 1993: pp 1763-1769
- <sup>98</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>99</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>100</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>101</sup> **Evilevitch V, Weber WA, Tap WD et al:** Reduction of Glucose Metabolic Activity Is More Accurate than Change in Size at Predicting Histopathologic Response to Neoadjuvant Therapy in High-Grade Soft Tissue Sarcomas, *Clinical Cancer Research*, 2008; 14 (3) February 1, 2008
- <sup>102</sup> **Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC et al:** Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcoma, *J Nucl Med*, 2008 Oct; 49 (10): 1579-84
- <sup>103</sup> **Benz MR, Czernin J et al:** FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas, *clin Cancer Res*, 2009 Apr 15 (8): 2856-63
- <sup>104</sup> **Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber F, Phelps ME, Czernin J, Weber WA:** Treatment Monitoring by 18F-FDG PET/CT in Patients with Sarcomas: Interobserver Variability of Quantitative Parameters in Treatment-Induced Changes in Histopathologically Responding and Nonresponding Tumors, *J Nucl Med* 2008; 49: 1038-1046
- <sup>105</sup> **Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J et al:** Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup, *J Natl Cancer Inst*, 2007 Jan 17; 99 (2): 112-28
- <sup>106</sup> **Henshaw RM, Priebat DA, Perry DJ, Shmookler BM, Malawer MM:** Survival After Induction Chemotherapy and Surgical Resection for High-Grade Soft Tissue Sarcoma. Is Radiation Necessary?, *Annals of Surgical Oncology*; 8 (6): 484-495, 2001
- <sup>107</sup> **Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB et al:** Preoperative and Postoperative Adjuvant Combination Chemotherapy for adults with High Grade Soft Tissue Sarcoma, *Cancer* 1994; 73: 1644-1651
- <sup>108</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1448-1453
- <sup>109</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>110</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1448-1453

- 
- <sup>111</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>112</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>113</sup> **Evilevitch V, Weber WA, Tap D et al:** Change in quantitative FDG-PET was significantly more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high grade soft tissue sarcomas, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 10017
- <sup>114</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>115</sup> **Schmidt RA, Conrad EU, Collins C, Rabinovitch P, Finney A:** Measurement and Prediction of the Short-term Response of Soft Tissue Sarcomas to Chemotherapy, *Cancer* 1993; 72: 2593-3601
- <sup>116</sup> **Evilevitch V, Weber WA, Tap D et al:** Change in quantitative FDG-PET was significantly more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high grade soft tissue sarcomas, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 10017
- <sup>117</sup> **Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber F, Phelps ME, Czernin J, Weber WA:** Treatment Monitoring by 18F-FDG PET/CT in Patients with Sarcomas: Interobserver Variability of Quantitative Parameters in Treatment-Induced Changes in Histopathologically Responding and Nonresponding Tumors, *J Nucl Med* 2008; 49: 1038-1046
- <sup>118</sup> **Issels RD et al:** Studienprotokoll EORTC 62961/ESHO RHT-95: Randomizes study comparing neoadjuvant chemotherapy EIA combined with RHT vs neoadjuvant chemotherapy alone in the treatment of high-risk STS in adults, chapter 3: Selection of patients, study protocol, final draft March 1995.
- <sup>119</sup> **Issels RD et al:** Studienprotokoll EORTC 62961/ESHO RHT-95: Randomizes study comparing neoadjuvant chemotherapy EIA combined with RHT vs neoadjuvant chemotherapy alone in the treatment of high-risk STS in adults, chapter 3: Selection of patients, study protocol, final draft March 1995.
- <sup>120</sup> **Padhani AR, Ollivier L:** The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists, *The British Journal of Radiology*, 74 (2001), 983-986
- <sup>121</sup> **Spears CP:** Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 12:212-217 (1984)
- <sup>122</sup> **Prasad SR, Saini S, Sumner JE, Hahn PF, Sahani D, Boland GW:** Radiological Measurement of Breast Cancer Metastases to Lung and Liver: Comparison between WHO (Bidimensional) and RECIST (Unidimensional) Guidelines, *Journal of Computer assisted Tomography*, 27 (3): 380-384, 2003
- <sup>123</sup> **Hilsenbeck SG, Von Hoff DD:** Measure Once or Twice – Does It Really Matter?, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 494-495
- <sup>124</sup> **James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziai M, Vena D, Muldal A, Therasse P:** Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 523-528
- <sup>125</sup> **Gehan EA, Tefft MC:** Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid tumors)?, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No 3, February 2, 2000
- <sup>126</sup> **Spears CP:** Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 12:212-217 (1984)
- <sup>127</sup> **James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziai M, Vena D, Muldal A, Therasse P:** Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 523-528
- <sup>128</sup> **Hilsenbeck SG, Von Hoff DD:** Measure Once or Twice – Does It Really Matter?, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 91, No 6, March 17, 1999: pp 494-495
- <sup>129</sup> **Spears CP:** Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 12:212-217 (1984)
- <sup>130</sup> **Spears CP:** Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 12:212-217 (1984)
- <sup>131</sup> **Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D et al:** Response Rate Accuracy in Oncology Trials: Reasons for Interobserver Variability, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 12 (December): pp 3507-3514
- <sup>132</sup> **Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D et al:** Response Rate Accuracy in Oncology Trials: Reasons for Interobserver Variability, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 12 (December): pp 3507-3514
- <sup>133</sup> **Padhani AR, Ollivier L:** The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists, *The British Journal of Radiology*, 74 (2001), 983-986

- <sup>134</sup> **Lavin PT, Flowerdew G:** Studies in Variation Associated with the Measurement of Solid Tumors, *Cancer* 46: 1286-1290, 1980
- <sup>135</sup> **Fornage BD:** Measuring masses on cross-sectional images, *Radiology* 1993 Apr, 187 (1): 289
- <sup>136</sup> **Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorato D, Rothenberg N, Einstein S, Kijewski P, Panicek DM:** Evaluation of Tumor Measurements in Oncology: Use of Film-Based and Electronic Techniques, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 10 (May), 2000: pp 2179-2184
- <sup>137</sup> **Green S, Weiss GR:** Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoints definitions and toxicity criteria, *Investigational New Drugs* 10: 239-253, 1992
- <sup>138</sup> **Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group:** RECIST vs WHO: Prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *European Journal of Cancer* 41 (2005): 1426-1430
- <sup>139</sup> **Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group:** RECIST vs WHO: Prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *European Journal of Cancer* 41 (2005): 1426-1430
- <sup>140</sup> **Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D et al:** Response Rate Accuracy in Oncology Trials: Reasons for Interobserver Variability, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 12 (December): pp 3507-3514
- <sup>141</sup> **Gustafson P, Rööser B, Rydholm A:** Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma?, *Surgical Oncology, Cancer* 1991, April 15; 67 (8): 2083-6
- <sup>142</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Buyse M:** Update in methodology and conduct of cancer clinical trials, *European Journal of Cancer* 42 (2006), 1322-1330
- <sup>143</sup> **Hicks RJ:** Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas, *Cancer Imaging* (2005) 5, 58-95
- <sup>144</sup> **Cormier JN, Pollock RE:** Soft Tissue Sarcomas, *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 94-109
- <sup>145</sup> **Fletcher BD:** Response of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma to Chemotherapy: Imaging Evaluation, *American Journal of Radiology* 157: 825-833, October 1991
- <sup>146</sup> **Stahl R et al:** comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcoma (STS), *International Journal of Hyperthermia*, June 2009; 25 (4): 289-298
- <sup>147</sup> **Stahl R et al:** comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcoma (STS), *International Journal of Hyperthermia*, June 2009; 25 (4): 289-298
- <sup>148</sup> **Cortes J et al:** Comparison of unidimensional and bidimensional measurements in metastatic non-small cell lung cancer, *Br J of Cancer* (2002) 87, 158-160 und **Therasse P et al:** RECIST vs WHO: Prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *EJC* 41 (2005) 1426-1430
- <sup>149</sup> **Prasad SR et al:** Radiological Measurement of Breast Cancer Metastases to Lung and Liver: Comparison Between WHO and RECIST Guidelines: *J of Computer Assisted Tomography* 27 (3): 380-384, 2003 und **Oh Park J:** Measuring Response in Solid Tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria, *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33 (10) 533-537)
- <sup>150</sup> **Therasse P et al:** RECIST vs WHO: Prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *EJC* 41 (2005) 1426-1430 und **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>151</sup> **Oh Park J:** Measuring Response in Solid Tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria, *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33 (10) 533-537)
- <sup>152</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>153</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>154</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>155</sup> **Benjamin RS et al:** We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST, *JCO*, 25 (13), May 1 2007, 1760-1764 und **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>156</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>157</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039

- 
- <sup>158</sup> **Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J et al:** RECIST revisited: A review of the validation studies on tumour assessment: *EJC*, 42 (2006) 1031-1039
- <sup>159</sup> **Tuma RS:** Sometimes Size Doesn't Matter: Reevaluating RECIST and Tumor Response Rate Endpoints, *J Natl Cancer Inst*, 2006 Sep 20; 98 (18): 1272-4
- <sup>160</sup> **Jaffe CC:** Response Assessment in Clinical Trials: Implications for Sarcoma Clinical Trial Design; *The Oncologist* 2008; 13 (supp2): 14-18
- <sup>161</sup> **Dachman AH et al:** Tumor Size on Computed Tomography Scans. Is One Measurement Enough? *Cancer*, Feb 1, 2001; 91 (3), 555-560 und **Marten K, Auer F, Schmidt S et al:** Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol* 2006; 16: 781-790
- <sup>162</sup> **Lang P et al:** Primary bone tumors: value of MR angiography for preoperative planning and monitoring response to chemotherapy; *AJR*, Vol 183, 1619-1628, 2004
- <sup>163</sup> **Bastiaannet E et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis.; *Cancer Treatment reviews* (2004)
- Kasper B et al:** Early Prediction of Therapy Outcome in Patients with High-Risk Soft Tissue Sarcoma Using Positron Emission Tomography, *Onkologie* 2008; 31: 107-112
- Schuetze SM et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue sarcoma treated with Neoadjuvant Chemotherapy; *Cancer*, Jan 15, 2005, 103 (2), p 339-348
- Schuetze SM et al:** FDG-PET but not RECIST agrees with histologic response in STS to adjuvant chemotherapy, *JCO*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 9005
- Evilevitch et al:** Change in quantitative FDG-PET was significantly more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high grade soft tissue sarcomas: *JCO*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition): Vol 25, No 18S (June 20 Supp) 2007: 100017
- Evilevitch et al:** Reduction of Glucose Metabolic Activity is More Accurate than Change in Size at Predicting Histopathologic Response to Neoadjuvant Therapy in High-Grade Soft-Tissue Sarcomas; *Clin Cancer res* 2008; 14 (3) Feb 1, 2008, 715-720
- <sup>164</sup> **Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA:** From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors, *J Nucl Med*, 2009 May; 50 Suppl 1: 122S-50S
- Kasper B et al:** Early Prediction of Therapy Outcome in Patients with High-Risk Soft Tissue Sarcoma Using Positron Emission Tomography, *Onkologie* 2008; 31: 107-112
- Schuetze SM et al:** Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue sarcoma treated with Neoadjuvant Chemotherapy; *Cancer*, Jan 15, 2005, 103 (2), p 339-348
- Schuetze SM et al:** FDG-PET but not RECIST agrees with histologic response in STS to adjuvant chemotherapy, *JCO*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 9005
- Evilevitch et al:** Change in quantitative FDG-PET was significantly more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high grade soft tissue sarcomas: *JCO*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition): Vol 25, No 18S (June 20 Supp) 2007: 100017
- Evilevitch et al:** Reduction of Glucose Metabolic Activity is More Accurate than Change in Size at Predicting Histopathologic Response to Neoadjuvant Therapy in High-Grade Soft-Tissue Sarcomas; *Clin Cancer res* 2008; 14 (3) Feb 1, 2008, 715-720
- <sup>165</sup> **Engellau J et al:** Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays, *Human Pathology* (2005) 36, 994-1002
- Gustafson P et al:** Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis – the SIN-system: *EJC* 39 (2003). 1568-1576
- <sup>166</sup> **Guillou L, Coindre JM, Bonichon F et al:** Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group Grading Systems in a Population of 410 Adult Patients With Soft Tissue Sarcoma, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 1 (January), 1997: pp 350-362
- <sup>167</sup> **Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA et al:** Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays, *Human Pathology* (2005) 36, 994-1002
- <sup>168</sup> **Kilpatrick SE:** Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping or Both? A Comprehensive Review of the Literature With Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 3: 48-61, 1999
- <sup>169</sup> **Hajdu SI, Shiu MH, Brennan MF:** The Role of the Pathologist in the Management of Soft Tissue Sarcomas, *World Journal of Surgery* 12, 326-331, 1988
- <sup>170</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1448-1453

- 
- <sup>171</sup> **Menendez LR, Ahlmann, ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN:** Tumor Necrosis Has no Prognostic Value in Neoadjuvant Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma, *Clinical Orthopaedics and related research*, No 455, pp 219-224, 2006
- <sup>172</sup> **Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB et al:** Preoperative and Postoperative Adjuvant Combination Chemotherapy for adults with High Grade Soft Tissue Sarcoma, *Cancer* 1994; 73: 1644-1651
- <sup>173</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>174</sup> **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL et al:** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis, *Cancer Treatment reviews* (2004), 30, 83-101
- <sup>175</sup> **Coindre JM:** Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1448-1453
- <sup>176</sup> **Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner CM, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W:** Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study, *European Journal of Cancer* 37 (2001): 1599-1608
- <sup>177</sup> **Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M et al:** Response to Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Regional Hyperthermia Predicts Long-Term Survival for Adult Patients With Retroperitoneal and Visceral High-Risk Soft Tissue Sarcomas, *Journal of clinical Oncology*, Vol 20, No 14 (July 15), 2002: pp 3156-3164
- <sup>178</sup> **Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF:** Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities: Comparison of MR and CT in Determining The Extent of Disease, *AJR* 150: 615-620, March 1988
- <sup>179</sup> **Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U et al:** Neoadjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma: Results of a Randomized Cooperative Trial (COSS-82) With Salvage Chemotherapy Based on Histological Tumor Response, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 6, No 2 (February) 1988: pp 329-337
- <sup>180</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>181</sup> **Stahl R et al:** comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcoma (STS), *International Journal of Hyperthermia*, June 2009; 25 (4): 289-298
- <sup>182</sup> **Benz MR, Czernin J et al:** FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas, *Clin Cancer Res* 2009 Apr 15; 15 (8): 2856-63
- <sup>183</sup> **Benz MR, Evilevitch V et al:** Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors, *J Nucl Med*, 2008 Jul; 49 (7): 1038-46
- <sup>184</sup> **Schwarzbach MH et al:** Clinical value of [18-F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas, *Ann Surg*, 2000 Mar; 231 (3): 380-6
- <sup>185</sup> **Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner CM, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W:** Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study, *European Journal of Cancer* 37 (2001): 1599-1608
- <sup>186</sup> **Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M et al:** Response to Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Regional Hyperthermia Predicts Long-Term Survival for Adult Patients With Retroperitoneal and Visceral High-Risk Soft Tissue Sarcomas, *Journal of clinical Oncology*, Vol 20, No 14 (July 15), 2002: pp 3156-3164
- <sup>187</sup> **Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF:** Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities: Comparison of MR and CT in Determining The Extent of Disease, *AJR* 150: 615-620, March 1988
- <sup>188</sup> **Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U et al:** Neoadjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma: Results of a Randomized Cooperative Trial (COSS-82) With Salvage Chemotherapy Based on Histological Tumor Response, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 6, No 2 (February) 1988: pp 329-337
- <sup>189</sup> **Stahl R et al:** comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcoma (STS), *International Journal of Hyperthermia*, June 2009; 25 (4): 289-298
- <sup>190</sup> **Lucas DR, Kshirasagar MP, Biermann JS, Hamre MR et al:** Histologic Alterations from Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcoma: Clinicopathological Correlation, *The Oncologist* 2008; 13: 451-458
- <sup>191</sup> **Eilber FC:** PET outperforms CT in predicting sarcoma response to neoadjuvant therapy: *Health Imaging News*, February 4, 2008, Clinical studies

- 
- <sup>192</sup> **Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA:** From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for RET response criteria in solid tumors, *J Nucl Med*, 2009 May, 50 Suppl 1: 122S-50S
- <sup>193</sup> **Benz MR, Czernin J et al:** FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas, *Clin Cancer Res* 2009 Apr 15; 15 (8): 2856-63
- <sup>194</sup> **Landa J, Schwartz LH:** Contemporary imaging in sarcoma, *Oncologist*, 2009 Oct; 14 (10): 1021-38
- <sup>195</sup> **Bestic JM, Peterson JJ, Bancroft LW:** Use of FDG PET in staging, restaging, and assessment of therapy response in Ewing sarcoma, *Radiographics*. 2009 Sep-Oct; 29 (5): 1487-500
- <sup>196</sup> **Schwarzbach MH et al:** Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas, *Ann Surg*, 2000 Mar; 231: 380-6
- <sup>197</sup> **Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA:** The Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 53: 530-541, 1984
- <sup>198</sup> **Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA:** The Grading of Soft Tissue Sarcomas, *Cancer* 53: 530-541, 1984
- <sup>199</sup> **Moon SH, Shin KH, Suh JS et al:** Tumor volume change after chemotherapy as a predictive factor of disease free survival for osteosarcoma, *Yonsei Med J*, 2005 Feb 28; 46 (1): 119-24
- <sup>200</sup> **Kim MS, Lee SY, Cho WH et al:** Tumor necrosis rate adjusted by tumor volume change is a better predictor of survival of localized osteosarcoma patients, *Ann Surg Oncol*, 2008 March; 15 (3): 906-14
- <sup>201</sup> **Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL et al:** Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* 1990; 211: 476-481, 1989
- <sup>202</sup> **Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group:** RECIST vs WHO: Prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma, *European Journal of Cancer* 41 (2005): 1426-1430