

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

**Evaluation neuer funktioneller und morphologischer Verfahren  
der Computertomographie  
zum optimierten Monitoring molekularer Pharmakotherapien  
beim Gastrointestinalen Stromatumor**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Elisabeth Enghart

aus  
Bad Aibling

Jahr 2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. C. Becker

Mitberichterstatter: Professor Dr. Klaus Tatsch

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

---

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2014

# Inhaltsverzeichnis

---

## 1. Einleitung

1.1 Gastrointestinale Stromatumore	S. 5
1.1.1 Allgemeines	S. 5
1.1.2 Symptome und histopathologische Diagnostik	S. 7
1.2 Molekulare Pharmakotherapie	S. 9
1.2.1 Allgemeines	S. 9
1.2.2 Therapieschema bei GIST	S. 10
1.2.3 Nebenwirkungen	S. 12
1.2.4 Prognose	S. 12
1.3 Bildgebung zum Therapiemonitoring	S. 13
1.3.1 Computertomographie	S. 13
1.3.2 FDG-PET	S. 18
1.4 Fragestellung der Arbeit	S. 20
1.4.1 Intraläsionaler Jodgehalt als möglicher Biomarker für das Therapieansprechen	S. 22
1.4.2 Tumorummetrie für das Therapieansprechen	S. 23

## 2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv gesamt	S. 25
2.2 Dual Energy	S. 25
2.2.1 Patientenkollektiv Dual Energy	S. 25
2.2.2 Dual Energy: Computertomograph und Software	S. 27
2.2.3 Dual Energy CT Auswertung	S. 31
2.3 Volumetrie	S. 36
2.3.1 Patientenkollektiv Volumetrie	S. 36

2.3.2 Volumetrie Software	S.37
2.3.3 Auswertung Volumetrie	S.39
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Dual Energy	S.46
3.1.1 Vergleich virtuelles Nativbild und echtes Nativbild	S.46
3.1.2 Ergebnisse aus Läsions- und Patientenbasierten Messungen	S.47
3.2 Volumetrie: Tumorresponse und Überlebensraten	S.57
<b>4. Diskussion</b>	
4.1 Dual Energy	S.74
4.1.1 Patientenkollektiv	S.79
4.1.2 Verschiedene Monitoringverfahren	S.80
4.1.3 Vergleich virtuelles Nativbild versus echtes Nativbild	S.83
4.1.4 Diskussion Ergebnisse	S.85
4.1.5 Limitationen, zukünftige Fragestellungen/ Studienmodelle	S.86
4.2 Volumetrie	S.89
4.2.1 Limitationen	S.90
4.2.2 Auswertung und Ergebnisse	S.92
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>S.100</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>S.101</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>S.107</b>
Danksagung	S.112
Veröffentlichungen	S.113

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Gastrointestinale Stromatumore

### 1.1.1 Allgemeines

#### Epidemiologie:

Krebserkrankungen und Herz-Kreislaufferkrankungen sind die zwei führenden Todesursachen in der westlichen Welt. Derzeit geht etwa ein Viertel der Todesfälle in Industrieländern auf Krebserkrankungen zurück [1].

Auch der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) gehört zu den malignen Neoplasien. GIST ist zwar eine relativ seltene Tumorentität, zählt aber doch zu den häufigsten mesenchymalen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts. Man rechnet mit einer Inzidenz von ca. 10-20 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner jährlich [2], bei einer Prävalenz von ca. 1500 Erkrankten in Deutschland. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, bei annähernd symmetrischer Geschlechterverteilung. In einigen Studien zeigte sich eine geringfügig erhöhte Prävalenz bei Männern [3]. Zudem wurden familiäre Häufungen von GIST beschrieben [4].

Die häufigste Lokalisation des Primarius (siehe Tabelle 1) ist der Magen ( 60%), gefolgt von Dünndarm (35%), sowie mit jeweils weniger als 5% das Rektum, Ösophagus, Omentum und Mesenterium [5].

<b>Lokalisation des Primärtumors bei GIST</b>	
<b>Magen</b>	60%
<b>Dünndarm</b>	35%
<b>Ösophagus, Rektum, Mesenterium</b>	Je<5%

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung des Primarius bei GIST [5]

Metastasen treten bevorzugt in der Leber, mesenterial sowie im Peritoneum auf. Lymphknotenmetastasen und ossäre Filiae sind dagegen seltener. Weniger häufig beobachtet

man auch eine pulmonale Metastasierung, welche dann eher fortgeschrittenen Stadien zuzuordnen ist [6].

### Ätiologie:

1983 beschrieben Mazur und Clark erstmals gastrointestinale Stromatumore, welche zuvor aufgrund ähnlicher mikroskopischer Struktur wie glattmuskuläre oder neuronale Neoplasien als Leiomyosarkome oder als Schwannome eingeordnet wurden [7].

1998 postulierten Kindblom et al. aufgrund neuerer Forschungsergebnisse zur Pathogenese schließlich eine Umbenennung der GIST auf GIPACT, d.h. gastrointestinal pacemaker cell tumor, denn es zeigten sich morphologische und immunhistologische Hinweise auf die Abstammung dieser Tumorentität von mesenchymalen Stammzellen, die den interstitiellen Cajal-Zellen ähneln [8], [9]. Cajal-Zellen stellen ein aus mesenchymalen Zellen abstammendes Schrittmachersystem im Gastrointestinaltrakt dar, welches für die Darmmotilität verantwortlich ist. Sie befinden sich im Auerbachplexus und der glatten Muskulatur der Darmwand, von wo aus sie Darmmotilität und Peristaltik regulieren. Die Bezeichnung GIPACT hat sich aber letztlich nicht breit durchgesetzt.

Ab 1998 zählt man den GIST dann definitiv - im Gegensatz zu früher – nicht mehr zu den Leiomyosarkomen, sondern betrachtet sie aufgrund spezieller immunhistochemischer Merkmale als eigenständige Entität: Pathognomonisch für GIST ist hierbei der Nachweis von CD117 (c-kit) oder PDGFR $\alpha$  auf der Zelloberfläche [10].

Kommt es aus bisher ungeklärter Ursache zu Mutationen im c-Kit Protoonkogen dieser Cajal-Zellen, ist die Signalkaskade der Zellteilung gestört: Das Kit-Protein gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinase und steuert über einen transmembranen Wachstumsfaktor-Rezeptor für sogenannte Stammzelloktoren (SCF) die Aktivität der Mitose und Apoptose der Zellen; es ist somit elementar für ein geregeltes Zellwachstum. Bei Mutationen in Genen der Transduktionskaskade kommt es zu dauerhafter Stimulation der c-Kit-Rezeptoren auch ohne den Liganden SCF, welcher in nicht mutierten Zellen die Voraussetzung zur Zellteilung wäre. Diese dauerhafte Stimulation führt zum Tumorwachstum [11], [12].

In seltenen Fällen treten GIST ohne nachweisbare KIT bzw. PDGFR $\alpha$  Mutation auf. Diese Variante wird als Wildtyp-GIST bezeichnet, die genaue Ätiologie ist bei dieser GIST-Untergruppe noch ungeklärt. Die Prognose ist bei Wildtyp-GIST offenbar schlechter [13].

## 1.1.2 Symptome und histopathologische Diagnostik

### Symptome:

Zu Beginn der Erkrankung sind die Symptome meist wenig ausgeprägt, die Diagnose wird häufig im Rahmen medizinischer - insbesondere endoskopischer - Eingriffe bei eher unspezifischer klinischer Symptomatik gestellt.

Leistungsabfall und Abgeschlagenheit durch eine Anämie bei Blutungen in den Bauchraum oder den Darm sind ein Beispiel für solch unspezifische Symptome. GIST des Ösophagus präsentieren sich häufig mit Schluckstörung. Intestinale Läsionen können zu Übelkeit, Erbrechen, jedoch auch zu Obstipation bis hin zum Ileus oder gar einer Darmperforation führen [14], [15].

### Histologische und immunhistochemische Diagnostik:

Um den Verdacht auf GIST zu erhärten bzw. die Diagnose zu sichern, sind nach der Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung zahlreiche bildgebende und immunhistologische diagnostische Maßnahmen durchzuführen: Endoskopie und (Endo-) Sonographie sowie CT spielen bei der bildbasierten Primärdiagnostik eine entscheidende Rolle, während das PET/ CT vor allem im weiteren Verlauf zur Therapiekontrolle sowie zur Metastasendetektion bedeutsam ist.

Letztendlich ist zur primären Diagnosestellung eines GIST immer eine mikroskopisch-histopathologische und vor allem immunhistochemische Untersuchung eines Biopsates oder des Tumorresektates nach der Operation zwingend erforderlich [16].

Histologisch unterscheidet man den häufigsten Typ, die spindelzellige Form, von einer selteneren epitheloidzelligen Form oder einem Mischtyp aus beiden, sowie seltene pleomorphzellige Varianten [5]. Je nach befallenem Organ variieren die Häufigkeiten der jeweils vorhandenen Zelltypen.

Immunhistochemisch sind GIST mit 95% in der überwältigenden Zahl der Fälle CD117 positiv [16],[17]. Weitere immunhistochemische Marker sind das Antigen CD 34 (ca. 60-70%), SMAktin (ca. 30-40%), S-100 (ca. 5%), Desmin und Keratin (<2%), welche in absteigender Häufigkeit bei GIST positiv ausfallen [18], [19].

Eine Mutationsanalyse kann vor allem bei Patienten mit CD117 negativem Befund hilfreich sein und die Diagnose GIST durch Mutationen in den verantwortlichen Genen Kit und PDGFR- $\alpha$  bestätigen.

Bei CD117 positiven Patienten hat die Analyse ebenfalls prädiktiven und diagnostischen Wert, insbesondere im Hinblick auf die Mutation in den Exons 11, 9 oder 13 [16]. Diese molekularen Charakterisierungen sind für die primäre Diagnose sowie für die Indikationsstellung für eine „targeted therapy“ mit der entsprechenden Medikation in adäquater Dosierung hilfreich.

Nach Histologiegewinnung wird versucht, den Tumor anhand molekularer Marker - wie oben beschrieben - , der Mitoserate sowie den Ergebnissen der klinischen Bildgebung bezüglich Tumorgröße, Tumorlokalisation und Metastasierung in seinem Malignitätsgrad abzuschätzen [16]. Fletcher et al. erstellten eine Tabelle zur Risikoabschätzung, welche sowohl von Singer als auch von Miettinen et al. weiter ergänzt wurde (siehe Tabelle 2), indem die Mitoserate und Tumorlokalisation mit einfließen, da sowohl Tumoren mit niedriger Mitoserate als auch gastrale GIST eine bessere Prognose haben [20], [5], [21].

Prognose	Günstig	Intermediär	Ungünstig
<b>Histologischer Typ</b>	spindelzellig	epitheloidzellig	gemischter Typ
<b>Mitosenzahl / HPF</b>	< 5	5 – 10	> 10
<b>KIT Mutationstyp</b>	Mutation Exon 11	Deletion, Insertion Exon 11	Mutationen Exon 9, 13
<b>Tumorgröße</b>	< 2 -5 cm	5 - 10 cm	> 10 cm
<b>Geschlecht</b>	weiblich		männlich
<b>Lokalisation</b>	Magen		Dünndarm

Tabelle 2: Malignitätsabschätzung von GIST nach Singer, Miettinen, Fletcher [21], [20], [5]

## 1.2 Molekulare Pharmakotherapie

Vor Einführung zielgerichteter molekularer Pharmakotherapien waren Chemotherapie-Schemata mit Doxorubicin, Ifosfamid und anderen sowie Strahlentherapie neben der Resektion des Tumors die gängige Therapie. Allerdings zeigte die klassische zytotoxische Chemotherapie ein nur schlechtes Therapieansprechen oder nicht selten Therapieversagen u.a. durch Multidrug-Resistenzen [22]. Auch eine perkutane Radiatio konnte den Verlauf der Erkrankung regelhaft nur unwesentlich beeinflussen [23].

Eine bahnbrechende, die Prognose der Patienten entscheidend verbessernde Entwicklung in der Geschichte der Tumorthherapie war die Einführung der gezielten Pharmakotherapie mit Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) im Jahr 2000 und dessen Zulassung im Jahr 2002 zur GIST-Therapie. Bei dieser neuen Pharmakotherapie wird nun gezielt auf molekularer Ebene in den Zellstoffwechsel eingegriffen und direkt an der molekularen Pathologie der Erkrankung angesetzt.

### 1.2.1 Allgemeines

Das Wirkprinzip molekularer Pharmakotherapeutika ist deren gezielter Angriffspunkt in regulierenden Strukturen der Zellteilung, welche bei Erkrankungen wie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) oder GIST gestört sind. Bei den Tyrosinkinasehemmern (TKI) Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland), Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>, Pfizer Inc, New York, USA) und Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland), welche im untersuchten Patientenkollektiv therapeutisch eingesetzt wurden, ist dieser Angriffspunkt die c-Kit-Rezeptortyrosinkinase sowie die Angiogenese.

Entsprechend der Pathophysiologie (siehe Kap.1.1) führt die Mutation des c-Kit Rezeptors zu einer Dauerstimulation dieses Rezeptors und konsekutiv zu einem persistierenden Apoptoseschutz der Zellen, was durch eine kompetitive Blockade der ATP-Bindungsstelle durch TKI verhindert werden kann.

So inhibiert STI-571, oder Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) sowohl die KIT, bcr-abl- und PDGFR- $\alpha$  Rezeptor-Tyrosinkinase [24] durch Blockade der ATP-Bindungsstelle der GIST-Zellen und hemmt so die Proliferation mutierter Zellen und induziert eine Apoptose

[25]. Außerdem führt es durch eine Senkung des interstitiellen Drucks - welcher in Tumorgewebe häufig erhöht ist- sekundär zu einer Erhöhung der medikamentösen Wirkstoffkonzentration und somit der Toxizität im Tumor [26] – gleichzeitig erfolgt eine Erhöhung des Stofftransportes von den Kapillaren ins Interstitium durch Modulation an der PDGFR $\alpha$  – Rezeptortyrosinkinase.

In neueren Studien wurde zudem – wohl über anti-VEGF Effekte - bei Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) von antiangiogenetischen Effekten berichtet [27].

Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>, Pfizer Inc, New York, USA), welches seit 2006 für GIST zugelassen ist, wirkt weniger spezifisch und besitzt neben der Tyrosinkinase-Inhibitorfunktion eine im Vergleich zu Imatinib deutlichere antiangiogenetische Komponente [28]. Bei Sunitinib werden neben der KIT und PDGFR- $\alpha$ -Rezeptor-Tyrosinkinase auch VEGF, FLT, RET und CSF in ihrer Signaltransduktion gehemmt.

Anwendung finden Imatinib und Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>, Pfizer Inc, New York, USA) vor allem bei CML, Nierenzellkarzinomen und GIST.

Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) gehört ebenfalls zur Gruppe der TKI. Es wirkt spezifisch gegen die KIT- und PDGFR  $\alpha$ -Rezeptor-Tyrosinkinase und wird derzeit zur CML Behandlung und im Rahmen von Studien bei GIST eingesetzt. Es ist möglicherweise insbesondere nach Resistenzentwicklung im Rahmen einer Imatinib-Therapie vorteilhaft als second line Therapie einzusetzen.

Allen TKI wird eine dominierend zytostatische, weniger eine zytotoxische Wirkung zugeschrieben.

## 1.2.2 Therapieschema bei GIST

Bei lokalisierter Erkrankung ist die operative Resektion die Therapie der Wahl.

Mit der medikamentösen Therapie ist laut National Comprehensive Cancer Network 2007 (NCCN) [6] wie folgt fortzufahren:

- Indikationen für eine **Imatinib**-Behandlung mit einer Dosis von **400 mg/ Tag** sind:
  1. Primär inoperable Tumore, auch als neoadjuvante Therapie bzw. eine organerhaltende Teilresektion anstelle einer Totalresektion (d.h. Magenteilresektion vs. Gastrektomie etc. ) [29].
  2. Bei Metastasierung ohne Exon 9 Mutationsnachweis
  3. Bei nicht vollständig reseziertem Tumor als adjuvante Therapie
  4. Adjuvante Therapie nach RO Resektion abhängig von einer Risikostratifizierung (ASCO Kongress 2007)
  5. Bei langsamer Progression Beibehaltung der 400 mg Dosis bei zuvor guter Kontrolle unter derselben.
  
- Eine Dosis von **800 mg/ Tag Imatinib** benötigen Patienten, die:
  1. Primär inoperabel und/ oder metastasiert sind und eine Exon 9 Mutation aufweisen
  2. Auf 400 mg nicht ansprechen bzw. mit einer Progression darunter → 30% der Patienten profitieren von dieser Maßnahme [30].
  
- Die Behandlung mit **Sunitinib** in variabler Dosierung von **25 mg, 37,5 mg oder 50 mg** im 4/2 Schema (4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause) erhalten Patienten, die:
  1. Eine Imatinib-Unverträglichkeit aufweisen
  2. Eine Exon 9 Mutation haben und auf Imatinib 800mg ungenügend ansprechen
  3. Bei Progression unter maximal verträglicher Imatinib Therapie
  4. Bei schweren Nebenwirkungen unter Imatinib.
  
- Eine **Nilotinib** Therapie in einer Dosierung von 2 x 400 mg täglich ist für GIST bislang nicht außerhalb von Studien zugelassen, innerhalb der Studien sind folgende Einschlusskriterien zu beachten:
  1. Progression unter Imatinib 400mg und second line Sunitinib 50mg. Es zeigt sich in genanntem Patientenkollektiv eine Benefitrate von 45% [31] .

### 1.2.3 Nebenwirkungen und Ausblick

Im Gegensatz zu früheren konventionellen (breit zytotoxisch wirkenden) Chemotherapeutika haben die molekularen Pharmaka ein vergleichsweise moderates Nebenwirkungsspektrum. So treten unter Imatinib bevorzugt Übelkeit, Erbrechen, Ödeme, Diarrhöe, Myalgien und Arthralgien auf. Zusätzlich zu diesen Symptomen treten bei Sunitinib häufig Schleimhautläsionen im gesamten Gastrointestinaltrakt sowie Hypertonus, Hand-Fußkrankheit und Schilddrüsen-Funktionsstörungen auf. Eine mögliche Kardiotoxizität wird sowohl unter Imatinib als auch Sunitinib Therapie kontrovers diskutiert: In einigen Studien wurde darüber berichtet [32], [33], in anderen Studien war dieser Zusammenhang nicht eindeutig zu beweisen [34].

Zur Optimierung bezüglich Wirkung und Nebenwirkungsspektrum werden aktuell zugelassene Medikamente weiter chemisch modifiziert und in Studien re-evaluiert [35].

### 1.2.4 Prognose

Bei lokal operablen Tumoren gilt die primäre Resektion als Goldstandard. Eine adjuvante Imatinib-Therapie, auch bei vollständig resezierten Tumoren, wozu in einigen Studien bereits geraten wird, scheint dabei einen zusätzlichen Vorteil bezüglich der Rezidivrate zu erbringen [31], [36]. Ob sich aus einem längeren Rezidiv-freien Intervall jedoch auch eine positive Tendenz im Hinblick auf das Langzeitüberleben dieser Patienten ergibt, ist noch mittels längerer Nachbeobachtungszeiten zu prüfen und bisher nicht abschließend geklärt [31].

Ist der Tumor nicht RO zu resektieren, kann zum down-staging zunächst eine neoadjuvante Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie bis zum maximalen Tumoransprechen durchgeführt werden. Bei disseminierten Tumoren wird primär eine Behandlung mit Imatinib 400 mg begonnen [16].

Das mediane Überleben von GIST Patienten im fortgeschrittenen Stadium liegt seit der Einführung der „targeted therapy“ bei über 5 Jahren, während es zuvor im Bereich von ca. 20 Monaten angesiedelt war [37], [38], [39].

Außer bei vollständig resezierbaren Tumoren kann in der Regel keine echte Heilung der Erkrankung erzielt werden, wohl aber eine Regression des Tumorwachstums und seit

Einführung der Tyrosinkinasehemmer wie oben beschrieben ein signifikant verlängertes Überleben. Es laufen weitere Studien zu GIST-Therapien mit neuen TKI wie z.B. Dasatinib als First Line-Therapie (2011 Phase II) oder Everolimus als Second Line Therapieoption sowie Regorafenib als Third Line Therapie-Option (2013 Phase III Studien) [40].[41].

Die Bezeichnung „benigne GIST“, wie man sie in einigen Publikationen finden kann, wird in der Literatur überwiegend kritisch diskutiert. Laut NCCN [6] kann kein GIST als wirklich benigne bezeichnet werden. Eine professionelle Therapie und ein weiteres, kontinuierliches Monitoring sind daher in jedem Fall angezeigt.

### **1.3 Bildgebung zum Therapiemonitoring**

Nach einer Einführung in die grundlegenden Aspekte der in dieser Arbeit untersuchten Tumorentität GIST sowie der Darstellung von Aspekten der modernen molekularen Pharmakotherapie, die die Prognose bei metastasiertem GIST in den letzten Jahren eindrucksvoll verbessert hat, soll nun zum zentralen Thema der Doktorarbeit hingeführt werden:

Das CT-basierte Therapiemonitoring bei gastrointestinalen Stromatumoren unter „targeted-therapy“.

Hierzu erfolgt zunächst eine Erläuterung der Möglichkeiten der Computertomographie, gefolgt von einer kurzen Darstellung der FDG-PET (/CT) als ebenfalls häufig angewandtes bildgebendes Monitoring-Verfahren bei GIST – auch wenn die Bildgebung mittels PET/ CT nicht das zentrale Thema dieser Arbeit darstellt.

#### **1.3.1 Computertomographie**

Die Funktionsweise eines Computertomographen unterscheidet sich insofern von einer konventionellen Röntgenaufnahme, als dass sie eine Vielzahl an Röntgenbildern aus unterschiedlicher Raumrichtung aufnimmt und somit die Rekonstruktion überlagerungsfreier Schnittbilder erlaubt. Die Röntgenstrahlen durchdringen die verschiedenen Organe und knöchernen Strukturen und werden dabei aufgrund unterschiedlicher Absorption im Gewebe

verschieden stark abgeschwächt und anschließend von Detektoren erfasst. Das Ausmaß der Absorption wird bildlich in Graustufen dargestellt und in Hounsfield-Units (HU) umgesetzt. Sie reichen von -1024 bis +3071 HU, wobei -1000 HU per Definition der Dichte von Luft und 0 HU derjenigen von Wasser entspricht. Eine Fensterung je nach untersuchtem Organ (- bzw. Organdichte) erlaubt es, die über 4000 entstandenen Grauwerte in einem Grauwerte-Ausschnitt der Hounsfield-Skala (Tabelle 3) zu betrachten und die verschiedenen Strukturen so für das menschliche Auge besser abzugrenzbar zu machen. Zur Anwendung kommen unter anderem ein Lungen-, Knochen-, und ein Weichteilfenster.

<b>Gewebe</b>	<b>Dichte [HE]</b>
<b>Knochen</b>	<b>+1000</b>
<b>Nieren</b>	50 - 70
<b>Fettleber</b>	20 - 40
<b>Leber</b>	50 - 60
<b>parenchym.Organe</b>	40 - 70
<b>Zysten</b>	10 - 20
<b>Wasser</b>	<b>0</b>
<b>Fett</b>	-100 bis -200
<b>Lungengewebe</b>	-600 bis -700
<b>Luft</b>	<b>-1000</b>

Tabelle 3: CT-Dichtewerte verschiedener Gewebe nach Hounsfield

Heute werden in aller Regel Spiral-CTs eingesetzt. Dabei wird der Patient kontinuierlich längs durch die Strahlenebene bewegt. So sind auch Ganzkörperaufnahmen und Aufnahmen während einer Atempause möglich.

Der Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel führt zu zusätzlichen Dichteanhebungen in den Gefäßen und im Organparenchym und liefert morphologische oder funktionelle Zusatzinformationen, die im Nativbild ohne Kontrastmittel nicht erkennbar sind.

Die Computertomographie gehört nach der Sonographie und/ oder Endoskopie in der Regel zur initialen Bildgebung bei konkretem Verdacht auf abdominale Tumore und spielt in der Therapiekontrolle als ubiquitär verfügbares, kosteneffektives und valides Verfahren eine entscheidende Rolle.



Abb.1: Metastase lateral der linken Niere bei GIST

Mittels CT-Untersuchung können Primärtumor-Größe und Lokalisation sowie Metastasierung vor Therapiebeginn beim initialen Staging und auch im Verlauf beurteilt werden. Abbildung 1 zeigt exemplarisch eine Metastase lateral der linken Niere, welche mittels CT detektiert wurde. Die Computertomographie ist eine klinisch breit verfügbare Methode mit vergleichsweise geringen Kosten bei hoher diagnostischer Genauigkeit.

Bei der initialen Bildgebung gastrointestinaler Stromatumore mittels CT imponieren die Tumore oft exophytisch oder intramural wachsend und bei Kontrastmittelverstärkung hyperdens und hypervaskularisiert, sofern sie nicht bereits eine gewisse Größe erreicht haben bei der dann inhomogen-nekrotische, hämorrhagische Tumorzonen nachweisbar sind. Häufig sind auch intratumorale Gefäße nachweisbar [42].

Sprechen die Patienten auf eine Therapie mit TKI an, werden die Läsionen klassischerweise hypodenser. Auch ohne Tumorverkleinerung kann diese Dichteabsenkung des Tumors einen deutlichen Hinweis auf Therapieansprechen darstellen [6] –Abbildung 2.

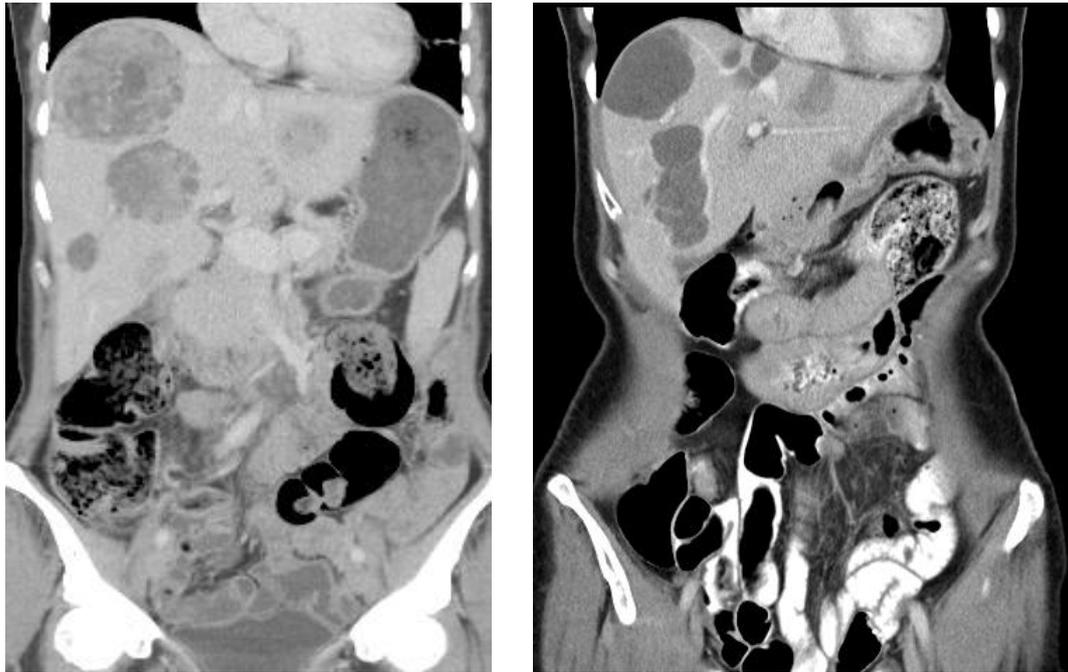


Abb.2: Dichteänderung im Verlauf: Links die baseline-Untersuchung, rechts nach 6 Monaten unter targeted therapy. Beachte die nur moderate Größenänderung der intrahepatischen Läsionen bei ausgeprägtem Abfall der Densität. Die Dichteabnahme der Läsion spiegelt die anti-vaskulären Effekte der molekularen Pharmakotherapie wider.[43]

An dieser Stelle soll bereits darauf hingewiesen werden, dass die bisherigen, überwiegend Tumorgrößen-basierten Kriterien zum Therapieansprechen, die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, siehe Kap.2.2), für das valide Monitoring molekularer Therapien deutlich limitiert sind [44]. „Targeted therapy“ wirkt mehr zytostatisch als zytotoxisch und geht deshalb mit weniger ausgeprägten Tumorgrößenänderungen einher. Selbst moderate Tumorvergrößerungen ausgelöst zystisch-mukoide Degenerationen können bei gleichzeitig hypodenser werdender Läsion ein Therapieansprechen bedeuten. [42]. Auf Therapie ansprechende Leberläsionen können hypodenser imponieren und so im portalvenösen CT mit hyperdens kontrastierter Leber erstmals sichtbar werden und eine neu aufgetreten Metastase vortäuschen („Pseudoprogression“).

Besser geeignet als ein überwiegend größenbasiertes Monitoring scheint unter diesen Bedingungen die Response-Evaluation nach den Choi Kriterien, die neben (moderateren als bei RECIST) Änderungen der Tumorgröße zusätzlich die Dichteänderungen der metastatischen Läsionen unter Therapie mit berücksichtigen (siehe Kap.2.2) [45].

Spezifisch für GIST unter „targeted therapy“ beschrieben ist eine sich vergrößernde, hyperdenser werdende Läsion in einer bestehenden Raumforderung - sog. „nodule within a mass sign“ – als ein mögliches Rezidivzeichen [46].

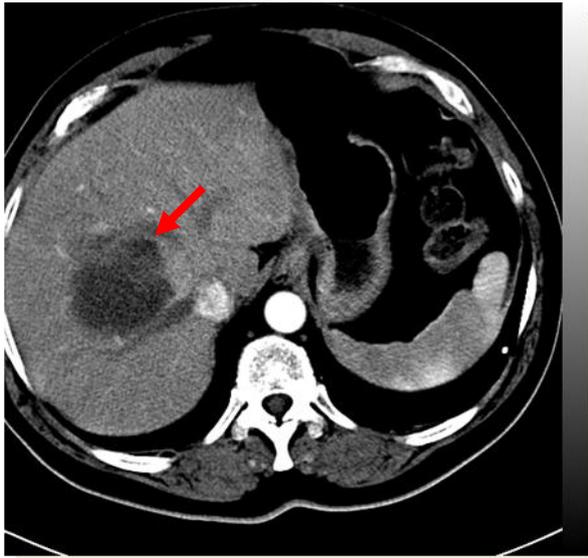


Abb.3a: Darstellung eines „Tumors im Tumor“ im CT als spezifisches Rezidivzeichen bei GIST

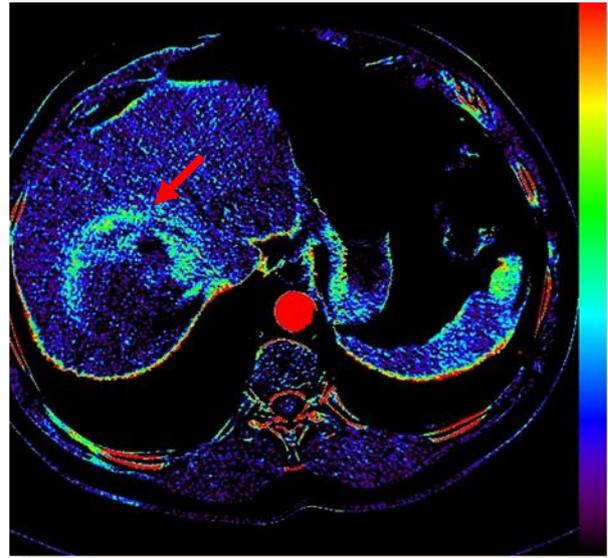


Abb.3b: In der CT-Perfusion stellt sich die intraläsionale, Weichgewebsvermehrung hypervascularisiert dar. [47]

Die CT ist bei GIST eine sehr häufig eingesetzte Methode zum Therapiemonitoring.

Innovative Techniken der modernen CT Bildgebung wie Tumolvolumetrie, Dual Energy CT oder CT-Perfusion (siehe Abbildung 3a und 3b) bereichern hierbei das zur Verfügung stehende Methodenspektrum und erlauben potentiell zukünftig eine CT basierte funktionelle Bildgebung zur Optimierung des Therapieresponse-Assessments über das rein morphologische Erfassen der Tumorgröße hinaus durch:

- Tumolvolumetrie zur genaueren Bestimmung der Tumorlast unter Therapie
- Jodquantifizierung im Dual Energy-Modus: Die Besonderheit dieser Technik wird in Kapitel 2.2.2 näher erläutert. Kurz gefasst handelt es sich hierbei um eine CT-Aufnahme, die eine Rekonstruktion von folgenden 3 Serien beinhaltet: eine 80 kV Serie, eine 140 kV Serie und eine gemischte Serie im Verhältnis der beiden Röhren von 3:1, vergleichbar mit einer Aufnahme bei einer Röhrenspannung von 120 kV. Softwareunterstützt kann dann ein virtuell-natives CT-Bild ohne tatsächlich zusätzlich akquirierte Nativaufnahme rekonstruiert werden und der Jodgehalt einer Läsion ermittelt werden
- Abschätzung der Vaskularität einer Läsion mittels CT Perfusion.

### 1.3.2 FDG-PET und PET/CT

Als eine der sensitivsten Untersuchungsmethoden zur Detektion und besonders zum Monitoring des GIST gilt die Fluor-Desoxy-Glucose - Positronemissionstomographie (FDG-PET) [48]. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zur Darstellung einer Anreicherung eines mit einem Positronen-Strahler markierten Glucose-Analogon als Radiopharmakon mit CT Korrelation.

Sie ermöglicht ein funktionell-metabolisches Mapping und eignet sich zur Detektion von Metastasen in der Onkologie, der Stoffwechselaktivität im Myokard sowie im Gehirn. Als Tracer wird bei der FDG-PET ein Glucoseanalogon ( $F^{18}$  Deoxy-Glucose) verwendet, welches durch Ersatz einer OH-Gruppe mit  $F^{18}$  nur initial metabolisiert und phosphoryliert wird. In dieser phosphorylierten Form kann der Tracer nicht mehr aus der Zelle transportiert und nicht weiter metabolisiert werden, weshalb es zum sogenannten intrazellulären „Trapping“ kommt. Dieses „Trapping“ korreliert mit dem Ausmaß des Glucosemetabolismus. Gemessen wird die koinzident detektierbare Vernichtungsstrahlung, d.h. das gleichzeitige Auftreffen der Photonen an zwei exakt gegenüberliegenden Detektoren. Angewandt wird diese dreidimensionale Darstellung der Radioaktivitätsverteilung in der Onkologie zum Staging und Therapiemonitoring [49].

Als quantitativen Messwert für das Tumoransprechen ermittelt man das Maximum des sog. SUV, standardized uptake value. Dieser Wert ergibt sich aus der Gleichung:

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration} \left( \frac{Bq}{g} \right) * \text{Patientengewicht (g)} / \text{applizierte Aktivität (Bq)}$$

Sie dient der Quantifizierung von Arealen mit erhöhtem Tracer-Uptake unter Berücksichtigung von Körpergewicht, Dosis und Aktivitätskonzentration. Eine Unterscheidung zwischen vitaler Tumormasse und nekrotisch oder narbigen Gewebeanteilen und zwischen gutartigen Veränderungen und einem Rezidiv [50] ist mit einer PET Untersuchung so in gewissen Grenzen grundsätzlich möglich.

Weiterer Vorteil ist eine schnellere, oft innerhalb von Tagen bis Stunden erkennbare Veränderung im Metabolismus des Tumors im PET nach Therapieinitialisierung im Gegensatz zu den eher zeitverzögert auftretenden Tumor-Größenänderungen. Ein rascher Abfall des Glucosemetabolismus bereits innerhalb von Stunden als Zeichen des

Therapieansprechens ist deutlich früher nachweisbar als die morphologische Tumorgrößenabnahme. [51] (Abb.4)

Idealerweise ergänzen sich beide Untersuchungen in einem PET/ CT Scan, der metabolische und anatomische Informationen in einem Untersuchungsgang liefert. Ein PET/ CT ist besonders sinnvoll [49]:

1. Zur Primärtumorsuche
2. Zur sensitiveren Detektion weiterer Läsionen
3. Zum Therapiemonitoring unter TKI: Eine sich vergrößernde Läsion im CT kann sowohl ein Progress als auch ein Umbauvorgang im Sinne eines Therapieansprechens sein, im PET zeigt sich im letzteren Fall dann keine erhöhte metabolische Aktivität

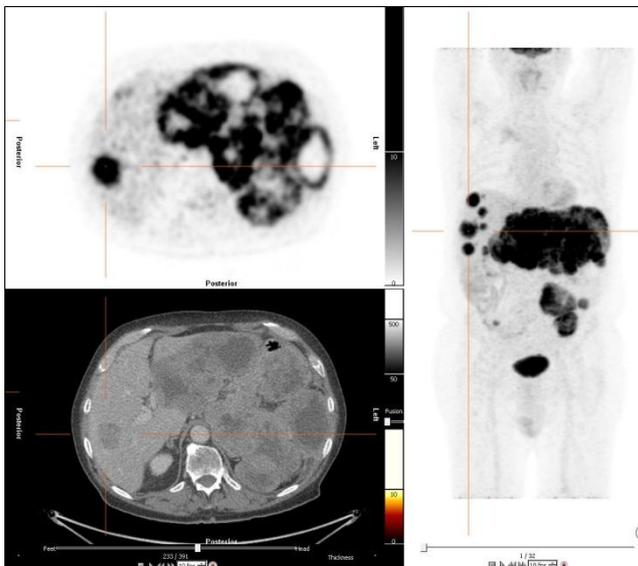
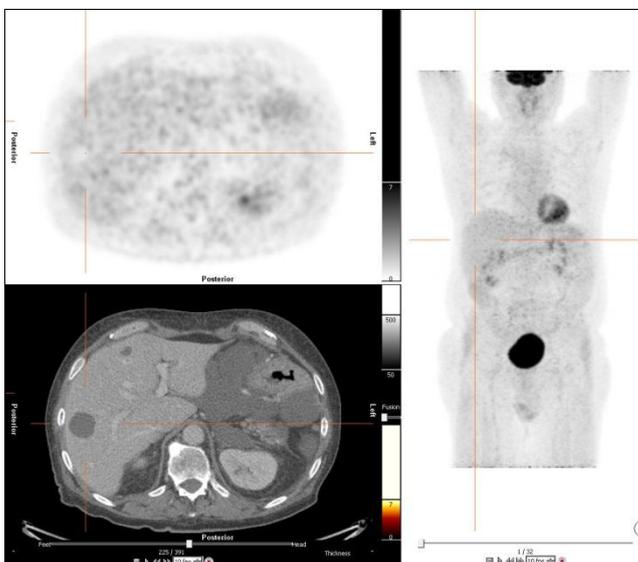


Abb.:4 FDG-PET  
oben: Rezidiv

Unten:



Therapieansprechen

Abb.: 4: PET CT eines GIST bei Therapieansprechen oben und Rezidiv unten

Bei GIST wird die PET/CT insbesondere zur sensitiveren Metastasendetektion sowie zum Therapiemonitoring eingesetzt.

Zu den Nachteilen der Methode gehört unter anderem die nicht ubiquitäre Verfügbarkeit, sowie die im Vergleich zur CT Untersuchung deutlich höheren Kosten und zusätzlicher Strahlenexposition.

## **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Bisher ist die CT – trotz hoher Sensitivität der PET – das am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren zum Staging und Monitoring von GIST, da sie eine - im Vergleich zur PET - kostengünstige, valide und gut verfügbare Methode darstellt.

Zum Response-Monitoring werden bislang überwiegend die RECIST Kriterien angewandt. Hierbei wird zwischen Ziel- und Nicht-Zielläsionen unterschieden und jeweils die Summe der längsten Durchmesser (SLD) der einzelnen Zielläsionen bestimmt sowie im Verlauf kontrolliert. Das Therapieansprechen wird dann in 4 Response-Gruppen unterteilt: komplette Remission (CR) bei vollständigem Verschwinden aller Läsionen, partielle Remission (PR) bei einer Reduktion der SLD um  $>30\%$ , stabile Erkrankung (SD) wenn weder PR noch PD zutrifft, und das Stadium der Progression (PD) bei Erhöhung der SLD um  $>20\%$  oder Neuauftreten mindestens einer neuen Läsion. Es sollen entsprechend RECIST 1.0-Kriterien pro Organ max. 5 und insgesamt max. 10 Läsionen gemessen werden [44].

Unsere Auswertung erfolgte mithilfe dieser RECIST 1.0 Kriterien, da die Auswertung zu einem Zeitpunkt erfolgte, zu dem die RECIST 1.0 Kriterien Standard waren, die RECIST 1.1. Kriterien wurden erst im Verlauf eingeführt. Bei den Kriterien nach RECIST Version 1.1 werden Läsionen folgendermaßen eingeteilt: Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 4.

		Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen
<b>Komplette Remission</b>	CR	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen Normalisierter Tu-Marker
<b>Partielle Remission</b>	PR	≥ 30 % Reduktion $\Sigma_{Dm}$	-----
<b>Stable Disease</b>	SD	weder PR noch PD	Tu-Marker über der Norm Verbleiben von ≥ 1 Läsion(en)
<b>Progressive Disease</b>	PD	≥ 20 % Erhöhung $\Sigma_{Dm}$ ≥ 1 neue Läsion <b>und</b> Absolute Zunahme des Durchmessers um mind. 5mm oder neue Läsion	≥ 1 neue Läsion deutliche Vergrößerung der Läsionen
<b>Messbare Tumorparameter:</b>		Max 5 Läsionen. Max 2 pro Organ	Ossäre Filiae und Zysten werden mit einbezogen
<b>Läsionsgröße</b>		Mindest 10mm	

Tab 4: RECIST 1.1 Kriterien aus dem Jahr 2009.[52]

Die Hauptänderungen zwischen RECIST 1.0 und RECIST 1.1. bestehen im Falle der neueren Version in einer Einschränkung der Größe der auswertbaren Läsionen, welche mindestens 10mm betragen muss. Es werden zusätzlich zystische Läsionen und ossäre Herde mit berücksichtigt. Die Anzahl der zu messenden Läsionen wurde deutlich reduziert von zuvor 10 Läsionen auf aktuell 5 Läsionen insgesamt und maximal 2 Läsionen pro Organ. Bei Progression wurde die Definition erweitert: es wird zusätzlich eine Zunahme der Summe aller Durchmesser um 5mm gefordert.

Problematisch bei der Beurteilung von GIST mittels RECIST unter TKI-Therapie ist die primär zytostatische, und nicht vorrangig zytotoxische Medikamenten-Wirkung auf die Tumorzelle und daher eine geringere zu erwartende Größenänderung des Tumors auch bei gutem Therapieansprechen. Daher kann bei überwiegend größenbasiertem Monitoring – wie bei RECIST - das Therapieansprechen signifikant unterschätzt werden und es besteht die Gefahr, falsche therapeutische Konsequenzen daraus zu ziehen wie z.B. nicht indizierte Dosiserhöhungen oder zu frühe Therapieumstellungen.

Bei den modifizierten CT-Kriterien von Choi et al. (Tabelle 5) wird neben der Tumorgöße auch die Tumordichte mit einbezogen, was mit Ergebnissen der PET-Untersuchungen korreliert wurde und in einer - allerdings viel diskutierten Studie - ein ebenso sensitives Ergebnis bezüglich des Therapiemonitoring bei initialer Behandlung mit Imatinib mittels CT ergab [45]. Ein gutes Therapieansprechen ist hier definiert als Abnahme der Tumorgöße um

mind. 10% in einer Ebene sowie einer Abnahme der Tumordichte im Kontrastmittel-CT um mind. 15%, schlechtes Ansprechen bei einer Abnahme der Größe um weniger als 10% und weniger als 15% Dichteabnahme. Progression bedeutet ein neu aufgetretener Tumor, neue intratumorale Tumoren sowie Größenprogredienz [45].

<b>Ansprechen</b>	<b>Definition</b>
<b>Komplette Remission</b>	Verschwinden aller Läsionen keine neuen Läsionen
<b>partielle Remission</b>	>10% Abnahme der Tumorgöße oder >15% Abnahme der Tumordichte keine neuen Läsionen keine sichtbare Krankheitsprogression
<b>Stabile Erkrankung</b>	erfüllt weder die Kriterien für komplettes oder teilweises Ansprechen noch für Progression keine symptomatische Veränderung aufgrund Progression
<b>Progression</b>	>10% Anstieg der Tumorgöße und Nichterfüllung der Kriterien für partielles Ansprechen nach der Tumordichte neue Läsionen neue intratumorale Knoten oder Anstieg der Größe bestehender intratumoraler Knoten

Tabelle 5: Choi Kriterien

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation weiterer möglicher CT bildbasierter Biomarker für das Therapieansprechen des GIST unter „targeted therapy“, die im Folgenden dargestellt werden.

#### **1.4.1 Intraläsionale Jodaufnahme als möglicher Biomarker des Therapieansprechens**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu evaluieren, ob die im Dual Energy CT semiquantitativ messbare Jodaufnahme metastatischer Läsionen zusammen mit der Tumordichte und -größe einen potentiellen neuen Biomarker des Therapieansprechens bei Patienten mit GIST unter einer „targeted therapy“ darstellen könnte. Hintergrund dieses Ansatzes ist der spezifische Wirkmechanismus der zielgerichteten Pharmako-Therapie: die antivaskulären Effekte der TKI bewirken eine Abnahme der Anzahl tumorversorgender Gefäße, was sich wiederum in einer Dichteabnahme der Läsionen im kontrastverstärkten CT-Bild widerspiegelt. Ein geringerer Jodgehalt der Läsionen unter „targeted therapy“ sollte im Dual Energy-Modus einer CT-Untersuchung messbar und quantifizierbar sein. So könnte eine semiquantitative Bestimmung des intraläsionalen Jodgehalts potentiell eine Aussage zum Therapieansprechen besonders im Hinblick auf die antivaskuläre Therapiekomponente ermöglichen.

Das Potential des Biomarkers „intraläsionaler Jodgehalt“ zum Monitoring molekularer Therapien bei GIST soll in dieser Studie erstmals evaluiert werden.

#### **1.4.2 Tumorvolumetrie als möglicher Marker des Therapieansprechens**

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Tumorvolumetrie als morphologisch-quantitative Messmethode potentiell sensitiver und reproduzierbarer ist als die unidimensionale Läsionsbestimmung: So stehen einer Durchmesseränderung von nur 25% eine Volumenänderung von bis zu 70-100% gegenüber, wenn man von einer Kugel- oder Ellipsenform des Tumors ausgeht. Auch ein unregelmäßig wachsender Tumor kann einen konstanten größten Durchmesser bei bereits zunehmendem Volumen und Progredienz aufweisen [53].

Bisher gibt es zwar bereits einige Studien zur Tumorvolumetrie allgemein, jedoch wenige Studien zur Tumor-Volumetrie unter „targeted therapy“. Die Besonderheit der Beurteilung des Tumorumfanges unter molekularer Pharmakotherapie liegt darin, dass die Größenänderung des Tumors aufgrund vorwiegend zytostatischer Wirkung dieser Medikamente geringer sein kann und hier eine exaktere Messung besonders sinnvoll erscheint. Eine sensitivere Erfassung der Läsionsgröße erscheint insbesondere bei „targeted therapy“ mit zu erwartender geringerer Größenänderung der Läsionen bedeutsam. Nach RECIST-Kriterien kommt es nicht selten zu einer signifikanten Unterschätzung des Tumoransprechens wegen relativ geringer Größenänderungen bei molekularer Therapie [45].

Bereits veröffentlichte Studien geben Hinweise auf höhere Sensitivität der Volumetrie gegenüber den RECIST-Messungen, wenn man beachtet, dass für die Volumetrie wegen des Verhältnisses von Volumen- und Durchmesseränderung geringere Grenzwerte eingeführt werden müssen [54]. Ob dies auch im Falle von GIST zutrifft, soll im Folgenden untersucht werden. Problematisch ist die bisher etablierte eindimensionale ungenauere Messung mittels des größten Durchmessers mittels RECIST einer dreidimensionalen Struktur, dem Tumor. Die Untersucher-abhängige Schichtauswahl und Angulierung der Messlinien sind hier mögliche Fehlerquellen.

Denkbare Vorteile der Tumorvolumetrie wären neben der höheren Sensitivität und Reproduzierbarkeit auch die Zeitersparnis speziell der semiautomatischen Tumorvolumetrie im Vergleich zur bisher oft angewandten manuellen Durchmesserbestimmung.

Der Stellenwert der Volumetrie wird in dieser Arbeit im Hinblick auf das Therapieansprechen im CT unter 2. nd Line Sunitinib Therapie in Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben und im Vergleich mit den Einteilungen nach Choi und RECIST untersucht.

---

## **2 Patienten, Material und Methoden**

---

### **2.1 Patientenkollektiv gesamt**

In der Studie wurden retrospektiv die CT-Datensätze von insgesamt 38 Patienten mit histologisch gesichertem, metastasiertem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) analysiert, die im Zeitraum von 2005 bis 2008 am Institut für Klinische Radiologie der LMU München, Standort Großhadern, untersucht wurden.

Die onkologisch-klinische Betreuung der Patienten erfolgte durch die Medizinischen Klinik III, Großhadern, und wurde im Rahmen der geltenden Leitlinien durchgeführt. Die radiologischen Untersuchungen erfolgten in enger Kooperation mit der Medizinischen Klinik III; die Patienten gaben eine Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer anonymisierten Daten bei Untersuchungsbeginn ab. Die Auswertungen erfolgten in Übereinstimmung mit der Helsinki-Konvention zur Durchführung klinischer Studien.

### **2.2 Dual Energy**

#### **2.2.1 Patientenkollektiv Dual Energy**

Das Patientenkollektiv für die semiquantitative Messung der intraläsionalen Jodaufnahme mittels Dual Energy-CT (DECT) umfasste von initial insgesamt 49 GIST Patienten letztlich 18 Patienten:

25 dieser 49 Patienten zeigten keine Metastasierung und wurden daher nicht weiter ausgewertet. Die verbleibenden 24 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Baseline-CT (BL-CT) sichere Metastasen, bei 6 dieser Patienten waren jedoch nur die Baseline-CTs, aber keine Follow Up-Untersuchungen vorhanden, folglich wurden diese 6 Patienten ebenfalls nicht weiter ausgewertet.

In der auswertbaren Gruppe von 18 Patienten lag das Durchschnittsalter bei 63,9 Jahren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, wobei der jüngste Patient 50 Jahre und der Älteste 86 Jahre alt war. Der Alters-Median lag bei 63 Jahren. Den größten Anteil bildeten die 60 bis 69 jährigen mit 44%, (siehe Diagramm 1).

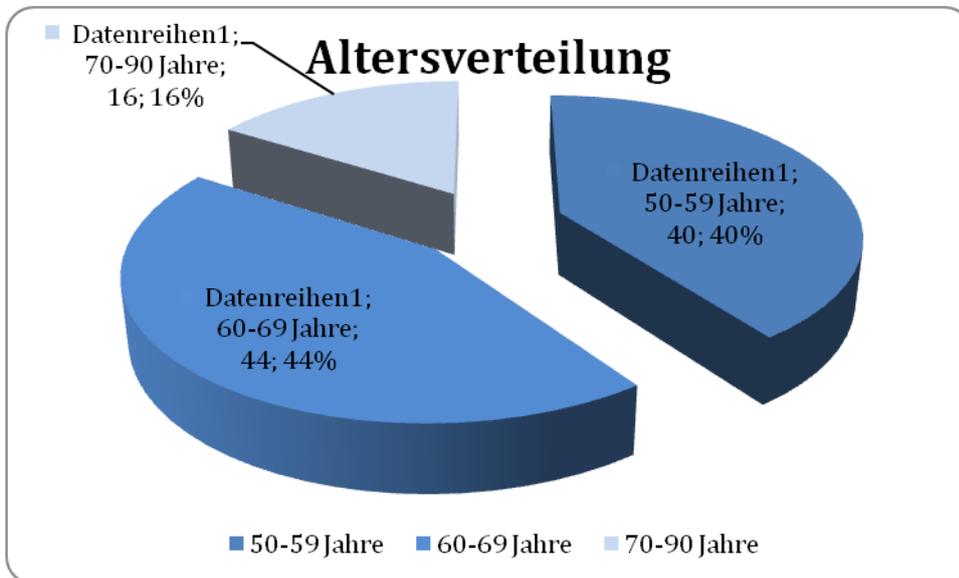


Diagramm 1: Altersverteilung des Patientenkollektiv /DE-Studie

Die Geschlechterverteilung war mit 10 zu 8 leicht zu Gunsten der männlichen Patienten verschoben.

Der Primärtumor lag bei 11 Patienten (61%) im Dünndarm, gefolgt von 5 Patienten (28%) mit einem Primarius im Magen und jeweils einem Patienten mit einem Tumor im Mesenterium sowie im kleinen Becken (5,5%). (Tabelle 6)

<b>Lokalisation des Primärtumors bei GIST im vorliegendem Kollektiv</b>	
<b>Dünndarm</b>	61%
<b>Magen</b>	28%
<b>Ösophagus, Rectum, Mesenterium</b>	11%

Tabelle 6: Lokalisation des Primarius des GIST im Kollektiv der Dual Energy-Messungen

---

Eine Behandlung mit Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) in einer Dosierung von 400 mg bis 800 mg täglich bei Baseline-CT erhielten 10 Patienten (55%). 3 Patienten (17%) erhielten bei Baseline-Untersuchung bereits eine second-line-Therapie mit Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>, Pfizer Inc., New York, USA) in einer Dosierung zwischen 25 mg und 50 mg täglich jeweils über 4 Wochen gefolgt von einer 2 wöchigen Pause nach sog. 4/2 Schema. 2 Patienten (11%) erhielten eine third-line-Therapie mit Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) in einer Dosierung von 2 x 400 mg täglich im Rahmen einer Studie zum Zeitpunkt der Baseline-CTs. Ein Patient (5,5%) wechselte aufgrund von Medikamenten-Nebenwirkungen nach BL-Untersuchung und vor dem Follow-Up-CT im Verlauf von Imatinib zu Sunitinib, 2 Patienten von Sunitinib zu Nilotinib.

### 2.2.2 Dual Energy: Computertomograph und Software

Die Untersuchung der Baseline-CTs und der Follow Up-CTs erfolgte mit einem 64 Zeilen Dual-Source-CT der ersten Generation (Somatom Definition; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). (Bild 1)



Bild 1: Siemens Somatom Definition

Im Folgenden wird das Prinzip dieses dedizierten CT-Scanners kurz erläutert.

---

### Technische und physikalische Daten:

Das Dual-Source-CT (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) wurde im Jahr 2005 als neue technische Innovation auf dem Gebiet der computertomographischen Bildgebung auf dem Markt eingeführt. In diesem CT-Scanner sind zwei gleichzeitig rotierende Röntgenröhren integriert, die um  $90^\circ$  versetzt zueinander platziert wurden. Den Röntgenröhren gegenüber befinden sich jeweils die Detektoren. (siehe Abbildung 5).

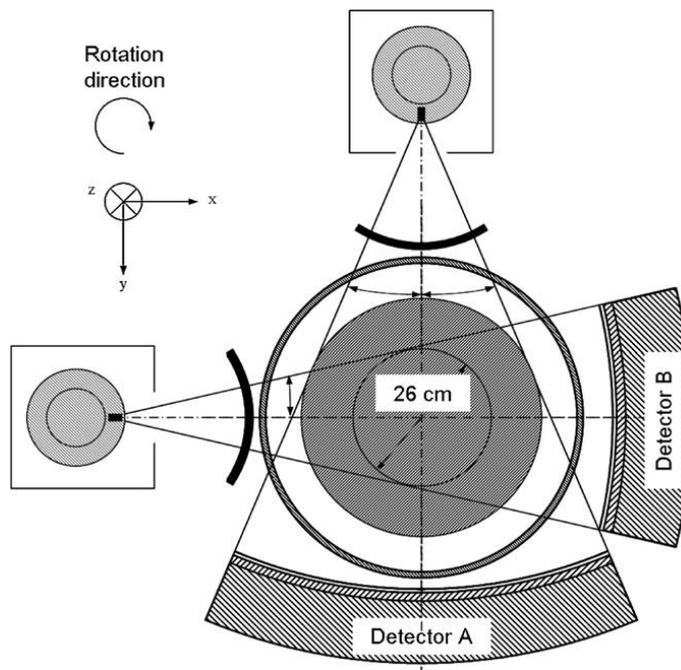


Abb.5:Aufbauprinzip des Dual Energy CT (DECT) mit zwei Röntgenröhren und den zugehörigen Detektoren A und B im Winkel von  $90^\circ$  (Abb. Petersilka 2008, [55])

Die Röntgenabsorption ist aufgrund des Compton-bzw. des Photoeffektes energie- und materialabhängig. [56].

Dies ist – bei gleicher oder unterschiedlich angelegter Spannung an den beiden Röntgenröhren – die Grundlage für mögliche funktionelle Gewebecharakterisierungen im Rahmen dieser CT-Technologie.

Vorteil der Nutzung zweier Röhren mit gleicher Spannung ist des Weiteren die kürzere Scandauer, welche insbesondere bei kardialen Applikationen einen wesentlichen Vorteil darstellt. Die Technologie erlaubt so Untersuchungen am Herzen auch bei höheren

---

Herzfrequenzen in deutlich optimierter Qualität im Vergleich zum single source-CT. Die maximale Rotationsgeschwindigkeit des Dual Energy-CT (DECT) liegt bei 0,33 s pro Umdrehung, wodurch eine hohe zeitliche Auflösung erreicht wird. [55].

Wird eine Röhre mit 80 kV und die zweite Röhre mit 140 kV betrieben („dual energy CT“), können unterschiedliche Gewebe aufgrund differierender Röntgen-Absorption differenziert werden. Besonders bietet sich eine Differenzierung zwischen Elementen mit hoher Ordnungszahl wie Jod oder Kalk gegen Weichteilgewebe an.

Diese Technik ermöglicht unter anderem auch die selektive Abbildung intraläsionaler Jodverteilung in vivo mittels semi-quantitativer Parameter-Maps.

Auch ein „virtuelles“ Nativbild (ohne Durchführung eines nativen CT Scans) kann mit dieser Technik berechnet werden. Dies erfolgt durch Berechnung aus einem rekonstruierten Datensatz aus beiden Röntgenröhren mit unterschiedlich angelegter Spannung (140 kV und 80 kV). Die Materialcharakterisierung ermöglicht ein „herausrechnen“ von jodbedingter Kontrastverstärkung. Das so entstandene sogenannte „virtuelle“ Nativbild (ohne nativen Scan) entspricht dann schließlich einem CT-Bild mit Standardeinstellung von 120 kV ohne Kontrastmittelapplikation.

Die Röhre A mit einer Spannung von 140 kV deckt mit 50 cm den kompletten Scanbereich der Gantry ab, wobei das sog. „Field of View“ (FOV) der Röhre B mit 80 kV aus Platzmangel in der Gantry auf 26 cm begrenzt ist. Außerhalb des FOV der Röhre B ist eine virtuelle Nativbilddarstellung sowie eine farbkodierte Darstellung der Jodverteilung in diesem Scanner nicht möglich [57].

Das Prinzip der Gewebeanalyse mittels Dual Energy-CT beruht auf einem „three material decomposition“ Algorithmus:

Zunächst werden dazu die Bilddaten beider Röhren getrennt rekonstruiert. Für jedes Voxel erhält man je einen anderen Dichtewert für die Röhrenspannungen A bzw. B aufgrund unterschiedlicher Absorption des Gewebes bei unterschiedlicher Spannung. Jedes dieser so entstandenen Paare kann nun z.B. in ein Koordinatensystem eingetragen werden, in welchem eine idealisierte Darstellung der Materialdichten für Weichteilgewebe, Fett und Jod in HU aufgetragen sind, die über zwei Vektoren ausgehend von einem Material mit den beiden anderen verbunden werden. [55], [58], (siehe Abb. 6)

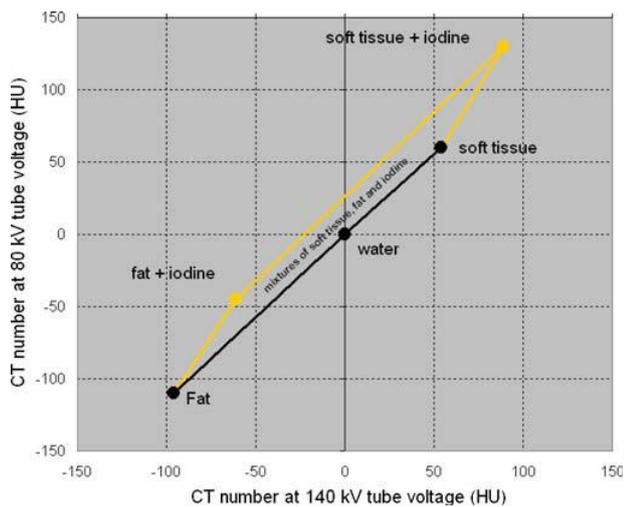


Abb.6: „Three material decomposition method“ graphisch dargestellt (Abb. Johnson 2007, [58])

Da Jod bei niedriger Röhrenspannung (80 kV) eine doppelt so hohe (maximale) Schwächung aufweist als bei 140 kV und außerdem eine höhere Kontrastverstärkung hat als Fett oder Weichteilgewebe, ist eine Differenzierung zu anderen Gewebetypen oder Materialien so möglich.

Jede Rekonstruktion beinhaltet also folgende 3 Serien: eine 80 kV Serie, eine 140 kV Serie und eine gemischte Serie im Verhältnis der beiden Röhren von 3:1, vergleichbar mit einer Aufnahme bei einer Röhrenspannung von 120 kV. Softwareunterstützt kann dann auf Basis des oben dargelegten Algorithmus ein virtuell-natives CT-Bild ohne tatsächlich zusätzlich akquirierte Nativaufnahme wie oben beschrieben rekonstruiert werden.

### Applikation der Dual Energy Technologie in der Studie:

In dieser Studie wurde die Röhrenspannung im Dual Energy-Modus mit 80 kV und 140 kV (3:1) akquiriert und Scans kontrastverstärkt durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der portalvenösen Phase.

Bei der Bildgebung wurden jeweils Abdomen- und Beckenaufnahmen - beginnend vom Diaphragma bis zur Symphyse - angefertigt. Bei 23 der 43 (53%) CT-Datensätze waren zusätzlich echte Nativscans vor der Kontrastmittelgabe akquiriert worden.

Bei den Patienten unter Sunitinib-Therapie-Protokoll erfolgte die Bildgebung zum Zeitpunkt der letzten Tage unter Therapie vor der zweiwöchigen medikamentösen Therapiepause.

Als Kontrastmittel wurde das jodhaltige, nicht-ionische Iopromid (Ultravist® 370, Schering, Berlin, Germany) intravenös appliziert (siehe Tabelle 7). Die Dosierung des Kontrastmittels lag bei 0,5 g/ kg Körpergewicht bei einer Flussrate von 2 ml/ s. Der Scanstart erfolgte 90 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels. Die Röhrenumlaufzeit betrug 0,5 s, die Kollimation 14 x 1,2 mm.

Die Röhrenspannung war im Verhältnis 1:3 für die Röhre A mit 140 kV zu Röhre B mit 80 kV eingestellt. (siehe Tabelle 7)

<b>Kontrastmittelapplikation Iopromid (Ultravist® 370, Schering) und Scanprotokoll</b>	
<b>Dosierung</b>	0,5 g/ kg Körpergewicht
<b>Flussrate</b>	2 ml/ s
<b>Scanstart</b>	90s post injectionem
<b>Röhrenumlaufzeit</b>	0,5 s
<b>Kollimation</b>	14 x 1,2 mm
<b>Röhrenspannung Röhre A</b>	140 kV
<b>Röhrenspannung Röhre B</b>	80 kV
<b>Verhältnis Röhrenspannung A:B</b>	3:1

Tabelle 7: Kontrastmittel- und Scanprotokoll der CT-Untersuchungen in der DECT-Studie im ausgewerteten Patientenkollektiv

### 2.2.3 Dual Energy CT Auswertung

Bei der Auswertung der CT-Datensätze für die semiquantitative Jodaufnahme am Dual Source-CT wurden zunächst die Baseline-Scans evaluiert.

Es wurden gemäß RECIST 1.0 pro Organ max. 5 und insgesamt nicht mehr als 10 target Läsionen definiert und ausgewertet. Alle untersuchten Patienten hatten je eine Baseline-Untersuchung und mindestens ein Follow Up, 7 Patienten (39%) hatten zwei Follow Up-CTs (nach 6 Monaten) und 2 Patienten (11%) drei Follow Up-CTs.

---

Insgesamt wurden 48 Läsionen aus 43 DECT-Untersuchungen der beschriebenen 18 Patienten ausgewertet. Nach der RECIST-basierten Größenevaluation der Metastasen wurde an einer Workstation (Syngo, Siemens Medical Solutions), im dort sog. „Liver-VNC“ Modus die „three-material-decomposition“ Methode (wie im Folgenden beschrieben) angewendet. Damit erfolgte die semiquantitative intraläsionale Bestimmung des Jodgehalts der ausgewählten target-Läsionen (hierfür wurde eine „region of interest“ um die gesamte Läsion plziert). Der sogenannte VNC-Wert (virtual non-contrast) beschreibt ein virtuelles Nativbild, welches sich durch Berechnungen ermitteln lässt, ohne eine separate native CT-Bildgebung dafür anfertigen zu müssen. Dies ist möglich, indem die Kontrastmittelapplikation in den Berechnungen unberücksichtigt bleibt.

Mit der Software wurden ein „VNC“, ein „mixed“ sowie ein sogenannter „Overlay“-Wert bestimmt:

Dabei beschreibt der „VNC“ die Dichte des virtuellen Nativbildes, es lassen sich Gewebe bedingte Dichteunterschiede erfassen. Der „**mixed**“ Wert beschreibt die Dichtemessung des überlagerten Bildes aus 80 kV und 140 kV (=120 kV) und ist vergleichbar der Dichte im konventionellen CT-Bild bei 120 kV mit Kontrastmittelverstärkung.

Der „**Overlay**“ Wert stellt semiquantitativ die intraläsionale Jodaufnahme dar, mit Hilfe des Overlay-Wertes können auch semiquantitative Parameter-Maps der Jodverteilung in vivo erstellt werden.

#### Läsions-basierte Auswertung:

In einer Läsions-basierten Auswertung wurde die absolute und relative Größenänderung der Läsionen im Follow Up als auch die Dichteänderung nach Kalibrierung, im „mixed“ und „Overlay“-Modus für jede einzelne Läsion bestimmt.

Zur Messung der Dichtewerte für den „mixed“ Wert und der Jodaufnahme („Overlay“) wurde für jeden Patienten in jeder Untersuchung die Kalibrierung folgendermaßen durchgeführt:

Es wurden die individuellen Dichtewerte von mesenterialem bzw. subkutanen Fettgewebe und Muskelgewebe des M.psoas major jedes Patienten in der portalvenösen Phase durch Markierung einer ähnlichen, möglichst homogenen Region bestimmt und in das Software-Programm eingegeben, so dass in jeder Untersuchung ein Bezug zu den Patientenspezifischen Gewebedichtewerten hergestellt werden konnte. Anschließend wurde die Dichte der Läsion bestimmt, indem eine sog. „Region of Interest“ (ROI), die die gesamte Läsion

umfasst, mithilfe eines free-hand-ROI – Werkzeuges eingezeichnet und die Dichtewerte in HU abgelesen. Läsionen < 10 mm wurden von den Messungen ausgeschlossen. Ebenso wurden Läsionen, die ganz oder teilweise außerhalb des „FOV“ der zweiten Röntgenröhre lagen (siehe Abb. 7), ausgeschlossen, da bei diesen der Jodgehalt semiquantitativ nicht bestimmt werden kann.

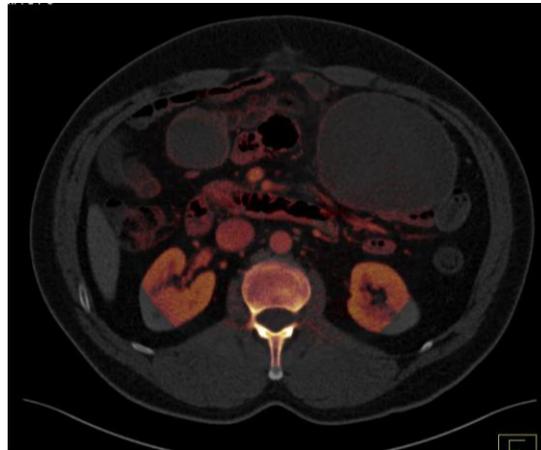


Abb.7: Die dorsalen Anteile der Nieren liegen hier bereits außerhalb des FOV der Röhre B, Läsionen in diesem Bereich wurden von den Messungen ausgeschlossen

Die Änderungen der Dichtewerte der Läsionen von Baseline-CT zu den jeweiligen Follow Up-Untersuchungen wurden sowohl in Absolut- als auch in Prozentwerten berechnet.

Ebenso erfolgte die Erfassung der Werte für den semiquantitativen intraläsionalen Jodgehalt und wurde mit den Dichte- und Größenwerten korreliert. Somit wurden folgende Parameter für die läSIONALE Größe und Dichte im Verlauf erfasst (siehe Tabelle 8):

	<b>Tumorgröße</b>	<b>VNC(=virtual non contrast)</b>	<b>Mixed</b>	<b>Overlay</b>
<b>Messwerte</b>	Messung des längsten axialen Durchmessers des Tumors in mm	Messung der Dichte des virtuellen Nativbildes	Messung der Dichte überlagerten Bildes aus 80kV und 140kV(=120kV);	Messung der semi - quantitativen Jodaufnahme
<b>Erläuterung</b>	Die Summe der längsten Durchmesser sind wesentlicher Bestandteil der RECIST Kriterien	Kontrastmittel bleibt unberücksichtigt; Erfassung des Gewebe-bedingten Dichteunterschieds	Entspricht der Dichte im konventionellen portalvenösem CT-Bild bei 120kV;	Overlay: semiquantitativer intraläsionaler Jodgehalt; kann auch bildlich dargestellt werden

Tabelle 8: Messparameter Tumorgröße, VNC, Mixed und Overlay mit ihrer Definition, welche zur Auswertung bestimmt wurden

---

Für die semiquantitative Berechnung der Jodaufnahme muss in einen anderen Modus der Software gewechselt werden, da dieser nur im Programm-Modus „Jodbild“ angezeigt werden kann. Hierzu muss der Tumor in exakt gleicher Schicht neu markiert und der Overlay-Wert bestimmt werden.

#### Patienten basierte Auswertung:

Für die Patienten basierte Auswertung wurde im Baseline-CT gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0) die Tumorgröße mittels längsten Durchmessers an der Workstation Syngo (Siemens, Medical Solutions) bestimmt und dokumentiert.

Das gleiche Verfahren wurde bei den Follow Up-CTs nach 3 Monaten und soweit vorhanden, nach 6 Monaten bei jeweils gleicher Läsion in etwa gleicher Schicht angewandt und anschließend die Abweichung der Summe aller Durchmesser sowohl absolut als auch prozentual im Bezug auf das Baseline-CT des Patienten berechnet. Um jeweils gleiche Schichten in den verschiedenen Untersuchungen vermessen zu können, wurden Kopien der interessierenden Schichtaufnahme gemacht und zum Vergleich der jeweiligen Messposition herangezogen.

Für jeden Patienten wurde anschließend nach gleichem Schema ein mittlerer „mixed“-Wert berechnet, indem die „mixed“-Werte aller Läsionen eines Patienten gemittelt wurden. Ebenso wurde mit den „Overlay“-Werten vorgegangen.

Wie schon bei den Tumordurchmessern wurden auch hier die absoluten und relativen Änderungen von der Baseline-Untersuchung zu den Follow Up-Untersuchungen bestimmt. Die Kalibrierung wurde entsprechend der Methoden bei läsionsbasierter Messung durchgeführt.

#### Auswertalgorithmus der Patienten, Statistik:

Jeder Patient und jede Läsion wurde nach den RECIST- und den Choi-Kriterien im Follow Up 3 Monate-, und sofern vorhanden, nach 6 Monaten nach dem Baseline-CT klassifiziert.

Es wurden sowohl die mittleren absoluten Änderungen der Overlay-Werte, als auch die Standardabweichungen Läsions- bzw. Patienten basiert berechnet bei den Patienten mit partial response (PR), stable disease (SD) oder progressiv disease (PD) nach Choi (Tabelle 5, 10) oder RECIST (Tabelle 9). Dazu wurde das Programm Microsoft Excel Version 2007

verwendet. Die Abweichung des absoluten Overlay-Wertes jedes Patienten nach 3 Monaten wurde dann mit den Responsegruppen-Einteilungen nach RECIST- und Choi-Kriterien korreliert. Es erfolgte eine Patienten- und Läsionsbasierte Auswertung nach den RECIST- und den Choi-Kriterien 3 Monate nach dem Baseline-CT.

So wurden insgesamt 48 Läsionen in 43 CT-Datensätzen gemessen, davon 28 hepatische und 20 extrahepatische Läsionen. Die hepatischen Läsionen wurden gemäß der Lebersegmenteinteilung von I – VIII nach *Couinaud* [59] dokumentiert.

		Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen
<b>Komplette Remission</b>	CR	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen Normalisierter Tu-Marker
<b>Partielle Remission</b>	PR	$\geq 30\%$ Reduktion $\Sigma_{Dm}$	-----
<b>Stable Disease</b>	SD	weder PR noch PD	Tu-Marker über der Norm Verbleiben von $\geq 1$ Läsion(en)
<b>Progressive Disease</b>	PD	$\geq 20\%$ Erhöhung $\Sigma_{Dm}$ $\geq 1$ neue Läsion	$\geq 1$ neue Läsion deutliche Vergrößerung der Läsionen

Tabelle 9: RECIST 1.0 -Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens [44].  $\Sigma_{Dm}$  : Summe aller Durchmesser. Tumor (Tu)

Ansprechen	Definition
<b>Komplette Remission</b>	Verschwinden aller Läsionen keine neuen Läsionen
<b>partielle Remission</b>	$>10\%$ Abnahme der Tumorgroße oder $>15\%$ Abnahme der Tumordichte keine neuen Läsionen keine sichtbare Krankheitsprogression
<b>Stabile Erkrankung</b>	erfüllt weder die Kriterien für komplettes oder teilweises Ansprechen noch für Progression keine symptomatische Veränderung aufgrund Progression
<b>Progression</b>	$>10\%$ Anstieg der Tumorgroße und Nichterfüllung der Kriterien für partielleres Ansprechen nach der Tumordichte neue Läsionen neue intratumorale Knoten oder Anstieg der Größe bestehender intratumoraler Knoten

Tabelle 10: Choi-Kriterien (Tabelle nach Choi et al,[60])

Zusätzlich erfolgte zudem ein Vergleich – soweit vorhanden – zwischen den virtuellen Nativbildern und den echten Nativbildern: In beiden Aufnahmen wurden die mittleren Dichtewerte der Läsionen ermittelt und verglichen, um zu evaluieren, wie gut virtuelles Nativ-CT mit echten Nativ-Bildern übereinstimmen.

---

## 2.3 Volumetrie

### 2.3.1 Patientenkollektiv Volumetrie

Das Patientenkollektiv für die Volumetrie im Vergleich/ Korrelation mit RECIST-Kriterien umfasste 20 Patienten im Alter von 16 bis 85 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 60,7 Jahre, der Median lag bei 61 Jahren. Die Geschlechterverteilung war mit 12 zu 8 in Richtung des männlichen Geschlechts verschoben (Diagramm 2). Der Untersuchungszeitraum lag zwischen 2005 und 2007.

Der Primärtumor lag mit 45% am häufigsten im Dünndarm, zu 35% im Magen, zu 10% im Mesenterium und zu 10% jeweils im Oberbauch oder kleinen Becken.

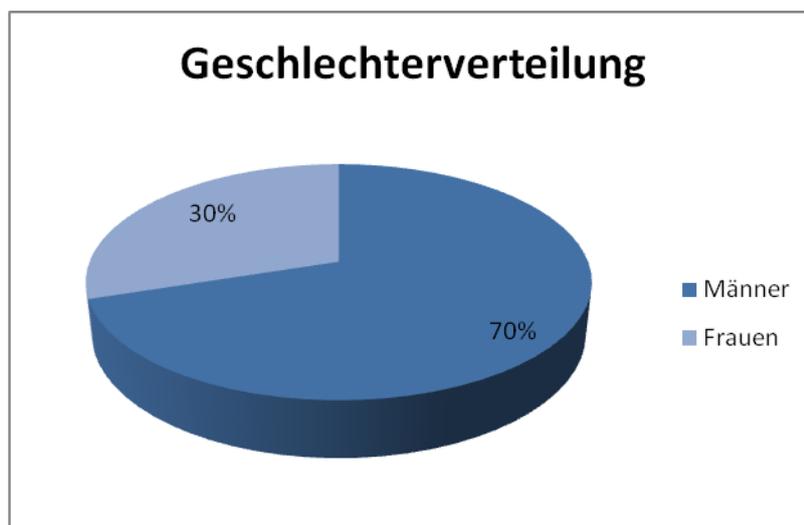


Diagramm 2: Geschlechterverteilung des Patientenkollektives der Volumetrie

Zu Beginn wurden 25 Patienten für die Studie ausgewählt, welche die Voraussetzung eines Baseline-CT unter Imatinib Therapie sowie ein Follow Up-CT nach 3 Monaten sowie nach 1 Jahr nach einem - klinisch notwendigen - Wechsel zu Sunitinib nach erfolgter Baseline-Untersuchung erfüllten:

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung unter 1st-line Therapie Imatinib mit 400 mg bzw. 800 mg und wurden anschließend nach Baseline-CT umgestellt auf

---

2nd-line Therapie mit Sunitinib für 4 Wochen mit 25, 37,5 oder 50 mg und anschließender 2 wöchiger Pause. 5 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da die Qualität der semiautomatischen Volumetrie aufgrund diffuser hepatischer Metastasierung nicht adäquat war. Letztendlich verblieben 20 Patienten für die Messungen und Auswertungen unserer Studie.

### **2.3.2 Volumetrie Software**

Eine potentielle Methode zur Evaluation des Therapieansprechens bei GIST in dieser Arbeit ist die Volumetrie von Metastasen anhand von CT-Datensätzen. Hierbei wird eine Linie in die Läsion eingezeichnet, idealerweise der längste Durchmesser der Läsionen, oder lediglich per Mausclick markiert und dadurch – semiautomatisch - die Rekonstruktion des 3D-Datensatzes gestartet. In einem komplexen Algorithmus wird daraus das Volumen des Tumors berechnet. Diese Methode wird bereits zum Monitoring von Lungenrundherden eingesetzt und für weitere Anwendungen, vor allem in der Onkologie, erprobt. Das Prinzip der Volumetrie wird nun näher betrachtet.

#### Volumetrie-, Durchmesser- und Dichtemessungen

Die Untersuchungen der Baseline-CTs und der Follow Up-CTs des Patientenkollektivs für die volumetrischen Analysen wurden mit einem 64 Zeilen Dual Source-CT (Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Germany) oder mit einem 64 Zeiler Sensation CT (Siemens) vorgenommen.

Mit der implementierten Software „Oncology“ (Siemens) wurden 50 hepatische und 18 extrahepatische Läsionen gemessen und nach RECIST-Klassifikation eingeteilt. Erste Volumetriegergebnisse für Leberläsionen anhand von Phantomstudien wurden bereits in den 90er Jahren vorgelegt [61], wofür später auch gute Übereinstimmungen in ihrer Evaluation im Vergleich zu RECIST-Kriterien gezeigt werden konnten [62], [63]. Nun ist aber unter „targeted therapy“ die Größendifferenz im Vergleich zur Voraufnahme aufgrund des zuvor erläuterten Wirkmechanismus dieser Pharmaka aber gering und soll dennoch sicher erkannt werden.

---

Problematisch bei der volumetrischen Analyse von Leberläsionen ist der - im Vergleich zu Lungengewebe, wo die Volumetrie bereits gut etabliert ist - geringe Dichteunterschied zum umliegenden Gewebe (Abb. 8) [53].

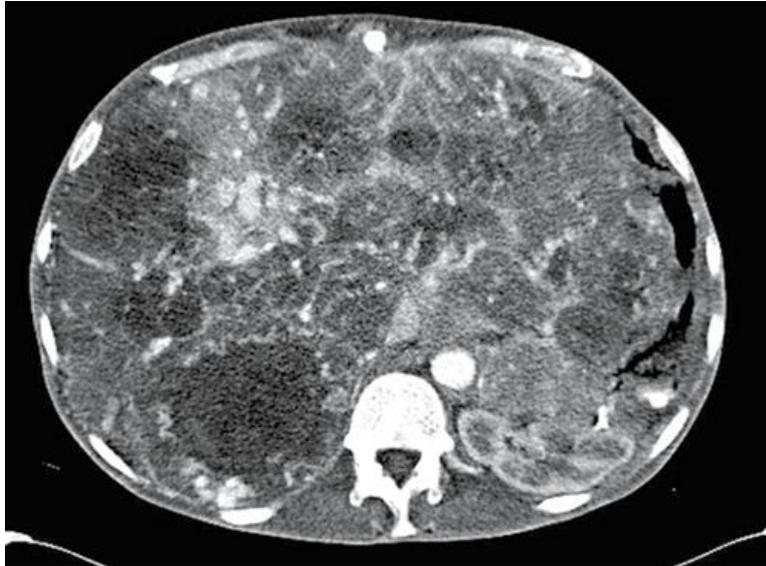


Abb.8: Patient mit stark metastasierten GIST; deutliche Konfluenz der Läsionen und daher schlechte Messbarkeit

Daher ist ein sog. Saatpunkt-Algorithmus mit Dichteschwellenwertverfahren nötig: Hierbei wird manuell durch Markieren eines Punktes oder aber des maximalen Durchmessers der Läsion dieser Saatpunkt gesetzt. Ausgehend von diesem Punkt startet das Programm seine Berechnungen für die Tumorrandbegrenzung aufgrund der Dichteunterschiede und ermittelt so das Tumolvolumen. Im Detail funktioniert die Analyse folgendermaßen:

Bei der hier verwendeten Software kommt eine *semiautomatische* Volumetriemethode zum Einsatz. Zu Beginn zeichnet der Untersucher entweder den ungefähren Durchmesser, im Idealfall den maximalen Durchmesser der Läsion, oder markiert diese Läsion lediglich per Mausclick. Der Algorithmus berechnet nun das „Volume of Interest“ (VOI) um die Läsion basierend auf der Markierung durch den Benutzer. Anschließend berechnet der Algorithmus den Schwellenwert für die vorläufige Segmentation der Läsion innerhalb des VOI und um die markierte Region. Ein dreidimensionaler Saatpunkt liefert nun eine erste Segmentation mit Hilfe der Schwellenwerte. Es wird der Tatsache Rechnung getragen, dass, anders als bei Lungenrundherden, die Dichte der Leberläsionen unter anderem von der Tumorart, der Kontrastmittelpphase und der Scanparameter abhängt. Angrenzende Strukturen gleicher Dichte

---

werden über morphologische Rechenoperationen abgegrenzt. Abschließend wird eine Plausibilitätskontrolle zwischen der jetzt entstandenen Segmentation und der ersten groben Markierung durchgeführt. Je nach Resultat können die Schritte wiederholt werden um das Ergebnis zu optimieren [62]. Die Volumenangaben können aus einer - nach jeder Messung automatisch erscheinenden - Tabelle für jede Läsion abgelesen werden.

Für eine Einteilung bezüglich des Therapieansprechens analog zu RECIST geben mehrere Autoren schließlich unterschiedliche prozentualen Volumenänderungen an, so zum Beispiel in einer Arbeit von Prasad (=unterstrichenen, kursiven Werte) et al bzw. Heussel et al wie folgt [64], [63]:

1. PR (partielles Ansprechen): Volumenreduktion  $> 65\%$
2. SD (stable disease): Volumenänderung von  $-65\%$  -  $73\%$  bzw. bis  $+44\%$
3. PD (Progression): Volumenzunahme  $> \underline{73\%}$  bzw.  $44\%$

Wir verwendeten jedoch strengere Grenzwerte zur Auswertung unseres Kollektivs (siehe Tabelle 22, Kap. 3 Ergebnisse). Diese strengeren Grenzwerte wurden bereits in anderen Studien - ebenfalls unter Tyrosinkinasehemmer-Therapie – eingeführt [54]. PR bedeutet dabei eine Volumenabnahme der Summe der Läsionen von  $\geq 40\%$ , PD ist definiert als Anstieg der Summe des Volumens der Läsionen von  $\geq 33\%$  (Tabelle 22). Eine Volumenabnahme von  $40\%$  entspricht einer Abnahme des Durchmessers von  $15\%$ , eine Volumenzunahme von  $33\%$  entspricht hingegen einer Durchmesserzunahme von  $10\%$ , was umgerechnet der Hälfte der RECIST-Grenzwerte entspricht.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden Datensätze in der portalvenösen Phase mit einer rekonstruierten Schichtdicke von maximal  $5\text{ mm}$  durchgeführt.

### 2.3.3 Auswertung Volumetrie

Zur Auswertung der CT-Datensätze für die Tumorummetrie wurde das Programm „Oncology“ (Siemens) benutzt.

Auch in diesem Kollektiv wurden ausgehend von einer Baseline-Untersuchung zwei weitere Follow Up-Untersuchungen ausgewertet. Hierbei fand die erste Follow Up-Untersuchung jeweils 3 Monate nach der Baseline-Untersuchung statt und die zweite Follow Up-Untersuchung im Abstand von einem Jahr zum Baseline-CT.

Alle 20 Patienten wurden nach 1 Jahr gemäß RECIST klassifiziert und die durchschnittliche Durchmesser- und Volumenänderung im jeweiligen Krankheitsstadium nach 3 Monaten und 1 Jahr bestimmt (Tabelle 11). Dabei wurde die Baseline-CT-Untersuchung unter Imatinib Therapie aquiriert, die Follow Up-Untersuchung unter Second Line Therapie.

	<b>Tumor-Volumen</b>	<b>TumorgroÙe</b>	<b>Tumordichte</b>
<b>Messwerte</b>	Messung des Tumolvolumens in ml	Messung des längsten axialen Durchmessers des Tumors in mm	Messung der Dichte des überlagerten Bildes aus 80kV und 140kV bzw. des 120kV Bildes
<b>Erläuterung</b>	Messung anhand einer Saatpunkt basierten semiautomatischen Volumetriemethode	Die Summe der längsten Durchmesser sind wesentlicher Bestandteil der RECIST Kriterien	Entspricht der Dichte eines konventionellen portalvenösen CT-Bildes bei 120kV

Tabelle 11: Messparameter Volumetrie und Durchmesser, welche zur Auswertung der Volumetrie herangezogen wurden. Mm (Millimeter). ml (Milliliter) kV (Kilovolt)

An der Siemens-Workstation wurde zunächst im Baseline-CT der größte eindimensionale RECIST- Durchmesser manuell ausgemessen und dokumentiert. Das Programm verfügt außerdem über eine Funktion zur (semi)-automatischen Messung des größten Durchmessers (analog zur semiautomatischen Volumetrie), wenn die entsprechende Läsion per Mausklick markiert wird. Auch diese Werte wurden dokumentiert und mit den manuellen Messungen des größten Durchmessers verglichen. Anhand des manuell bestimmten größten Durchmessers kann mit der „Oncology“-Applikation der Siemens Workstation eine Tumormarkierung – am optimalsten in der Schicht des größten Tumordurchmessers - erfolgen und anschließend das Volumen in Milliliter (ml) berechnet werden. Da es zu Ungenauigkeiten sowohl bei automatischer als auch bei manueller Tumormarkierung kommen kann, können diese Markierung in allen Schichten kontrolliert und fehlerhafte Markierungen durch Starten einer neuen semiautomatischen Volumetrie korrigiert und behoben werden. In der vorliegenden Arbeit wurden keine manuellen Korrekturen an bereits volumetrierten Läsionen mehr vorgenommen. Außerdem wurde, um die inter- und intraobserver Variabilität zu reduzieren, jeweils die - nach manueller Markierung – semiautomatisch ermittelten Volumen- und Dichtewerte verwendet.

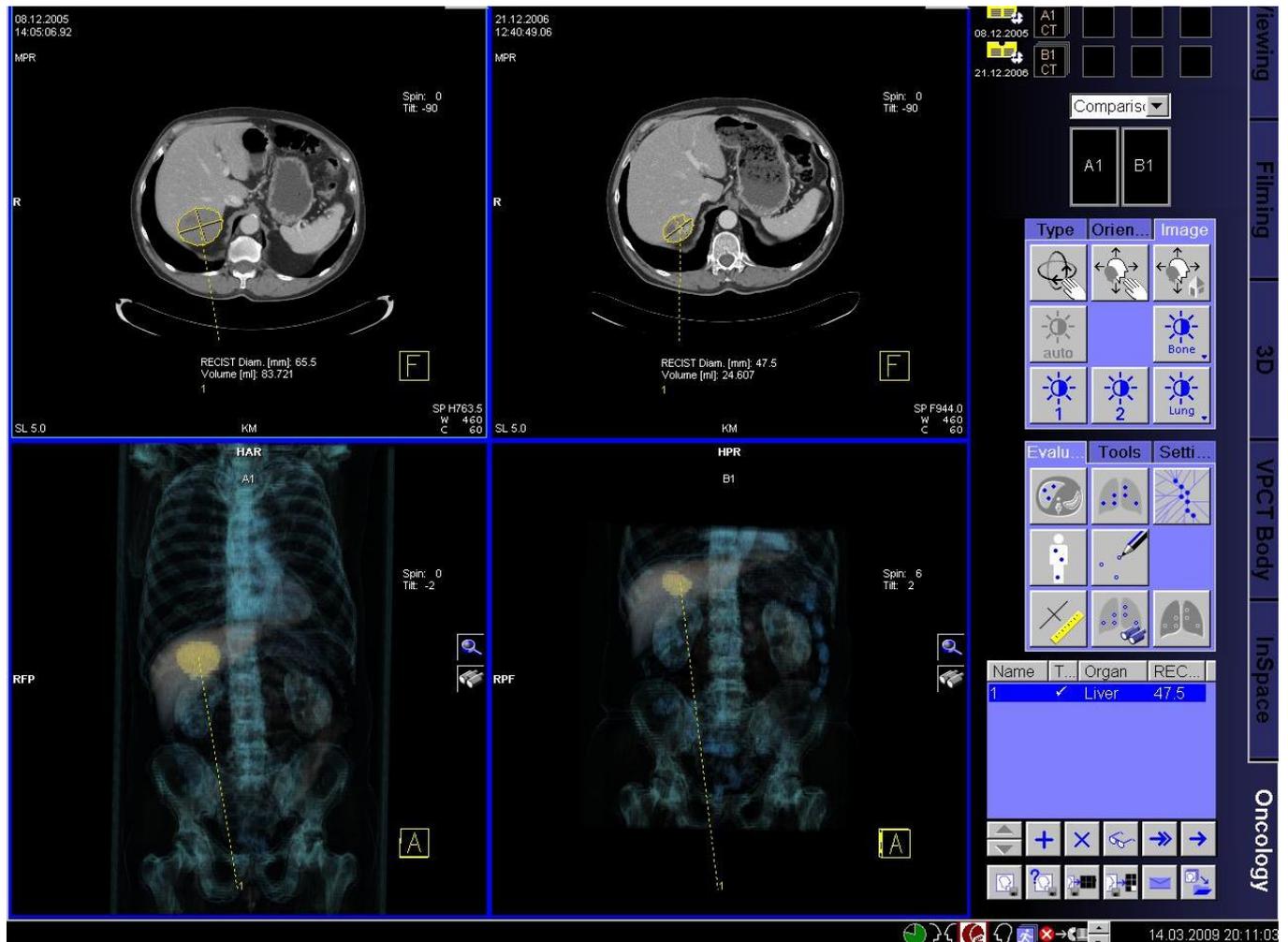


Abb.9: Lebermetastase im BL-CT und FU-CT mithilfe der Siemens Syngo Workstation Oncology. Am rechten Bildrand sind die Algorithmen einzustellen. Hier der sog. „liver Algorithmus“. Zusätzlich zu den in unserem Kollektiv verwendeten Algorithmen sind noch ein Lungen, Lymphknoten- und ein weiterer Algorithmus, der sich soft tissue/ general Algorithmus nennt, wählbar.

In diesem Patientenkollektiv befanden sich 50 gemessene Läsionen in der Leber, 18 Läsionen lagen extrahepatisch- mesenterial. Insgesamt wurden auf diese Weise 68 Läsionen vermessen. Für hepatische Läsionen wurde dafür der in der Software angebotene Leberalgorithmus „liver“ verwendet, für mesenteriale Läsionen der „soft tissue/ general lesion“ Algorithmus.

Die Software berechnet für jede markierte Läsion neben dem Volumen in ml zusätzlich auch die Dichtewerte in HU, den automatischen RECIST-Durchmesser und die Fläche gemäß WHO-Kriterien.

---

Analog zur Dual Energy-Auswertung wurden hier die prozentualen Volumen-, Dichte-, Durchmesser- und Größenänderungen der Follow Up-Untersuchungen jeweils im Vergleich zum Baseline-CT berechnet.

Für die Scans mit gleichem Protokoll in der Baseline- und der Follow Up-Untersuchung ermittelt die Software automatisch die korrespondierenden Läsionen beider Untersuchungen und gibt die Änderungen zwischen den Untersuchungen in tabellarischer Form automatisch am Ende einer Messreihe an. In ca. 25% der Untersuchungen wurden aufgrund unterschiedlicher Scanprotokolle die Änderungen manuell berechnet. Sowohl die semiautomatische Volumetrie als auch Durchmesser- und Dichtebestimmungen wurden von 2 Anwendern vorgenommen. Alle Messungen wurden zum Zwecke einer Plausibilitätskontrolle zweimal von einem erfahrenen Radiologen kontrolliert. Um die Intra- und Interobservervariabilität zu minimieren, wurden nicht die manuell ermittelten Werte herangezogen, sondern die semiautomatische Durchmesserbestimmung gemäß RECIST bzw. die semiautomatische Dichtemessung der Läsionen mittels Software.

#### Statistische Methoden:

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden das kommerziell erhältliche Microsoft Excel 2011 sowie das Statistikprogramm SPSS (PASW für Windows 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL) herangezogen.

Die Daten bezüglich der Follow Up-Untersuchungen und GIST assoziierten Todesfälle wurden den Patientenakten entnommen. Es starben 16 der 20 Patienten an ihrer fortgeschrittenen, metastasierten Erkrankung bis Juni 2010. Die Nachbeobachtungszeit wurde im Juni 2011 beendet; Zunächst wurden die Patienten in unterschiedliche Response Gruppen eingeteilt, nämlich jeweils zu den Gruppen PR, SD und PD der gebräuchlichen drei radiologischen Response Klassifikationen (RECIST, Choi und Volumetrie), wobei angemerkt werden muss, dass es sich bei der Volumetrie noch nicht um eine voll etablierte Response-Methode wie bei den anderen beiden Methoden handelt. Anschließend wurden jeweils zwei der unterschiedlichen Response Klassifikationssysteme (z.B. RECIST und Volumetrie) und deren Response Gruppenzuordnung (PR, SD, PD) miteinander verglichen und in Kreuztabellen aufgelistet und anhand dieser die Übereinstimmungen und Unstimmigkeiten ermittelt (Tabelle 23, Kap. 3 Ergebnisse). Das Ansprechen entsprechend der unterschiedlichen Klassifikationssysteme wurde mit dem erkrankungsspezifischen Überleben (DSS) der

---

Patienten korreliert: wir berechneten die Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für jedes Klassifikationssystem und verglichen die unterschiedlichen Response Stadien mittels Log Rank Test. Für alle Berechnungen wurde ein statistisch signifikanter p Wert definiert ( $p < 0,05$ ).

---

## 3 Ergebnisse

---

### **Fallbeispiel:**

Zunächst soll am Beispiel eines Patienten mit metastasiertem GIST aus dem untersuchten Patientenkollektiv ein repräsentativer Krankheitsverlauf mit Therapieschema und bildbasiertem Monitoring bei dieser Tumorentität exemplarisch dargestellt werden.

### **Allgemeines:**

Der Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose GIST im April 2002 62 Jahre alt. Im Rahmen einer explorativen Laparoskopie wurde ein Segment des Dünndarms mit einem 12x10x8cm großen, zentral nekrotisch hämorrhagischen Tumor entfernt. Histologisch handelte es sich um einen überwiegend spindelzellförmigen Tumor mit blass eosinophilen Zellen. Die Immunhistochemie zeigte eine CD 117- sowie CD 34- positive Reaktion. Damit wies dieser immunhistochemische Sub-Typ die zwei häufigsten positiven Marker bei GIST auf. Bei einer Mitoserate von 18 (ab 10 Mitosen höher maligne) Tumorzellen auf 10 Gesichtsfelder, einem Primärbefall im Dünndarm, was die Prognose zusätzlich verschlechtert, als auch einer Tumorgroße von >5cm und bereits fokalen Nekrosen was ebenfalls als prognostisch ungünstig gilt, wurde der Tumor als aggressiver GIST eingeordnet.

Trotz freier Resektionsränder (entsprechend R0) konnte eine Tumorzellverschleppung aufgrund von hämorrhagischen Tumoreinrissen während der operativen Tumorresektion nicht ausgeschlossen werden.

### **Therapie-Schemata:**

Im Verlauf der Erkrankung wechselte der Patient aufgrund von Rezidiven insgesamt 3x das adjuvante medikamentöse Therapieregime:

1. April 2003: Start mit **400 mg Glivec** im Rahmen einer Studie
2. Februar 2005: Dosiserhöhung von 400mg auf **800 mg Glivec** bei Krankheitsprogression
3. Februar 2006: Beenden der Glivec Therapie und Umstellung auf 2nd Line **Sutant** Therapie
4. März 2007: Beenden der Sutent Therapie und erneuter Wechsel zu **Glivec 800 mg**

---

## **Rezidive, Verlauf**

Zu einem ersten multilokulären Rezidiv des primär im Dünndarm lokalisierten Tumors kam es im April 2003, ein Jahr nach initialer OP. Zu diesem Zeitpunkt startete deshalb auch die Therapie mit Glivec 400 mg. Im Juni 2003 konnte so zunächst eine partielle Remission gemäß RECIST erzielt werden. Bis auf leichte Diarrhöen sowie minimale Erytheme beschrieb der Patient eine gute Medikamentenverträglichkeit.

Das zweite Rezidiv zeigte sich im Februar 2005, 3 Jahre nach initialer OP und 2 Jahre nach Glivec-Beginn. Es erfolgte gemäß den Leitlinien eine Dosissteigerung auf 800 mg Imatinib Tagesdosis aufgrund des Rezidivs.

Im Februar 2006 kam es erneut zu einem Rezidiv, weshalb auf 2nd Line Therapie mit Sutent gewechselt wurde. Aufgrund erneuter Progression auch unter 2nd Line Medikation wurde 2007 nochmals auf Glivec 800 mg umgestellt.

Im Dual Energy Modus wurden die beiden CT-Aufnahmen vom Februar 2007 unter Sutent und Mai 2007 nach Umstellung auf Glivec verglichen. Target-Läsionen lagen in den Lebersegmenten VII und VIII sowie kaudal der linken Niere und an der Mesenterialwurzel paramedian links.

Zur Volumetrie wurden die CT Aufnahmen vom Mai 2006, August 2006 und Mai 2007 verglichen.

Der Allgemeinzustand des Patienten hatte sich verschlechtert, es bestanden kolikartige, abdominelle und paravertebrale, bis ins Becken ausstrahlende Schmerzen.

Im Juni 2007 verstarb der Patient, noch bevor er einer geplanten 3rd Line Therapie mit Nilotinib zugeführt werden konnte.

## **Bildgebung:**

Zum Therapiemonitoring wurden größtenteils CT-Abdomen Aufnahmen meist in einem Intervall von 3-6 Monaten angefertigt (zum Teil auch CT Thorax/Abdomen). Intermediär erfolgten auch PET/CT Untersuchungen. An den Befunden der verschiedenen Aufnahmen spiegelt sich der geschilderte Krankheitsverlauf auch CT morphologisch wider

---

## 3.1 Dual Energy

Es wurden insgesamt 43 DECT-Untersuchungen von 18 Patienten zur Auswertung herangezogen.

Alle Untersuchungen verliefen komplikationslos und ohne kontrastmittelassoziierte Reaktionen oder andere Nebenwirkungen. Von den extrahepatischen Läsionen befanden sich 12 peritoneal, 2 im Magen, 2 im kleinen Becken, 1 im Colon ascendens, 1 im Pankreas, 1 in der Niere und eine im M. psoas major.

### 3.1.1 Vergleich virtuelles Nativbild und echtes Nativbild

Eine Gegenüberstellung der Dichtewerte von insgesamt 62 Läsionen von Patienten mit CT-Untersuchungen mit sowohl echtem Nativbild als auch virtuellem Nativbild aus der Dual Energy-Untersuchung ergaben folgende Werte (siehe Tabelle 12):

<b>62 Läsionen</b>	<b>Echtes Nativbild</b>	<b>Virtuelles Nativbild</b>	<b>Differenz echtes - virtuelles Nativbild</b>
<b>Mittlere Dichte</b>	28,6 HU	27,4 HU	7,0 HU
<b>Standardabweichung</b>	±9,0 HU	±14,3 HU	±5,3 HU
<b>Minimale Dichte</b>	3 HU	0 HU	0 HU
<b>Maximale Dichte</b>	53 HU	69 HU	20 HU

Tab.12: Vergleich der mittleren, maximalen und minimalen Dichtewerte des VNC und des echten Nativbildes sowie Standardabweichungen in der DECT Studie

Die mittleren Dichtewerte des echten Nativbildes waren mit 28,6 HU (SD ± 9HU) nur geringfügig höher als die entsprechenden Werte des VNC-Bildes mit 27,4 HU (SD ± 14,3 HU) bei einer mittleren Differenz von 7,0 HU (SD ± 5,3 HU). Somit zeigte sich insgesamt eine gute Übereinstimmung zwischen virtuellem und real gescanntem Nativ-Bild.

---

### 3.1.2 Ergebnisse aus Läsions- und Patientenbasierten Messungen

Die Ergebnisse der Messungen von insgesamt 48 Läsionen von 18 Patienten, wovon 28 hepatisch und 20 extrahepatisch lokalisiert waren, wurden wie im Material und Methodenteil erläuterten Prinzip aus zwei unterschiedlichen Blickwinkeln betrachtet:

1. Läsionsbasierte Ergebnisse
2. Patientenbasierte Ergebnisse

#### 3.1.2.1 Läsionsbasierte Ergebnisse:

##### Absolute Dichteänderungen im Mixed- bzw. Overlay-Modus:

Hierbei wurden Dichteanhebung, Dichteminderung und gleich bleibende Dichtewerte der Läsionen nach intra- bzw. extrahepatischer Lokalisation der Läsionen Patienten-unabhängig erfasst. Dies erfolgte jeweils im Vergleich der Follow Up-Untersuchungen zum Baseline-Scan.

Der Overlay ist ein Dichtewert in HU, der semiquantitativ den Jodgehalt einer Struktur anzeigt, die Jodaufnahme ist auf den entsprechenden Parameter-maps farbcodiert dargestellt.

Der Mixed-Wert beschreibt die Dichtemessung des überlagerten Bildes aus 80 kV und 140 kV (=120 kV) und entspricht der Dichte im konventionellen kontrastverstärkten CT-Bild bei 120 kV.

Bei den Baseline-CT Untersuchungen betragen die mittleren Dichtewerte im Mixed-Modus extrahepatischer Läsionen 53,9 HU (Spannweite von 12-120 HU), die der intrahepatischen Läsionen 45,7 HU (Spannweite von 12-96 HU). Bei Berechnung der Overlay-Werte ergaben sich für extrahepatische Läsionen durchschnittliche Dichtewerte von 30,1 HU (-2-93 HU) und für intrahepatische Läsionen durchschnittliche Overlay-Werte von 17,3 HU (-6-82 HU). (Siehe Diagramm 3).

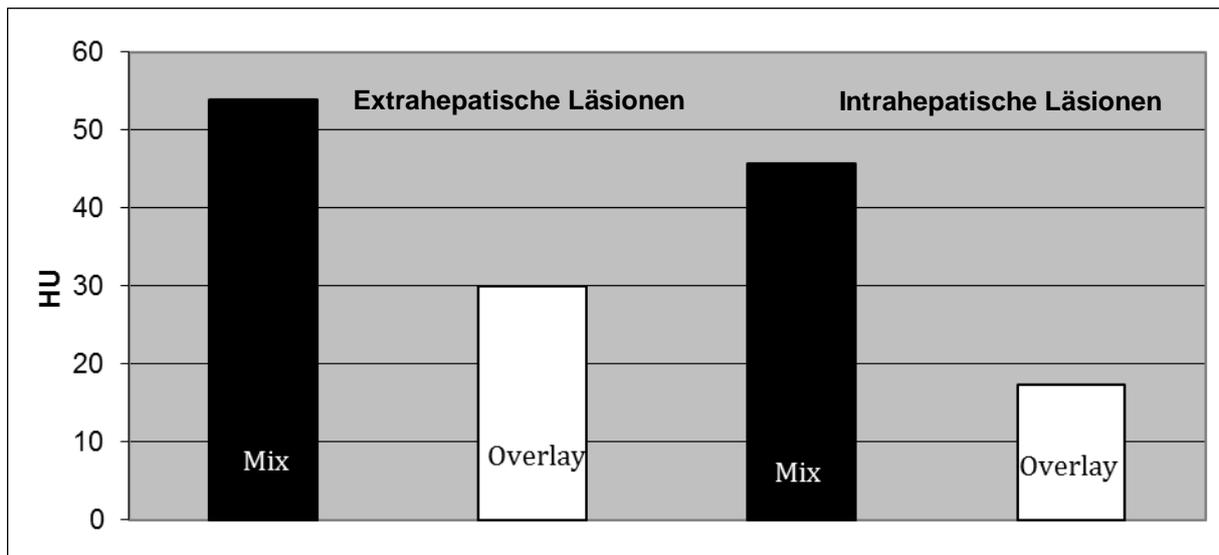


Diagramm 3: Absolute Dichtewerte in HU extra- und intrahepatischer Läsionen im Mixed Modus (schwarz) bzw. Overlay Modus (weiß) –Werte aus den BL-CTs

### Mittlere Dichteänderungen im Mixed- bzw. Overlay-Modus:

Es wurden die mittleren Änderungen der Mixed- bzw. Overlay-Werte intra- und extrahepatischer Läsionen nach 3 und 6 Monaten unter „targeted therapy“ jeweils im Vergleich zum Baseline-CT gemessen:

Die durchschnittliche Änderung der absoluten Mixed- und Overlay-Werte betrug nicht mehr als 10 HU. Einzelne Läsionen wiesen jedoch eine Dichteanhebung des Overlay von bis zu 34 HU und von bis zu 49 HU der Mixed-Werte auf. Ein Dichteabfall einzelner Läsionen im Overlay von bis zu 32 HU und im Mixed-Modus von bis zu 39 HU zeigten sich im Verlauf (siehe Tabellen 13 und 14).

<b>3 Monate</b>	<b>Extrahepatische Läsionen</b>		<b>Intrahepatische Läsionen</b>	
	<b>Overlay Änderungen absolut</b>	<b>Mixed Änderungen absolut</b>	<b>Overlay Änderungen absolut</b>	<b>Mixed Änderungen absolut</b>
<b>N</b>	20	20	28	28
<b>Mittlere Änderung</b>	-8	-4	-3	-2
<b>Maximaler Anstieg</b>	23	22	34	34
<b>Maximaler Abfall</b>	-32	-26	-31	-39

Tab.13: Mittlere Änderungen der Mixed bzw. Overlay Werte intra- und extrahepatischer Läsionen nach 3 Monaten unter targeted therapy im Vergleich zum BL-CT

6 Monate	Extrahepatische Läsionen		Intrahepatische Läsionen	
	Overlay Änderungen absolut	Mixed Änderungen absolut	Overlay Änderungen absolut	Mixed Änderungen absolut
<b>N</b>	6	6	10	10
<b>Mittlere Änderung</b>	9	10	-7	-2
<b>Maximaler Anstieg</b>	20	49	29	17
<b>Maximaler Abfall</b>	-12	-2	-27	-17

Tab.14: Mittlere Änderungen der Mixed bzw. Overlay Werte intra- und extrahepatischer Läsionen nach 6 Monaten unter targeted therapy im Vergleich zum BL-CT

Die Tendenz der Änderungen der Dichtewerte im Mixed-Modus entsprach größtenteils der im Overlay-Modus, d.h. bei ansteigenden bzw. abfallenden Dichtewerten im Mixed-Modus stiegen die Dichtewerte im Overlay-Modus ebenfalls an bzw. fielen ab. In wenigen Fällen konnte jedoch ein Anstieg der Dichtewerte im Mixed- bei gleichzeitigem Abfall dieser im Overlay- Modus beobachtet werden und umgekehrt.

Das nachfolgende Diagramm 4 zeigt die geplotteten absoluten Änderungen der Mixed- und Overlay-Werte sowohl der intra-(4a) als auch der extrahepatischen (4b) Läsionen nach 3 Monaten im Bezug zum Baseline-CT

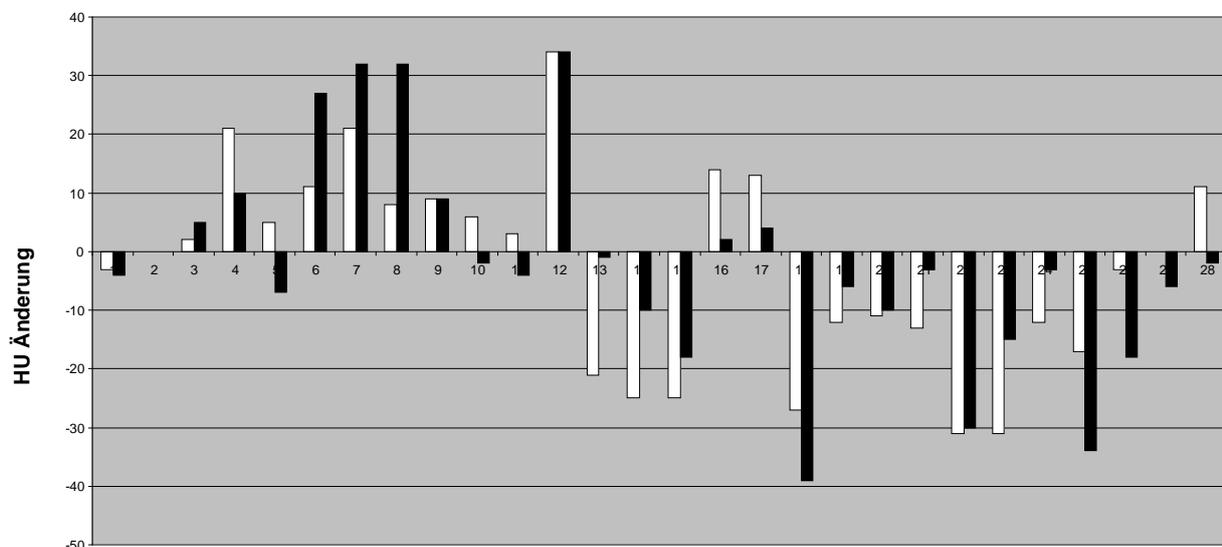


Diagramm 4a: intrahepatische Läsionen nach 3 Monaten targeted therapy; absolute Änderung der Mixed (schwarz) und Overlay Werte (weiß) der Läsionen im Vergleich zum BL-CT

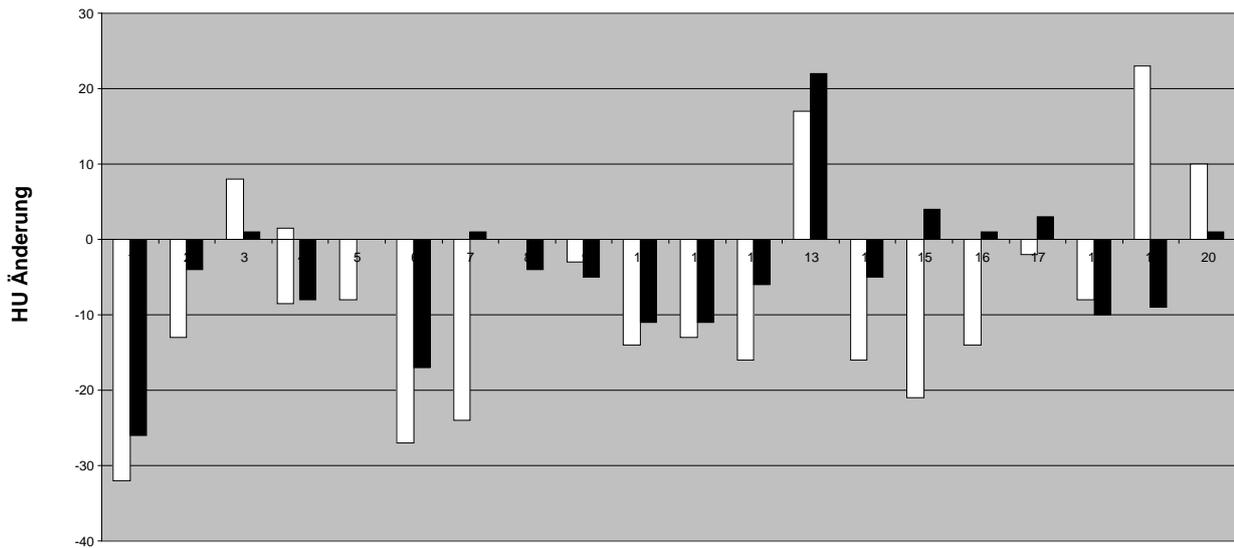


Diagramm 4b: extrahepatische Läsionen nach 3 Monaten targeted therapy; absolute Änderung der Mixed (schwarz) und Overlay Werte (weiß) der Läsionen im Vergleich zum BL-CT

Änderungen der Jodaufnahme in Korrelation zur Größenänderung der Läsionen:

Um die Läsionen genauer zu charakterisieren, wurde ein cut-off Wert von 15 HU bezüglich der Overlay-Änderung von uns eingeführt. Danach konnten die folgenden 3 Gruppen von Läsionen nach 3 Monaten unter Therapie unterschieden und den mittleren Größenänderungen der jeweiligen Gruppe gegenübergestellt werden. (Diagramm 5).

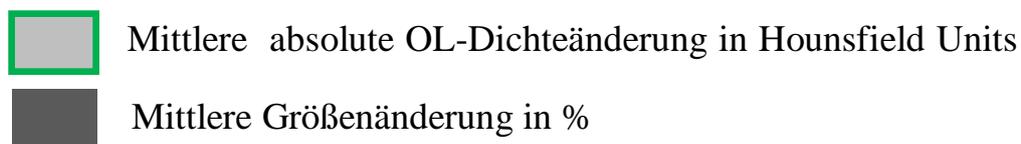
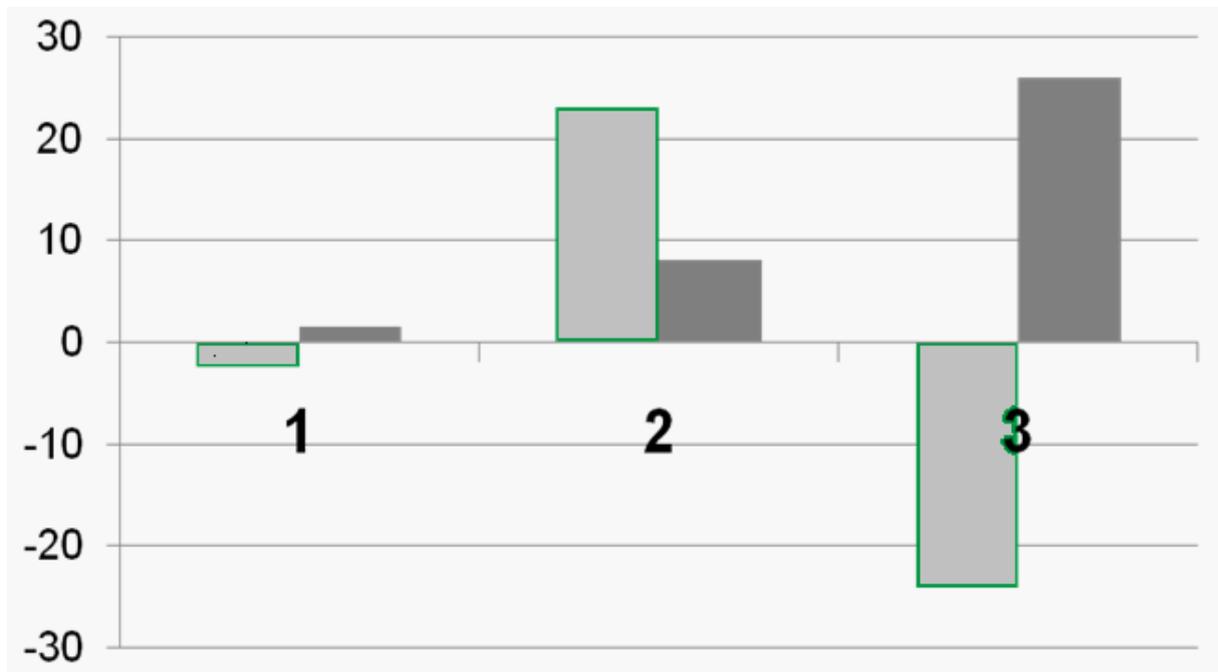


Diagramm 5: Mittlere Änderung der Dichte (Overlay) und Größe der Läsionen nach 3 Monaten; 1 = stabiler OL; 2 = Anstieg OL  $\geq$  15HU; 3 = Abfall OL  $\geq$  15HU

### Gruppe 1:

In den insgesamt **30** Läsionen dieser Gruppe zeigten sich keine wesentlichen Änderungen bezüglich ihrer Größe oder ihres Dichteverhaltens im Overlay-Modus. Die mittlere Tumorgößenänderung lag bei 1,5% und die Overlay-Änderungen bei -2,4 HU. Keine Läsion zeigte eine Overlay-Änderung von mehr als  $\pm$  15 HU als Einschlusskriterium für diese Gruppenzugehörigkeit.

### Gruppe 2:

Bei **5** Läsionen zeigte sich ein starker absoluter Overlay-Anstieg von +23 HU im Mittel bei gleichzeitig moderater Größenzunahme von im Mittel 8%. Einschlusskriterium für diese Gruppe war ein Overlay-Anstieg von  $\geq 15$  HU.

### Gruppe 3:

Die **13** Läsionen dieser Gruppe zeigten einen starken Abfall der mittleren Overlay-Werte (-24 HU) bei einer deutlichen mittleren Größenzunahme von +26%. Definiert war diese Gruppe durch einen Dichteabfall der Läsionen von  $\geq 15$  HU.

Ein repräsentatives Bildbeispiel einer Läsion, die den Kriterien der Gruppe 2 entspricht zeigt Abbildung 10.

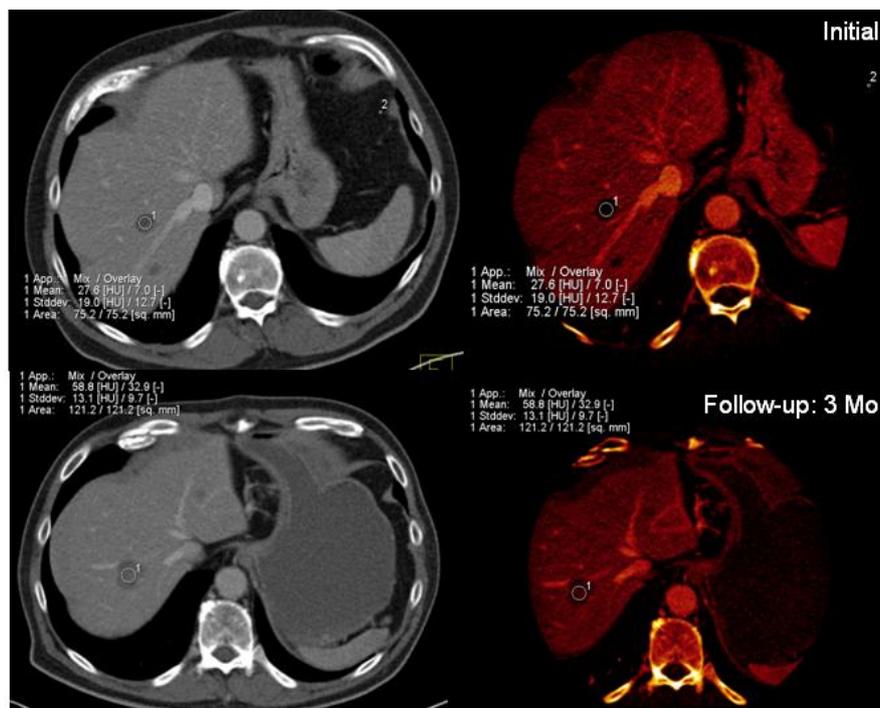


Abb.10: Deutliche Dichtezunahme (von 28 auf 59 HU) und Overlay Zunahme von 7 HU auf 32,9 HU bei gleichzeitiger moderater Größenzunahme einer Läsion vom 3 Monats Follow Up (unten) im Vergleich zum Baseline CT (obere Bildreihe) unter targeted therapy; die Läsion entspricht nach oben genannter Zuordnung der Gruppe 2.

Ein weiteres Bildbeispiel (Abb. 11) zeigt eine Gruppe 3 Läsion mit abfallenden Dichtewerten des Overlay bei gleichzeitiger ausgeprägter Größenprogredienz:

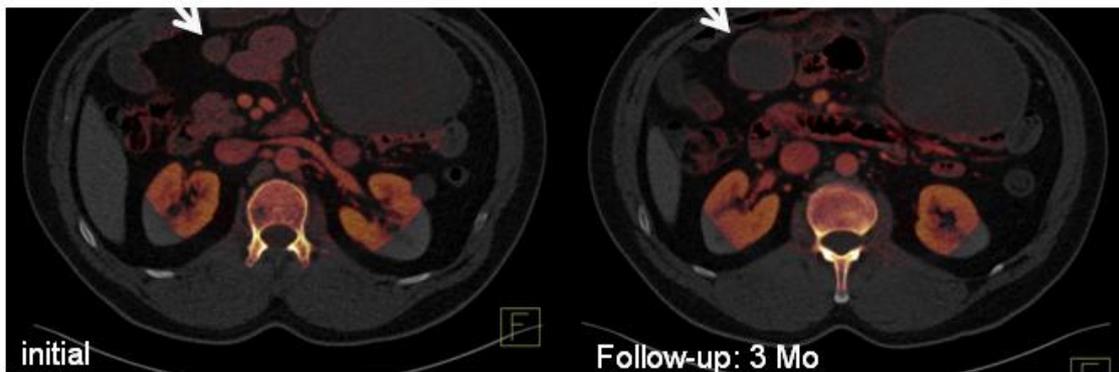


Abb.11: Deutlicher Dichteabfall einer Läsion (Pfeil) vom Baseline CT zum 3 Monats Follow Up CT bei gleichzeitiger starker Größenprogredienz; entspricht nach oben genannter Klassifikation der Gruppe 3:

Absoluter Abfall des Overlay von -32 HU bei einer Größenzunahme von 114 %.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Auswertungen der kleineren Läsions-Kohorte nach 6 Monaten in der Kontrolluntersuchung. Nachfolgende Tabelle visualisiert die exakten quantitativen Ergebnisse 3 und 6 Monate nach der Baseline-Untersuchung. (Tabelle 15 und 16):

Nach 3 Monaten	Anzahl der Läsionen	Extrahepatische Läsionen		Anzahl der Läsionen	Intrahepatische Läsionen	
		Mittlere absolute Änderung des Overlays	Mittlere relative Größenänderung		Mittlere absolute Änderung des Overlays	Mittlere relative Größenänderung
<b>Anstieg des Overlays &gt; 15 HU</b>	2	+20	-0,06	3	+25	+18,3
<b>Stabiler Overlay Wert</b>	12	-4	+0,01	18	+1	+0,02
<b>Absinken des Overlays &gt; 15 HU</b>	6	-23	+0,41	7	-25	+0,14

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse der Overlay Änderungen (Jodaufnahme) von <, >15 HU bei intra,/extrahepatischen Läsionen nach 3 Monaten in Korrelation zur Größenänderung

Nach 6 Monaten	Anzahl der Läsionen	Extrahepatische Läsionen		Anzahl der Läsionen	Intrahepatische Läsionen	
		Mittlere absolute Änderung d. Overlays (HU)	Mittlere relative Größenänderung		Mittlere absolute Änderung d. Overlays(HU)	Mittlere relative Größenänderung
<b>Anstieg des Overlays &gt; 15 HU</b>	2	+20	+0,11	2	+26	0
<b>Stabiler Overlay Wert</b>	5	+2	-0,09	3	+6	-0,06
<b>Absinken des Overlays &gt; 15 HU</b>	2	-22	+0,66	3	-25	+0,1

Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse der Overlay Änderungen (Jodaufnahme) von <, >15 HU bei intra-/extrahepatischen Läsionen nach 6 Monaten in Korrelation zur Größenänderung. HU (Hounsfield unit)

### Klassifikation der Läsionen nach Größenänderungen und Korrelation zu den absoluten Overlay-Änderungen im 3 Monats-Follow Up:

Nach 3 Monaten wurden diese 48 Läsionen der 18 Patienten nach Größenzunahme  $\geq 20\%$ , Größenabnahme  $\geq 30\%$  bzw. einer Größenänderung zwischen  $+20\%$  und  $-30\%$  eingeteilt:

Von 20 **extrahepatischen** Läsionen zeigten 5 Läsionen eine Größenzunahme von  $\geq 20\%$ . Diese Läsionen zeigten auch einen starken Abfall der Overlay-Werte nach 3 Monaten Kontrolluntersuchung. Es konnte ein mittlerer Abfall von  $-23,4$  HU bei einer Standardabweichung von  $\pm 7,1$  HU ermittelt werden.

Eine Größenänderung im Bereich zwischen  $20\%$  und  $30\%$  wurde bei 15 Läsionen gemessen, welche eine Overlay-Änderung von  $-3$  HU bei einer Standardabweichung von  $\pm 12,4$  HU zeigten.

Von 28 **intrahepatischen** Läsionen zeigten 23 eine Größenänderung zwischen  $+20\%$  und  $-30\%$  bei einer mittleren Overlay-Änderung von  $-3$  HU ( $\pm 12,4$  HU).

5 intrahepatische Läsionen mit einer Größenprogredienz  $\geq 20\%$  hatten eine mittlere Overlay Änderung von  $-12,3 \pm 28,9$  HU nach 3 Monaten Kontrolluntersuchung. Siehe Tabelle 17.

<b>Größenänderung 3 Monate nach BL-CT</b>	<b>Intrahepatische Läsionen n=28</b>	<b>Extrahepatische Läsionen n=20</b>
<b>Anzahl n der Läsionen mit Größenzunahme &gt; 20%.</b>	n=5	n=5
<b>Mittlere Overlay-Änderung</b>	-12,3 HU	-23,4 HU
<b>Größenabnahme &gt; 30 %</b>	-	-
<b>Anzahl n der Läsionen mit Größenänderung zwischen 20 und 30 %.</b>	n=23	n=15
<b>Mittlere Overlay-Änderung</b>	-3 HU	-3 HU

Tabelle 17: Klassifikation der Läsionen nach Größenänderungen und Korrelation zu den absoluten Overlay-Änderungen im 3 Monats Follow Up

### 3.1.2.2 Patienten basierte Ergebnisse:

Für die patientenbasierte Auswertung wurden die absoluten Overlay-Änderungen aller Läsionen je eines Patienten addiert und die mittlere Overlay-Änderung für jeden Patienten daraus berechnet. Diese so ermittelte Overlay-Änderung wurde dann mit der „Response Gruppe“ gemäß RECIST- und Choi-Kriterien korreliert.

So wurden die Daten der 18 Patienten im 3 Monats Follow Up nach Baseline-CT ausgewertet. Im 6 Monats Follow Up wurde aufgrund zu kleiner Fallzahl keine solche Patienten-basierte Auswertung vorgenommen.

Die Patienten wurden ein Jahr nach Baseline-CT im Follow Up gemäß Choi-Kriterien in die Krankheitsstadien Stable Disease, Partial Remission und Progressive Disease unterteilt und mit anderen Stagingstrategien wie RECIST und - entsprechend unseren Messungen - mit dem Overlay-Wert in Beziehung gesetzt.

---

Hierbei wurden die Stadien der Overlay-Einteilung folgendermaßen definiert:

Die prozentuale Abweichung der CT-Dichtewerte nach Choi wurde durch die prozentuale Abweichung der Overlay-Werte im DECT ersetzt. Ein Absinken des Overlay im Verlauf von >15% entspricht so in der Overlay basierten Auswertung einer partiellen Remission.

### RECIST in Korrelation zu den mittleren Overlay-Änderungen im Follow Up 3 Monate nach der Baseline-Untersuchung:

Nach der Definition der RECIST-Kriterien konnten 14 der 18 Patienten dem Krankheitsstadium „Stable Disease“ zugeordnet werden. In diesem Kollektiv zeigte sich eine mittlere Änderung des Overlay von +1,4 HU  $\pm$  12,2 HU.

Die anderen 4 Patienten wurden - ebenfalls nach oben genannten RECIST-Kriterien - zum Stadium „Progressive Disease“ zugeordnet. In dieser Gruppe lag die mittlere Overlay-Änderung bei -13,0 HU  $\pm$  12,4 HU.

PR nach RECIST gab es in unserem kleinen Kollektiv nicht (hier wird auch eine Größenabnahme der „sum of lesions“ von > 30% gefordert).

### Modifizierte Choi Kriterien in Korrelation zu den mittleren Overlay Änderungen im Follow Up 3 Monate nach der Base Line Untersuchung:

Gemäß den modifizierten Choi-Kriterien wurden 6 Patienten als PR, 6 Patienten als SD und 6 Patienten als PD eingestuft. Die als PR eingestuften Patienten zeigten eine mittlere Overlay-Änderung von -4,0 HU  $\pm$  18,8 HU, die als SD klassifizierten Patienten eine Änderung von 2,2 HU  $\pm$  11,3 HU und Patienten der Gruppe PD eine Änderung von -3,9 HU  $\pm$  9,9 HU.

Die Verteilung in die einzelnen Response-Gruppen zeigt Tabelle 18:

18 Patienten	Patientenanzahl nach Choi	Patientenanzahl nach RECIST	Patientenanzahl nach Overlay
Partielle Remission	6	--	3
Stable Disease	6	14	13
Progression	6	4	2

Tabelle 18.: Zusammenfassung Klassifikation der Patienten nach unterschiedlichen Stagingstrategien sowie nach der von uns eingeführten Overlay-Klassifikation. Nach 3 Monaten

---

## 3.2 Volumetrie

### Durchmesser- und Volumenänderung der Läsionen 3 Monate bzw. 1 Jahr nach Therapieumstellung:

Ein Jahr nach Medikamentenumstellung von Imatinib zu Sunitinib wurden die Patienten in 3 Gruppen gemäß RECIST-Klassifikation Version 1.0 unterteilt, das heißt, es wurde die Summe des längsten Durchmessers von maximal 5 Läsionen pro Organ und insgesamt maximal 10 Läsionen pro Patient bestimmt und die Patienten dann den entsprechenden Responsegruppen zugeteilt: Patienten mit partieller Remission (PR), Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf (SD) und Patienten mit progressiver Erkrankung (PD):

Die Gruppe 1 bildeten 3 von 20 Patienten und zeigte das Stadium PR entsprechend einem Anteil von 15%; eine Gruppe 2 bildeten 9 von 20 Patienten und wurden zum Stadium SD gezählt entsprechend einem Anteil von 45%. Eine letzte Gruppe 3 mit 8 von 20 Patienten zeigte einen Progress (PD) entsprechend einem Anteil von 40%. (Tabelle 19).

	<b>Stadium</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gruppe 1</b>	PR	3	15
<b>Gruppe 2</b>	SD	9	45
<b>Gruppe 3</b>	PD	8	40

Tab.19: Patienteneinteilung nach RECIST Klassifikation PR, SD, PD 1 Jahr nach Therapieumstellung auf Sunitinib

Die durchschnittliche prozentuale Änderung der Summe des maximalen Durchmessers gemäß RECIST und die korrespondierenden prozentualen Volumenänderungen nach 3 Monaten betragen im Stadium PR dabei -24,1% Durchmesseränderung und -49,7% Volumenänderung, im Stadium SD -5,3% Durchmesseränderung bei -14,0% Volumenänderung und im Stadium PD +17,8% Durchmesseränderung sowie +74,9% Volumenänderung (Tabelle 20. Diagramm 6).

Die durchschnittliche prozentuale Durchmesseränderung gemäß RECIST und die prozentualen Volumenänderungen nach 1 Jahr betragen im Stadium PR -37,2%

Durchmesseränderung und -76,3% Volumenänderung, im Stadium SD -4,9% Durchmesseränderung bei -12,2% Volumenänderung und im Stadium PD +94,3% Durchmesseränderung mit +377,3% Volumenänderung.

(Tabelle 20). (Diagramm 6).

Die Spannweite der Volumenänderung von Patienten im Krankheitsstadium SD nach RECIST nach einem Jahr reichte von -65,9% bis +42,2%.

Die 3 dimensionale Volumetrie hat den Vorteil, auch Größenänderungen zu ermitteln, die sich vorwiegend in der Z-Achse (kraniokaudal) einer Läsion zeigen. (Siehe Abb. 12/13)

RECIST Klassifikation nach 1 Jahr	n	3 Monate			1 Jahr		
		$\Delta$ Durchmesser	$\Delta$ Volumen	$\Delta$ CT- Dichte	$\Delta$ Durchmesser	$\Delta$ Volumen	$\Delta$ CT- Dichte
<b>CR</b>	0	0	0	0	0	0	
<b>PR</b>	3	-24.1%	-49.7%	-9.3%	-37.2%	-76.2%	+9.7%
<b>SD</b>	9	-5.3%	-14.0%	-9.5%	-4.9%	-12.2%	-11.9%
<b>PD</b>	8	+17.8%	+74.9%	-4.2%	+94.3%	+377.3%	-19.1%

**Tabelle 20** RECIST Klassifikation der Patienten nach 1 Jahr mit den mittleren prozentualen Durchmesseränderungen (RECIST) und den entsprechenden Volumen und CT Dichteänderungen nach 3 Monaten und nach 1 Jahr.

Die Gruppen PR, SD und PD wurden jedoch nicht bereits nach 3 Monaten z.B. als Progress beurteilt, sondern erst nach den Werten gemäß RECIST 1 Jahr nach Therapieumstellung und dann rückwirkend auch im 3 Monats Follow Up in dieser Kategorie belassen. Anschließend wurden die Werte im 3 Monats-Follow Up betrachtet um zu beurteilen, ob mithilfe der Volumetrie bereits frühzeitig eine Zuteilung zur Kategorie möglich ist, in welche die Patienten gemäß RECIST erst ein Jahr nach Umstellung eingeteilt werden können. Nach 3 Monaten wären diese Werte nämlich noch unter den Grenzen, die für RECIST z.B. für PD definiert sind. In der Volumetrie ist jedoch bereits nach 3 Monaten bei Einführung entsprechender Grenzwerte ein Progress angedeutet.

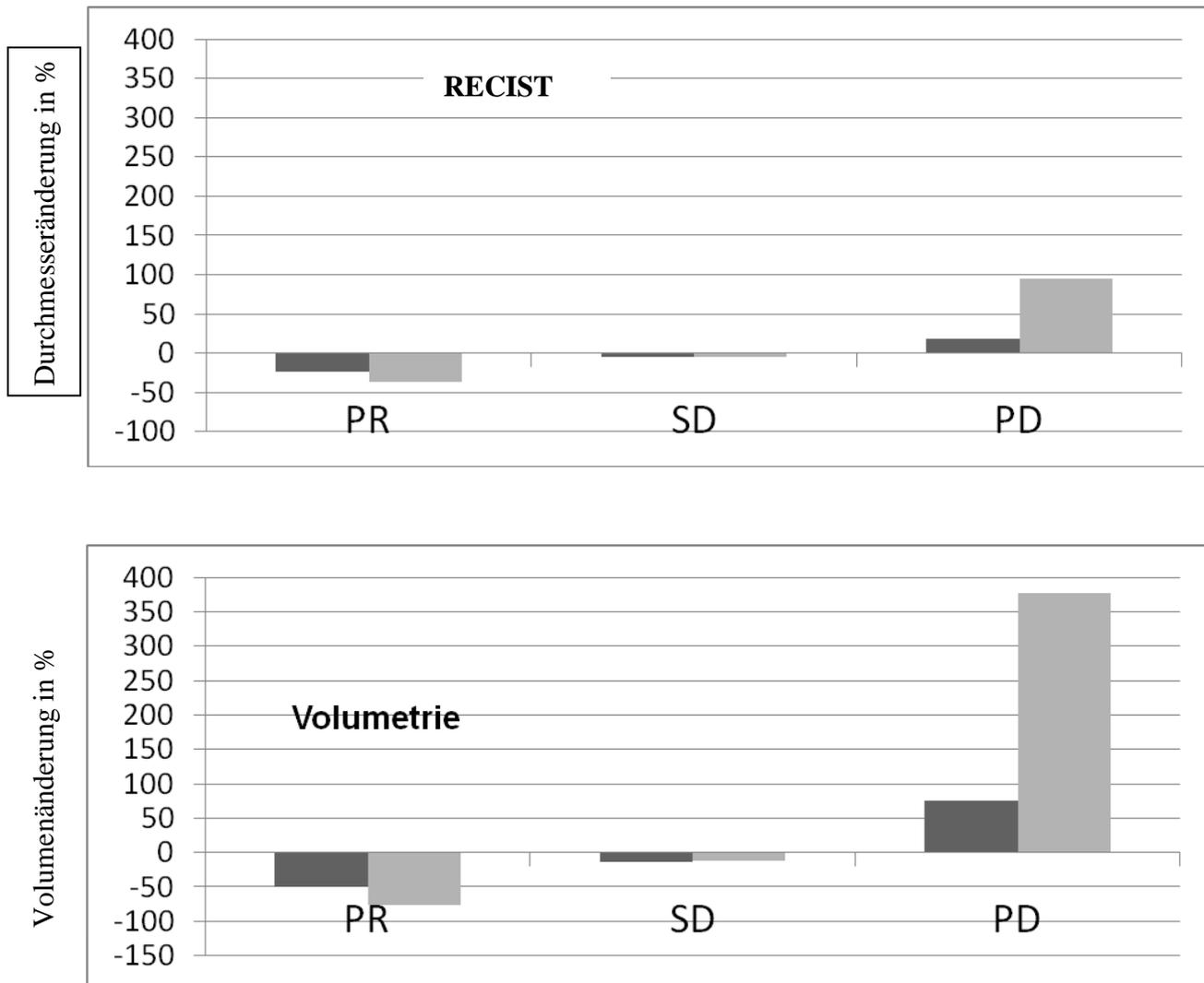


Diagramm 6: mittlere Größen- und Volumenänderung gemäß RECIST (oben) und Volumetriekriterien in % jeweils 3 Monate (dunkelgrau) und 1 Jahr nach BL-CT (hellgrau)

### Volumetriekriterien mit engeren Grenzwerten:

In einem weiteren Schritt wurden für die Volumetriekriterien engeren Grenzwerte verwendet. Diese nun eingesetzten Kriterien wurden in der Literatur bereits beschrieben und angewandt [65], [54]: PR ist definiert als Abnahme der Summe des Volumens einer Läsion von  $\geq 40\%$ . Eine Zunahme der Summe des Volumens der Läsion von  $\geq 33\%$  entspricht dem Stadium PD. (Tabelle 22). Eine Volumenzunahme von 33 % entspricht einer 10% igen Durchmesserervergrößerung, eine Volumenabnahme von 40% entspricht einer Durchmesserabnahme von 15%, was exakt die Hälfte der RECIST-Kriterien ist. Gemäß RECIST ist nämlich eine 20% ige Durchmesserervergrößerung für das Stadium PD sowie eine 30 % ige Durchmesserabnahme für das Stadium PR gefordert.

Zwei der Patienten, die gemäß RECIST im 3 Monats Follow Up als SD klassifiziert wurden, wurden bei Anwendung der Volumetriekriterien bereits als PR bzw. PD eingestuft. Nach einem Jahr wurden sie dann sowohl gemäß RECIST als auch Volumetriekriterien schließlich als PR bzw. PD zugeteilt, was aus volumetrischer Sichtweise eben bereits im 3 Monats-Follow Up ersichtlich war, laut RECIST-Kriterien jedoch noch nicht unterscheidbar war. (Tabelle 21).

Dies weist auf eine höhere Sensitivität einer Kategorisierung der Läsionen mithilfe der Volumetrie in der frühen FU Untersuchung nach 3 Monaten hin.

		3 Monate			1 Jahr				
Patient	Geschlecht / Alter	$\Delta$ Durchmesser	RECIST ST	$\Delta$ Volumen	Vol. Kriterien	$\Delta$ Durchmesser	RECIST ST	$\Delta$ Volumen	Vol. Kriterien
1	♀, 61	-22.6%	SD	-	PR	-37.7%	PR	-	PR
				51.8%				72.3%	
2	♂, 53	+14.9%	SD	+44.3%	PD	+23.1%	PD	+49.3%	PD

**Tabelle 21:** Vergleich von RECIST und Volumetrie Kriterien mit engeren Grenzwerten: 2 Patienten, die als SD gemäß RECIST im 3 Monats Follow-up klassifiziert wurden, wurden bereits als PR bzw. PD nach Volumetrie Kriterien eingeteilt. Nach einem Jahr wurden sie als PR bzw. PD sowohl nach RECIST als auch nach Volumetrie Kriterien zugeordnet. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease.

Der Vergleich zwischen RECIST- und Volumetriekriterien OHNE engere Grenzwerte (PR Volumenabnahme  $\geq 65\%$ , entspricht einer Durchmesseränderung von  $30\%$ ; PD Volumenzunahme  $\geq 44\%$  entspricht einer Durchmesserzunahme von  $20\%$ ) zeigte dagegen keinen Unterschied zwischen den beiden Klassifikationssystemen, was die Zuordnung der Patienten zu unterschiedlichen Response Gruppen betrifft.

Response	Definition
<b>CR</b>	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen Keine neuen Läsionen
<b>PR</b>	Reduktion der Summe der Läsionsvolumina $\geq 40\%$ im CT Keine neuen Läsionen Keine offensichtliche Progression nicht messbarer Erkrankung
<b>SD</b>	Weder Reduktion $\geq 40\%$ noch Zunahme $\geq 33\%$ der Summe der Läsionsvolumina im CT
<b>PD</b>	Zunahme der Summe der Läsionsvolumina im CT von $\geq 33\%$ im CT Progression / neue nicht-Ziel Läsionen

Tabelle 22: Volumetrie Response Kriterien mit strengeren Grenzwerten für unsere Studie.

CT-Aufnahmen eines Patienten im Stadium PR zeigt Abbildung 12.

Dieser Patient im Stadium PR hatte im Baseline-CT einen Tumordurchmesser von 65,5mm und ein Tumolvolumen von 83,7ml. Ein Jahr später war der Durchmesser im Follow Up-CT um 31,3% auf nun mehr 47,5mm gesunken, das Volumen hat sich sogar um 74,1% auf 24,6ml reduziert.

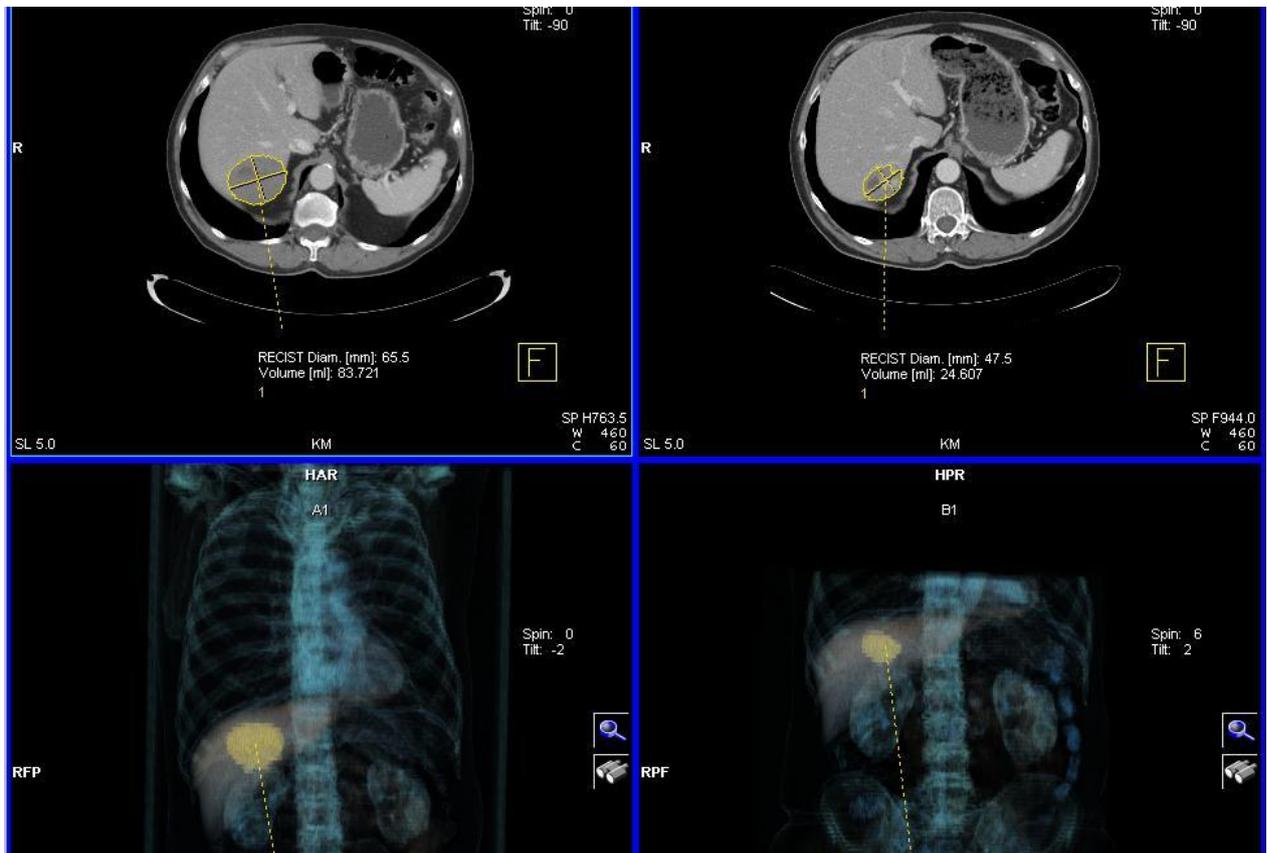


Abb.12: Patient im Stadium PR; oben in axialer Darstellung. Initialer Durchmesser 65,5 mm und Volumen von 83,7 ml (linke Spalte). Im 1 Jahres FU dann Durchmesser von 47,5 mm und Volumen von 24,6 ml (rechte Spalte). Durchmesseränderung (RECIST): -31,3%. Volumenänderung: -74,1%.

Im Vergleich dazu sind CT-Bilder des Baseline-CT und des Follow Up-CT eines Patienten im Stadium PD in Abbildung 13 dargestellt. In beiden Aufnahmen ist die gleiche Metastase markiert und wird parallel vermessen.

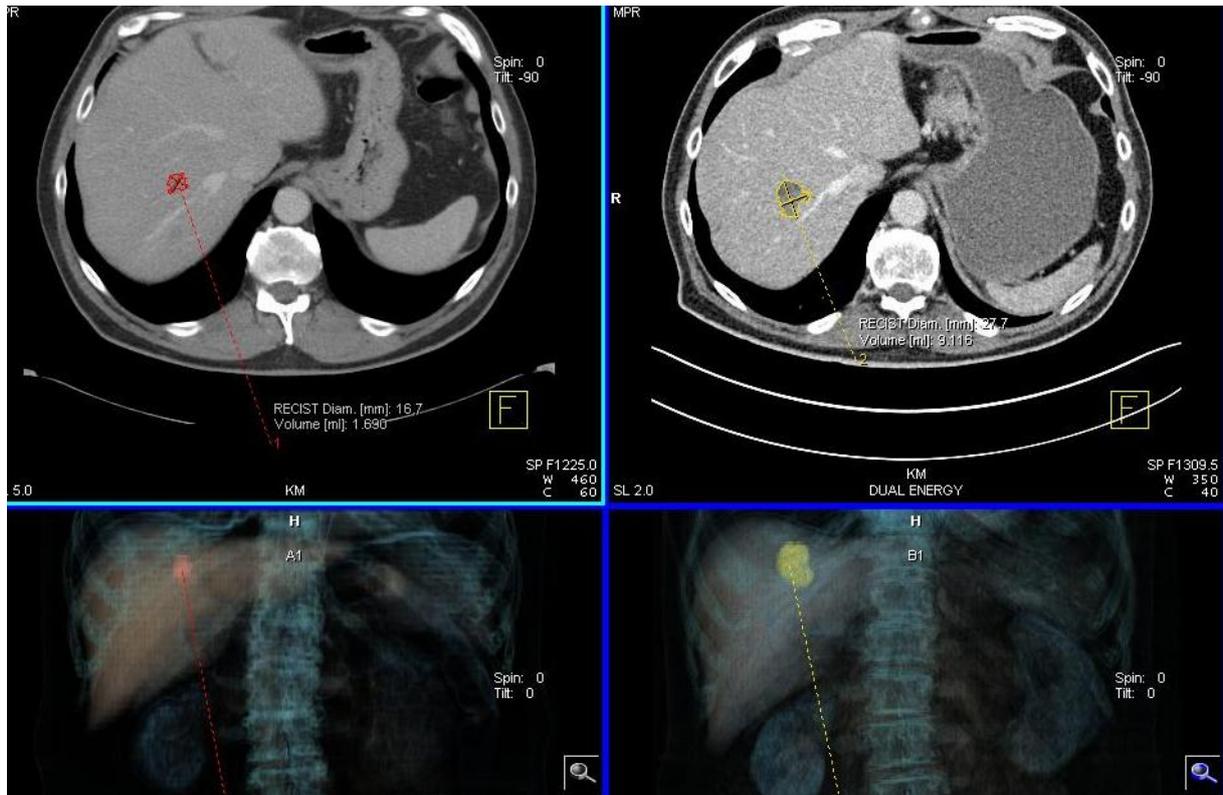


Abb.13: Patient im Stadium PD nach 1 Jahr entsprechend RECIST und Volumetrie Kriterien; oben axiale Darstellung, unten 3D Rekonstruktion; BL (linke Spalte): 16,7mm, 1,69 ml (linke Spalte); FU: 27,7mm, 9,12ml (rechte Spalte). Durchmesseränderung nach RECIST+39,8%. Volumenänderung +81,5%. Die Abbildung verdeutlicht, dass sich die Läsion vorwiegend in der z-Achse vergrößert hat.

Dieser Patient im Stadium PD hatte im Baseline-CT einen Tumordurchmesser von 16,7 mm bei einem Volumen von 1,69 ml. Ein Jahr später war der Durchmesser um 66 % auf 27,7 mm und das Volumen um 440 % auf 9,12 ml angestiegen. Rot markiert wurde die Metastase im Baseline-CT, zum Vergleich ist daneben die gleiche Metastase 3 Monate später gelb markiert dargestellt. Das obere Bild zeigt den Tumor in axialer Schicht, darunter sind jeweils die entsprechenden 3D Rekonstruktionen dargestellt, in denen die Volumenzunahme bereits ohne detaillierte Messungen deutlich sichtbar ist.

Übereinstimmungen und Unstimmigkeiten in der Zuordnung zu unterschiedlichen Therapie-Response Untergruppen – Vergleich von RECIST, Choi und Volumetriekriterien

Nach 3 Monaten war die Mehrzahl mit 17 von 20 Patienten (85%) gemäß RECIST als SD klassifiziert. Es gab keine PR-Patienten nach RECIST Klassifikation. 3 Patienten waren als PD klassifiziert.

Nach einem Jahr waren 8 von 20 Patienten der Gruppe PD zugeteilt, 9 der Patienten der Gruppe SD und 3 Patienten der PR Gruppe gemäß RECIST. (Tabelle 19).

Es zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen RECIST- und den engeren Volumetrie Kriterien bei 14 der 20 Patienten (70%) nach 3 Monaten (Tabelle 23, A) und bei 16 von 20 Patienten nach einem Jahr (80%) (Tabelle 23 C).

4 Patienten in der Gruppe der PR und 2 Patienten mit PD gemäß Volumetriekriterien wurden nach 3 Monaten als SD Patienten gemäß RECIST klassifiziert, was einem Kappa-Wert von 0,39 entspricht. (Tabelle 23 A).

Nach einem Jahr wurden gemäß Volumetrie 3 Patienten als PR und ein Patient als PD klassifiziert, welche gemäß RECIST als SD klassifiziert wurden, dies entspricht einem Kappa Wert von 0,7. (Tabelle 23 C).

Volumetrie

		3 Monate	CR	PR	SD	PD	Σ
RECIST	CR		0				0
	PR			0			0
	SD			4	11	2	17
	PD					3	3
	Σ		0	4	11	5	20

A Kappa: 0.39

Choi

		3 Monate	CR	PR	SD	PD	Σ
RECIST	CR		0				0
	PR			0			0
	SD			9	8		17
	PD			1		2	3
	Σ		0	10	8	2	20

B Kappa 0,23

Volumetrie

	1 Jahr	CR	PR	SD	PD	$\Sigma$
RECIST	CR	0				0
	PR		3			3
	SD		3	5	1	9
	PD				8	8
	$\Sigma$	0	6	5	9	20

C Kappa 0,7

Choi:

	1 Jahr	CR	PR	SD	PD	$\Sigma$
RECIST	CR	0				0
	PR		3			3
	SD		5	4		9
	PD		2		6	8
	$\Sigma$	0	10	4	6	20

D Kappa 0,51

**Tabelle 23** Übereinstimmung und Abweichungen in der Verteilung unterschiedlicher Response Untergruppen – Vergleich von RECIST mit Volumetrie (A, B) und Choi (C, D) Kriterien nach 3 Monaten (A,C) und 1 Jahr (B, D). CR: complete response. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease.  $\Sigma$ : Summe

Im Gegensatz zur RECIST-Einteilung wurde gemäß Choi die Hälfte der Patienten sowohl nach 3 Monaten als auch nach 1 Jahr als PR eingestuft mit insgesamt je 10 von 20 Patienten (50%). (Tabelle 23 B, D).

Eine Übereinstimmung beider Klassifikationssysteme (Choi und RECIST) zeigte sich lediglich bei der Hälfte mit 10 von 20 Patienten nach 3 Monaten (Kappa 0,23) und bei 13 von 20 Patienten (65%) nach einem Jahr (Kappa 0,51).

9 Patienten, welche nach 3 Monaten gemäß Choi als PR klassifiziert wurden, wurden gemäß RECIST als SD eingestuft. Ein PR Patient gemäß Choi wurde gemäß RECIST als PD klassifiziert. (Tabelle 23 B).

Nach einem Jahr wurden 5 Patienten mit PR nach Choi zur Gruppe SD nach RECIST eingeordnet. 2 Patienten mit PR gemäß Choi waren gemäß RECIST als PD einzuordnen. (Tabelle 23 D).

---

## Radiologische Therapieresponse-Bewertung gemäß RECIST-, Choi- und Volumetriekriterien in Korrelation zu erkrankungsspezifischem Überleben (Survival)

Die 20 Patienten, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten ihr Baseline-CT unter Imatinib-Therapie im Jahr 2005/2006. Die Patienten wurden anschließend bis Juni 2010 weiter beobachtet: 16 von 20 Patienten sind zu diesem Zeitpunkt bereits an ihrer Erkrankung an metastasiertem GIST verstorben. Um das erkrankungsspezifische Überleben der 4 überlebenden Patienten zu berechnen, wurde als unsere letzte Follow Up-Untersuchung der 01.06.2011 verwendet.

Das mittlere erkrankungsspezifische Überleben (in Monaten) der Response Gruppe **3 Monate** nach Therapieumstellung war wie folgt:

Gemäß **RECIST** Stadium PR war kein Patient zugeteilt, es konnte daher kein mittleres Überleben berechnet werden. Im Stadium SD lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben bei 30,4 Monaten (n=17); im Stadium PD lag es bei 11,6 Monaten (n=3).

Gemäß **Choi** Stadium PR lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben bei 28,6 Monate (n=10), im Stadium SD lag es bei 28,1 Monaten (n=8), und im Stadium PD bei 13,5 Monaten (n=2).

Nach **Volumetrie** Kriterien lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben im Stadium PR bei 29,6 Monaten (n=4), im Stadium SD bei 29,7 Monaten (n=11) und im Stadium PD bei 17,2 Monaten (n=5). (Tabelle 24-26).

Die Response Gruppe **nach einem Jahr** unter Sunitinib Therapie zeigte folgendes erkrankungsspezifische Überleben:

Gemäß **RECIST** lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben im Stadium PR bei 33,6 Monaten (n=3); im Stadium SD bei 29,7 Monaten (n=9) und im Stadium PD bei 20,3 Monaten (n=8).

Gemäß **Choi** lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben im Stadium PR bei 21,5 Monaten (n=10), im Stadium SD bei 42,9 Monaten (n=4), und schließlich im Stadium PD bei 23,9 Monaten (n=6).

Nach **Volumetrie** lag das mittlere erkrankungsspezifische Überleben im Stadium PR bei 27,3 Monaten (n=6), im Stadium SD bei einem Viertel der Patienten bei 38,5 Monaten (n=5) und im Stadium PD bei 19,3 Monaten (n=9). (Siehe Tabellen 24-26)

Gemäß RECIST-Klassifikation hatten die PR Patienten das längste erkrankungsspezifische Überleben, die Patienten mit PD das Kürzeste nach je 3 Monaten und nach einem Jahr. Dennoch war das mittlere erkrankungsspezifische Überleben der als PR bzw. als SD klassifizierten Patienten sowohl nach Choi- als auch nach Volumetrie-Kriterien nach 3 Monaten vergleichbar: Die Monate des mittleren erkrankungsspezifischen Überlebens waren nach Choi Stadium PR 28,6 Monate, im Stadium SD 28,1 Monate und nach Volumetrie-Kriterien im Stadium PR 29,6 Monate und im Stadium SD 29,7 Monate.

Patienten, die nach einem Jahr als PR gemäß Choi klassifiziert wurden, hatten sogar ein kürzeres mittleres erkrankungsspezifisches Überleben als Patienten mit SD und PD. Die Patienten, die nach Volumetriekriterien als PR eingeordnet wurden, hatten ebenfalls ein kürzeres mittleres erkrankungsspezifisches Überleben als Patienten mit SD nach einem Jahr Follow Up. Die entsprechenden Kaplan Meier Kurven sind im Diagramm dargestellt. (Diagramm 7 A-F).

RECIST	3 Monate			1 Jahr		
	PR	SD	PD	PR	SD	PD
<b>n</b>	0	17	3	3	9	8
<b>Mittleres Überleben</b>	0	30.4	11.6	33.6	29.7	20.3
<b>SEM</b>	0	4.3	2.5	11.3	4.8	4.8

**Tabelle 24** RECIST: Klassifikation in Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben. Mittleres Überleben in Monaten. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Standard error of mean bzw. mittlere Standardabweichung

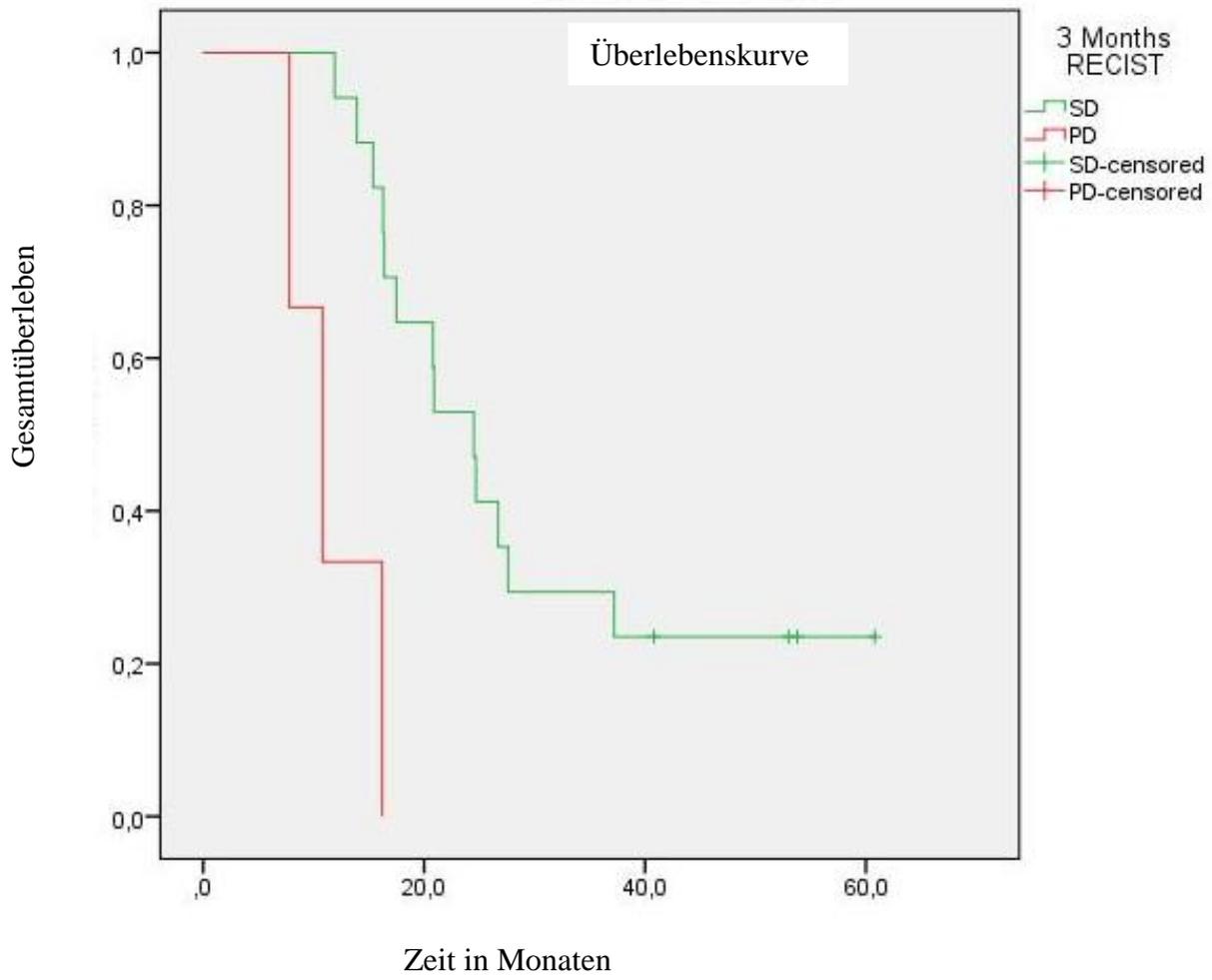
<b>Choi</b>	<b>3 Monate</b>			<b>1 Jahr</b>		
	<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>	<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>
<b>n</b>	10	8	2	10	4	6
<b>Mittleres Überleben</b>	28.6	28.1	13.5	21.5	42.9	23.9
<b>SEM</b>	5.6	5.5	2.7	4.5	5.8	4.0

**Tabelle 25** Choi Kriterien: Klassifikation mit Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben. Mittleres Überleben in Monaten PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Mittlere Standardabweichung.

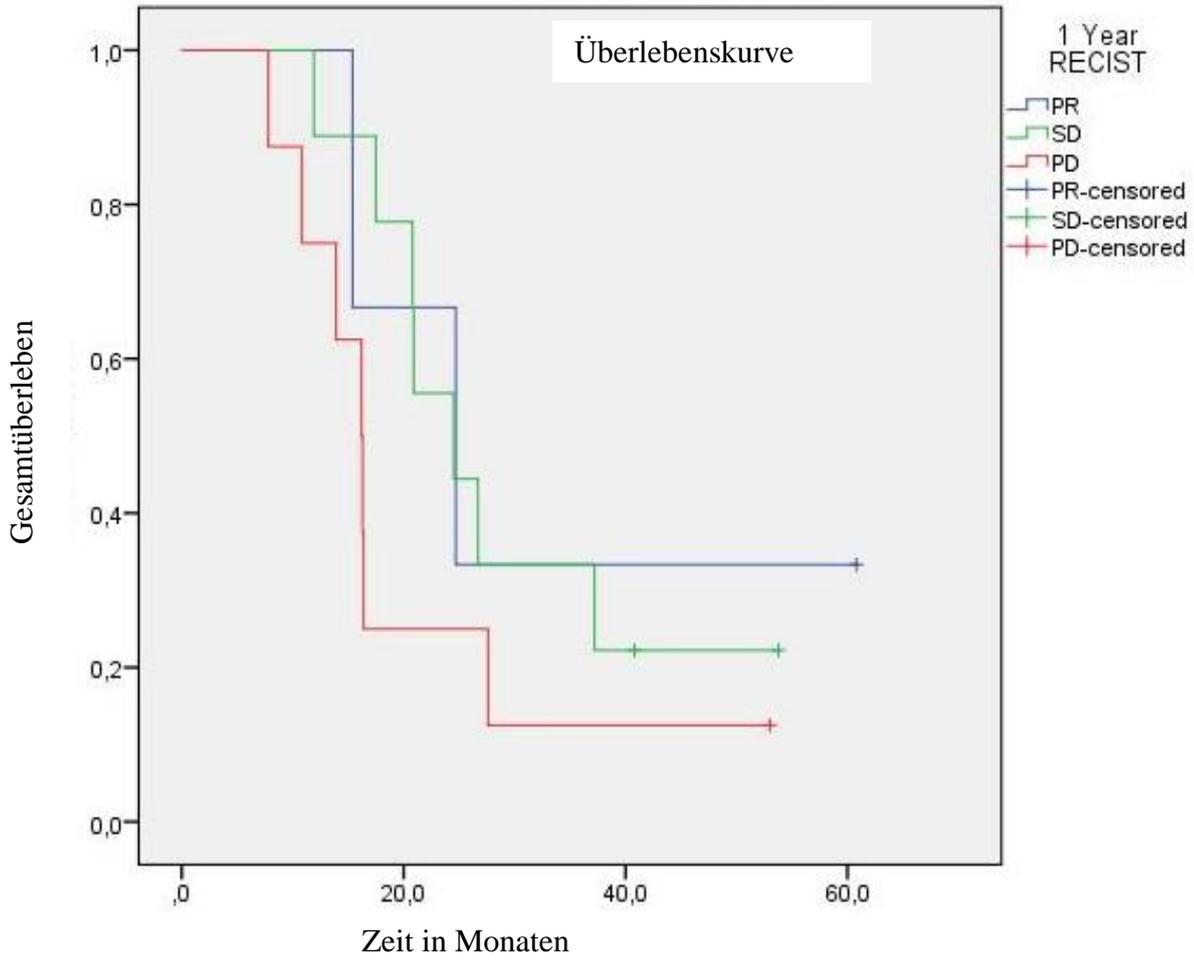
<b>Volumetrie</b>	<b>3 Monate</b>			<b>1 Jahr</b>		
	<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>	<b>PR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>
<b>n</b>	4	11	5	6	5	9
<b>Mittleres Überleben</b>	29.6	29.7	17.2	27.3	38.5	19.3
<b>SEM</b>	9.2	4.0	5.2	6.3	6.1	4.3

**Tabelle 26** Volumetrie Kriterien: Klassifikation mit Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben. Mittleres Überleben in Monaten. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Mittlere Standardabweichung.

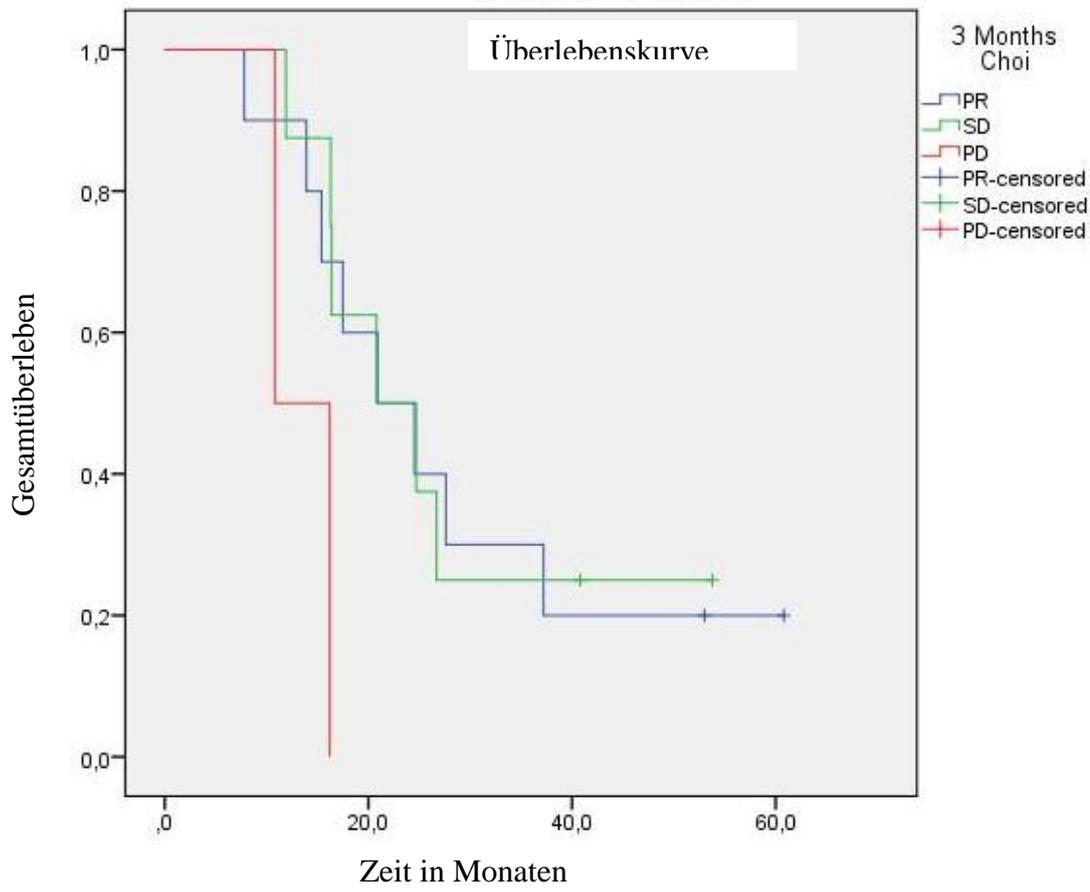
Kaplan Meier Kurven:



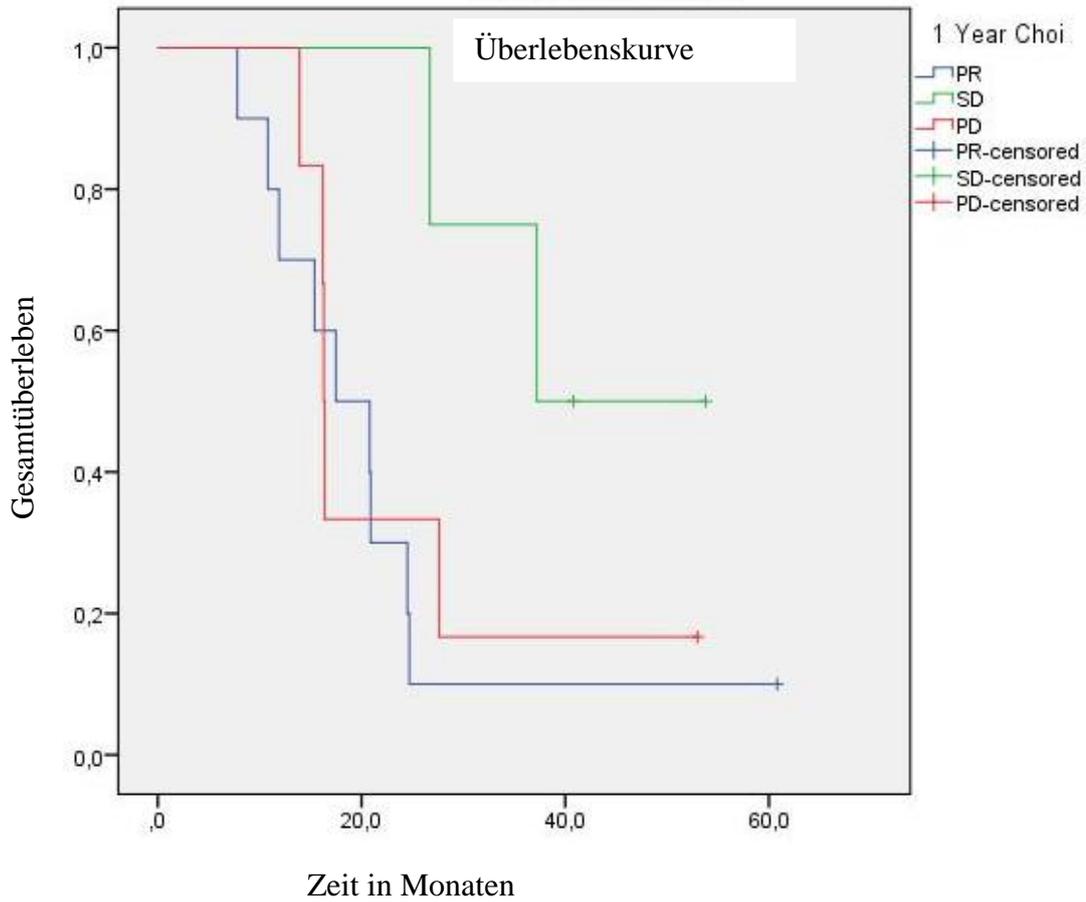
A RECIST nach 3 Monaten (Log Rank (PD/SD) P: 0.000)



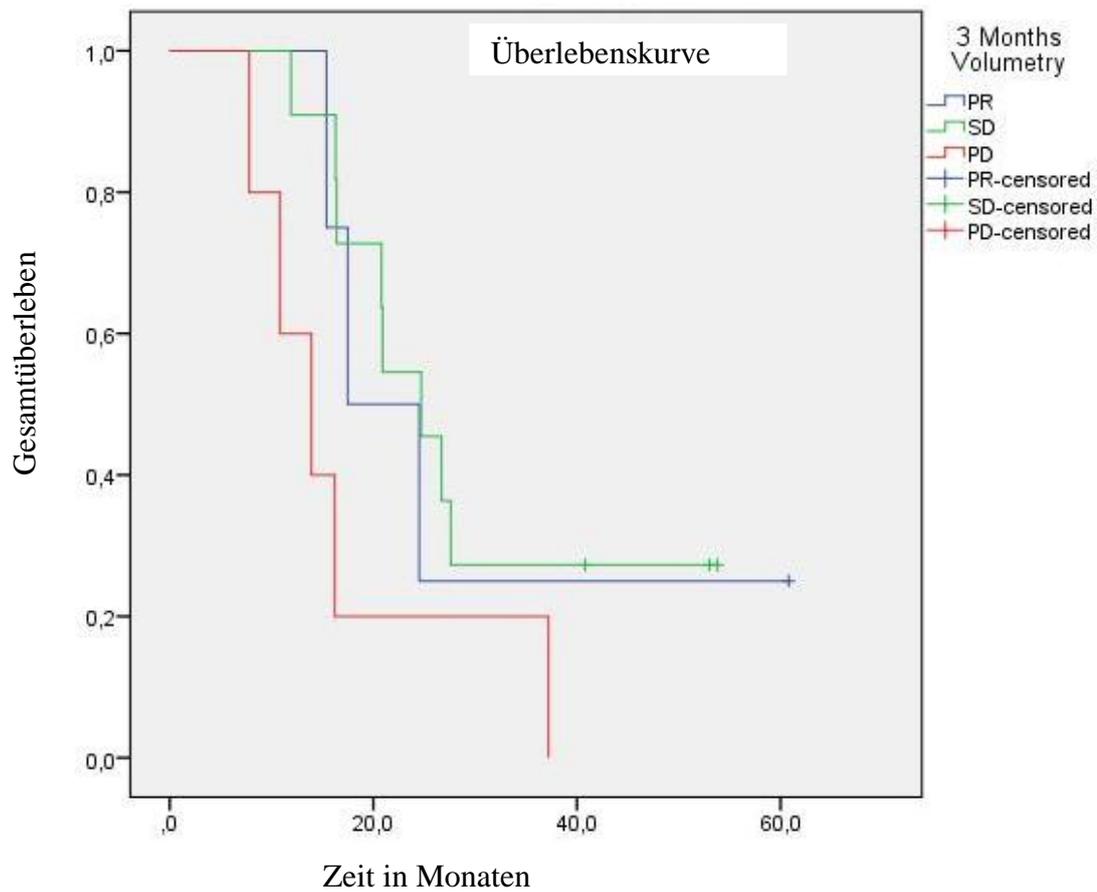
**B** RECIST nach 1 Jahr



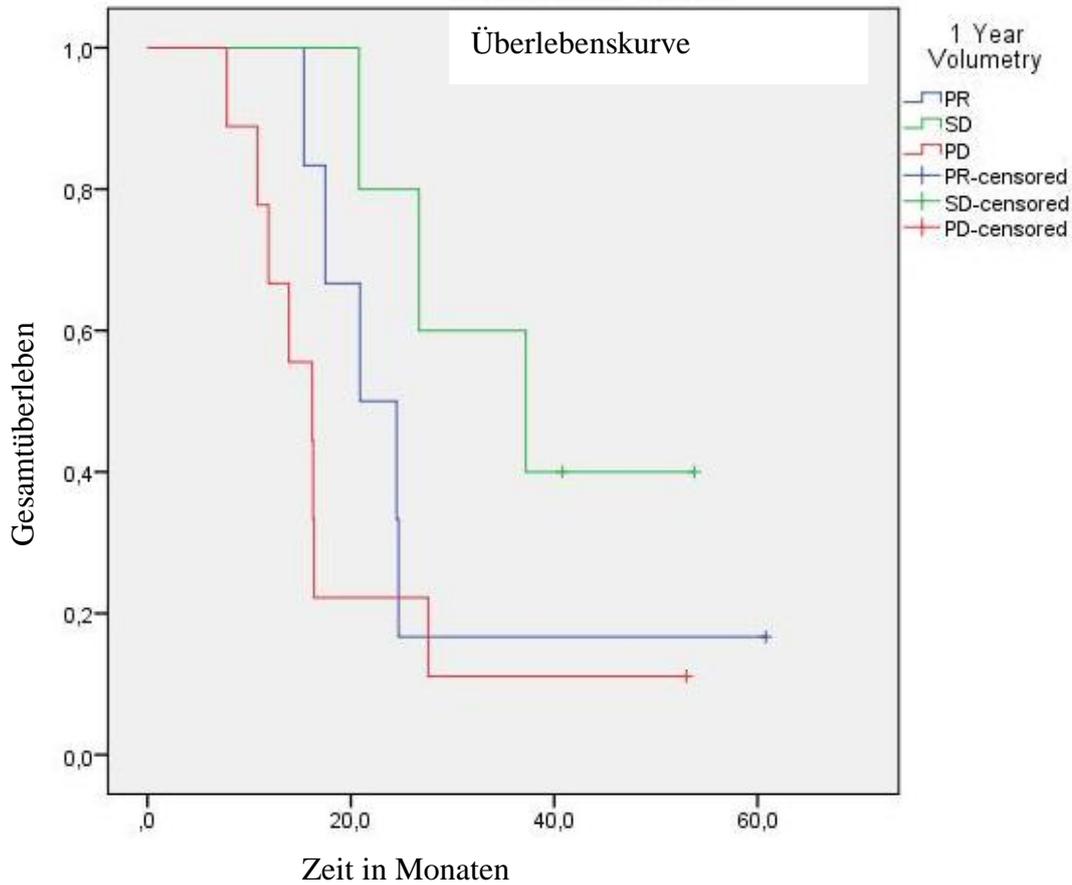
C Choi nach 3 Monaten (Log Rank (PD/PR) P:0.086. Log Rank (PD/SD) P:0.010 (Tendenz))



**D** Choi nach 1 Jahr (Log Rank (SD/PR) P:0.028 (Tendenz))



**E** Volumetrie nach 3 Monaten (Log Rank (PD/SD) P:0.056)



**F** Volumetrie nach 1 Jahr (Log Rank (PD/SD) P:0.058)

**Diagramm 7** Kaplan Meier Kurven für das erkrankungsspezifische Überleben (DSS) der Response-Gruppe gemäß RECIST (A, B), Choi (C, D) und Volumetrie (E,F) nach 3 Monaten und nach 1 Jahr. Statistisch signifikante Unterschiede und Tendenzen befinden sich unter den entsprechenden Kurven. Cum Survival: Cumulative Survival. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. PR: blau. SD: grün. PD: rot

---

## 4 Diskussion

---

Das Wirkprinzip molekularer Pharmakotherapeutika ist deren gezielter Angriffspunkt in regulierenden Strukturen der Zellteilung oder Proliferation, dieser spezifische Angriffspunkt ist bei TKI die c-Kit-Rezeptortyrosinkinase sowie molekulare Prozesse der Angiogenese. Imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Switzerland) inhibiert sowohl die c-KIT, bcr-abl und PDGFR- $\alpha$  Rezeptor Tyrosinkinase [24] bei GIST und hemmt die Proliferation mutierter Zellen.

Vor Einführung der TKI als neue gezielte molekulare Pharmakostrategie waren die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit metastasiertem bzw. fortgeschrittenem GIST sehr niedrig [66].

Die 5-Jahres-Überlebensrate unter TKI-Therapie liegt mit ca. 50% und einem medianen Überleben von ca. 60 Monaten bei fortgeschrittenem metastasiertem Stadium weit über der vor Einführung von Imatinib mit damals ca. 20 Monaten medianem Überleben und einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10 %. [37],[67]. Die molekulare Pharmakotherapie bei GIST gehört damit zu einer der erfolgreichsten neu eingeführten pharmako-onkologischen Therapieansätze der letzten 20 Jahre.

Die Einführung der medikamentösen Therapie mit Imatinib im Jahr 2001 war somit ein Meilenstein in der modernen Behandlung von Patienten mit GIST und eröffnete eine neue Ära der zielgerichteten Pharmakotherapie auch mittels anderer molekularer Wirksubstanzen. Dieser therapeutische Durchbruch implizierte jedoch neue Herausforderungen für das nicht-invasive, bildbasierte Therapiemonitoring: Die spezifisch wirkenden Substanzen zeigen im Vergleich zu zytotoxischen Standard-Chemotherapien keine so ausgeprägte Tumor-Größenänderung selbst bei erfolgreicher Therapie (wegen ihrer zunächst überwiegend zytostatischen und weniger zytotoxischen Wirkung). Ein überwiegend oder rein läsions**größen**basiertes Monitoring dieser neuen Therapien kann somit nur eingeschränkt den tatsächlichen therapeutischen Erfolg ermitteln.[16], [60]. Dabei ist die frühzeitige Erkennung von Respondern und Non-Respondern auf verschiedene molekulare Pharmaka bzw. unterschiedliche Dosisregime von zentraler Bedeutung, da inzwischen mehrere second- und thirdline-pharmakotherapeutische Optionen zur Verfügung stehen und das Response-Assessment somit auch therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen kann wie zum Beispiel eine:

---

1. Dosiserhöhung: Patienten unter Imatinib 400 mg können auf 800 mg Tagesdosis umgesetzt werden, jene unter Sunitinib 25 mg auf 37,5 mg bzw. auf maximal 50 mg täglich. Damit kann durchaus eine erneute Stabilisierung oder Response erreicht werden [67], [30]. Weitere Dosissteigerungen sind aufgrund potentieller Nebenwirkungen und Toxizität bei zu hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Regel allerdings nicht möglich.

2. Änderung des Therapieschemas von Imatinib auf 2nd/ 3rd Line Therapie: Bei Therapieversagern unter Imatinib bzw. bei Resistenzentwicklung unter zuvor erfolgreicher Imatinib-Therapie ist ein erneutes Therapieansprechen unter Sunitinib möglich [28], [68], da es zusätzliche bzw. ausgeprägtere molekulare Angriffspunkte aufweist als Imatinib. Ebenso wird über Therapieerfolge bei Versagen der 2nd Line Therapie mit Nilotinib als 3rd Line Therapie berichtet, bislang jedoch nur im Rahmen von Studien [69]. Auch bei Nilotinib unterscheidet sich der exakte molekulare Wirkmechanismus von den beiden zuvor genannten Pharmaka und lässt so auch bei Resistenzentwicklung (z.B. durch Mutationen) [70] bei Erst- und Zweitlinientherapie Möglichkeiten für ein erneutes Therapieansprechen. Neu in Erprobung war auch eine Sorafenib-Therapie bei Versagen der second- und thirdline-Therapie und zeigt hier eine antitumorale Wirkung [71]. Eine Regorafenib-Therapie steht aufgrund einer positiven Phase III Studie als thirdline Therapie möglicherweise kurz vor der Zulassung.[40]. Auch in unserer Studie kam es im Kollektiv der Volumerie-Patienten zu einer Therapieumstellung von Imatinib bei Baseline Untersuchung auf Sunitinib, worunter die Follow Up-Untersuchungen erfolgten. Es stehen also inzwischen neben der first-line Imatinib-Therapie alternative Pharmakostrategien zur Verfügung. Alle diese (neu entwickelten) Therapien sind nicht preiswert und nicht nebenwirkungsfrei - auch deshalb ist es wichtig, Non-Responder von Respondern möglichst frühzeitig und effektiv zu differenzieren.

Allerdings besteht auch nach Therapieumstellung die Möglichkeit eher gering ausgeprägter CT-morphologischer Veränderung bezüglich der Tumorgröße.

---

## Problematik des größenbasierten Tumorresponse-Assessments, RECIST, CHOI-Kriterien:

Bei Einführung der überwiegend größenbasierten RECIST-Tumorresponsekriterien [44] im Jahr 2000 war das Ziel, die bis dahin zumeist angewandten WHO Kriterien (1979) durch eine einfachere und bessere Evaluation des Outcomes von Tumorerkrankungen unter neuen Therapie-Schemata zu ersetzen. Eine große Vereinfachung ohne signifikanten Qualitätsverlust stellte insbesondere die eindimensionale Messung des größten Durchmessers im Vergleich zur zweidimensionalen Messung des Produktes aus längstem axialen und vertikalen Durchmessers wie nach den WHO-Kriterien gefordert, dar [44].

Jedoch wurde deutlich, dass diese überwiegend größenbasierte RECIST-Methode beim Monitoring der „targeted therapy“ bei GIST und anderen zielgerichteten Therapien an ihre Grenzen stößt (und hier ein grundsätzliches Problem besteht), und Bedarf an effizienteren Strategien zum bildbasierten Monitoring erkennbar ist. Problem ist hier insbesondere die potentiell geringe Größenänderung der Läsionen unter „targeted therapy“. [16, 72].

Antoch et al zeigten beispielsweise, dass die Tumorgrößenabnahme zu einem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn im Follow Up-CT bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST nur minimal ist [73]. Choi et al zeigten, dass RECIST das Tumoransprechen unter Imatinib Therapie bei fortgeschrittenem GIST signifikant unterschätzt [45]. Diese Ergebnisse stützen die Zweifel am bisherigen Monitoring mittels rein morphologischer Parameter, speziell der Bestimmung der axialen Durchmesser. Eine weitere Optimierung der Methoden zum Monitoring ist daher von großer Bedeutung.

Speziell für GIST entwickelten schließlich Choi et al. [60] einen neuen Ansatz zum Monitoring unter „targeted therapy“, indem zur bisher bestimmten Größenänderung einerseits geringere Grenzwerte für Größenänderungen eingeführt wurden und insbesondere zusätzlich die CT-Dichteänderungen in neu und speziell für diese Tumorentität definierte CT-Therapieresponse- Klassifikation mit eingingen [60].

FDG-PET konnte als sehr valide Modalität zum Response-Monitoring bei GIST etabliert werden. Die Bildgebung mittels FDG-PET zeigte sich bei GIST als hoch sensitiv in der Darstellung frühen Therapieansprechens und auch nützlich für die prognostische Abschätzung des möglichen Langzeitverlaufs [74], [75], [51]. Bei Entwicklung der Choi Kriterien war diese bildgebende Methode als Referenz gewählt worden. Diese Technologie bleibt jedoch

---

eingeschränkt einsetzbar aufgrund hoher Kosten und noch nicht flächendeckender Verfügbarkeit.

Laborchemische Parameter zum Response-Assessment -wie beispielsweise Tumormarker – sind bisher noch nicht überzeugend etabliert. Somit kommt der weiteren Optimierung des bildbasierten Therapieresponse-Assessments mit der Computertomographie eine besondere Bedeutung zu:

Die CT-Untersuchung in Multislice Technik mit kurzen Scanzeiten ist im Vergleich zur FDG-PET/ CT breiter verfügbar, kostengünstiger und bleibt das am meisten eingesetzte bildgebende Verfahren zum Staging und zur Therapieüberwachung bei Patienten mit GIST. Dennoch gibt es berechtigte Zweifel, die bildgebende Überwachung bei GIST Patienten unter „targeted therapy“ vorwiegend auf morphologische Parameter wie Tumorgrößenänderung zu beschränken. Verschiedene Autoren verglichen funktionelle Bildgebung mittels PET bei GIST mit der CT-Bildgebung und konnten zeigen, dass das überwiegend läsionsgrößenbasierte Monitoring mittels CT vor allem in frühen Stadien des Therapieansprechens nur eine begrenzte Aussagekraft liefert [74].

Bei vielen GIST Läsionen ist die Abnahme der Tumorgröße kurz nach Beginn der Therapie auch bei erfolgreicher Therapie aufgrund zytostatischer Wirkung der molekularen Pharmakotherapie eher gering ausgeprägt, daher sind die bisher angewandten RECIST Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens deutlich limitiert [76]. In einigen auf Therapie ansprechenden Läsionen nimmt die Größe sogar initial zu als Ergebnis intratumoraler Hämorrhagien, semiliquider Nekrosezonen oder myxoider Degeneration, was als sog. Pseudoprogession bezeichnet wird [45].

Deutlichere Änderungen als in der Tumorgröße zeigten sich bei Ansprechen auf die Therapie in der Tumordichte selbst: die Tumordichte sinkt signifikant, auch weil die Anzahl intratumoraler Gefäße abnimmt [42]. Der Tumor zeigt sich hypodenser, die Dichteänderung kann bereits innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn nachgewiesen werden. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Progression bei GIST innerhalb der Tumorkläsionen selbst stattfinden kann ohne dass eine Größenänderung der Gesamtläsion sichtbar wird. [42], [46], [77].

Antoch et al. beobachteten eine Dichteabnahme im CT bei kontrastmittelverstärkten CT-Aufnahmen von >35% bei 12 von 14 Patienten, die als Responder klassifiziert wurden, während 6 sog. Non-Responder keine signifikante Dichteänderung im CT zeigten [78].

---

Bei Anwendung der modifizierten Choi-CT Kriterien ergab sich eine gute Übereinstimmung bei Respondern und Non-Respondern unter „targeted therapy“, wenn man dieselben Patienten nach FDG-PET und modifizierten Choi Kriterien stratifiziert [60].

Die CT Dichte spiegelt zum Teil auch die Vaskularisierung der Läsionen wider: Studien in vitro und auch in vivo zeigten, dass Imatinib [27] – und noch ausgeprägter Sunitinib [28] – antiangiogene Wirkung besitzen. Sunitinib hemmt dabei selektiv VEGFR1-3, PDGFR $\alpha$ ,  $\beta$ , Stammzellfaktor (KIT), FLT3, RET und CSF1 Rezeptoren und bewirkt in vivo eine Abnahme der Dichte von Mikrogefäßen im Tumor [79]. Die anti-angiogene Wirkung von Imatinib wurde in vitro auf anti-VEGF-Effekte zurückgeführt. [80], [27].

Die Tatsache, dass die Vaskularität bzw. Dichte der Läsion unter Therapie entscheidend ist, sowie die beobachteten geringeren Größenänderungen der Läsionen unter zielgerichteter Therapie, führten zu unserer Studie mit Evaluation zweier neuer, bisher noch nicht auf „targeted therapy“ bei GIST angewandte mögliche Methoden zur CT-basierten Therapieüberwachung. Die Mitbeurteilung der Änderung der Tumorgröße unter Therapie wurde dabei nicht ersetzt, sondern als Response-Marker durch weitere Parameter (Volumetrie, intraläsionaler Jodgehalt) ergänzt:

### **1. Semiquantitative Erfassung des intraläsionalen Jodgehalts aus Dual Energy CT-Datensätzen als möglicher neuer Biomarker zum Response-Assessment:**

Anregung für die Evaluation von Tumormonitoring unter Einsatz des CT - Dual Energy Modus mithilfe des Overlay-Wertes ergab sich schließlich bei CT-Perfusionsstudien zum Therapiemonitoring bei GIST [47].

Aufgrund der antiangiogenen Wirkung von Imatinib - und noch ausgeprägter von Sunitinib - stellt eine DECT-Untersuchung mit Berechnung des Overlay-Wertes einen potentiellen Response Marker dar, da mittels DECT die semiquantitative Erfassung des Jodgehalts im Tumor (= Blutpooläquivalent) möglich ist. Bei zunehmender Jodaufnahme im Tumor im Verlauf ist von einer zunehmenden Vaskularisation des Tumors auszugehen, was gegen eine erfolgreiche anti-angiogene Wirkung der „targeted therapy“ spricht. Umgekehrt ist bei geringer Jodaufnahme im Verlauf von einer abnehmenden Vaskularisierung der Läsion auszugehen, was möglicherweise mit einem erfolgreichen Ansprechen der auch anti-angiogen wirkenden Therapie assoziiert ist. Allerdings muss bei diesem Ansatz berücksichtigt

---

werden, dass auch Nekrosezonen, wie sie bei Tumor-Progression auftreten, mit niedrigem Jodgehalt assoziiert sein können, der Parameter muss also im Kontext interpretiert werden.

## **2. Volumetrie:**

Da unter molekularer Pharmakotherapie weniger ausgeprägte, aber dennoch relevante Größenänderungen der metastasierten Läsionen auftreten, sollten diese sensitiver und reproduzierbarer erfasst werden. Hierzu wurde ein potentiell sensitiveres und reproduzierbareres Verfahren zur Größenerfassung, die Tumor-Volumetrie, im morphologisch basierten Follow-Up bei GIST evaluiert und deren Stellenwert im Tumormonitoring beurteilt.

## **4.1 Dual Energy**

### **4.1.1 Patientenkollektiv und Therapieschema**

In unserem Kollektiv war es aufgrund der bereits laufenden Therapie zu Beginn der Baseline-Untersuchung erschwert, die Patienten bildbasiert zu evaluieren.

In der Studie von Choi et al. [45] hingegen waren die Patienten bei der Baseline-CT-Untersuchung noch nicht unter Pharmakotherapie. Anschließend begannen sie mit Imatinib Therapie, unter welcher sie zum Zeitpunkt der Verlaufsbeurteilung der Follow Up-CTs auch noch standen. Die läsionalen Dichteänderungen sind im Vergleich der nativen Baseline-Untersuchung, d.h. noch vor Therapiebeginn, zur ersten Follow-Up-Untersuchung unter Therapie am ausgeprägtesten. Allerdings ist in dieser initialsten Therapie-Phase das bildbasierte Therapiemonitoring in der Wichtigkeit noch nachgeordnet: bei nicht resezierbaren GIST wird eine initial begonnene first-line Imatinib Behandlung nicht allein aufgrund funktionell-bildgebender Ergebnisse in dieser frühen Therapiephase bereits auf eine second-line Therapie umgesetzt. Umstellung auf second-line Therapie erfolgt in dieser frühen Phase (auch bei fehlendem Abfall des Glucosemetabolismus) ausschließlich aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen und nicht aufgrund der Bildgebung. [81].

Klinisch ist also entscheidender, den Effekt einer bereits länger laufenden „targeted therapy“ zu beurteilen, z.B. unter Therapiemonitoring mit funktioneller Bildgebung wie oben

---

beschrieben, wenn Entscheidungen zur Umstellung von first-auf second- oder third line-Therapie klinisch tatsächlich relevant werden. Diese für das bildbasierte Monitoring herausforderndere, aber auch realistischere Konstellation eines Patientenkollektivs unter laufender TKI Therapie war in unserer Studie gegeben.

#### **4.1.2 Verschiedene Monitoring-Strategien**

##### Perfusion:

CT Perfusionsanalysen können potentiell zur Überwachung von Patienten unter „targeted therapy“ mit antiangiogenen oder antivaskulären Effekten eingesetzt werden. In einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe wurde die CT-Perfusion bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST eingesetzt, und diese Methode bezüglich reproduzierbarer, nichtinvasiver bildgebender Darstellung der Tumorperfusion von GIST unter „targeted therapy“ evaluiert [47]. Die beschriebenen antiangiogenen Effekte der molekularen „targeted therapy“ bei GIST sowie die klinische Beobachtung der läSIONalen Dichteänderung unter Therapie passen gut zur beobachteten niedrigen Perfusionsrate von GIST Läsionen in der Gruppe der Responder (nach Choi) und signifikant höherer Perfusion bei Progression (nach Choi): In einer Pilotstudie am Institut für klinische Radiologie Großhadern wurde dazu anhand von 24 Patienten mit metastasierten GIST unter TKI die Stadieneinteilung gemäß Choi mit den Ergebnissen der Perfusion korreliert [82].

Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse wäre eine bei Therapieversagern schlechtere antiangiogene Wirkungskomponente der laufenden Medikation [82].

Yubao et al. veröffentlichten einen Abstract zur Korrelation der CT-Perfusion und molekularer Pathologie und stellten dabei fest, dass Blutfluss und Blutvolumen positiv mit dem Risiko einer aggressiveren Tumorbiologie, hier höherer Mitoserate, korrelieren [83].

Perfusionsstudien werden heute immer breiter angewendet, um Therapieeffekte unter antiangiogener bzw. antivaskulärer Therapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten besser abschätzen zu können, so auch in einer funktionellen CT-Studie zur Untersuchung von antiangiogenen Effekten von TKI an einem experimentellen Modell an Lebertumoren von Ratten [84], [85]. Dies gab Grund zur Annahme, dass die Tumorperfusion auch bei GIST unter Therapie mit Imatinib und Sunitinib, beides Medikamente mit auch antiangiogener Wirkkomponente, zum Therapiemonitoring beitragen kann.

---

Die zusätzliche Strahlenexposition der CT-Perfusionsuntersuchung lässt allerdings keine unselektive Anwendung dieser Art des Monitorings zu.

Weitere Evaluationen dieses perfusionsbasierten Ansatzes zum Therapiemonitoring, auch unter Einsatz der MR-Perfusion, sind an einem größeren Kollektiv an unserem Institut geplant.

### Sonographie:

Weitere Studien versuchten, mittels kontrastverstärkter Sonographie die Tumorperfusion zu quantifizieren. Allgemein muss erwähnt werden, dass die Sonographie allerdings ein deutlich untersucherabhängiges und zeitintensives bildgebendes Verfahren darstellt. Des Weiteren ist nur ein begrenztes Areal mittels einer Kontrastmittelgabe zu monitoren. Trotz Einschränkungen aufgrund der Technik und der Observervariabilität kamen verschiedene Arbeitsgruppen zu guten Übereinstimmungen zwischen Ergebnissen aus der sonographischen Perfusionsanalyse und der Tumorresponse, Lassau et al. gaben sogar ein vergleichbares Ergebnis mit MRT Untersuchungen an [86], [87].

### MRT:

Weitere Daten, speziell zur Perfusionsanalyse anhand von MRT-Untersuchungen, publizierten Stroszczyński et al., die den hypervaskularen Randsaum der Leberläsionen von GIST Patienten unter Imatinib im dynamischen MRT vermessen haben. Dabei war in der Gruppe der Responder ein signifikanter Rückgang der Vaskularisierung, d.h. der KM-Aufnahme des Randsaums und damit seiner Dicke zu sehen verglichen mit der Non-Responder Gruppe, in der die KM-Aufnahme des Randsaums unverändert blieb. Bei Beurteilung der KM-Aufnahme konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Baseline-MRT und den Follow Up-MRT Aufnahmen der Responder und Non Responder beobachtet werden [88].

---

### DE-CT basierter Ansatz:

Da die Dichte und der Jodgehalt der Läsionen nach Kontrastmittelapplikation potentiell die Vaskularisierung widerspiegeln und die TKI-Therapie von GIST antiangiogenes Wirkungsprinzip hat [28], [27], stellten wir die Hypothese auf, dass die Analyse des semiquantitativen Jodaufnahme-Verteilungsmusters mittels DECT wichtige Informationen über die Effektivität der molekularen Pharmakotherapie liefern kann und somit das Potential besitzt, das nicht invasive Therapiemonitoring auch ohne Perfusionsstudie zu verbessern. Diese Hypothese wird gestützt durch die oben beschriebenen multimodalen Perfusionsstudien, als auch durch die Beschreibung der Dichteänderung von GIST Läsionen unter Therapie als potentieller Tumor-Response Marker [45].

Ungefähr 60% der neuen Medikamente im Bereich der onkologischen Therapie, die sich aktuell im Repertoire der Pharmakonzerne befinden, gehören zur Gruppe der „targeted therapy“, wovon viele antiangiogene oder antitumorale Effekte besitzen [28]. Nicht-invasive, bildbasierte Biomarker zur Therapieresponse-Evaluation werden hier deshalb auf breiter Basis dringend benötigt. Für einen potentiellen Biomarker „intraläsionaler Jodgehalt“ mittels DECT-Bildgebung gäbe es also viele potentielle Applikationen auf dem Gebiet des nicht-invasiven Therapieresponse-Assessments in der Onkologie.

Es lassen sich vor allem drei Vorteile von DECT basiertem Monitoring - im Allgemeinen und unabhängig von der DECT-Anwendung im Rahmen unserer Studie - hervorheben:

1. Benutzung beider Röhren bei gleicher Spannung ermöglicht eine bessere Bilddarstellung bei adipösen Patienten, 2x schnellere Datenakquisition, sowie eine maximale zeitliche Bildauflösung von 83 ms. [58].
2. Die wichtigste Anwendung in der Abdomenbildgebung ist jedoch die Verwendung zweier unterschiedlicher Röhrenspannungen. Dies ermöglicht eine optimale Materialdifferenzierung und Gewebecharakterisierung durch Dichteunterschiede zwischen unterschiedlichen Materialien. Durch Generierung der CT-Datensätze bei unterschiedlich angelegter Röhrenspannung können, basierend auf dem Photoeffekt, Unterschiede in der Materialzusammensetzung erkannt werden. Diese Technik exploriert Abschwächungsdifferenzen von Materialien mit großer Atomzahl wie beispielsweise Jod. Die Abschwächung von Jod ist bei 80 kV wesentlich größer als

---

dies bei 140 kV der Fall ist. Durch die Verwendung diverser DECT Nachbearbeitungssoftware, welche auf dem Prinzip der „three material decomposition“ Methode beruhen, können Bilder basierend auf der Rekonstruktion der kompletten 80 und 140 kV Datensätze aus den Rohdaten berechnet werden: virtual unenhanced, virtual angiographie, und Jodverteilung.

In Abdomenaufnahmen sind die drei zu analysierenden Materialien meist Weichteilgewebe, Fett und Jod. Im Abdomen sind so zahlreiche Anwendungsgebiete von DECT möglich.

3. Die Gewinnung von VNC (= virtual nonenhanced contrast) Bildern könnte potentiell die oft routinemäßig erforderliche echte Nativaufnahme ersetzen. Dies ist bei der Beurteilung von Leber, Nebenniere, Niere von Bedeutung und erlaubt potentiell eine Reduktion der Strahlenexposition der Patienten, da auf einen zusätzlichen Nativ-Scan verzichtet werden kann.

Die effektive Dosis eines Abdomen-CT durch ein DECT liegt dabei in derselben Größenordnung wie ein Standard Abdomen-CT, wenn man eine Spannung von 120 kV bei 250 mAs als Voreinstellung wählt und insbesondere auch den Wegfall einer sonst potentiell zusätzlich nötigen nativen CT-Untersuchung, die bei DECT durch ein virtuelles natives CT ersetzt werden kann, mit berücksichtigt. Eine höhere Strahlenexposition, wie bei CT-Perfusion erforderlich ist also bei Erfassung des Biomarkers „intraläsionaler DE-basierter Jodgehalt“ nicht notwendig.

### **4.1.3 Vergleich virtuelles Nativbild versus echtes Nativbild**

Der Vergleich der echten Nativbilder mit den Datensätzen der virtuellen Nativbilder aus den Dual Energy Untersuchungen ergab in unserer Studie eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Dichtewerten, gemessen in HU. Zu ähnlichen diesbezüglichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren bei unterschiedlichen Tumoren [89], [90].

Bei DE-CT kann somit die in einem konventionellen CT hilfreiche zusätzliche native Phase durch die virtuellen nativ-Bilder tatsächlich ersetzt werden.

---

Bei GIST allgemein empfohlen ist bisher – unabhängig von unserer Studie - ein 3-Phasen-CT Scan zur sicheren Beurteilung der Bilder, welche auch die native Phase mit einschließt. Jede dieser Phasen beinhaltet wichtige Informationen im Bezug auf den Tumor [73]:

1. Nativscan (bzw. virtuelles Nativbild im DECT): Die CT-Daten werden ohne KM-Injektion beurteilt bzw. es wird das KM bei virtuellen Nativbildern aus DECT Aufnahme heraus gerechnet, so dass ein dem Nativbild entsprechender Datensatz entsteht. Vorbestehende, intraläsionale Einblutungen können mit Hilfe der nativ-Bilder von Kontrastmittel-aufnehmenden Gewebearealen in späteren Phasen differenziert werden.
2. Arterielle Phase: Beurteilung der Aufnahmen 20-40s post injectionem (p.i.). GIST-Metastasen können stark arteriell vaskularisiert und daher in dieser Phase besonders gut zu erkennen sein.
3. Portalvenöse Phase: Anfertigen der Aufnahmen nach ca. 90 s p.i. In dieser Phase kann es zu einer Angleichung der Kontrastierung des normalen Leberparenchyms und des Tumors oder Metastasen bei gut vaskularisierten Tumoren kommen. So ist es zu erklären, dass der Tumor in dieser Phase vor Therapiebeginn maskiert sein kann. Hypovaskuläre oder nekrotische Areale demaskieren sich in dieser Phase dagegen ideal: Nach Therapiebeginn erscheint der Tumor auch in dieser Phase, wenn er durch antivaskuläre Therapieeffekte und Umbau zunehmend hypodenser wird [45].

Aufgrund des beschriebenen unterschiedlichen Informationsgehaltes dieser drei Phasen ist auch die Nativphase unerlässlich und im DECT, wie bereits erwähnt, ohne zusätzliche Strahlenbelastung rekonstruierbar.

---

#### 4.1.4 Diskussion Ergebnisse, intraläsionaler Jodgehalt:

Aufgrund der genannten Limitationen der Perfusionsmessung zur Responsebeurteilung untersuchten wir, ob auch der Overlay-Wert aus DECT-Aufnahmen, welcher den Blutpool und damit indirekt auch die Vaskularisation der Läsion mit abbildet, in der Abschätzung des Therapieansprechens hilfreich sein könnte.

Unsere initialen Daten identifizierten läsionsbasiert 3 unterschiedliche Response Gruppen im Hinblick auf Größenänderung und läsionaler Jodaufnahme unter TKI Therapie:

1. Der erste Typ von Läsionen zeigte nur wenig Größenänderung und eine geringe Änderung der Jodaufnahme. Diese Gruppe stellt womöglich eine stabile Erkrankungssituation dieser Metastasen dar. Wenn die Jodaufnahme die Vaskularisierung widerspiegelt und als Blutpooläquivalent betrachtet wird, bedeutet dies eine geringe Änderung der Vaskularisierung bei stabilen Größenverhältnissen des Tumors und kann somit als stabiles Krankheitsstadium interpretiert werden.

2. Der zweite Typ von Läsionen zeigte hingegen eine stark zunehmende Jodaufnahme bei moderatem Größenwuchs. Es kann darüber spekuliert werden, ob in diesen Läsionen der vorab beschriebene antiangiogene Effekt der Pharmakotherapie bereits deutlich eingeschränkt ist bei noch geringer Größenprogredienz. Um dies zu klären, wären weitere, auch kombinierte DECT-und Perfusionsstudien oder DECT-und PET-Studien hilfreich.

3. Abfall der Jodaufnahme begleitet von deutlichem Größenwuchs einer Läsion, wie er in der dritten Gruppe beobachtet wurde, könnte Ausdruck einer Nekrose oder myxoiden Degeneration der Läsionen sein. (Siehe Diagramm 5 Kap 3.1 )

Weitere Studien sollten die nähere Charakterisierung dieser 3 Subtypen läsionaler Response im DE-CT mittels multi-parametrischer Bildgebung (Perfusion, gegebenenfalls auch PET) weiter verfolgen. Der potentielle neue Responsemarker „intraläsionaler Jodgehalt“ wird durch diese Studien weiter bezüglich seines Potentials und seiner Validität abgeklärt werden.

Unsere Daten sprechen dafür, dass Änderungen des intraläsionalen Jodgehalts erst im Kontext mit dem Verlauf anderer Biomarker (insbesondere Größenänderung) in ihrer Wertigkeit besser einzuordnen sind.

---

Eine Korrelation der läSIONalen Jodaufnahme mit Therapieansprechen gemäß RECIST- und Choi-Kriterien führte zu keinen signifikanten Korrelationen, möglicherweise aufgrund zu kleiner Fallzahlen und kurzen Follow Up-Untersuchungsintervallen und des für diesen Studienzweck suboptimalen Patientenkollektivs.

Zukünftige Studien sollten die Größenänderung und Jodaufnahme mit weiteren bildgebenden Biomarkern, Langzeitüberleben und vaskulärer Histologie korrelieren, um die Bedeutung dieser Variablen für das Therapieansprechen mit Hintergrund der DE-CT Bildgebung weiter zu evaluieren.

#### **4.1.5 Limitationen, zukünftige Fragestellungen/ Studienmodelle**

##### **Allgemeine Limitationen:**

Nach unserem Wissenstand ist diese Arbeit der erste Studienbericht über die Evaluation von DECT, um spezielle Kenntnisse über die gezielten Therapieeffekte bei Weichgewebismetastasen unter molekularer Therapie zu gewinnen.

Allerdings hatte diese initiale Studie mehrere Limitationen:

Zum einen untersuchten wir lediglich eine begrenzte Anzahl an Patienten mit kurzen Follow Up-Intervallen. Die Fallzahl unseres Kollektivs war mit 18 Patienten eher niedrig. Allerdings sind auch in anderen Studien zu diesem Tumor die Fallzahlen ähnlich limitiert aufgrund der generell niedrigen Inzidenz des GIST [3].

Die Mehrzahl unseres Patientenkollektivs befand sich zum Studienzeitpunkt bereits im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Daher bestand meist keine Indikation zur chirurgischen Intervention, weshalb wir keine histopathologischen Korrelate zur Gefäßdichte erhalten konnten. Solche histologischen Korrelate zur quantitativen läSIONalen Jodaufnahme wären wünschenswert als Teil zukünftiger Studienprotokolle. Eine solche Forderung wird jedoch nicht leicht zu erfüllen sein, wenn man das hohe Blutungsrisiko gut vaskularisierter GIST Läsionen berücksichtigt (diese Problematik wurde auch durch unsere Abdominalchirurgen kommuniziert).

Da der Glucosemetabolismus innerhalb von Stunden nach Beginn einer „targeted therapy“ bei GIST Patienten abfällt [91], werden zukünftige Studien außerdem zu klären haben, ob die läSIONale Jodaufnahmeänderung genauso früh nachzuweisen ist wie metabolische Veränderungen, wie man sie im FDG-PET darstellen kann.

---

Es muss evaluiert werden, ob läsionale Jodaufnahmeänderungen prädiktiven Charakter besitzen, ähnlich des Abfalls des Glucosemetabolismus während initialer Therapie. Eine weitere wichtige Aufgabe für die Zukunft wird die Korrelation der läsionalen Jodaufnahme von GIST-Läsionen unter Therapie sowohl mit quantitativen Messungen wie Glucosemetabolismus im FDG-PET als auch Perfusionsanalysen. Dies wäre ein interessanter Ansatz um festzustellen, ob diese funktionellen Parameter miteinander korrelieren oder eher komplementäre Informationen liefern. Wie von Miles und Williams ausgeführt, haben kombinierte vaskuläre und metabolische Untersuchungen das Potential, wichtige Einblicke in die Tumorbiologie zu ermöglichen und damit zu einem besseren Verständnis intratumoraler pathophysiologischer Veränderungen unter laufender Therapie beizutragen [92].

Derzeit werden DECT der 2. Generation mit verbesserter Hard- und Software zur Quantifizierung der Jodaufnahme in vivo in der Klinik etabliert. Eine genauere Quantifizierung des Jodgehaltes in vivo wird es ermöglichen, in weiteren Studien die Rolle der läsionalen Jodaufnahme als möglichen Marker für Therapieansprechen unter „targeted therapy“ im onkologischen Gebiet weiter zu evaluieren.

Ein weiterer Optimierungsschritt ist die Kalibrierung mit Dichtemessungen im subkutanem Fettgewebe einerseits und muskulärem Gewebe andererseits als Voraussetzung für die Overlay-Analyse. Dieses Vorgehen war bei unseren Messungen bereits implementiert.

Läsionen <10mm wurden ausgeschlossen, da man bei diesen keine validen und reproduzierbaren Messwerte erreicht. In unserer Studie wurden noch max. 10 Läsionen insgesamt und max. 5 Läsionen pro Organ gemessen (gemäß RECIST 1.0 Kriterien). In neueren RECIST 1.1 Kriterien wurde gezeigt, dass eine Messung von max. 5 Läsionen insgesamt und 2 pro Organ ausreichend ist und keine schlechteren Ergebnisse liefert [52], [93]. Der Zeitaufwand wird dadurch deutlich reduziert, das heißt, die Messung praktikabler in der klinischen Routine. Die Vergleichbarkeit der CT-Aufnahmen der Baseline- und Follow Up-Untersuchung unseres Kollektivs wurde optimiert, indem eine Kopie der interessierenden Schicht gemacht wurde und zusätzlich die Lokalisation der Läsion wieder mithilfe der Lebersegmenteinteilung (Couinaud) dokumentiert wurde. Diese Segmenteinteilung wird in den meisten Studien verwendet, um die Lage der Läsion genauer zu beschreiben und die Messungen für einen weiteren Untersucher reproduzierbar zu machen.

Dennoch war die Tumormarkierung bei stark konfluierenden Läsionen bei fortgeschrittener GIST Metastasierung schwierig und die einzelnen Läsionen trotz vergleichender

---

Voraufnahme nicht immer sicher zu differenzieren. Hier wird letztlich bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien ähnlich wie bei RECIST-basierten Verlaufsbeurteilungen die Grenze der Methode erreicht.

### **Technische Limitationen DE-CT:**

Eine Einschränkung bei den Messungen stellte in dieser Studie der kleinere Scanbereich der zweiten Röhre dar, weshalb einige Tumore außerhalb des „Field of View“ (FOV) lagen und nicht bezüglich des Jodgehalts mit beurteilt werden konnten. Abhilfe schafft hier die Weiterentwicklung zum Dual Source Definition Flash, dem Nachfolgegerät des Dual Source Definition, indem hier das FOV der 2. Röhre vergrößert wurde. Eine Vergrößerung des Scanbereichs der Röhre B von zuvor 26 cm auf jetzt 33 cm erfordert aber auch eine Vergrößerung des Winkels beider Röhren zueinander von zuvor 90° auf 94° [55].

Von Vorteil bei sowohl der alten als auch der neuen Generation der DECT ist eine langstreckige Abdeckung der Untersuchungsregion in der z-Achse. Im Vergleich hierzu muss man sich bei Perfusionsuntersuchungen in der Regel auf kleinere Scanbereiche beschränken, um die zusätzliche Strahlenexposition durch diese funktionelle Untersuchung zu beschränken.

Dual Energy-CT wurde vor unserer Studie nach unserem Kenntnisstand bisher nicht zum dedizierten Therapiemonitoring von „targeted therapy“ eingesetzt. In der Onkologie gibt es bereits DECT Untersuchungen zu Nierentumoren und Pankreastumoren [57], jedoch nicht im Rahmen von dedizierten targeted Therapiemonitoring-Studien. Zur Anwendung von DECT bei GIST liegen bisher keine Veröffentlichungen vor. Auch die semiquantitative Bestimmung des Overlay-Wertes ist bisher noch nicht im Rahmen eines Therapieresponse-Assessments untersucht worden, die Studien z.B. an Nierentumoren waren eher qualitativer Natur mit dem Ziel der besseren Dignitätseinschätzung [57].

---

## 4.2 Volumetrie

Patienten mit fortgeschrittenem GIST hatten bis zur Einführung der gezielten Pharmakotherapie eine schlechte Prognose [22]. Ein Durchbruch in der Therapie des metastasierten GIST war die erfolgreiche Einführung des selektiven TKI Imatinib [94] und die Zulassung des Multi-TKI Sunitinib als 2nd Line Therapie bei fortgeschrittenem GIST [95]. 3d Line Medikamente wie Nilotinib sind momentan noch in Erprobung [69], [40]. Imatinib – immer noch eine der am erfolgreichsten zielgerichteten Pharmakotherapien in der Onkologie – und die anderen TKI s veränderten die klinische Routine und das Outcome der Patienten mit fortgeschrittenem GIST erheblich.

Es ist daher notwendig, das Therapiemonitoring mittels nicht-invasiver, bildgebender Verfahren ebenfalls anzupassen und zu optimieren, weil diese neuen Therapiestrategien einen anderen Wirkmechanismus im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie haben: TKI wie Imatinib und Sunitinib haben vorrangig zytostatische und weniger zytotoxische Effekte im Vergleich zu Standard-Chemotherapien, deshalb sind selbst unter erfolgreicher molekularer Therapie geringere Größenänderungen zu erwarten.

Verschiedene Studien haben nun gezeigt, dass die PET bzw. die kombinierte PET/ CT mit F-FDG extrem sensitiv in der Detektion von frühem Therapieansprechen sind und ebenso in der Langzeitprognose des Therapieerfolges [96], [51]. Allerdings sind auch FDG-negative GIST beschrieben worden [45]. Außerdem ist die Verfügbarkeit der PET-CT Scanner begrenzt, zusätzlich stellen die hohen Kosten einer derartigen Untersuchung ein Problem in der klinischen Routine dar.

Die kontrastmittelverstärkte Mehrzeilenspiral-CT (MDCT) ist daher bisher die bildgebende Methode der Wahl zum nicht invasiven Staging, Restaging und für das Therapiemonitoring aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit, Stabilität und kurzer Aquisitionszeit sowie relativ kostengünstiger Methodik z.B. im Vergleich zum FDG-PET.

Doch steigen die Zweifel an der Exaktheit der bisher entwickelten radiologischen Tumoransprechbewertungssysteme u.a. mittels Größenbestimmung in CT-Untersuchungen zum Monitoring unter zielgerichteter Therapie, da diese Methoden hauptsächlich

---

morphologische Änderungen erfassen, hier vor allem die Durchmessergrößenänderung des Tumors unter laufender Therapie.

Eine Optimierung der bildgebenden Verfahren in der Tumorresponse Evaluation unter „targeted therapy“ ist also notwendig. In Zukunft könnten multimodale Ansätze mit Kombination von funktioneller und metabolischer Bildgebung mit morphologischer Bildgebung die Tumorresponse Evaluation verbessern.

Vorteilhaft an einem anderen, alternativem Verfahren zum Monitoring, nämlich mittels (semi-) automatisierter Volumetrie mithilfe einer kommerziell erhältlichen Software, ist daher die Erfassung auch geringerer Größenunterschiede von Läsionen. Dies ergibt sich auch in Anknüpfung an die oben genannten Fakten aus verschiedenen Studien:

Da ein Tumor sehr komplexe Formen aufweisen kann, ist es möglich, dass eine an sich größenprogrediente Läsion dennoch den gleichen axialen maximalen Durchmesser aufweist im Vergleich zu Voruntersuchungen, z.B. bei Wachstum in Richtung der z-Achse. So würde nach RECIST fälschlich von einer „stable disease“ Situation ausgegangen werden. In zahlreichen Studien zur Volumetrie an Lungenrundherden konnten mittels Volumetrie bereits sehr gute, reproduzierbare und wenig untersucherabhängige Ergebnisse im Vergleich zu RECIST gezeigt werden [97], [98]. Die Daten zeigen, dass die RECIST Kriterien wenig sensitiv sind und Tumore mit erheblich unterschiedlichen Volumina dennoch derselben Gruppe zuteilen.

#### **4.2.1 Limitationen**

Nun variieren volumetrisch ermittelte Größenänderungen im Vergleich zu RECIST nicht nur quantitativ, sondern unterscheiden sich auch bezüglich der Klassifikation nach Therapieresponsegruppen, was Prasad et al. [64] in einer Studie zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Klassifikationssysteme (Volumetrie und RECIST) an 38 Patienten zeigen konnten. Ergebnisse dieser und anderer Studien legen nahe, dass die Volumetrie eine akkuratere Einschätzung der Tumorlast liefert als es mit ein-/ bzw. bidimensionalen Messmethoden der Fall ist [64]. Es fehlen hierzu jedoch noch Studien mit Korrelation zu Langzeitergebnissen und klinischem Outcome. In unserer Studie wurde hier zum erkrankungsspezifischem Überleben korreliert, wobei 16 der 20 Patienten verstorben sind.

---

Gründe für eine kleine Fallzahl von 20 Patienten waren die untersuchte seltene Tumorentität und die Durchführung als Single Center Studie. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Es muss bedacht werden, dass es sich bei GIST - neben der Seltenheit dieser Tumorentität - in unserem Kollektiv um Patienten unter 2nd Line Therapie Sunitinib aus dem Patientenpool nur einer Universitätsklinik handelt, während die Mehrzahl der Patienten unter Imatinib Therapie steht.

Eine weitere Herausforderung im vorliegenden Patientengut sind die bei Leberläsionen weniger deutlichen Dichteunterschiede zwischen Tumor und umgebendem Organparenchym sowie insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftretende konfluierende Herde, die hohe Ansprüche an die Segmentierungssoftware stellen. Bei Lungenrundherden sind dagegen meist pleuraständige Tumoren für Fehlsegmentierungen verantwortlich, die übrigen Tumoren sind wegen des günstigen Dichteunterschiedes zwischen Organparenchym der Lunge und der zu messenden Läsion größtenteils sicher segmentierbar. Aufgrund dieser Tatsache ist bei Leberläsionen häufiger eine manuelle Korrektur vom beurteilenden Radiologen erforderlich, so dass die untersucherabhängige Variabilität hier steigt [63]. Dennoch ist die hier verwendete Software mit Saatpunkt-Technik eine derjenigen auf dem Markt, die zuverlässige Messergebnisse liefert, während andere Programme bzw. Methoden noch erheblich mehr Probleme aufweisen, wie eine Machbarkeitsstudie dazu zeigt [61]. Es stehen auch vollautomatische Volumetrieprogramme zur Verfügung, welche alle suspekten Läsionen selbst aufspüren und segmentieren. Da hierbei aber falsch positive Befunde zu erwarten sind, ist es sinnvoll, die interessierende Läsion manuell zu bestimmen und nur diese segmentieren und volumetrieren zu lassen.

Eine enorme Zeitersparnis bei der Volumetrie-Software bei synchronisierten Untersuchungsprotokollen ist die sehr schnelle Auffindung der zugehörigen Läsion im Follow Up und sofortige automatische Berechnung der prozentualen Änderungen, die dann in einer eigenen Tabelle angezeigt werden kann. Bei nicht synchron auswertbaren Tumoren aufgrund unterschiedlicher Scan-Protokolle ist die Berechnung der prozentualen Volumen- und Größenunterschiede allerdings zeitaufwendig, da sie jeweils manuell erfolgen muss. Außerdem kontrollbedürftig und zeitraubend ist bei vollautomatischen Programmen eine teilweise falsche Markierung eines nicht identischen Tumors im Follow Up-CT im Vergleich zum Baseline-CT. Dann muss manuell der korrespondierende Tumor im Follow Up bestimmt

---

und erneut berechnet werden. In diesem Fall ist es wichtig, exakt den gleichen Tumor wieder zu finden um diesen mit dem Baseline-CT korrelieren zu können. Dazu wird bei der semiautomatischen Messmethode die Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud [99] angewandt, um im Follow Up-CT auch gelegentlich nicht ganz eindeutig zuzuordnende Läsionen im Follow-Up richtig zu messen. Wie auch bei Messung der teils konfluierenden Metastasen nach RECIST, hat die Volumetrie-Software ebenfalls Schwierigkeiten, diese in ihrer gesamten Ausdehnung korrekt zu markieren und das Volumen daraus zu berechnen.

#### **4.2.2 Auswertung und Ergebnisse**

In unserem Kollektiv wurden zur Auswertung engere Volumen-Grenzen für die Klassifikation in die Stadien PR, SD und PD angewandt wie z.B. auch in einer Studie von Graser et al. [65] vorgeschlagen. PR ist hier definiert als Abnahme der Summe des Volumens einer Läsion von  $\geq 40\%$ . Eine Zunahme der Summe des Volumens der Läsion von  $\geq 33\%$  entspricht dem Stadium PD. (Tabelle 22, Kap.3).

Andere Studien verwendeten weiter gefasste Grenzen mit Grenzwerten von  $-65\%$  -  $+44\%$  bzw.  $73\%$ . [64], [63]. Hier handelte es sich aber auch um andere Tumorentitäten mit teils unterschiedlichen therapeutischen Angriffspunkten. Die gezielte Therapie bei GIST stellt - wie bereits erläutert - eine Besonderheit bezüglich der Größenänderung dar [31], was die Festsetzung engerer Intervalle sinnvoll und notwendig macht. Dennoch ist bei der Wahl zu enger Grenzbereiche die Gefahr der Fehleinschätzung durch Messungenauigkeiten gegeben. Daher sollten unsere hier eingesetzten Grenzwerte in größeren Kollektiven evaluiert werden, um eine größere Sicherheit über die Klassifikation nach den hier gewählten Grenzbereichen für diese Therapieregime zu erhalten.

Die Spannweite der Patienten mit Stable Disease gemäß RECIST- Klassifikation von  $-65,9$  -  $+42,2\%$  ist hingegen sehr breit. Das führt dazu, dass Patienten, die nach RECIST im 3 Monats-Follow Up noch als SD kategorisiert und auch gemäß diesem Stadium behandelt werden, nach volumetrischer Kategorisierung mit enger gefassten Grenzen aber bereits in eine andere Kategorie eingeordnet würden.

Ein potentielles Risiko der bisherigen Bewertung nach RECIST ist in einigen Fällen eine zeitliche Verzögerung der Therapieanpassung.

Die deutlicheren volumetrischen Änderungen in unseren Messungen trotz der Klassifikation Stable Disease dieser Patienten unterstreicht also die Notwendigkeit sensitiverer Tools für das Monitoring als die bisher meist angewandten RECIST-Kriterien. Zu diesem Ergebnis kamen

---

bereits volumetrische Studien an Lungenrundherden [98], [100]. Nach Kritik an der Anwendung der RECIST Kriterien in der Bildgebung einiger onkologischer Fachbereiche wurden diese Kriterien bereits mehrfach überarbeitet und diskutiert [101].

Neben einer hohen Sensitivität - wie im vorherigen Absatz dargestellt - stellt sich bei bildgebenden Verfahren immer auch die Frage nach der Reproduzierbarkeit, so auch im Bereich der Volumetrie. Diese ist abhängig von verschiedenen Faktoren:

1. **Untersucherabhängigkeit:** Wie in unseren Messungen deutlich geworden ist, ist es gerade bei einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien in einigen Fällen schwierig, allein von der Baseline- zur Follow Up-Untersuchung identische Tumoren aufzufinden. Hier könnten bei eng benachbarten Tumoren und nicht exakter Bestimmung der Lebersegmente Fehler in der Tumorauswahl passieren und so die Auswertungen stark untersucherabhängig werden. Wenn der korrespondierende Tumor ausgewählt ist, bleibt noch die Variabilität bezüglich der Tumormarkierung mittels Saatpunkt-Technik bei semiautomatischen Programmen: ist zu viel markiert, z.B. bei Mitmessung angrenzender Strukturen, interveniert der Radiologe und korrigiert möglicherweise die zu viel bzw. zu wenig markierten Anteile. Dies könnte man durch vollautomatische Volumetrie Programme umgehen, welche bei Leberläsionen jedoch noch sehr unzuverlässig sind.
2. **Patientenbedingte Variabilität:** zum einen ist die Positionierung des Patienten auf dem CT Gerät nie exakt gleich, zum anderen variiert die Inspirationstiefe und könnte eine Rolle bei der Messung spielen.

Gemäß RECIST ist – wie oben bereits erwähnt - ein großes Spektrum von Läsionen als SD definiert (Zunahme <20%, Abnahme < 30%). Wenn man aber berücksichtigt, dass Größenänderungen unter zytostatischer Therapie mit TKI weniger ausgeprägt sind, ist die Tatsache nicht überraschend, dass der Großteil (17/20) der Patienten in unserem Kollektiv als SD gemäß RECIST im 3-Monats-Follow Up eingestuft wurde; als PR wurde nach 3 Monaten kein Patient klassifiziert. Ein Jahr nach Therapieumstellung von Imatinib zu Sunitinib wurden noch 9 von 20 Patienten (45%) als SD klassifiziert, gefolgt von 8 Patienten mit PD gemäß RECIST (40%) je 1 Jahr nach Therapieumstellung. Die große Anzahl der Patienten mit PD ist höchst wahrscheinlich durch das Patientenkollektiv mit sehr weit fortgeschrittener Tumorerkrankung unter second line-Therapie Sunitinib bedingt.

Wenn man die Morphologie betrachtet, speziell die Größenänderung unter Therapie, wäre ein Tumor-Response-Evaluationssystem mit einer potentiell höheren Sensitivität für kleine oder

---

moderate Größenänderungen unter Therapie wünschenswert. Die semiautomatische 3-D Tumorvolumetrie hat das Potential, solche moderaten Größenänderungen unter „targeted therapy“ im Vergleich zur unidimensionalen Messmethode wie bei RECIST zu erkennen [65], [63].

RECIST fordert, wenn man die Werte für unidimensionale Messmethoden auf volumetrische Messmethoden überträgt, für das Stadium PD 44% Zunahme des Gesamttumorvolumens und 65% Volumenreduktion für das Stadium PR. Der Großteil dieser Änderungen sei damit größer als das 95% Konfidenzintervall für die Reproduzierbarkeit an modernen CT Scannern, welche ungefähr bei 20% oder weniger Volumen liegen [102]. Dies war Auslöser einer Diskussion unter Experten, ob die Response Kriterien für die Stadien PR und PD weniger strikt sein sollten, um kleinere, aber dennoch klinisch relevante Tumorgrößenänderungen aufzuspüren und ob 3 D Messungen effektiver sind als ein-/ zweidimensionale Messwerte.

Partridge et al hat gezeigt, dass Volumenänderungen im Gegensatz zu RECIST das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mamma-CA unter neoadjuvanter Chemotherapie vorhersagten ( $p = 0,003$ ) [103]. Dempsey et al haben herausgefunden, dass Volumenänderungen das Gesamtüberleben der Patienten mit hoch aggressiven Gliomen ( $p < 0,001$ ) vorhersagten, wiederum im Gegensatz zu RECIST [104]. Ähnliche Daten bezüglich des Monitoring von GIST oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (NCC) unter „targeted therapy“ stehen noch aus.

Wenn man die oben erwähnten Volumetriekriterien mit Grenzwerten entsprechend den RECIST-Kriterien anwendet (SD -65%-44% Volumenänderung), konnten wir in unserem kleinen Kollektiv keinen Unterschied bezüglich der Verteilung zu unterschiedlichen Untergruppen finden. Im Gegensatz dazu fanden Heussel et al. eine Übereinstimmung zwischen RECIST- und Volumetrie-Kriterien (ohne engere Grenzwerte) in nur 71 von 82 (87%) Patienten mit unterschiedlichen Leberläsionen [63]. Die Autoren bemerkten, dass im Falle von Unstimmigkeiten zwischen RECIST und Volumetrie die Grenzwerte nur knapp über- oder unterschritten wurden.

In einem weiteren Schritt wendeten wir in unserer Studie die Volumetriekriterien mit strengeren Grenzwerten an, so wie es in der Literatur bereits beschrieben wurde [65]:

PR ist dabei definiert als Abnahme der Summe der Läsionsvolumina von  $> 40\%$

Ein Anstieg der Summe der Läsionsvolumina von  $>33\%$  entspricht PD.

---

Eine Volumenabnahme von 40% entspricht einer Durchmesserabnahme von 15%, ein Volumenanstieg von 33% einer Durchmesserzunahme von 10%. Dies entspricht der Hälfte der RECIST Grenzwerte für die entsprechenden Stadien.

Im Vergleich zu den RECIST Kriterien werden nach Einteilung gemäß Volumetriekriterien mit engeren Grenzwerten weniger Patienten als SD klassifiziert:

In unserem Kollektiv wurden 2 Patienten, welche gemäß RECIST im 3 Monats-Follow Up als SD klassifiziert wurden, gemäß den oben genannten, engeren Volumetriekriterien als PR bzw. PD eingestuft. Nach einem Jahr wurden diese sowohl nach RECIST als auch nach Volumetriekriterien als PD bzw. PR eingestuft. Obgleich diese Ergebnisse Hinweise für eine größere Sensitivität der Volumetrie zumindest in einer frühen Follow Up-Untersuchung im Therapiemonitoring unter „targeted therapy“ vermuten lassen, sind weitere Studien mit größeren Kohorten und Standardisierungen nötig, bevor die Volumetrie als ein zuverlässiger Marker im Therapiemonitoring der „targeted therapy“ etabliert werden kann.

Die Tumorgröße unter TKI Therapie kann auch in einigen ansprechenden Läsionen als Ergebnis von Nekrosen und myxoider Degeneration oder intratumoralen Einblutungen zunächst zunehmen [45], [46]. Wenn man berücksichtigt, dass diese Änderungen zu einer Pseudoprogression führen können, wenn man nur die morphologisch orientierte Response Zuordnung anwendet, ist auch die potentiell sensitivere Volumetrie von begrenztem Wert zur Überwachung von „targeted therapy“, wenn sie alleine angewendet wird ohne Zuhilfenahme anderer Response Marker, was eine generelle Einschränkung dieser Methode darstellt.

Choi et al zeigten an GIST Patienten unter Imatinib-Therapie, dass Änderungen der Tumordichte im CT aber in Kombination mit der Tumorgrößenänderung das Tumorsprechen auf „targeted therapy“ besser/zuverlässiger zeigte als die rein größenbasierten Responsekriterien wie RECIST alleine [105]. Imatinib und besonders Sunitinib haben zudem antiangiogene Eigenschaften und eine Änderung der Dichte im CT könnte die Änderung der Vaskularisierung deutlich widerspiegeln [28], [27]. Choi et al haben modifizierte CT Response-Kriterien entwickelt: Die Choi-Kriterien. Im Wesentlichen sind diese Kriterien definiert als eine Größenabnahme im eindimensionalen Durchmesser von >10% für PR, sowie eine >15% ige Abnahme der Tumordichte. PD dagegen ist definiert als > 10% ige Größenzunahme ohne dabei andere Kriterien für das Stadium PR in Hinblick auf die Dichteänderung zu erfüllen [45].

---

Vielversprechende Daten zur Dichteänderung bei Anwendung der modifizierten CT Response Evaluations-Kriterien zum metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Sorafenib/Sunitinib-Therapie [106], [107] oder zu aggressiven Weichteilsarkomen [108] wurden bereits veröffentlicht.

Der Hauptunterschied im Vergleich der Choi-Kriterien mit den RECIST- bzw. Volumetriekriterien ist, dass deutlich mehr Patienten als PR klassifiziert werden. In unserem Patientenkollektiv unter 2 nd Line Therapie mit Sunitinib wurden 10 von 20 Patienten (50%) als PR im 3 Monats bzw. 1 Jahres-Follow-Up klassifiziert (gemäß Choi). Die Kappa-Werte zwischen Choi- und RECIST-Kriterien waren klein. Nach 3 Monaten lag der kappa Wert bei 0,23 und nach 1 Jahr bei 0,51.

Bei dem Kappa Wert  $\kappa$  handelt es sich um ein statistisches Maß, welches die Übereinstimmung mehrerer Bewertungen oder mehrerer Bewertenden widerspiegelt. Dies soll Fehlerquellen durch Variabilitäten der durchgeführten Messungen aufdecken. Der Wert gibt auch ein qualitatives Maß an, von  $\kappa < 0,2$  entsprechend einer schwachen Übereinstimmung bis  $\kappa = 1$  entsprechend einer sehr guten Übereinstimmung [109].

Es ist von großer klinischer Bedeutung, dass ein radiologisches Response-Evaluationssystem prädiktiven Wert hat. Idealerweise sollten Therapieansprecher die längste „time to progression“, also Zeit bis zum Progress der Tumorerkrankung bzw. das längste krankheitsspezifische Überleben haben, während Patienten, die als Non-Responder gelten, im Umkehrschluss die kürzeste „time to progression bzw. das kürzeste krankheitsspezifische Überleben haben sollten. Choi et al zeigten, dass die Choi Kriterien im frühen Nachbeobachtungszeitraum nach 2 Monaten besser mit dem krankheitsspezifische Überleben bei GIST Patienten unter 1st Line Therapie mit Imatinib mit funktioneller Bildgebung im FDG-PET korrelierten als die RECIST-Kriterien [45], [60], [76], [110], [105].

Wir interessierten uns in unserer Studie speziell für Patienten unter 2nd Line Therapie unter Sunitinib im frühen Follow-Up nach 3 Monaten sowie ein Jahr nach Therapieumstellung.

Im frühen Follow-Up nach 3 Monaten zeigte sich, dass das mittlere krankheitsspezifische Überleben der Patienten vergleichbar war, unabhängig davon, ob sie als PR oder SD gemäß Choi klassifiziert wurden oder anhand der strengeren Grenzwerte der Volumetriekriterien: Für Choi-Kriterien lag das krankheitsspezifische Überleben der PR Gruppe bei 28,6 Monaten, bei Patienten mit PD bei 28,1 Monaten. Für die Volumetriekriterien lagen die mittleren krankheitsspezifischen Überlebensraten bei 29,6 Monaten in der PR Gruppe und bei 29,7 Monaten in der SD Gruppe. Diese Ergebnisse stimmen bzgl. der Choi-Kriterien mit einer

---

2011 veröffentlichten Studie von Dudeck [111] – soweit vergleichbar – überein. Die Autoren vergleichen dabei 51 Patienten unter Sunitinib Therapie und klassifizierten diese nach Choi- und RECIST-Kriterien. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten, welche nach 3 Monaten Follow Up-Untersuchung als PR und SD gemäß Choi klassifiziert wurden und als SD gemäß RECIST klassifiziert wurden. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte hieraus, dass die Abgrenzung von PR zu SD mittels Choi Kriterien nach 3 Monaten keinen Vorhersagewert habe.

Wir verglichen die Klassifikationen der späten Follow Up-Untersuchung nach 1 Jahr und korrelierten diese ebenfalls mit dem krankheitsspezifische Überleben der Patienten. Wir fanden in unserem Kollektiv, dass Patienten, welche im 1 Jahres Follow-Up nach Choi als PR klassifiziert wurden, sogar ein kürzeres krankheitsspezifisches Überleben hatten als Patienten im Stadium SD und PD: so zeigten 10/20 Patienten das Stadium PR mit 21,5 Monaten krankheitsspezifischem Überleben. Als SD wurden 4/20 Patienten mit einem krankheitsspezifischen Überleben von 42,9 Monate klassifiziert. Das Stadium PD zeigten 6/20 Patienten mit einem krankheitsspezifischen Überleben von 23,9 Monaten.

Nach Volumetrie als PR klassifizierte Patienten nach einem Jahr hatten ebenso ein kürzeres mittleres krankheitsspezifisches Überleben als SD Patienten, wenn man die strikteren Grenzwerte wie oben beschrieben anwendet: das Stadium PR zeigten 6/20 Patienten mit einem krankheitsspezifischen Überleben von 27,3 Monaten, als SD konnten 5/20 Patienten klassifiziert werden mit einem krankheitsspezifischen Überleben von 38,5 Monaten, als PD wurden schließlich 9/20 Patienten klassifiziert mit einem krankheitsspezifischen Überleben von 19,3 Monaten. Im Gegensatz dazu hatten PR Patienten gemäß RECIST sowohl nach 3 Monaten als auch nach einem Jahr das längste krankheitsspezifische Überleben, Patienten mit PD das Kürzeste.

In unserer Studie zeigte sich lediglich ein guter prädiktiver Wert im 3-Monats Follow-Up gemäß Choi und Volumetrie bezüglich des erkrankungsspezifischen Überlebens zwischen den Gruppen PR/ SD und PD, im 1 Jahres FU konnte keine Vorhersage mehr darüber gemacht werden und ist daher von eingeschränktem diagnostischem Wert.

Es wurde am Institut außerdem das Therapieansprechen von metastasierten Nierenzellkarzinomen auf Sorafenib untersucht. In dieser Studie zeigte sich in der Gruppe PR nach Choi nach 2 Monaten ebenfalls keine Überlebensverlängerung [112].

---

Da zur Inter- und Intraobservervariabilität bereits zahlreiche Studien publiziert wurden, war es nicht Gegenstand unserer Arbeit, diese zu evaluieren. Wir versuchten, die Variabilität zu reduzieren, indem wir semiautomatische Software Tools zur Volumen-/ Durchmesser- und Dichtemessung verwendeten. Alle so gewonnenen Daten wurden zweimal auf Plausibilität geprüft. In anderen Volumetriestudien wurden die Volumetrieberechnungen meist an Schichten mit einer dünneren Schichtdicke von z.B. 1 mm erhoben. Dennoch ist es aus unserer Sicht sinnvoll, klinische Standardeinstellungen zu verwenden (z.B. 5 mm Schichtdicke CT) da das Ziel einer Einführung neuer Evaluationsmethoden der möglichst breite klinische Einsatz dieser Methode sein sollte. Wir verwendeten daher Datensätze mit einer Schichtdicke von 5mm.

Alle Patienten waren bereits unter Imatinib Therapie. Wenn die radiologische Evaluation des Tumoransprechens Ziel ist, wären die Tumorresponse Werte deutlicher zu interpretieren, wenn Patienten ohne Vortherapie mit Patienten unter 1st Line Imatinib Therapie miteinander verglichen würden. Es war jedoch das ausdrückliche Ziel dieser Studie, Patienten unter 2nd Line Therapie Sunitinib zu evaluieren. In der klinischen Routine ist die Entscheidung des richtigen Zeitpunktes einer Therapieumstellung von Imatinib auf 2nd line Sunitinib von elementarer Bedeutung, nicht, wann eine Imatinib Therapie eingeleitet werden sollte. Daher war unser Studiendesign mehr Herausforderung von Seiten der bildgebenden Diagnostik, spiegelt jedoch auch die Anforderungen und Fragen des Kliniklers wider.

Bei allen Versuchen, das Tumoransprechen zu beurteilen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass dieses alleine jedoch keinen ausreichenden Beweis für die Effektivität des Medikaments darstellt, da es weder Auskunft über das Überleben noch über die Lebensqualität macht und Patienten auch ohne Tumoransprechen von der Behandlung profitieren können [113].

Zusammenfassend stützen diese Daten die Hypothese, dass Therapieresponse-Bewertungen gemäß Choi nicht geeignet sind, um Patienten mit besserem erkrankungsspezifischen Überleben vor allem in der späten Follow-up Untersuchung nach einem Jahr nach Wechsel des Therapieregimes zu detektieren. Über die Ursache dieser Ergebnisse kann nur gemutmaßt werden: Die Choi-Kriterien beruhen auf CT-basierter Dichtemessung. Nun wird davon ausgegangen, dass eine Abnahme der Tumordichte auf eine Reduktion der Vaskularisierung unter molekularer Pharmakotherapie zurückzuführen ist. Es kann dafür allerdings auch andere Gründe geben wie z.B. Tumornekrosen, welche ebenfalls zu einer Abnahme der Tumordichte

---

führen können, sich aber auch bei Tumorprogression zeigen können. Dies ist einer der Gründe dafür, dass eine Tumorprogression mit Dichteabnahme zu einer falschen Klassifikation zur Gruppe PR (partial response) gemäß Choi-Kriterien führen kann.

Somit zeigten sowohl der Ansatz nach Choi als auch das optimierte größenbasierte Monitoring mittels Tumervolumetrie in unserer Studie deutliche Limitationen.

---

## 5 Zusammenfassung

---

Zusammenfassend zeigen unsere Daten aus der DECT-Studie, dass es typische Charakteristika von GIST Läsionen gibt bezogen auf die Änderung der Tumorgröße und der Jodaufnahme unter laufender TKI-Therapie. Diese können mit Hilfe der DECT bildlich dargestellt und quantifiziert werden. Unsere Studie legt damit den Grundstein für zukünftige Studienmodelle an größeren Kollektiven, die zu klären haben werden, ob die läSIONALE Jodaufnahme neben anderen morphologischen, vaskulären und metabolischen Kriterien als ein zusätzlicher Biomarker für das Therapieansprechen bei molekularer Therapie eingesetzt werden kann. Möglicherweise kann so auch ein Beitrag zu prognostischen Aussagen über das Langzeitüberleben bei GIST unter „targeted therapy“ geleistet werden.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse und anderer Studienergebnisse konnten wir zeigen, dass verfeinerte Therapieansprechkriterien gemäß Choi oder Tumolvolumetrie Patienten mit verbessertem Überleben in der frühen Verlaufskontrolle nach 3 Monaten nach Therapieumstellung herausfiltern können, das heißt, dass sich ein geringer Vorteil der Patienten im Stadium PR bzw. SD gegenüber dem Stadium PD zeigte. Allerdings waren die Überlebensdaten in der frühen Verlaufskontrolle nach 3 Monaten zwischen den Patienten der Gruppe PR und SD versus PD nicht signifikant. Nach einem Jahr zeigte sich kein prädiktives Ergebnis bzgl. eines verbesserten erkrankungsspezifischen Überlebens der Patientengruppe PR gemäß Choi- oder Volumetrie-Kriterien bei GIST Patienten unter 2. nd Line Therapie gegenüber den etablierten Responsemarkern.

Dies untermauert, dass die Suche nach einem prädiktiven, CT basiertem bildmorphologischem Biomarker für ein Therapieresponse-Bewertungssystem unter „targeted therapy“ bei GIST noch nicht abgeschlossen sein kann und an größeren Kollektiven weiter fortgesetzt werden sollte.

---

## 6 Literatur

---

1. World health organization, W., *The global burden of disease: 2004 Update*. 2008.
2. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis*. *Virchows Arch*, 2001. **438**(1): p. 1-12.
3. Tran, T., J.A. Davila, and H.B. El-Serag, *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(1): p. 162-8.
4. Isozaki, K., et al., *Germline-Activating Mutation in the Kinase Domain of KIT Gene in Familial Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Am J Pathol*, 2000. **157**(5): p. 1581-1585.
5. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis*. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. **130**(10): p. 1466-78.
6. Demetri, G.D., et al., *NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007. **5 Suppl 2**: p. S1-29; quiz S30.
7. Mazur, M.T. and H.B. Clark, *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis*. *Am J Surg Pathol*, 1983. **7**(6): p. 507-19.
8. Kindblom, L.G., et al., *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. *Am J Pathol*, 1998. **152**(5): p. 1259-69.
9. Sircar, K., et al., *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors*. *Am J Surg Pathol*, 1999. **23**(4): p. 377-89.
10. Miettinen, M., M. Majidi, and J. Lasota, *Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. *Eur J Cancer*, 2002. **38 Suppl 5**: p. S39-51.
11. Kitamura, Y., S. Hirota, and T. Nishida, *Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors*. *Ann Chir Gynaecol*, 1998. **87**(4): p. 282-6.
12. Hirota, S., et al., *Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours*. *J Pathol*, 2001. **193**(4): p. 505-10.
13. Heinrich, M.C., et al., *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(23): p. 4342-9.
14. de Silva, C.M. and R. Reid, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib*. *Pathol Oncol Res*, 2003. **9**(1): p. 13-9.
15. Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology*. *Hum Pathol*, 1999. **30**(10): p. 1213-20.
16. Casali, P.G. and J.Y. Blay, *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. **21 Suppl 5**: p. v98-102.
17. Sarlomo-Rikala, M., et al., *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34*. *Mod Pathol*, 1998. **11**(8): p. 728-34.
18. Miettinen, M., L.H. Sobin, and M. Sarlomo-Rikala, *Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT)*. *Mod Pathol*, 2000. **13**(10): p. 1134-42.

- 
19. Franquemont, D.W., *Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Clin Pathol, 1995. **103**(1): p. 41-7.
  20. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
  21. Singer, S., et al., *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2002. **20**(18): p. 3898-905.
  22. Plaat, B.E., et al., *Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins*. J Clin Oncol, 2000. **18**(18): p. 3211-20.
  23. Rubin, B.P., M.C. Heinrich, and C.L. Corless, *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1731-41.
  24. Buchdunger, E., et al., *Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative*. Cancer Res, 1996. **56**(1): p. 100-4.
  25. Heinrich, M.C., et al., *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor*. Blood, 2000. **96**(3): p. 925-32.
  26. Pietras, K., et al., *Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors*. Cancer Res, 2001. **61**(7): p. 2929-34.
  27. Jin, T., et al., *STI571 (Glivec) suppresses the expression of vascular endothelial growth factor in the gastrointestinal stromal tumor cell line, GIST-T1*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(5): p. 703-8.
  28. Faivre, S., et al., *Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development*. Nat Rev Drug Discov, 2007. **6**(9): p. 734-45.
  29. Staiger, W.I., et al., *The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction*. World J Surg Oncol, 2008. **6**: p. 37.
  30. Zalcborg, J.R., et al., *Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg*. Eur J Cancer, 2005. **41**(12): p. 1751-7.
  31. Reichardt, P., *[Internal medical therapy of gastrointestinal stroma tumors.]*. Radiologe, 2009.
  32. Kerkela, R., et al., *Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate*. Nat Med, 2006. **12**(8): p. 908-16.
  33. Chu, T.F., et al., *Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib*. Lancet, 2007. **370**(9604): p. 2011-9.
  34. Ribeiro, A.L., et al., *An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate*. Leuk Res, 2008. **32**(12): p. 1809-14.
  35. Fernandez, A., et al., *An anticancer C-Kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic*. J Clin Invest, 2007. **117**(12): p. 4044-54.
  36. Hohenberger, P., *Adjuvant imatinib in GIST: a self-fulfilling prophecy, or more?* Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1058-60.
  37. Blanke, C.D., et al., *Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 620-5.
  38. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. N Engl J Med, 2002. **347**(7): p. 472-80.
  39. DeMatteo, R.P., et al., *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg, 2000. **231**(1): p. 51-8.
  40. George D. Demetri, P.R., Yoon-Koo Kang, Jean-Yves Blay, Heikki Joensuu,, *Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or*

- 
- unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial.* J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA10008) 2012.
41. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet, 2013. **381**(9863): p. 295-302.
  42. Hong, X., et al., *Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib.* Radiographics, 2006. **26**(2): p. 481-95.
  43. Berger, F. and M. Reiser, *[New imaging strategies for monitoring molecular pharmacotherapy of GIST].* Radiologe, 2008. **48**(9): p. 832-8.
  44. Therasse, P., et al., *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.* J. Natl. Cancer Inst., 2000. **92**(3): p. 205-216.
  45. Choi, H., et al., *CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings.* AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(6): p. 1619-28.
  46. Shankar, S., et al., *Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate.* Radiology, 2005. **235**(3): p. 892-8.
  47. Schlemmer, M., et al., *Perfusion patterns of metastatic gastrointestinal stromal tumor lesions under specific molecular therapy.* Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 312-8.
  48. Jager, P.L., J.A. Gietema, and W.T. van der Graaf, *Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET.* Nucl Med Commun, 2004. **25**(5): p. 433-8.
  49. Krause, B.J., et al., *[FDG-PET/CT in oncology. German Guideline].* Nuklearmedizin, 2007. **46**(6): p. 291-301.
  50. Van den Abbeele, A.D. and R.D. Badawi, *Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S60-5.
  51. Van den Abbeele, A.D., *The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging.* Oncologist, 2008. **13 Suppl 2**: p. 8-13.
  52. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
  53. Fabel, M. and H. Bolte, *[Automated procedure for volumetric measurement of metastases: estimation of tumor burden].* Radiologe, 2008. **48**(9): p. 857-62.
  54. Graser, A., Becker, C.R., Reiser, M.F., Stief, C., Staehler, M., *Volumetrie von Metastasen beim Nierenzellkarzinom.* Der Radiologe, 2008. **48**: p. 850-856.
  55. Petersilka, M., et al., *Technical principles of dual source CT.* Eur J Radiol, 2008. **68**(3): p. 362-8.
  56. Compton, A.H., *A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements.* Physical Review, 1923. **21**(5): p. 483.
  57. Graser, A., et al., *Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen.* Eur Radiol, 2009. **19**(1): p. 13-23.
  58. Johnson, T.R., et al., *Material differentiation by dual energy CT: initial experience.* Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1510-7.
  59. Couinaud, C., *Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation.* Dig Surg, 1999. **16**(6): p. 459-67.
  60. Choi, H., et al., *Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a*

- 
- Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria.* J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1753-1759.
61. Mahr, A., et al., *Usability of semiautomatic segmentation algorithms for tumor volume determination.* Invest Radiol, 1999. **34**(2): p. 143-50.
  62. Keil, S., et al., *Semi-automated measurement of hyperdense, hypodense and heterogeneous hepatic metastasis on standard MDCT slices. Comparison of semi-automated and manual measurement of RECIST and WHO criteria.* Eur Radiol, 2008. **18**(11): p. 2456-65.
  63. Heussel, C.P., et al., *[Follow-up CT measurement of liver malignoma according to RECIST and WHO vs. volumetry].* Rofo, 2007. **179**(9): p. 958-64.
  64. Prasad, S.R., et al., *CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations.* Radiology, 2002. **225**(2): p. 416-9.
  65. Graser, A., et al., *[Volumetry of metastases from renal cell carcinoma: comparison with the RECIST criteria].* Radiologe, 2008. **48**(9): p. 850-6.
  66. Chen, T.W., et al., *Giant malignant gastrointestinal stromal tumors: recurrence and effects of treatment with STI-571.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(2): p. 260-3.
  67. Blanke, C.D., et al., *Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033.* J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 626-32.
  68. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.* Lancet, 2006. **368**(9544): p. 1329-38.
  69. Montemurro, M., et al., *Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib.* Eur J Cancer, 2009.
  70. Heinrich, M.C., et al., *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4764-74.
  71. Montemurro, M., et al., *Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis.* Eur J Cancer, 2012.
  72. Tuma, R.S., *Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response rate endpoints.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(18): p. 1272-4.
  73. Antoch, G., et al., *[Imaging procedures for gastrointestinal stromal tumors.].* Radiologe, 2009.
  74. Gayed, I., et al., *The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors.* J Nucl Med, 2004. **45**(1): p. 17-21.
  75. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors.* J Nucl Med, 2009. **50 Suppl 1**: p. 122S-50S.
  76. Benjamin, R.S., et al., *We should desist using RECIST, at least in GIST.* J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1760-4.
  77. Mabile, M., et al., *Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!).* Eur J Radiol, 2009. **69**(2): p. 204-8.
  78. Antoch, G., et al., *Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors.* J Nucl Med, 2004. **45**(3): p. 357-65.
  79. Mendel, D.B., et al., *In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth*

- 
- factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(1): p. 327-37.
80. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, *The biology of VEGF and its receptors.* Nat Med, 2003. **9**(6): p. 669-76.
81. Berger, F., Saam, T., et al., *Initial experiences utilizing perfusion CT in the follow-up of patients with gastrointestinal stromal tumors under imatinib mesylate treatment* Radiology (Abstract), 2007.
82. Schlemmer, M., et al., *Perfusion patterns of metastatic gastrointestinal stromal tumor lesions under specific molecular therapy.* Eur J Radiol, 2009.
83. Yubao LaCH, L., *Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Correlatice Study between 64-Detector Row CT Perfusion and Molecular Pathology.* Radiology., **2007. abstract SSM09-03, 2007.**
84. Kan, Z., et al., *Functional CT for quantifying tumor perfusion in antiangiogenic therapy in a rat model.* Radiology, 2005. **237**(1): p. 151-8.
85. Cuenod, C.A., et al., *Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment.* Abdom Imaging, 2006. **31**(2): p. 188-93.
86. De Giorgi, U., et al., *Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors.* Clin Cancer Res, 2005. **11**(17): p. 6171-6.
87. Lassau, N., et al., *Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of isolated limb perfusion of limb sarcomas: prospective study of 49 cases.* Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1054-60.
88. Stroszczyński, C., et al., *Follow-up of gastro-intestinal stromal tumours (GIST) during treatment with imatinib mesylate by abdominal MRI.* Eur Radiol, 2005. **15**(12): p. 2448-56.
89. Graser, A., et al., *Dual-Energy CT in Patients Suspected of Having Renal Masses: Can Virtual Nonenhanced Images Replace True Nonenhanced Images?* Radiology, 2009: p. 2522080557.
90. Chae, E.J., et al., *Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience.* Radiology, 2008. **249**(2): p. 671-81.
91. Stroobants, S., et al., *18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec).* Eur J Cancer, 2003. **39**(14): p. 2012-20.
92. Miles, K.A. and R.E. Williams, *Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism.* Cancer Imaging, 2008. **8**: p. 81-6.
93. Bogaerts, J., et al., *Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria.* Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 248-60.
94. Joensuu, H., et al., *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor.* N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1052-6.
95. Le Tourneau, C., E. Raymond, and S. Faivre, *Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST).* Ther Clin Risk Manag, 2007. **3**(2): p. 341-8.
96. Contractor, K.B. and E.O. Aboagye, *Monitoring predominantly cytostatic treatment response with 18F-FDG PET.* J Nucl Med, 2009. **50 Suppl 1**: p. 97S-105S.
97. Wormanns, D., et al., *Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility.* Eur Radiol, 2004. **14**(1): p. 86-92.
98. Marten, K., et al., *Automated CT volumetry of pulmonary metastases: the effect of a reduced growth threshold and target lesion number on the reliability of therapy response assessment using RECIST criteria.* Eur Radiol, 2007. **17**(10): p. 2561-71.
99. Couinaud, C., *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris, Masson, 1957.

- 
100. Ratain, M.J. and S.G. Eckhardt, *Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST*. J Clin Oncol, 2004. **22**(22): p. 4442-5.
  101. Therasse, P., E.A. Eisenhauer, and J. Verweij, *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer, 2006. **42**(8): p. 1031-9.
  102. O'Connor, J.P., et al., *Quantitative imaging biomarkers in the clinical development of targeted therapeutics: current and future perspectives*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 766-76.
  103. Partridge, S.C., et al., *MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(6): p. 1774-81.
  104. Dempsey, M.F., B.R. Condon, and D.M. Hadley, *Measurement of tumor "size" in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D?* AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(4): p. 770-6.
  105. Choi, H., *Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors*. Oncologist, 2008. **13 Suppl 2**: p. 4-7.
  106. van der Veldt, A.A., et al., *Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib*. Br J Cancer, 2010. **102**(5): p. 803-9.
  107. Smith, A.D., et al., *Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(6): p. 1470-8.
  108. Stacchiotti, S., et al., *High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria*. Radiology, 2009. **251**(2): p. 447-56.
  109. Grouven, U., et al., *[The kappa coefficient]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e65-8.
  110. Choi, H., *Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model*. Curr Oncol Rep, 2005. **7**(4): p. 307-11.
  111. Dudeck, O., et al., *Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib*. Ann Oncol, 2011. **22**(8): p. 1828-33.
  112. Hittinger, M., et al., *Course of size and density of metastatic renal cell carcinoma lesions in the early follow-up of molecular targeted therapy*. Urol Oncol, 2011.
  113. Sargent, D.J., et al., *Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trial end-points*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 290-9.
  114. Schramm, N., et al., *Dual Energy CT for Monitoring Targeted Therapies in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: Initial Results*. Curr Pharm Biotechnol, 2011.
  115. Schramm, N., et al., *Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria*. Eur J Radiol, 2013. **82**(6): p. 951-8.

---

## 7 Anhang

---

### Abkürzungsverzeichnis:

**BL-CT:** Baseline-CT

**CML:** chronisch myeloische Leukämie

**DECT:** Dual Energy Computertomograph

**FDG-PET:** Fluordesoxyglucose – Positronemissionstomographie

**FOV:** Field Of View

**FU-CT:** Follow Up CT

**GIST:** Gastrointestinaler Stromatumor

**HU:** Hounsfield Units

**KM:** Kontrastmittel

**MDCT:** Mehrzeilenspiralcomputertomograph

**ml:** milliliter

**mSv:** milli Sievert

**NCC:** Nierenzellkarzinom

**PD:** Progression

**PDGFR- $\alpha$ :** platelet derived growth factor receptor  $\alpha$

**PR:** partielle Remission

**ROI:** Region of Interest

**RECIST:** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

**SCF:** Stem Cell Factor

**SD:** stabile Erkrankung

**SLD:** Summe des Längsten Durchmessers

**SUV:** standardized uptake value

**TKI:** Tyrosinkinaseinhibitor

**VNC:** Virtual Non Contrast

**VOI:** Volume Of Interest

---

## Abbildungs-/ Tabellen-/ und Diagrammverzeichnis:

### Abbildungen:

**Abb. 1:** Metastase lateral der linken Niere bei GIST

**Abb. 2:** Dichteänderung im Verlauf bei baseline-Untersuchung und nach 6 Monaten unter targeted therapy. Beachte die nur moderate Größenänderung der intrahepatischen Läsionen bei ausgeprägtem Abfall der Densität. Die Dichteabnahme der Läsion spiegelt die anti-vaskulären Effekte der molekularen Pharmakotherapie wider. Kap. 1.3

**Abb. 3:** a. Darstellung eines „Tumors im Tumor“ im CT als spezifisches, sicheres Rezidivzeichen bei GIST. b. In der CT-Perfusion stellt sich die intraläsionale, Weichgewebsvermehrung hypervascularisiert dar. Kap. 1.3

**Abb. 4:** PET/ CT eines GIST bei Rezidiv und bei Therapieansprechen im Verlauf Kap. 1.3

**Abb. 5:** Aufbauprinzip des DECT mit zwei Röntgenröhren und den zugehörigen Detektoren A und B im Winkel von 90°. Kap.2.2

**Abb. 6:** „Three material decomposition method“ graphisch dargestellt nach Johnson 2007. Kap.2.2

**Abb. 7:** Läsion außerhalb des FOV der Röhre B. Kap 2.2.

**Abb. 8** Patient mit fortgeschritten metastasiertem GIST; deutliche Konfluenz der Läsionen und daher schlechte Messbarkeit. Kap 2.3

**Abb. 9:** Lebermetastase im BL-CT und FU-CT mithilfe der Syngo Workstation Oncology Kap 2.3

**Abb.10:** Deutliche Dichtezunahme (von 28 auf 59 HU) und Overlay Zunahme von 7 HU auf 32,9 HU bei gleichzeitiger moderater Größenzunahme einer Läsion vom 3 Monats Follow Up (unten) im Vergleich zum Baseline CT (obere Bildreihe) unter targeted therapy; die Läsion entspricht nach oben genannter Zuordnung der Gruppe 2. Kap 3.1

**Abb.11:** Deutlicher Dichteabfall einer Läsion (Pfeil) vom Baseline CT zum 3 Monats Follow Up CT bei gleichzeitiger starker Größenprogredienz; entspricht nach oben genannter Klassifikation der Gruppe 3: Absoluter Abfall des Overlay von -32 HU bei einer Größenzunahme von 114 %. Kap 3.1

**Abb. 12:** Patient im Stadium PR nach 1 Jahr entsprechend RECIST und Volumetrie Kriterien

**Abb. 13:** Patient im Stadium PD nach 1 Jahr entsprechend RECIST und Volumetrie Kriterien

---

## **Tabellen:**

**Tabelle 1:** Häufigkeitsverteilung des Primarius bei GIST. Kap 1.1

**Tabelle 2:** Malignitätsabschätzung von GIST nach Singer, Mittiinen, Fletcher. Kap. 1.1

**Tabelle 3:** Definition der CT-Dichtewerte verschiedener Gewebe nach Hounsfield. Kap 1.3

**Tabelle 4:** RECIST 1.1. Kriterien Kap. 1.4

**Tabelle 5:** Choi-Kriterien nach Choi et al. Kap. 1.4

**Tabelle 6:** Lokalisation des Primarius des GIST im Kollektiv der Dual Energy Messungen. Kap. 2.2

**Tabelle 7:** Kontrastmittel- und Scanprotokoll der CT-Untersuchungen in der DECT-Studie im ausgewerteten Patientenkollektiv. Kap 2.2

**Tabelle 8:** Messparameter Tumorgröße, VNC, Mixed und Overlay mit ihrer Definition. Kap. 2.2

**Tabelle 9:** RECIST 1.0 -Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens. Kap. 2.2.

**Tabelle 10:** Choi-Kriterien nach Choi et al. Kap. 2.2

**Tabelle 11:** Messparameter Volumetrie und Durchmesser zur Auswertung der Volumetriedaten. Kap 2.3

**Tabelle 12:** Vergleich der mittleren, maximalen und minimalen Dichtewerte des VNC und des echten Nativbildes sowie Standardabweichungen in der DECT Studie. Kap 3.1.

**Tabelle 13:** Mittlere Änderungen der Mixed bzw. Overlay Werte intra- und extrahepatischer Läsionen nach 3 Monaten unter targeted therapy im Vergleich zum BL-CT. Kap. 3.1.2.1

**Tabelle 14:** Mittlere Änderungen der Mixed bzw. Overlay Werte intra- und extrahepatischer Läsionen nach 6 Monaten unter targeted therapy im Vergleich zum BL-CT. Kap.3.1.2.1

**Tabelle 15:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Overlay Änderungen (Jodaufnahme) von  $<$ ,  $>15$  HU bei intra-/ extrahepatischen Läsionen nach 3 Monaten in Korrelation zur Größenänderung. Kap. 3.1.2.1

**Tabelle 16:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Overlay Änderungen (Jodaufnahme) von  $<$ ,  $>15$  HU bei intra-/ extrahepatischen Läsionen nach 6 Monaten in Korrelation zur Größenänderung. Kap. 3.1.2.1

**Tabelle 17:** Klassifikation der Läsionen nach Größenänderungen und Korrelation zu den absoluten Overlay-Änderungen im 3 Monats Follow Up. Kap.3.1.2.1

**Tabelle 18:** Zusammenfassung Klassifikation der Patienten nach unterschiedlichen Stagingstrategien. Kap.3.1.2.2

---

**Tabelle 19:** Patienteneinteilung nach RECIST Klassifikation PR, SD, PD 1 Jahr nach Therapieumstellung auf Sunitinib. Kap 3.2

**Tabelle 20:** RECIST Klassifikation der Patienten nach 1 Jahr mit den mittleren prozentualen Durchmesseränderungen (RECIST) und den entsprechenden Volumen und CT Dichteänderungen nach 3 Monaten und nach 1 Jahr. Kap.3.2

**Tabelle 21:** Vergleich von RECIST und Volumetrie Kriterien mit engeren Grenzwerten: 2 Patienten, die als SD gemäß RECIST im 3 Monats Follow-up klassifiziert wurden, wurden bereits als PR bzw. PD nach Volumetrie Kriterien eingeteilt. Nach einem Jahr wurden sie als PR bzw. PD sowohl nach RECIST als auch nach Volumetrie Kriterien zugeordnet. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. Kap 3.2

**Tabelle 22:** Volumetrie Response Kriterien mit strengeren Grenzwerten für unsere Studie. Kap 3.2

**Tabelle 23 A-D:** Übereinstimmung und Abweichungen in der Verteilung unterschiedlicher Response Untergruppen – Vergleich von RECIST mit Volumetrie (A, B) und Choi (C, D) Kriterien nach 3 Monaten (A,C) und 1 Jahr (B, D). CR: complete response. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. Kap 3.2

**Tabelle 24:** *RECIST: Klassifikation in Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben.* Mittleres Überleben in Monaten. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Standard error of mean. Kap 3.2

**Tabelle 25:** *Choi Kriterien: Klassifikation mit Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben.* Mittleres Überleben in Monaten PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Mittlere Standardabweichung. Kap. 3.2

**Tabelle 26:** *Volumetrie Kriterien: Klassifikation mit Korrelation mit dem erkrankungsspezifischen Überleben.* Mittleres Überleben in Monaten. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. SEM: Mittlere Standardabweichung. Kap. 3.2

---

**Diagramme:**

**Diagramm 1:** Altersverteilung der Patienten im auswertbaren Kollektiv /DE-Studie. Kap. 2.2.1

**Diagramm 2:** Geschlechterverteilung des Patientenkollektives der Volumetrie. Kap 2.3

**Diagramm 3:** Absolute Dichtewerte in HU extra- und intrahepatischer Läsionen im Mixed Modus (schwarz) bzw. Overlay Modus (weiß) –Werte aus den BL-CTs. Kap. 3.1.2.1

**Diagramm 4:** a. intrahepatische Läsionen nach 3 Monaten targeted therapy; absolute Änderung der Mixed (schwarz) und Overlay Werte (weiß) der Läsionen im Vergleich zum BL-CT. b. extrahepatische Läsionen nach 3 Monaten targeted therapy; absolute Änderung der Mixed (schwarz) und Overlay Werte (weiß) der Läsionen im Vergleich zum BL-CT. Kap.3.1.2.1

**Diagramm 5:** Mittlere Änderung der Dichte (Overlay) und Größe der Läsionen nach 3 Monaten; 1 = stabiler OL; 2 = Anstieg  $OL \geq 15HU$ ; 3 = Abfall  $OL \geq 15HU$ . Kap. 3.1.2.1

**Diagramm 6:** mittlere Größen- und Volumenänderung gemäß RECIST (oben) und Volumetrikriterien in % jeweils 3 Monate (dunkelgrau) und 1 Jahr nach BL-CT (hellgrau). Kap. 3.2

**Diagramm 7:** Kaplan Meier Kurven für das erkrankungsspezifische Überleben (DSS) der Response-Gruppe gemäß RECIST (A, B), Choi (C, D) und Volumetrie (E,F) nach 3 Monaten und nach 1 Jahr. Statistisch signifikante Unterschiede und Tendenzen befinden sich unter den entsprechenden Kurven. Cum Survival: Cumulative Survival. PR: Partial response. SD: Stable disease. PD: Progressive disease. PR: blau. SD: grün. PD: rot. Kap. 3.2

## 8 Danksagung

---

Bedanken möchte ich mich bei all den Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, Direktor der Radiologischen Klinik Großhadern der LMU, möchte ich Dank aussprechen für die Möglichkeit, an seiner Klinik die Dissertation durchführen und die Ressourcen nutzen zu können.

Herrn PD Dr. med. Ch. Becker möchte ich Dank sagen für die Vergabe des Themas und die Ermöglichung der Arbeit.

Herrn Dr. med. F. Berger danke ich für die zeitaufwändige Unterstützung und Korrekturen dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Nicolai Schramm möchte ich danken für seine kompetente Unterstützung bei den Messungen, Auswertungen und Korrekturen sowie sein stets offenes Ohr bei Schwierigkeiten im Laufe der Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir das Studium ermöglicht hat, sowie meinem Freund und meinen Freunden, die mich auch bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit unterstützt haben und verständnisvoll in arbeitsintensiven Phasen waren.

## 9 Veröffentlichungen

---

1. Schramm, N., Schlemmer, M., Enghart, E., Hittinger, M., Becker, C., Reiser, M., Berger, F.:

*Dual Energy CT for Monitoring Targeted Therapies in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: Initial Results.* Curr Pharm Biotechnol, 2011 Apr;12(4):547-57.  
[114]

-

2. Schramm, N., Enghart, E., Schlemmer, M., Berger, F.:

*Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: Comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria.* Eur J Radiol, 2013  
2013 Jun;82(6):951-8. [115]

## Eidesstattliche Versicherung

Englhart, Elisabeth

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Evaluation neuer funktioneller und morphologischer Verfahren der  
Computertomographie  
zum optimierten Monitoring molekularer Pharmakotherapien  
beim Gastrointestinalen Stromatumor*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bad Aibling, 14.11.14

Ort, Datum

Englhart, Elisabeth

Unterschrift Doktorandin/Doktorand