

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Auswertung des Therapieerfolgs von Lungenkarzinomen nach
Radiochemotherapie:
Überprüfung der Genauigkeit gängiger radiologischer Mess-
verfahren und Klassifizierungskataloge**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Annemarie Johanna Walterham

Aus Lindau am Bodensee

Im Jahr 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ullrich Müller-Lisse

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Kathrin Kahnert

Prof. Dr. med. Dominik Rüttinger

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Das Lungenkarzinom als relevante Erkrankung und Todesursache	5
1.2	Tumorentitäten des Lungenkarzinoms	6
1.3	Therapie des NSCLC im Stadium III	10
1.3.1	Patienten der GILT-Studie	13
1.4	Stellenwert der radiologischen Diagnostik	14
1.4.1	Funktionsweise der Computertomographie	17
1.4.2	Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie	20
1.5	Radiologische Kriterienkataloge zur Beurteilung des Therapieverlaufs	21
1.6	Herleitung der Fragestellung	27
2	Patienten, Material und Methoden	29
2.1	Patienten an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München	29
2.2	Akquisition und Strukturierung der Daten	30
2.3	Messmethoden	31
2.4	Bias	34
2.5	Statistische Auswertung	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Patientencharakteristika	36
3.2	Messergebnisse	38
3.2.1	Abgrenzbarkeit	38
3.2.2	Abnahme der TumorgroÙe (RECIST)	44
3.2.3	Bewertung der Lymphknoten (RECIST)	46
3.2.4	Auswertung der RECIST-Summen	48
4	Diskussion	52
4.1	Vorteile, Erkenntnisse und Limitationen der Studie	52
4.2	Limitationen der Choi-Kriterien als Vermessungsverfahren	53
4.3	Limitationen der RECIST-Kriterien als Vermessungsverfahren	54
4.3.1	Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Messbarkeit der Zielläsionen	54
4.3.2	Grenzen der Verlaufsmessungen gemäß RECIST	56
4.3.3	Fehlende Vorgaben der Vermessung durch RECIST	57
4.3.4	Vergleich zwischen RECIST 1.0 und RECIST 1.1	57
4.3.5	Grenzen morphologischer Beurteilungskriterien bei anderen zielgerichteten Therapieansätzen	59
5	Fazit	61
	Literaturverzeichnis	63
	Abbildungsverzeichnis	69

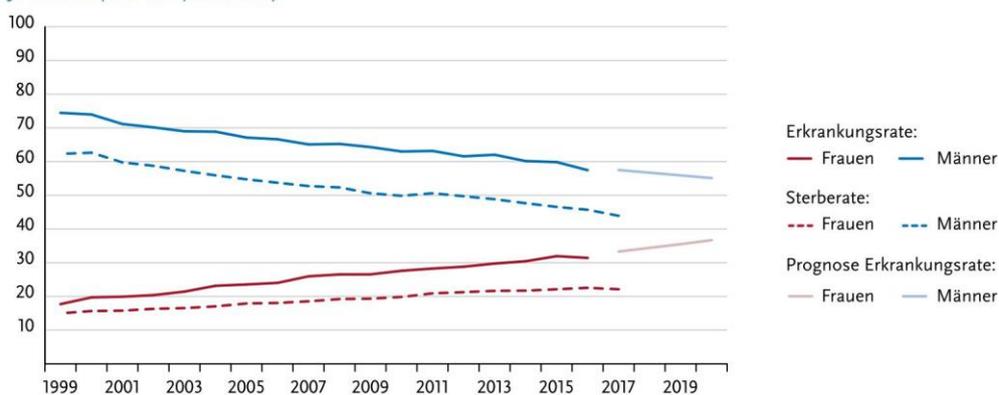
Tabellenverzeichnis	70
Danksagung	71
Zusammenfassung	72
Affidavit	74

1 Einleitung

1.1 Das Lungenkarzinom als relevante Erkrankung und Todesursache

In Deutschland stellen Krebserkrankungen nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Das Lungenkarzinom als maligner epithelialer Tumor der Lunge ist beim männlichen Geschlecht die zweit- und beim weiblichen Geschlecht die dritthäufigste diagnostizierte Tumorerkrankung. Mit einem Viertel aller krebsbedingten Sterbefälle ist das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste Todesursache durch Tumoren, bei Frauen - mit etwa 15% - nach dem Mamma-Karzinom die zweithäufigste [1; S. 18-20].

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

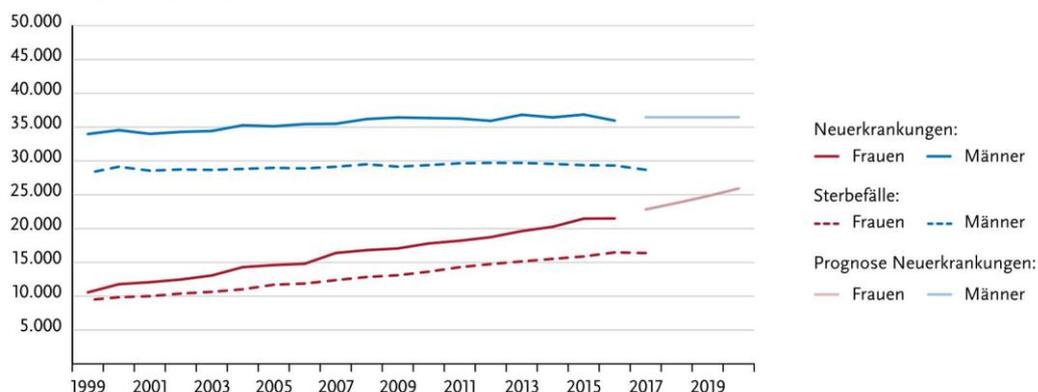


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten (Robert-Koch-Institut) [2; S. 61]

Während interessanterweise ab Ende der 1990er Jahre die Zahl der Erkrankungen von Männern eine Konstanz, beziehungsweise sogar ein leichter Rückgang zeigt, lässt sich bei den Frauen zu diesem Zeitpunkt eine höhere Inzidenzrate verzeichnen. Diese Veränderungen des Verteilungsmusters, die

Abbildung 1 zeigen, sind auf Veränderungen der Rauchgewohnheiten zurückzuführen [2; S. 60]. Seit 2018 ist in einigen westlichen Ländern (zum Beispiel Dänemark und England) ein Rückgang der Inzidenz von Lungenkarzinomen erkennbar, bedingt durch einen verzeichneten Rückgang des Tabakkonsums [3; S. 25].

Das Lungenkarzinom hat, verglichen mit anderen Tumoren, eine ungünstige Prognose hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate, sie beträgt in etwa 15% bei Männern und 18% bei Frauen. Dabei variiert sie je nach Stadium des Lungenkarzinoms bei Diagnosestellung. Dies ist unter anderem sowohl auf die starke Metastasierungstendenz als auch auf die Inoperabilität bei schlechter verbleibender Lungenfunktion zurückzuführen [4; S. 37–38; S. 128]. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zeigen sich dabei insgesamt höhere Heilungschancen als beim aggressiveren kleinzelligen Lungenkarzinom, ebenfalls abhängig vom Stadium des NSCLC [5; S. 816–817]. Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Mortalitätsrate (verweise Abbildung 2) – der Gipfel liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 80 und 84 Jahren [4; S. 36]. Da sich die Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten über die vergangenen Jahre deutlich verbessert haben, wächst der Anteil an Langzeitüberlebenden [6; S. 1015].

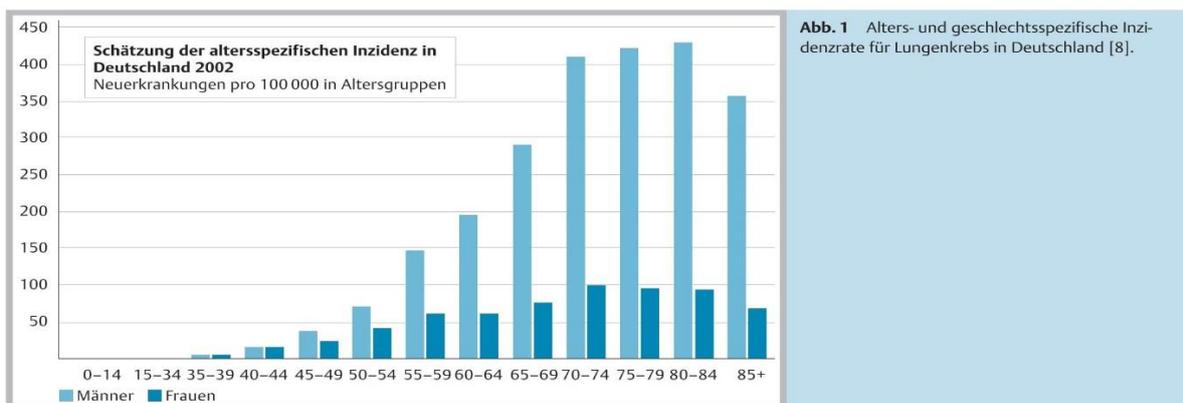


Abb. 1 Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate für Lungenkrebs in Deutschland [8].

Abbildung 2: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland [7; S. 5]

1.2 Tumorentitäten des Lungenkarzinoms

Bezüglich der Tumorarten wird zwischen kleinzelligem (Small Cell Lung Cancer - SCLC) und nicht kleinzelligem (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC) Lungenkarzinom unterschieden. Bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen, die rund 85% ausmachen, wurden früher circa 40% Plattenepithel-, 35% Adeno- und 10% großzellige Karzinome diagnostiziert [5; S. 809]. Mittlerweile hat sich dieses

Verhältnis geändert; heute machen Plattenepithelkarzinome etwa 25% aller Lungenkarzinome aus [2; S. 60] und fast die Hälfte aller histologisch gesicherten Lungentumoren sind Adenokarzinome [7; S. 245]. Dieses stellt auch die am meisten gefundene Entität bei Nichtrauchern dar [8; S. 401]; ferner wird es häufiger bei jüngeren Patienten unter 45 Jahren diagnostiziert [9; S. 1031–1032]. Durch molekulargenetische Untersuchungen wurden noch exaktere Unterscheidungen der verschiedenen Adenokarzinom-Typen ermöglicht, was zu einer verbesserten Abschätzung des Therapieerfolges beiträgt [10; S. 529–530] [7; S. 244]. Das großzellige Karzinom weist eine geringere Differenzierung auf und geht daher mit einer schlechteren Prognose einher (vgl. Abbildung 3) [10; S. 525–526]. Weitere seltenere Formen stellen beispielsweise das adenosquamöse oder pleomorphe Karzinom dar [4; S. 117].

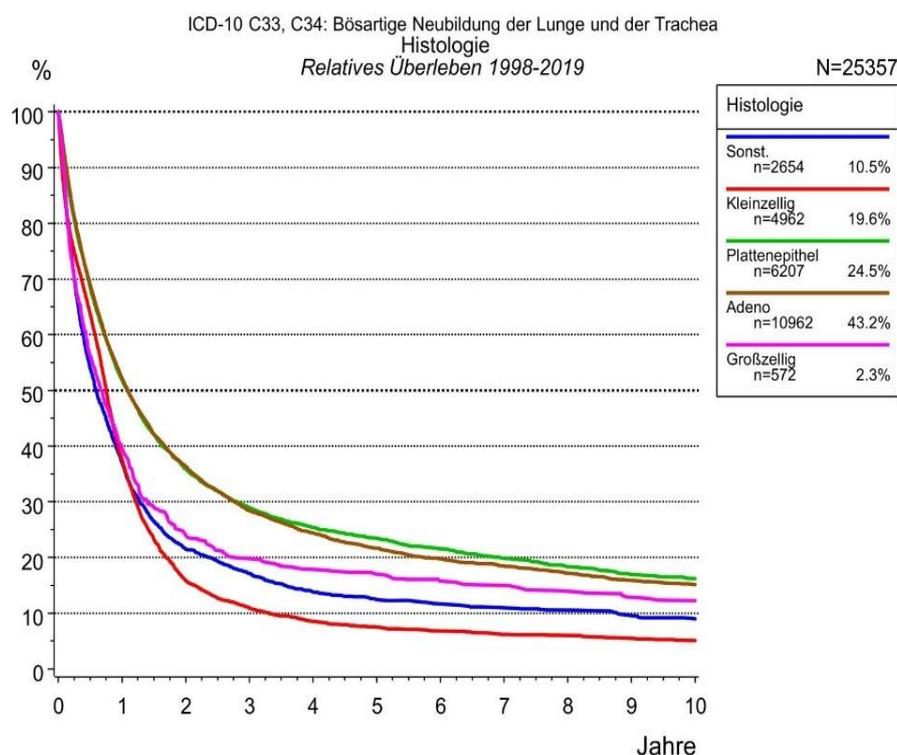


Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit Lungentumor nach Histologie. 25 357 von 26 884 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2019 besitzen Angaben zu diesem Merkmal [11; S. 11].

Insbesondere für das NSCLC wird als größter Risikofaktor das Rauchen angesehen. Auch Passivrauchen vor allem im Erwachsenenalter und am Arbeitsplatz erhöht das Risiko für eine Lungenkarzinom-Erkrankung. Weitere sich schädlich auswirkende Faktoren sind beispielsweise ionisierende Strahlung, diverse Umweltnoxen und (Luft-)Schadstoffe, hierbei vor allem Dieselmotorabgase [4; S. 38–48]. Das Lungenkarzinom ist als Berufskrankheit anerkannt, was das

hohe Risiko einer beruflichen Exposition von Arbeitern mit diversen Schad- und Giftstoffen untermauert, unter anderem durch Asbest, Siliziumdioxid, polyzyklische Kohlenwasserstoffe (PAK, sie entstehen bei der Kohlegasproduktion), Chromate, Nickel, Arsen und einige weitere [12; S. 317]. Auch genetische Faktoren sind als Einflussgröße erfasst, die neben dem größten Risikofaktor, dem Inhalationsrauchen, für ein Auftreten eines Lungentumors im jüngeren Alter verantwortlich sein können [9; S. 1036].

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms zeigen sich oftmals keine spezifischen Symptome. Thoraxschmerzen, Dyspnoe und Husten mit Auswurf sind unspezifische Zeichen bei fortgeschrittenen Stadien, Hämoptysen stellen meist ein Spätsymptom dar [4; S. 77].

Beim NSCLC beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Stadium lediglich 16-21% [1; S. 58]. Die Einteilung der verschiedenen Tumorstadien erfolgt nach der gängigen TNM-Klassifikation (Tabelle 1), die 2017 erneut überarbeitet wurde (siehe Abbildung 4). Seitdem wird unter anderem ein Tumordurchmesser über sieben Zentimetern dem T4-Stadium zugeordnet [13; S. 12].

TNM	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tabelle 1: Stadieneinteilung des NSCLC nach TNM [14]

Tab. 1 Änderungen des T-Deskriptors					
TNM-Klassifikation, 7. Auflage			TNM-Klassifikation, 8. Auflage		
T1	-	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)	T1	-	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
-	T1a	Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung	-	T1a	Tumor ≤1 cm in größter Ausdehnung
-	T1b	Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung	-	T1b	Tumor >1 cm, aber ≤2 cm in größter Ausdehnung
-	-	-	-	T1c	Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung
T2	-	Tumor mehr >3 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung <i>oder</i> mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen:	T2	-	Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung <i>oder</i> mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen:
-	-	Tumor befällt Hauptbronchus, ≥2 cm distal der Carina	-	-	Tumor befällt Hauptbronchus, unabhängig von der Entfernung zur Carina, aber ohne die Carina selbst zu befallen
-	-	Tumor infiltriert viszerale Pleura	-	-	Tumor infiltriert viszerale Pleura
-	-	Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	-	-	Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung unabhängig von der Ausdehnung
-	T2a	Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung	-	T2a	Tumor >3 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung
-	T2b	Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung	-	T2b	Tumor >4 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	-	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:	T3	-	Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:
-	-	Brustwand (eingeschlossen Sulcus-superior-Tumoren), parietale Pleura, Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge oder separater Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor	-	-	Brustwand (eingeschlossen Sulcus-superior-Tumoren), parietale Pleura, Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separater Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	-	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, großes Gefäße (distal des parietalen Perikards), Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite	T4	-	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung oder mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, Zwerchfell, große Gefäße (distal des parietalen Perikards), Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Abbildung 4: Änderungen des T-Deskriptors [13; S. 14]

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) geht aufgrund einer frühen (Fern-)Metastasierung mit einer noch schlechteren Prognose einher [8; S. 401–402]. Unbehandelt liegt die Überlebenszeit bei unter 21 Wochen. Wird eine Therapie eingeleitet, lässt sich die Überlebenszeit – je nach Metastasierungsrate - bis auf ein bis zwei Jahre ausweiten [4; S. S.268]. In erster Linie kommt beim SCLC eine systemische Therapie mit Polychemotherapie und Radiatio zum Einsatz, eine Operation ist nicht als Standardmethode vorgesehen [4; S. 270]. Dagegen besteht bei der nicht kleinzelligen Form gerade in weniger weit fortgeschrittenen Stadien (I/II und T3N1 = IIIa) mit einer radikalen Operation inklusive Lymphknotendisektion die Möglichkeit einer kurativen Therapie. Mit entscheidend sind zusätzlich das Alter und die (verbleibende) Lungenfunktion [4; S. 167;177]. Ab dem Stadium II wird adjuvant eine Chemotherapie verabreicht; bis Stadium IIIa3 kann eine Operation erwogen werden; ab Stadium IIIa4 und IIIb ist der Standard eine Radiochemotherapie [8; S. 404]. Das diagnostische Vorgehen vor einer Therapieeinleitung zeigt Abbildung 5.

Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

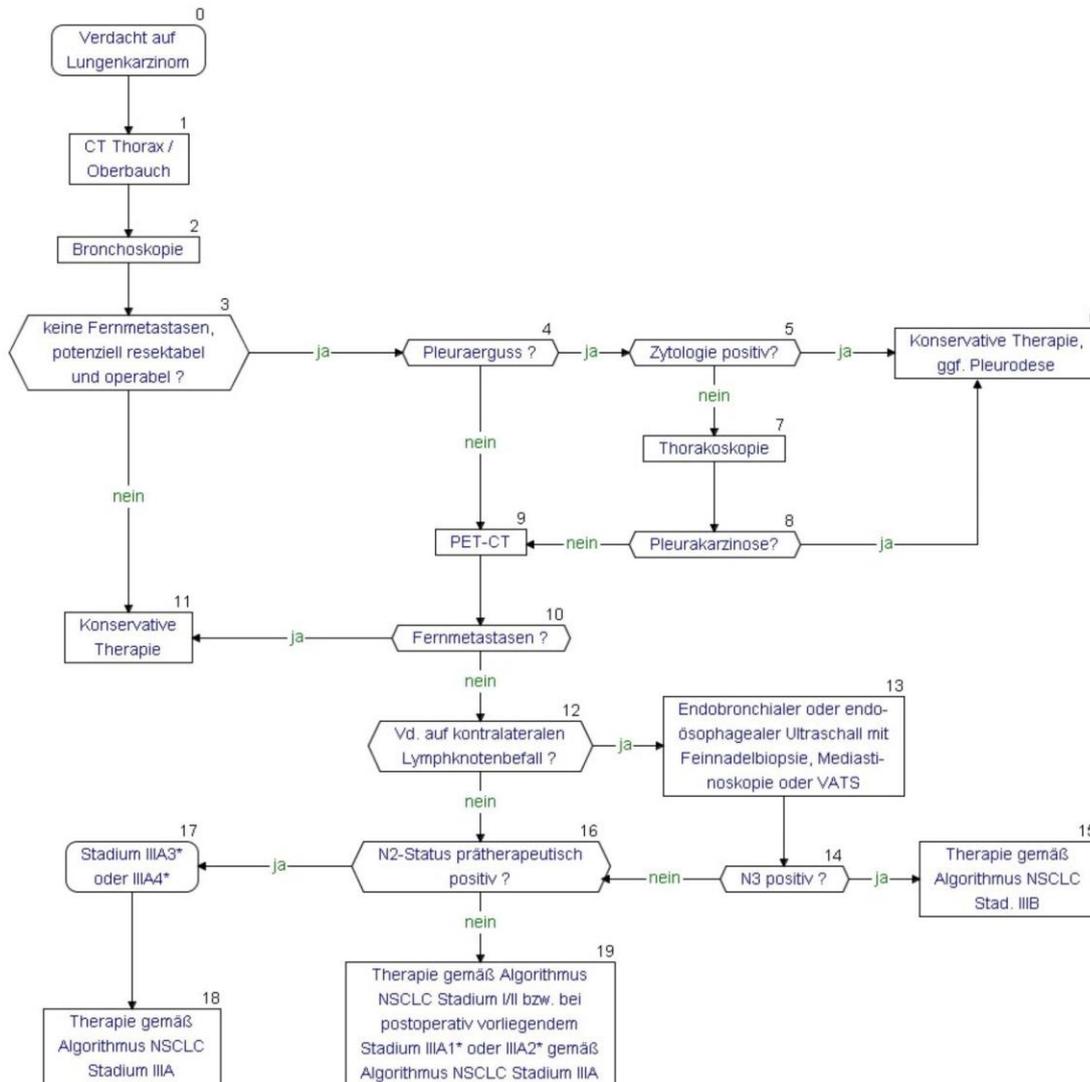


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom [4; S. 104]

1.3 Therapie des NSCLC im Stadium III

Kennzeichnend für das Stadium III des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ist eine lokoregionär fortgeschrittene Tumorsituation, das heißt, neben dem (aufgrund von Größe, Verteilungsmuster und der Beziehung zu angrenzenden Strukturen) prognostisch ungünstigen Primärtumor finden sich regionale Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasierung. Durch die Vielfalt an möglichen Krankheitsformen und -verläufen existiert eine große Bandbreite an möglichen Therapieformen [15; S. 3].

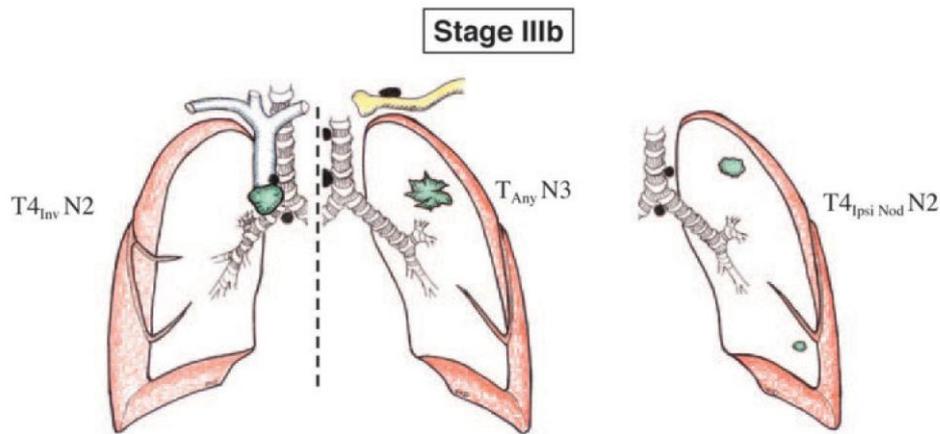


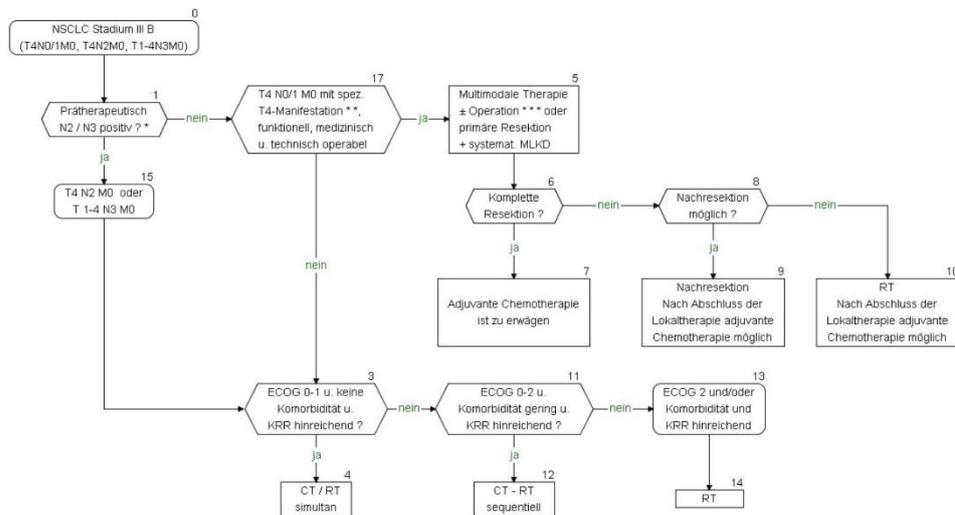
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Stadiums IIIb nach der 7. Auflage der UICC [16; S. 269]

Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit der Diagnose NSCLC ist der Tumor lokal fortgeschritten. Anders als bei Stadium IIIa wird der Tumor bei IIIb als inoperabel ausgedehnt beschrieben (siehe Abbildung 6), daher besteht in der Regel keine Indikation zur OP [4; S. 191]. Von dieser Einordnung kann jedoch aufgrund neu etablierter Operationstechniken im Einzelfall abgewichen werden. Beispielsweise bei karinalem, atrialem oder resektablem trachealem Befall, infiltrierter Vena cava oder der Arteria pulmonalis genauso wie bei ipsilateraler Metastasierung ist im Stadium IIIb (T4N0/1- Situation) eine Operation als Teil der Gesamtbehandlung möglich. Hier existiert derzeit keine einheitliche Therapieempfehlung, die Entscheidung wird vielmehr interdisziplinär (unter Beteiligung von Pneumologen, Thoraxchirurgen, (Radio-)Onkologen sowie Radiologen) getroffen [17; S. 176–177]. Durch die Entwicklung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde eine dritte Subgruppe des Stadiums III definiert. Neben dem Stadium IIIa (T1-2 N2, T3 N1, T4 N0-1), in dem mit einer multimodalen Vorgehensweise eine Operation in Frage kommt und dem Stadium IIIb (T1-2 N3, T3-4 N2), das meist inoperable Konstellationen aufweist, beinhaltet das Stadium IIIc (T3-4 N3) lokal fortgeschrittene Karzinome, die für eine operativen Therapie nicht mehr in Frage kommen [4; S. 176]. Im Falle eines nicht operablen NSCLC im Stadium III wird als Behandlungsstandard eine definitive Radiochemotherapie angesehen (siehe auch Abbildung 7) [15; S. 6]. Die sequenzielle Methode beinhaltet zunächst zwei bis vier platinhaltige Chemotherapiezyklen mit anschließender konventionell fraktionierter Radiatio (gesamte Dosis 60-66 Gy über sechs bis sieben Wochen), die simultane Form das gleichzeitige Durchführen der Behandlungen. Die letztere hat sich in Studien als vorteilhaft bezüglich des Therapieerfolges erwiesen, auch aufgrund einer erhöhten Compliance der Patienten [4; S. 186–195]. Es zeigt sich bei einer kombinierten Radiochemotherapie (im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie) eine höhere Toxizität bezüglich der im Strahlengang liegenden

Organe Ösophagus, Myelon und Lunge. Nichtsdestotrotz erweist sich ein signifikant höheres Fünf-Jahres-Überleben sowie medianes Überleben [4; S. 191–192].

Algorithmus Stadium IIIB

Cave: Stadieneinteilung nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT / RT: Chemotherapie / Radiotherapie.

* Staging gemäß Diagnostikkapitel.; ** Spezielle (technisch primär operable) T4-Manifestation: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atriums, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.; *** Multimodale Therapie mit Operation (OP): CT-OP; CT-RT/CT-OP; CT/RT-OP. Grundsätzlich bedürfen solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung von vornherein der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation; Beteiligung von zumindest Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

Abbildung 7: Therapiealgorithmus im Stadium IIIB [4; S. 198]

Bei ausgedehntem Tumorbefall, auftretenden schweren Komorbiditäten und Übergang zu Stadium IV (verweise Abbildung 8) erfolgt eine alleinige mit Cisplatin kombinierte Chemotherapie. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten ist die Überlebenszeit deutlich kürzer; ferner treten durch die stattgehabte Metastasierung Schmerzen auf. Daher gilt es, eine schnelle Diagnostik und Therapieinitiierung, idealerweise durch ein interdisziplinäres Tumorboard, in die Wege zu leiten, um dem Patienten seine Lebensqualität so lange wie möglich aufrecht zu erhalten [4; S. 201].

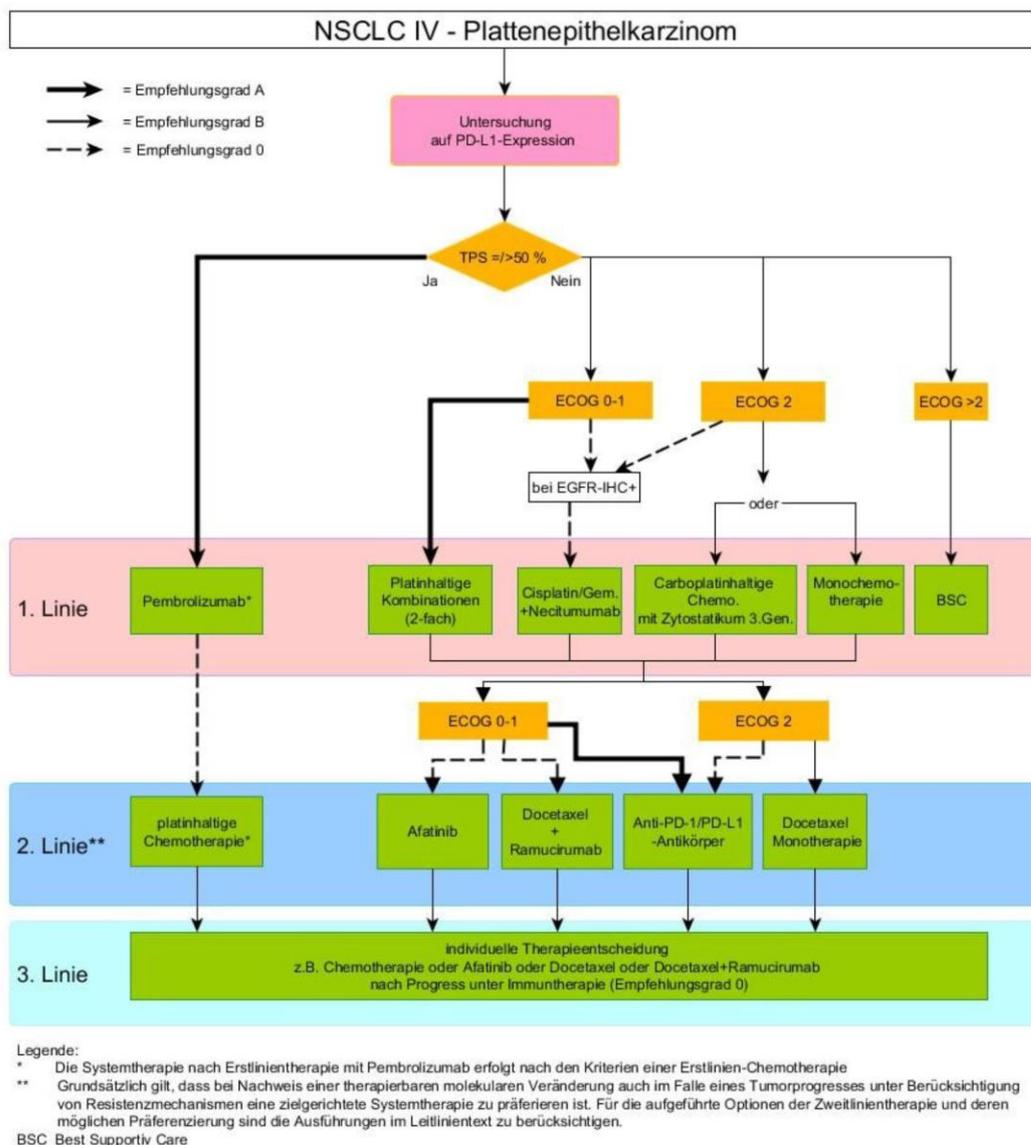


Abbildung 8: Algorithmen im Stadium IV/ IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio) [4; S. 265]

1.3.1 Patienten der GILT-Studie

Bei der German Intergroup Lung Trial, kurz GILT-Studie, handelte es sich um eine randomisierte Phase III Studie in ganz Deutschland, an der 279 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIa und IIIb, mit beliebigem histologischem Subtyp, im Zeitraum von 2005 bis 2009 teilnahmen. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren. Das Alter der Patienten betrug im Median 60,3 Jahre (zwischen 34 und 76 Jahre alt); 53% wiesen dabei ein Plattenepithelkarzinom auf. 45,1% hatten mehr als zwei Komorbiditäten. Der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIb betrug 82,4% (hierzu sei angefügt, dass das Stadium III damals in zwei Unter-Stadien, IIIa und IIIb, unterteilt wurde, während die aktuelle 8. Auflage der TNM-Klassifikation drei Unter-Stadien unterscheidet, nämlich IIIa, IIIb und IIIc). Das entscheidende Kriterium war, dass der Tumor

noch keine Metastasen gesetzt hatte, jedoch bereits als inoperabel angesehen wurde. Ein wichtiges Ausschlusskriterium bildete ein maligner Pleura- oder Perikarderguss zu Beginn der Therapie. Die Studie wurde unter simultaner Radiochemotherapie durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Vinorelbin und Cisplatin. Diese bestand standardmäßig in zwei jeweils 28-tägigen Zyklen mit Cisplatin, welches an Tag 1-4 in der Dosis 20mg/m² verabreicht wurde, sowie Vinorelbin mit einer Dosis von 50 mg/m² an Tag 1,8 und 15. Die Bestrahlung wurde simultan ab Tag 1 mit einer Gesamtdosis von mindestens 66 Gy über 6,5 Wochen hinweg appliziert. Eine Dosisescalation von 10% lag hierbei im Ermessen des Strahlentherapeuten. Primärer Endpunkt der GILT-Studie war das progressionsfreie Überleben mit zusätzlichen zwei Zyklen Chemotherapie im Vergleich mit Best Supportive Care. Sekundär wurde das Sicherheitsprofil, Ansprechen auf die Therapie, Gesamtüberleben und die Lebensqualität untersucht. Ungeklärt war die Rolle einer zusätzlichen, konsolidierenden Chemotherapie im Anschluss an die Radiochemotherapie, deswegen erfolgte die Randomisierung von 201 Patienten nach durchlaufener Standardtherapie. 96 sollten zwei Zyklen einer konsolidierenden Chemotherapie (CC) erhalten, 105 alleinige Best Supportive Care (BSC). Das CT-Screening erfolgte in der Regel 21 Tage vor Therapiebeginn, dann wiederum 43 Tage darauf und vier bis sechs Wochen nach Therapieende, hier erfolgte die Randomisierung in Arm A (CC) oder B (BSC). 242 von 279 Patienten waren anhand der RECIST-Kriterien auswertbar. Die erhobenen Daten zeigten, dass durch die eingesetzte kombinierte Radiochemotherapie die Erkrankung zeitweise gut kontrolliert werden konnte; die Behandlung im Anschluss mit einer konsolidierenden Chemotherapie führte jedoch zu keiner verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu Best Supportive Care [18; S. 216–222].

1.4 Stellenwert der radiologischen Diagnostik

Den verschiedenen Verfahren der radiologischen Bildgebung kommt eine entscheidende Rolle bei der Tumordiagnostik sowie zur Beurteilung des Therapieerfolgs zu; sie werden unter anderem im Rahmen der Staging-Untersuchungen mit bioptischen Prozeduren verknüpft, um eine genaue Diagnose zu liefern [17; S. 22]. Auch im Verlauf einer Therapie kommen je nach Stadium diverse Verfahren zum Einsatz.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) als strahlenfreie Methode kam ursprünglich aufgrund der langen Adquisitionsdauer, des hohen Kostenaufwandes und der begrenzten Verfügbarkeit nur in begründeten Fragestellungen infrage. Die aktualisierte S3-Leitlinie stellt ein neu eingeführtes speziell für das Staging vorgesehene Protokoll vor. Fragestellungen bezüglich Infiltration des

Mediastinums oder der Thoraxwand lassen sich mit der MRT aufgrund des höheren Weichteilkontrastes besser beantworten als mittels der CT. Ebenso sollte im Falle eines Tumors der oberen Thoraxapertur oder einer Plexusinfiltration ergänzend eine MRT erfolgen [4; S. 85].

Die Röntgen-Thoraxaufnahme, das am meisten verwendete initiale diagnostische Mittel und immer noch empfohlen bei erstem Verdacht auf ein Lungenkarzinom - sichtbar hier als Rundherd und indirekt mit Atelektasenbildung oder einem verbreiterten Mediastinum - kann erste Hinweise auf ein malignes Geschehen liefern [4; S. 83].

Die Computertomografie (CT) stellt bei vermutetem oder erkanntem Primärtumor die Methode der Wahl für das klinische Staging dar, ehe zur weiteren Entscheidungsfindung nach einem kurativen oder palliativen Ansatz eine Bronchoskopie sowie eine PET-CT vorgeschlagen werden [19; S. 527]. Eine CT-Thorax- und -Abdomenaufnahme mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel wird zur Detektion von Metastasen durchgeführt. Das Thorax-CT erfasst die lokale Tumorsituation; ferner können Knochenmetastasen und die Organe des Oberbauches mit abgebildet werden [20; S. 10]. Nebennieren und Leber werden am besten in der portalvenösen Phase beurteilt [4; S. 83]. Mit zusätzlich klinischen Hinweisen, z.B. auf eine langjährige Raucheranamnese oder ein Alter über 40 Jahren, erlauben konkrete Malignitätszeichen wie die einer infiltrativ wachsenden Raumforderung oder einer bereits stattgefundenen Metastasierung eine Diagnose, genauso wie eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme oder Größenzunahme in Folgeuntersuchungen [17; S. 21]. Die CT ist äußerst sensitiv, da morphologische Auffälligkeiten wie Spiculae, nekrotische Bereiche oder ein inhomogenes Muster einen wichtigen Anhaltspunkt auf Malignität einer pulmonalen Raumforderung geben. Jedoch ist die CT-Bildgebung nur unzureichend spezifisch, da ein Lungenkarzinom endgültig nur durch Nachweis einer Biopsie diagnostiziert werden kann. Die zuvor erfolgte Bildgebung in Schichttechnik ist dabei notwendig, um die exakte Lokalisation für die Entnahme einer histologischen Probe – z.B. mittels Bronchoskopie - zu bestimmen [21; S. 550][4; S. 84]. Vergrößerte Lymphknoten können abgesehen von einer nodalen Metastasierung auch Ausdruck einer mit dem Lungenkarzinom einhergehenden Begleiterkrankung wie einer kardialen Dekompensation oder eine Retentionspneumonie sein.

Die PET-CT erweist sich hierbei als hilfreich für das Lymphknotenstaging, sofern die Herde 10 mm Größe nicht unterschreiten [4; S. 84–85; 93-94][22; S. 113–114]. Die PET-CT-Diagnostik wird zusätzlich häufig eingesetzt bei der Erkennung von Fernmetastasen (außer im Gehirn, dort ist die PET-Diagnostik aufgrund des hohen natürlichen Glukosestoffwechsels erschwert und es sollte eine MRT des Schädels zum Ausschluss erfolgen [4; S. 85]) und der Detektion von für Biopsien gut zugänglichen Läsionen. Das Verfahren, das mithilfe radioaktiver Pharmaka („Tracer“) Areale mit

erhöhtem tumorösen Stoffwechsel zeigt, weist eine höhere Spezifität als die CT auf und kann beispielsweise tumorbefallene Lymphknoten, Fernmetastasen und auch ein Lungenkarzinom-Rezidiv zuverlässiger detektieren als die CT allein [4; S. 96, 100, 102].

Grundsätzlich bietet jedes Verfahren Vor- und Nachteile, sodass bei der Diagnostik eines Lungenkarzinoms ein Vorgehen nach standardisierten Untersuchungsprotokollen empfohlen wird, da dies die Fehlerquote reduziert [4; S. 98].

Durch die multifaktorielle Genese und aufgrund der hohen Mortalität des Lungenkarzinoms ist die Forderung nach einem geeigneten Screening entstanden – vor allem, da in niedrigeren Stadien oftmals eine größere Chance auf Heilung besteht und das Lungenkarzinom erst in fortgeschrittenen Stadien Symptome verursacht. Dann ist die Prognose zumeist infaust. Ob bildgebende Verfahren hinsichtlich einer Früherkennung eine sinnvolle Maßnahme darstellen, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die aktuelle Leitlinie zeigt auf, dass bei Personen mit erhöhtem individuellem Risiko (beispielsweise bei Rauchern, Patienten mit früher behandelten Karzinomen oder mit chronischen Lungenerkrankungen wie COPD und Lungenfibrose, und bei positiver Familienanamnese für ein Lungen-CA) und im Alter von 55-74 Jahren Früherkennungsmaßnahmen mittels jährlichem Niedrigdosis-CT sinnvoll sein könnten. Durch die von 2002 bis 2007 durchgeführten Studien im Rahmen der National Lung Screening Trial (NLST) konnte 2011 ein Erfolg durch den Einsatz von Niedrigdosis-CTs im Vergleich zu konventionellen Röntgenaufnahmen als Screeningmethode verzeichnet werden [4; S. 66–75]. Dies ist jedoch nach wie vor vorwiegend für Hochrisikopatienten (beispielsweise mit langjähriger Raucheranamnese) sinnvoll und fraglich für die Allgemeinbevölkerung, da auch die Strahlenbelastung trotz niedrigerer Strahlendosis kritisch betrachtet werden muss [23; S. 9–14]. Daher befürworteten die deutschen und europäischen Fachgesellschaften ein flächenübergreifendes Screening mittels CT für das Lungenkarzinom zunächst nicht, was sich aber für die Zukunft zu ändern scheint [24; S. 764]. Zusammengefasst ist der Nutzen einer Früherkennung umso größer, je höher das individuelle Erkrankungsrisiko ist. Das größte Problem bleibt die hohe Rate an falsch positiven Befunden, die zwangsläufig eine invasive – und somit risikobehaftete – Diagnostik mittels Bronchoskopie oder Biopsie zur Zytologiegewinnung nach sich zieht [4; S. 66–75]. Bei der Erstdiagnose und Verlaufsbeurteilung vieler anderer Lungenerkrankungen besitzt die radiologische Diagnostik einen großen Stellenwert.

1.4.1 Funktionsweise der Computertomographie

Die Computertomografie stützt sich auf eine indirekte Messung der Schwächung von Röntgenstrahlen. Dadurch kann der menschliche Körper mittels Querschnittbildern dargestellt werden. Anders als bei der konventionellen Röntgen-Bildgebung wird das Objekt nicht nur von einer Position der Röntgenröhre aus durchstrahlt; es erfolgt vielmehr ein „schichtweises Abtasten“ des gesamten Körpers in allen Richtungen mit einer sich um 360 Grad um den Patienten drehenden Röntgenröhre. Dabei erfassen Detektoren, die - der Röntgenröhre gegenüber angeordnet - um den zu untersuchenden Patienten kreisen, von vielen verschiedenen Positionen aus Schwächungsprofile, auch Projektionen genannt. Ein CT-Gerät besteht zumeist aus einem Liegetisch und einer Gantry, die u.a. die Röntgenröhre und die Detektoren enthält und sich für bestimmte Untersuchungen abwinkeln lässt. Zudem gibt es eine Auswerteeinheit, einen Rechner sowie Bildwiedergabeeinrichtungen und einen Archivspeicher. Hinsichtlich der Bildgeneration wird aus der erzeugten Strahlung ein einzelner Strahl mit Hilfe von Blenden eingegrenzt und auf seinem Weg durch den Körper mehr oder weniger geschwächt. Hinter der jeweiligen Körperschicht trifft der geschwächte Strahl auf den Detektor, der die gemessene Intensität in ein elektrisches Signal umwandeln kann. Dieses wird schließlich von einem Computer weiterverarbeitet. Die aufbereiteten Daten lassen sich vielfältig bearbeiten. Aus einer Vielzahl von aufgenommenen Bilddatensätzen können zwei- (üblicherweise in axialer, sagittaler oder koronarer Ansicht, obwohl grundsätzlich jede Bildebene möglich ist) bzw. sogar dreidimensionale Rekonstruktionen erzeugt werden. Durch die sogenannte Fenstertechnik wird es möglich, unterschiedliche Gewebestrukturen bei der Bildbetrachtung bestmöglich darstellen zu können. Dazu dient die nach dem Erstentwickler der CT und Nobelpreisträger Godfrey Newbold Hounsfield benannte „Hounsfield-Skala“, die je nach Absorptionsfähigkeit des Gewebes einer Struktur einen Wert zuteilt – ihre Einheit wird in „Hounsfield-Units“ (HU) angegeben. Die Absorptionsstärke von Luft entspricht beispielsweise einem Wert von -1000 HU, von Wasser hingegen einem Wert von 0 HU. Nach oben hat die Skala keine Grenze. Knochengewebe kommt bei etwa 500-3000 HU zur Darstellung (siehe Abbildung 9).

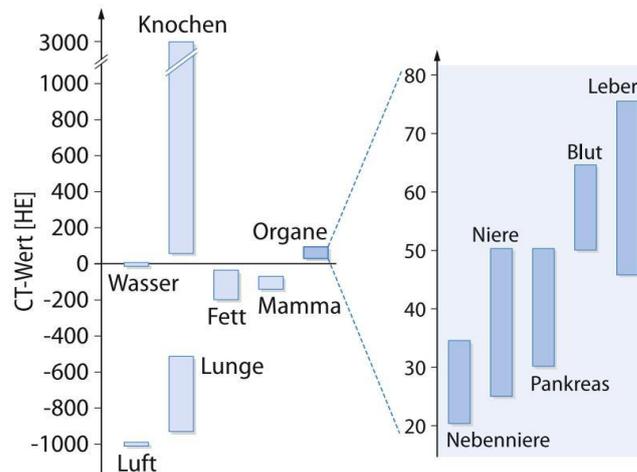


Abbildung 9: CT-Werte (in Hounsfield-Einheiten HU) verschiedener Organe und Materialien [25; S. 7]

Zur erleichterten Darstellung für das menschliche Auge, das nur circa 30 verschiedene Graustufen unterscheiden kann, werden u.U. mehrere 100 HU einer Stufe zugeordnet, was die in Abbildung 10 gezeigte Fenstertechnik darstellt.



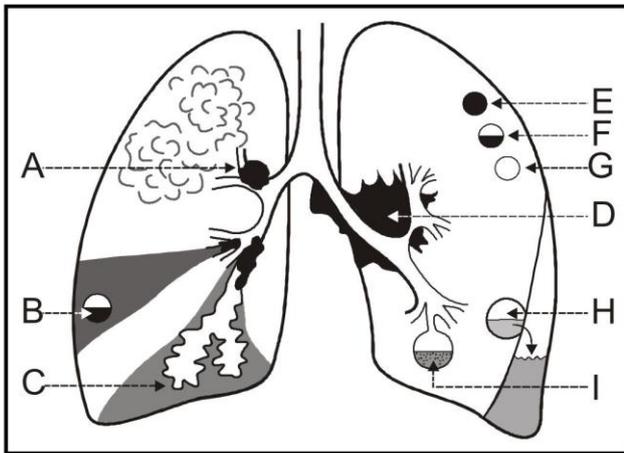
Abbildung 10: Darstellung einer axialen Thoraxaufnahme im Lungenfenster (links, Zentrum des Fensters -700 HU, Fensterbreite 1 000 HU) und im Mediastinalfenster (rechts, Zentrum des Fensters 40 HU, Fensterbreite 450 HU) [25; S. 8]

Ist der Untersucher sich bei einem Dichtewert einer Läsion nicht sicher, kann er mittels sogenannter Densitometrie (Dichtemessung) die Dichte über einem ausgewählten Areal bestimmen [25; S. 3–29]. Bezüglich der Bildrekonstruktion stellt der sogenannte (Mehrzeilen)Spiral-Scanner eine technische Weiterentwicklung dar. Gegenüber der Röntgenröhre sind hier mehrere Detektorreihen parallel

zueinander, jedoch orthogonal zur Längsachse der Untersuchungs- liege angeordnet, was eine kürzere Untersuchungszeit und somit eine bessere zeitliche Auflösung ermöglicht. Es liegen nicht mehr, wie vormals bei der inkrementalen CT-Methode, kurze Pausen zwischen den Schnittbildern, in denen die Untersuchungs- liege schubweise vorwärtsbewegt wird. Vielmehr wird durch das spiralweise und dadurch lückenlose Abtasten eine Bildgebung mit erheblich verbesserter räumlicher und zeitlicher Auflösung ermöglicht: Kleinste Läsionen, deren Durchmesser unterhalb der Schichtdicke liegen, können durch die überlappende Schichtrekonstruktion zumeist zuverlässig entdeckt werden. Bei entsprechend schneller Abtastung können hierbei beispielsweise Atmungsartefakte durch den Patienten minimiert werden. Bei Mehrzeilen-Spiral-Scannern können zudem durch das Multislice-Verfahren mehrere ineinander verschränkte spiralförmige Bilddatensätze gleichzeitig aufgezeichnet werden. Derzeit sind Untersuchungsgeräte mit 4 bis 256 parallelen Detektorreihen (vereinzelt auch mehr) im klinischen Einsatz. Auf der Grundlage dreidimensionaler Bilddatensätze von Mehrzeilen-Spiral-Scannern kann der Rechner mittlerweile auch eine dreidimensionale Darstellung der Objekte ermitteln [25; S. 7–12]. Ein Nachteil ist in jedem Falle die – im Vergleich zu konventionellen Röntgenaufnahmen - hohe Strahlenbelastung, die der Patient je nach Art der Untersuchung erhält [26].

Allgemein ist die Computertomografie Standardmethode bei einer Vielzahl von Untersuchungen an Kopf und Knochen, Leber, Lunge, Lymphknoten, Magen, Darm und Gefäßen. Sie dient unter anderem dem Nachweis von Blutungen, Frakturen, Aneurysmen sowie Ergüssen, Entzündungen und Tumoren. Bei Forderung nach einer besseren Darstellung der Gefäße oder auch genauerer Einteilung der Dignität von Raumforderungen wird zusätzlich Röntgen-Kontrastmittel (oral oder intravenös, je nach Indikation) appliziert. Intravenöses Röntgen-Kontrastmittel ermöglicht bei Mehrzeilen-Spiral-Scannern eine phasenspezifische Darstellung der Perfusion und Aufnahme in das Gewebe [27]. Bei Tumorverdacht sollten Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt werden, die eine hohe Aussagekraft bezüglich der Dignität aufgrund von „morphologischen Kriterien, Kontrastmittelaufnahme oder Wachstumsnachweis“ aufweisen [4; S. 84]. Dennoch lassen sich anhand anatomischer Charakteristika Prozesse nicht mit absoluter Sicherheit als maligne einstufen – das CT ist sehr sensitiv, jedoch nur unzureichend spezifisch [17; S. 21].

Die typischen Erscheinungsbilder eines Lungenkarzinoms - mit den jeweiligen bildgebenden Verfahren sichtbar- können in hohem Grad variieren; typische Manifestationen sind in Abbildung 11 dargestellt. Es kann sich beispielweise ein Obstruktionsemphysem zeigen, Atelektasen mit Abszedierungen oder Bronchiektasien, solitäre Rundherde sowie Rundherde mit Einschmelzungen, nekrotischen Anteilen oder Durchbrüchen zu einem Bronchus oder der Pleura [8; S. 403].



Erscheinungsbilder des Tumors:

- A) Obstruktionsemphysem
- B) Atelektase mit Abszedierung
- C) Atelektase mit Bronchiektasen
- D) Zentrales Lungenkarzinom, evtl. mit poststenotischer Pneumonie
- E) Solitärer Rundherd
- F) Rundherd mit Einschmelzung
- G) Ringschatten
- H) Nekrotischer Rundherd mit Einbruch in Pleurahöhle
- I) Nekrotischer Rundherd mit Durchbruch in einen Bronchus und sekundärer Infektion

Abbildung 11: Erscheinungsbilder beim Lungenkarzinom [8; S. 403]

1.4.2 Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dient zur Darstellung spezifischer Stoffwechselfvorgänge im Körper. Als diagnostisches Mittel in der Nuklearmedizin bedient sie sich spezieller Tracer, diverser radioaktiv markierter Stoffe, welche auf die zu untersuchenden Zielgewebe abgestimmt sind. Kurz gefasst werden bei dem radioaktiven Zerfall (β^+ -Zerfall) am Ort der Tracer-Ansammlung im Gewebe Positronen ausgesandt. Das Zusammenprallen eines ausgesandten Positrons mit einem Elektron im Gewebe setzt dann Energie („Vernichtungsstrahlung“) in Form von zwei Gammastrahlungsphotonen mit genau entgegengesetzter Bewegungsrichtung frei. Diese werden von einem speziellen, in einer Gantry einander gegenüber angeordneten PET-Detektoren (Koinzidenz-Detektion) aufgefangen. Ähnlich wie bei der Mehrzeilen-CT enthält das PET-Gerät viele jeweils ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren für die Koinzidenz-Detektion der Photonen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung der registrierten Koinzidenz-Detektionen von Photonen können mit Computern Bilddatensätze errechnet werden, welche - nach Schwächungskorrektur - die räumliche Verteilung des Tracers im Körperinneren darstellen. Mit CT-Bilddatensätzen verrechnet (kombinierte PET mit CT oder PET-CT) können anatomisch sehr genaue Schnittbild-Darstellungen der räumlichen Verteilung des Tracers erreicht werden. Das weit am häufigsten verwendete Radionuklid in der PET-Diagnostik ist das Isotop ^{18}F des Fluors. Darüber hinaus finden die Isotope ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O bei der PET Einsatz, die zuvor in einem Zyklotron hergestellt werden. ^{68}Ga (Gallium) findet seine Anwendung u.a. als Ga68-PSMA in der Prostatakarzinom-Diagnostik. Ein häufig eingesetztes Radiopharmakon stellt die ^{18}F -Fluordesoxyglukose, kurz ^{18}F -FDG dar. Tumorzellen setzen mehr

Strahlenenergie frei (d.h. sie „leuchten“ im PET), da der Glucosestoffwechsel dieser Zellen erheblich gesteigert ist und somit besonders viel ¹⁸F-FDG angereichert wird. Gewebe mit erhöhtem Stoffwechsel, also allem voran tumoröses Gewebe, kann so sichtbar gemacht werden. Die Strahlenbelastung der PET ist gering, da die radioaktiven Stoffe in der Regel eine kurze Halbwertszeit aufweisen, außerdem werden nur sehr geringe Mengen davon gebraucht. Auch Entzündungen im Körper führen zu einer erhöhten Verstoffwechslung, sodass es nicht immer einfach ist, diese Areale von Tumorgewebe zu differenzieren. Deswegen ist das PET allein zur Sicherung der Krebsdiagnose nicht geeignet. Gerade bei onkologischen Fragestellungen bedient man sich daher der PET-CT. Diese Kombination ist insofern optimal, da das CT mit seiner hohen Ortsauflösung und die gute Darstellung erhöhten Stoffwechsels der PET-Methode miteinander vereint betrachtet werden können. Die fusionierten Bilder führen zu einer Minimierung der jeweiligen Schwächen der Bildgebung, hier beim CT allein die fehlende Information über die Stoffwechselaktivität und bei der PET allein die unmögliche exakte anatomische Zuordnung [28; S. 3–65] [29; S. 62–70] [30].

1.5 Radiologische Kriterienkataloge zur Beurteilung des Therapieverlaufs

Als Hilfestellung zur Beurteilung des morphologischen Therapieerfolges und -verlaufs von Tumoren sind zahlreiche radiologische Klassifizierungskataloge entstanden, unter anderem mit dem Ziel, eine Objektivierbarkeit innerhalb der Onkologie und anderen behandelnden Fachgebieten der klinischen Medizin zu ermöglichen. Die stete Entwicklung neuer Therapieansätze und -möglichkeiten hat dazu geführt, dass laufend neue Kataloge zur Bewertung der Tumorthherapie eingeführt wurden [31; S. 221–239].

Tabelle 2: Weiterentwicklungen radiologischer Kriterienkataloge

WHO	(Solide) Tumoren	Erstmals wurde im Jahr 1979 durch die WHO (World Health Organisation) der Versuch gestartet, durch das Festlegen standardisierter Kriterien das Therapieansprechen von Tumoren vergleichbar zu machen [32]. Diese zwei Jahre später veröffentlichte Klassifikation sah eine Vermessung der Tumorläsionen in zwei Achsen vor, der längste Längs- sowie Querdurchmesser (im rechten Winkel) werden bestimmt und multipliziert [33; S. 289]. Es handelt sich somit um eine Flächenbestimmung; die Summe sämtlicher Produkte diverser Läsionen lassen eine Beurteilung der prozentualen Zu- oder Abnahme, damit des Therapieansprechens zu [34; S. 211–212].
RECIST	Solide Tumoren	Häufig angewandte radiologische Kriterien sind die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.0 im Jahr 2000; aktualisiert 2009 zu 1.1) – kurz RECIST, die den Behandlungsverlauf metastasierter solider Karzinome anhand der Größenreduktion bewerten [35; S. 228–247]. RECIST wird am Ende dieses Kapitel detaillierter beschrieben.
mRECIST	Leberzelltumore	Es handelt sich um eine Erweiterung für die Bewertung spezieller Situationen wie die des hepatozellulären Karzinoms. Mit neuen zielgerichteten antitumorösen Therapien (u.a. mit Sorafenib) ist der Tumorresponse nicht mehr durch eine Größenabnahme gekennzeichnet - WHO und RECIST können jedoch keine andere Form des Therapieansprechens bewerten. Die mRECIST stellen die formale Endform des Beschlusses der European Association for the Study of the Liver (EASL) und auch der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) dar, Tumornekrose in die Bewertung miteinzubeziehen. Diese ist ein guter Hinweis auf Therapieansprechen beim HCC. mRECIST verbindet diese wichtige Erkenntnis mit der herkömmlichen Vermessung nach RECIST [36; S. 52–53].

PERCIST	Tumormessung unter Einbeziehung der PET-Diagnostik	Die zunehmende Bedeutung des PET-CTs bei der Tumordiagnostik hat dazu geführt, dass darauf ausgerichtet die PERCIST im Jahr 2009 etabliert wurden. Sie verknüpfen die herkömmlichen RECIST mit der zusätzlichen Information der (erhöhten) Traceraufnahme innerhalb von (tumorösem) Gewebe [37; S. 138–139]. Weiterentwicklungen der letzten Jahre dieser Kriterien stellen die PECRIT oder PERCIMT Kriterien dar [38; S. 242].
irRC	Tumore unter Immuntherapie	Eine andere auf die Immuntherapie ausgelegte Weiterentwicklung stellen die immune-related Response Criteria, kurz irRC, dar. Diese Kriterien können bei der Behandlung mit Immuntherapeutika das tatsächliche Therapieansprechen besser beurteilen als rein auf Größenabnahme des Tumors ausgerichtete Messkataloge [39; S. 1510–1517]. Die irRC bewerten das Tumoransprechen in Immuntherapien auf der Grundlage der WHO-Kriterien, somit mit bidimensionaler Vermessung [40; S. 143].
iRECIST	Tumore unter Immuntherapie	iRECIST ist die Weiterentwicklung der RECIST Working Group bezüglich der neuen immunmodulatorischen Therapien. Ähnlich wie bei den irRC und auf deren Grundlage werden die speziellen morphologischen Effekte der Immuntherapie mitberücksichtigt; jedoch erfolgen die Vermessungen hierbei – auf RECIST basierend – unidimensional [40; S. 144–149].
Kriterien nach CHESON	Lymphome	Ein weiteres Beispiel für die Bewertung spezieller Therapiesituationen sind die Cheson-Kriterien für maligne Lymphome, die sich der PET-Diagnostik bedienen [41; S. 579–586]. Diese wurden entwickelt, da die Größe der (tumorbefallenen) Lymphknotens bei Lymphomen nicht unbedingt mit deren biologischer Aktivität korrelieren muss [42; S. 794].

Kriterien nach CHOI	GIST	Choi et al. entwickelten spezielle radiologische Kriterien, die den Dichteverlauf von Läsionen beurteilen. Sie werden bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eingesetzt. Am eindrucklichsten zeigt sich bei den GIST ein Rückgang der Tumorlast durch Verschwinden tumoröser Knoten und Blutgefäße, darüber hinaus durch einen im Verlauf homogen und hypodens anmutenden Primärtumor [43; S. 307–311]. Voraussetzung bei der Bewertung ist, dass konstant CT-Datensätze mit Kontrastmittel vorliegen.
---------------------	------	---

Die bereits genannten „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST-Kriterien), wurden erstmals im Jahr 2000 als Version 1.0 publiziert und 2009 nochmals als Version 1.1 modifiziert [35; S. 228–247]. Die Kriterien sind in Abbildung 12 dargestellt. Sie wurden mit dem Ziel geschaffen, das Tumoransprechen unter Chemotherapie von metastasierten soliden Tumoren zu erfassen. Mit diesen Kriterien sollte ein einheitliches und praktikables Vorgehen ermöglicht werden. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt vordergründig anhand des Maximaldurchmessers sogenannter „target lesions“ oder „Target-Läsionen“, die bei der Baseline-(=Basis-) Untersuchung vor Therapiebeginn vermessen werden. Die Target-Läsionen sollten für den weiteren Krankheitsverlauf gut abgrenzbar und groß genug sein [31; S. 221]; ferner sollten sie nicht unmittelbar anderen Läsionen benachbart liegen, um das Risiko einer Verschmelzung im Verlauf gering zu halten. Darüber hinaus wird die Größe signifikant vergrößerter Lymphknoten erfasst. Außerdem werden alle nicht unmittelbar messbaren Läsionen (z.B. perikardiale, pleurale oder zystische Läsionen, Knochenläsionen, leptomeningeale Beteiligungen, Aszites, inflammatorische Mammaläsionen sowie Lymphangitiden) als „non-target-lesions“ zusammengefasst. Nicht sicher maligne Befunde werden als „Findings“ dokumentiert und in der nächsten Kontrolluntersuchung hinsichtlich eines Progresses beurteilt. RECIST gibt keine spezielle Art der Bildgebung vor. Die Messungen sollen mit jedoch CT- oder MRT-Bildern erfolgen, da im Vergleich zum herkömmlichen Röntgenverfahren Befunde der Thoraxwand oder innerhalb des Mediastinums besser dargestellt werden können. Die Untersuchungs- und Befundmodalitäten wie Fensterungen und Art der Rekonstruktion sollten bei allen Folgeuntersuchungen beibehalten werden, um gleiche Ausgangsvoraussetzungen bei der Bewertung zu sichern [44; S. 210–213]. In den Verlaufsuntersuchungen werden alle Target-Läsionen stets in identischer Schichtorientierung vermessen und die prozentuale Änderung der Summe berechnet. Bezüglich der Schichtführung gibt es keine strikte Vorgabe, es wird lediglich eine Konstanz der Wahl der Messmethode gefordert. Es wird empfohlen, die ursprüngliche Art der

Datenaufnahme, also axial bei Ganzkörper-CTs, zu verwenden [35; S. 243]. RECIST fordert eine maximale Schichtdicke bei kontinuierlicher Abdeckung des Untersuchungsvolumens, d.h. ohne Lücken zwischen den Schichten. Die kleinste zur Auswertung zulässige Läsion muss im Durchmesser zur Reduktion des Einflusses von Partialvolumeneffekten - mindestens doppelt so groß sein wie die Schichtdicke, also z.B. mindestens 10 mm im Spiral-CT-Scanner, wenn die Rekonstruktionsschichtdicke im Spiral-CT 5 mm beträgt [44; S. 210–212]. Daraus erfolgt die Einteilung in vier mögliche Verläufe der Erkrankung unter Therapie – Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD) oder Progressive Disease (PD). Das Verhalten der non-target-lesions sowie das Auftreten neuer Läsionen wird dabei mitberücksichtigt. Verlaufsuntersuchungen sollten idealerweise im Abstand von sechs bis acht Wochen durchgeführt werden [44; S. 209]. Weitere Ereignisse, die dokumentiert werden, sind ein „früher Tod aufgrund der malignen Erkrankung“, ein „früher Tod aufgrund von Toxizität“, ein „früher Tod anderer Ursache“, oder „Verlauf unbekannt“ aufgrund unzureichender Messbarkeit oder fehlender Daten [44; S. 210]. Fehlende Angaben über die Anzahl von zu vermessenden Läsionen bei den WHO-Kriterien wurden durch die Einführung der RECIST-Kriterien zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit zwischen Studien beglichen [45; S. 330–331].

Im Jahre 2009 wurden die Kriterien hinsichtlich der Zahl der Läsionen (maximal fünf bei RECIST 1.1 anstatt maximal zehn bei RECIST 1.0) [35; S. 238] sowie der Vermessungsweise der Lymphknoten modifiziert. Dies sollte insbesondere bei Lymphknoten eine genauere Verlaufsbeurteilung ermöglichen, da ein behandelter maligner Lymphknoten im Kurzachsendurchmesser stärker zu schrumpfen scheint [45; S. 335].

KITTEL TASCHENKARTE
RECIST 1.0 und RECIST 1.1

AG Onkologische Bildung
in der Deutschen Röntgengesellschaft

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Target Läsion (TL)	Insgesamt maximal 10, maximal 5 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD)	Insgesamt maximal 5, maximal 2 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD), Lymphknoten im Kurzsachsendurchmesser (SAD)
	≥ 10 mm (Spiral-CT/ MRT) (mind. doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)	≥ 10 mm (Spiral-CT/ MRT) (mind. doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)
Lymphknoten	Maximaler Durchmesser (LAD) ≥ 10 mm	Kurzsachsendurchmesser (SAD) TL: ≥ 15 mm Non-TL: ≥ 10 und < 15 mm (≥ 10 mm nicht sicher pathologisch)
Ossäre Tumoraläsion	Non-TL (nicht messbar)	TL: osteolytische Knochenläsion mit Weichteilanteil ≥ 10 mm Non-TL: osteoblastische Knochenläsion jeder Größe
Zystische Tumoraläsion	Non-TL (nicht messbar)	TL: zystische Tumoraläsion ≥ 10 mm, bei Existenz von soliden TL jedoch vorzugsweise als Non-TL zu definieren Non-TL: zystische Tumoraläsionen < 10 mm, nicht sicher messbar, bzw. s.o. unter TL
Läsion nach lokoregionärer (Strahlen-) Therapie	≥ 10 mm (Spiral-CT/ MRT) und Progressive nach Therapie (siehe auch Studienprotokoll)	≥ 10 mm (Spiral-CT/ MRT) und Progressive nach Therapie (siehe auch Studienprotokoll)
Non Target Läsion (Non-TL)	alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumoraläsionen, ggf. in Gruppen zusammengefasst	alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumoraläsionen, ggf. in Gruppen zusammengefasst
Nicht sicher maligne Läsion (Finding)	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up
TL im Follow-up	alle TL im LAD messen, identische Schichtorientierung	Alle extranodalen TL im LAD, Lymphknoten im SAD, identische Schichtorientierung
%-Änderung der Summe aller TL	= ((Follow-up – Baseline/Nadir): Baseline/Nadir) * 100 Baseline = Basisuntersuchung; Nadir = Zeitpunkt mit der niedrigsten Summe	
kleine Läsionen	LAD	zu klein um exakt zu messen, Default-Wert = 5 mm, falls verschwunden = 0 mm
Non-TL im Follow-up	verschwunden, vorhanden oder eindeutig progredient	verschwunden, vorhanden oder eindeutig progredient
Neue Tumoraläsion	Nennung von neuen Läsionen	Nennung von neuen Läsionen

Complete Response (CR)	Verschwinden aller TL und Non-TL; Normalisation der Tumormarker	Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im SAD < 10 mm; Normalisation der Tumormarker
Partial Response (PR)	≥ 30% Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline	≥ 30% Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline
Progressive Disease (PD)	≥ 20% Zunahme der Summe, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir	≥ 20% Zunahme der Summe und mind. Zunahme ≥ 5 mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir
Stable Disease (SD)	weder PR oder PD Referenz: Nadir	weder PR oder PD Referenz: Nadir

Tumor-Response bei vorliegenden TL und Non-TL			
Target Läsionen (TL)	Non Target Läsionen (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	CR	nein	CR
CR	keine CR / kein PD	nein	PR
CR	nicht alle auswertbar	nein	PR
PR	kein PD / nicht alle auswertbar	nein	PR
SD	kein PD / nicht alle auswertbar	nein	SD
nicht alle auswertbar	kein PD	nein	nicht auswertbar
PD	alle	ja*/nein	PD
alle	PD	ja*/nein	PD
alle	alle	ja*	PD

Tumor-Response bei nur vorliegenden Non-TL		
Non Target Läsionen (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	nein	CR
keine CR / kein PD	nein	keine CR / kein PD
nicht alle auswertbar	nein	nicht auswertbar
eindeutig progredient	ja* / nein	PD
alle	ja*	PD

* Bei neu aufgetretener, nicht sicher maligner Läsion ist diese primär als Finding zu definieren. Bei Bestätigung einer neu aufgetretenen Tumoraläsion in der Verlaufskontrolle ist die Läsion retrospektiv als neue Läsion und zum initialen Zeitpunkt retrospektiv als PD zu definieren.

VERSION 1.0 (2014)
(c) AG Onkologische Bildung in der Deutschen Röntgengesellschaft, Autor: Dr. med. Thorsten Persigehl. Für weitere Informationen siehe www.onkologische-bildgebung.drg.de

AG Onkologische Bildung
in der Deutschen Röntgengesellschaft
Ernst-Reuter-Platz 10, 10587 Berlin / office@drng.de



Abbildung 12: Kitteltaschenkarte RECIST 1.0/1.1 [46]

Die RECIST-Kriterien waren ursprünglich für die Beurteilung des Therapieverlaufs für die reine systemische Chemotherapie metastasierter solider Tumoren vorgesehen, das heißt, sie sollten den Effekt eines oder mehrerer systemisch verabreichter Chemotherapeutika durch Erfassung einer Größenabnahme der Läsionen erfassen. Innerhalb der letzten Jahre hat die Immuntherapie mehr und mehr an Bedeutung gewonnen und zu durchschlagenden Erfolgen bei der Behandlung diverser Tumoren geführt. Mit der Einführung der „targeted therapy“ unter Anwendung von zielgerichteten Antikörpern für bestimmte Tumorentitäten sind die RECIST-Kriterien dort nicht mehr zuverlässig anwendbar, da die biologischen Effekte der Antikörpertherapie zunächst sogar zu einem scheinbaren Tumorprogress und nicht zu dessen Größenabnahme führen können [45; S. 329]. Es hat sich gezeigt, dass durch die Vermessung nach RECIST der Therapieerfolg vielfach unterbewertet wird [43; S. 307, 45; S. 329, 47; S. 482]. Die RECIST Working Group hat auf die Entwicklung neuer Therapieansätze reagiert und geht mit einigen Modifikationen auf die individuelle Erkrankungssituation ein [48; S. 138–145]. Einige Beispiele sind in Tabelle 2 genannt.

1.6 Herleitung der Fragestellung

Die beschriebenen Kataloge waren mit dem Fokus auf die Wirksamkeit pharmakologischer Therapien entwickelt worden und sind bei der Verlaufsbeurteilung groß angelegter Studien weit verbreitet und empfohlen [35; S. 228][44; S. 206]. Diskutiert wird deren Rolle bei kleineren Patientenkollektiven und bei individuellen Therapieentscheidungen in der onkologischen Praxis [44; S. 206–207][49; S. 128–133]. Für Strahlentherapien oder Kombinationen aus Strahlen- und Chemotherapien war der Kriterienkatalog nach RECIST weder gedacht, noch wurde er bislang systematisch auf Eignung überprüft.

Zum einen wissen wir nicht sicher, ob und wie RECIST für die Hauptwirkung der Strahlentherapie, die Tumorzellen bei Vorgängen der Zellteilung und der DNA-Reparatur zu stören und damit zu vernichten, eingesetzt werden darf. Zum anderen kommt zum Tragen, dass sowohl durch die Chemotherapie als auch nicht unerheblich durch die Bestrahlung von Karzinomen der Lunge Nebenwirkungen - insbesondere in Form von Pneumonitiden - auftreten können und mit hoher Wahrscheinlichkeit entstehen [50; S. 536–538].

Bei der üblichen Radiotherapie können diese in zwei Phasen nachgewiesen werden. Die akute Pneumonitisreaktion tritt etwa vier bis 12 Wochen nach Therapieabschluss auf, die chronischen Reaktionen in Form einer Lungenfibrose können zumeist einige Monate nach Ende der Strahlentherapie nachgewiesen werden [51; S. 87]. Viele der Patienten mit einem Lungenkarzinom sind langjährige Raucher und führen trotz der Diagnosestellung und schlechteren Prognose ihren Nikotinabusus weiter. Damit wird das Auftreten einer koinzidenten Strahlenpneumonitis zusätzlich forciert [17; S. 58–59]. Diese Reaktionen am Lungengerüst können die nach morphologischen Gesichtspunkten vorgehende Beurteilung mit den RECIST-Kriterien erschweren.

Die in dieser Studie betrachteten Patienten der GILT-Studie waren lediglich lokoregionär fortgeschritten in ihrer Tumorlast, das heißt, es lag keine systemische Metastasierung vor. Das Stadium IIIb des Lungenkarzinoms zeichnet sich im Vergleich zum Stadium IIIa durch die fortgeschrittene Situation pathologischer Lymphknoten aus; angesichts der fehlenden Fernmetastasierung kommt dem Lymphknotenbefall eine besondere Rolle zu. Daher ist denkbar, dass die in Hinsicht auf die Lymphknoten-Bewertung sich deutlich unterscheidenden RECIST 1.0 und RECIST 1.1 hier zu voneinander verschiedenen Bewertungen des Krankheitsverlaufs unter und nach Therapie führen könnten.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, gängige radiologische Messverfahren und Klassifizierungskataloge zur Verlaufsbeurteilung nach Radiochemotherapie bei nicht kleinzelligen

Lungenkarzinomen im Stadium IIIa und IIIb auf deren Einsetzbarkeit und Grenzen zu überprüfen. Gerade aufgrund der oftmals individuell und nach Tumorbefall äußerst unterschiedlichen Behandlungs- und Vorgehensweise bei Patienten in diesen Stadien ist es wichtig, den lokoregionären Therapieerfolg möglichst exakt und artefaktfrei beurteilen zu können, da hier ja ein hohes lokoregionäres Rezidivrisiko vorliegt [4; S. 191].

Jeder in dieser Arbeit betrachtete Patient hat eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten. Die RECIST-Kriterien, aktuell die modifizierte Weise RECIST 1.1, werden derzeit standardmäßig bei der onkologischen Verlaufsbeurteilung metastasierter solider Tumorerkrankungen unter reiner systemischer Chemotherapie angewandt. Sind diese sinnvoll anwendbar, obwohl die systemische Komponente der Fernmetastasierung bei den in dieser Studie betrachteten Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIa oder IIIb fehlte, und muss dahingehend über eine Weiterentwicklung derer nachgedacht werden?

Nach erfolgter Strahlentherapie kommt es oftmals zu einem fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms. [52; S. 207] In welchem zeitlichen Fenster ergeben sich Veränderungen am Gerüst der Lunge, die die Verlaufsbeurteilung für den Radiologen erschweren? Treten zusätzliche Begleiterscheinungen auf, die unter Umständen zu Schwierigkeiten bei den Messungen führen können? Kann ein nach morphologischen Gesichtspunkten vorgehender Katalog Tumorrückgang oder -progress noch detektieren?

In dieser Arbeit wurde das Vorgehen nach beiden Versionen des existierenden radiologischen Klassifizierungskatalogs RECIST miteinander verglichen. Manifestieren sich dabei unterschiedliche Bewertungen des Tumoransprechens? Der Therapieverlauf der Patienten der in dieser Arbeit betrachteten und in Deutschland durchgeführten GILT-Studie wurde ursprünglich nach RECIST 1.0 vermessen, da die Neuerung 1.1 erst im Jahre 2009 – nach Studienende - publiziert wurde. Führt die nachträgliche Vermessung nach RECIST 1.1 unter anderem durch die veränderte Gewichtung der Lymphknoten zum Primarius zu einem Unterschied in der Auswertung im Vergleich zu RECIST 1.0? Es soll gezeigt werden, inwieweit durch Pneumonitis- und Fibrosereaktionen die sinnvolle Beurteilung des Therapieansprechens durch den radiologischen Betrachter erschwert wird, ferner, ob zur Verlaufsbeurteilung Morphologie-basierte radiologische Klassifizierungskataloge aufgrund der Auswirkungen der Strahlentherapie auf das Gerüst und die Struktur der Lunge noch sinnvoll einsetzbar sind. Somit ist zu testen, ob (neben den Kriterien nach WHO und Choi) RECIST - als gegenwärtig im Rahmen von Studien an soliden Tumoren der am häufigsten eingesetzte Klassifizierungskatalog - bei derartigen morphologischen Veränderungen, wie sie in diesem Stadium und Therapiemodus des Lungenkarzinoms auftreten, weiterhin Einsatz finden können wie bisher.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, einarmige, monozentrische Pilotstudie, für welche in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München CT-Daten von 13 Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIa und IIIb nach der damals gültigen TNM-Klassifikation (6. Auflage) ausgewertet wurden. Diese hatten im Rahmen der GILT-Studie im Zeitraum von 2005 bis 2009 eine Radiochemotherapie erhalten. Das Follow-up bildete den Zeitraum nach abgeschlossener Therapie mit zwei Zyklen Radiochemotherapie. Fehlende Daten bei Patienten, die nicht erwiesenermaßen verstorben waren, wurden als lost to follow-up (LTFU) behandelt. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 13 dargestellt. In der vorliegenden Arbeit wurden nach Zustimmung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt-Nr. 556/12) die CT-Verlaufsuntersuchungen von 13 Patienten, die in der GILT (German Intergroup Lung Trial) -Studie am Klinikum der Universität München unter Professor Dr. R.M. Huber behandelt wurden, anonymisiert betrachtet und ausgewertet. Am Studienzentrum für thorakale Onkologie wurden Case Report Forms (CRF) erstellt, wodurch den Mitarbeitern der thorakalen Onkologie zusammengetragene Daten zur Verfügung gestellt werden konnten.

Zeitlicher Verlauf der GILT-Studie - Patienten der Klinik der LMU München

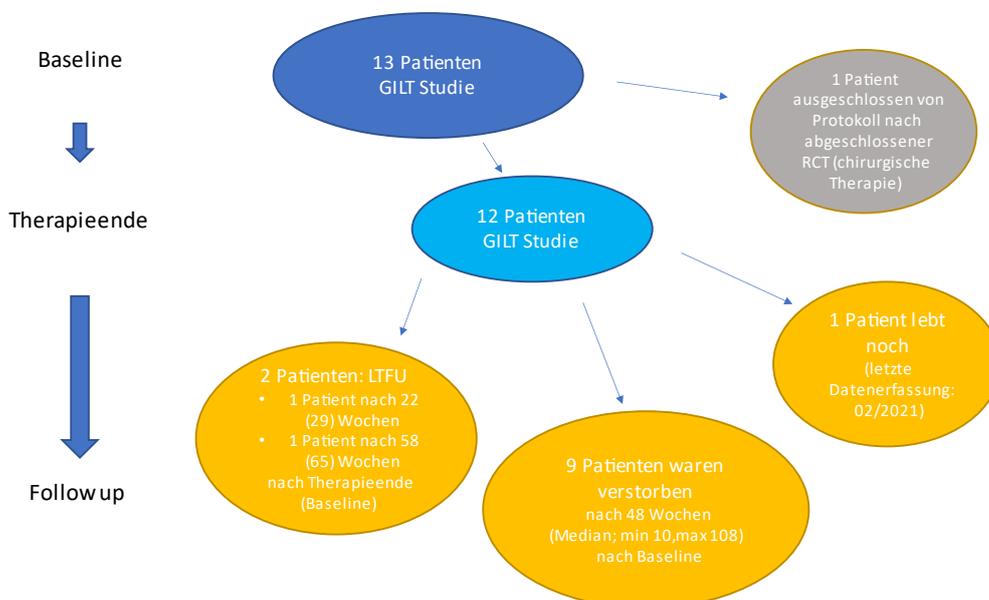


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der GILT-Studie

2.2 Akquisition und Strukturierung der Daten

Die erforderlichen CT-Datensätze der 13 Patienten wurden dem PACS (Picture Archiving and Communication System, „Syngo“, Siemens Medical Systems, Erlangen) der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München entnommen. Die Vermessung der Läsionen erfolgte mit Hilfe des radiologischen Betrachtungsprogrammes in Syngo.

Gemäß der Protokollvorgabe erfolgten Untersuchungen zum Zeitpunkt der Baseline (Tag 0 der Therapie), während und nach der Therapie. Anhand archivierter Protokolle der GILT-Studie wurde der individuelle Therapieverlauf jedes Patienten rekonstruiert; zur übersichtlichen Vergleichsdarstellung der Ereignisse wurde ein Zeitstrahl anhand einer MS Excel-Tabelle (Microsoft Corporation) erstellt. Dabei wurden entlang des Zeitstrahls die jeweiligen Daten Kalenderwoche, Therapiewoche, Chemotherapie, Bestrahlungsdauer und -dosis, schwerwiegende Ereignisse, das Zeitfenster des Follow-up, der Zeitpunkt des Todes bzw eines unbekanntem weiteren Verlaufs sowie die jeweiligen Einsätze der verschiedenen bildgebenden Verfahren aufgetragen.

Alle CT-Untersuchungen wurden an Multidetektor-Computertomografie-Untersuchungsgeräten im Klinikum der LMU am Standort Innenstadt durchgeführt. Bis 2007 wurde das Gerät „Philips Mx8000“ (4-Zeilen-CT), von 2007-2013 das Gerät „Philips Brilliance CT“ mit 64 Zeilen eingesetzt. Seit März 2013 werden die Datensätze am CT-Gerät „GE Optima 660“ (ebenfalls 64-Zeilen-CT) erstellt. Als auswertbar galten CT-Aufnahmen; des Weiteren PET-CT und Bestrahlungsplanungs-CT-Aufnahmen. Es wurde nicht immer die nach RECIST erforderliche maximale Rekonstruktionsschichtdicke im CT von 5 mm berücksichtigt; teilweise wurden auch Daten der Bestrahlungsplanungs-CTs mit 7,5 mm Schichtdicke verwendet, sofern sich die Läsionen darin gut abgrenzen ließen (verweise Abbildung 14).

Durch das Auftragen der Daten in MS Excel ergab sich eine Übersicht über Zyklusdauer, Zyklusanzahl und der Dosis der Chemotherapie, sowie der Bestrahlungsdauer und der Bestrahlungsdosis. Darüber hinaus wurden Therapie-Compliance, Bildgebung im Verlauf, absolutes Überleben, Eintreten von kritischen Ereignissen, Therapieaufschub, Auftreten von Metastasen und das Tumoransprechen (CR; PR; SD; PD) erfasst. Auf der X-Achse wurde der zeitliche Eintritt der Ereignisse protokolliert und entsprechend farblich hinterlegt. So konnte schließlich – nach Ausrichtung der 13 verschiedenen Zeitstrahlen am jeweiligen Tag 0 der Therapie – ein Vergleich gemacht werden.

2.3 Messmethoden

Es wurden die Maße der Tumorkläsionen und Lymphknoten in Zentimetern sowie die Summe aller Kläsionen als auch deren Abgrenzbarkeit während und nach der erfolgten Radiochemotherapie bestimmt. Die Vermessbarkeit der im CT detektierten Kläsionen wurde visuell in vier Kategorien eingeteilt (1: Primärtumor nicht erkennbar; 2: Primärtumor erkennbar, aber nicht abgrenz- und messbar; 3: Primärtumor teilweise abgrenzbar, Bestimmung des größten Tumordurchmessers schwierig; 4: Primärtumor abgrenzbar, Bestimmung des größten Tumordurchmessers leicht möglich), um zu definieren, welche Datensätze für die morphologische Vermessung geeignet waren. Ein Teil der Datensätze wurde so aufgrund fehlender Abgrenzbarkeit der Tumormanifestationen von der nachfolgenden quantitativen morphologischen Vermessung ausgeschlossen. Aufgrund der nephrotoxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden teilweise Verlaufs-CTs ohne Kontrastmittel angefertigt, was zu einer schlechteren Messqualität beitrug.

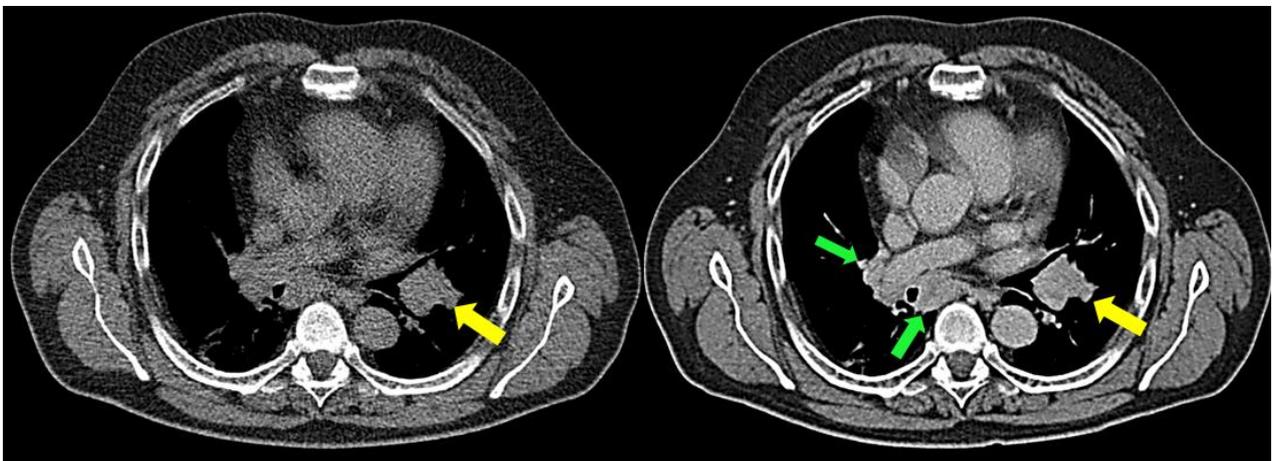


Abbildung 14: Betrachtung der Zielläsionen vor Therapiebeginn ohne (links) und mit (rechts) Kontrastmittel; die Lymphknoten (grüne Pfeile) lassen sich durch KM-Applikation deutlich besser abgrenzen; der Primarius (gelbe Pfeile) kann in beiden Aufnahmen problemlos vermessen werden

In Balkendiagrammen wurde die zeitliche Entwicklung der Messbarkeit der Tumore und der Lymphknoten (Zielläsionen) jedes einzelnen Patienten dargestellt. Phasen der Abgrenzbarkeit (zwischen zwei Zeitpunkten mit messbaren Raumforderungen) wurden dabei grün markiert, Übergangsphasen (zwischen einem Zeitpunkt mit messbaren Raumforderungen und einem Zeitpunkt ohne messbare Raumforderungen, innerhalb dessen der Übergang zeitlich nicht genauer festgelegt werden konnte) gelb und Phasen der mangelnden Abgrenzbarkeit (zwischen zwei Zeitpunkten ohne messbare Raumforderungen) rot.

Es erfolgte ein Messversuch mit den Choi-Kriterien, vordergründig wurden in dieser Arbeit die

Kriterienkataloge RECIST 1.0/1.1 betrachtet. Die Vermessung und Verfolgung der Zielläsionen („target lesions“) erfolgte jeweils in transversalen CT-Aufnahmen. Koronare und sagittale Schnitte wurden nicht zusätzlich vermessen, da RECIST als unidimensionales Messverfahren lediglich Messungen in einer Ebene erfordert [35; S. 229]. Es wurden jeweils die Längs- sowie Querdurchmesser und zur Auswertung nach den Choi-Kriterien die Dichten der Zielläsionen bestimmt. Die Befunde wurden bei der Beurteilung nach RECIST in verschiedenen Fensterungen betrachtet; dabei wurde das Lungenfenster für den Primärtumor in der Lunge, das Weichteilfenster für die Lymphknoten angewandt (siehe Abbildung 15). In den Verlaufsmessungen wurde konsequent für jede Läsion stets dieselbe Fensterung verwendet.

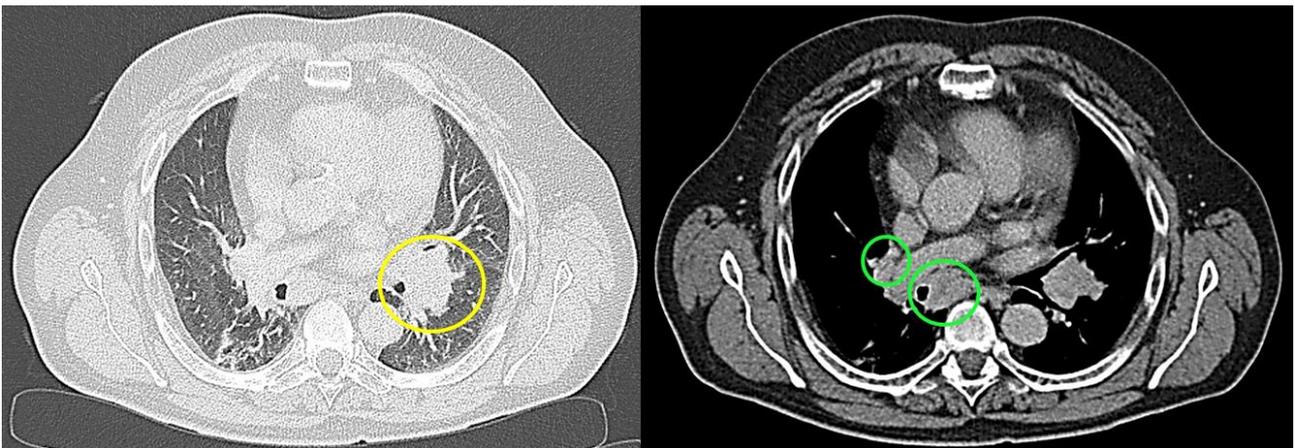


Abbildung 15: Betrachtung des Primärtumors im Lungenfenster (links, gelber Kreis) und der Lymphknoten im Weichteilfenster (rechts, grüne Kreise)

Bei allen Messungen wurde die exakte Schichtlage der Läsionen dokumentiert, um bei erneuter Beurteilung oder Vergleichsmessung durch einen Zweitbeobachter das gleiche Bild betrachten zu können. Die Läsionen wurden in Target-Läsionen („target lesions“) und Non-Target Läsionen („non target lesions“) unterteilt. Darüber hinaus wurden Lymphknoten vermessen (in RECIST 1.0 im Längs-, in Version 1.1 im Querdurchmesser); waren diese kleiner als die jeweiligen Vorgaben für Target Läsionen, wurden sie als Non-Target Läsionen eingeordnet. Um die genaue Lokalisation der Lymphknoten wiederzugeben, wurden diese nach der International-Association-for-the-Study-of-Lung-Cancer – (IASLC-) Lymphknotenkarte eingeteilt (siehe Abbildung 16). Manifestationen wie Pleuraergüsse wurden gemäß RECIST als „non-measurable“ protokolliert. Bei sich im Verlauf separierenden Läsionen wurden die Durchmesser der beiden resultierenden Teilläsionen addiert.

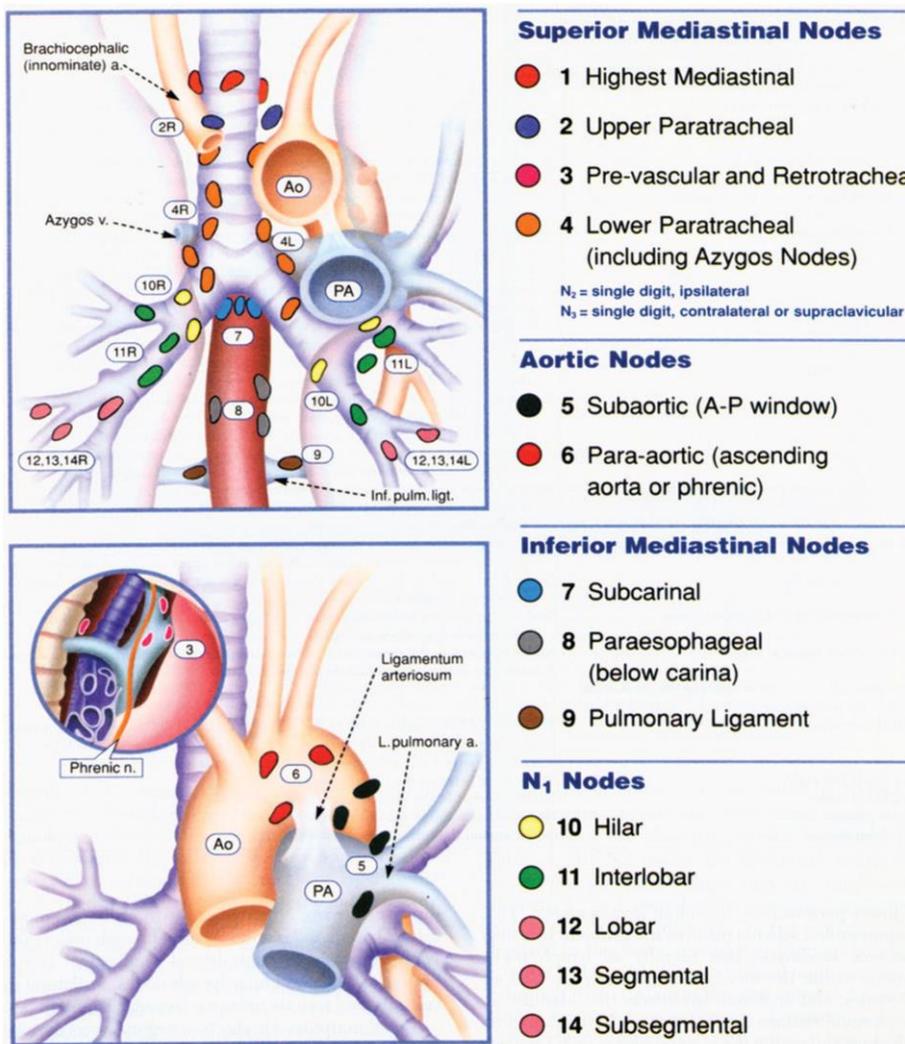


Abbildung 16: Die IASLC Lymphknotenkarte [53; S. 570]

Bei den Vermessungen nach Choi wurde eine Mindestanzahl von 50 aneinander angrenzenden Bildpunkten (Pixel) für den jeweiligen Zielbereich der Dichtemessung („region of interest“ = ROI) bestimmt. Die ROI lag stets innerhalb der Zielläsion nach RECIST. In jeder Zielläsion wurden jeweils drei Messungen nach Choi vorgenommen und daraus der Mittelwert errechnet.

Die jeweils gemessenen Größen der Tumore und der Lymphknoten nach RECIST 1.0 und RECIST 1.1 sowie die jeweiligen RECIST-Summen (Summe der jeweiligen Durchmesser der Zielläsionen) wurden sowohl metrisch erfasst als auch in ihrer jeweiligen Änderung prozentual bestimmt und im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt. Es wurde die Größe des Resttumors im Bezug zur Baseline-Untersuchung sowie zur jeweils zeitlich unmittelbar vorangehenden Untersuchung bestimmt und deren Entwicklung mit der MS Excel-Grafikfunktion in Diagrammen aufgetragen. In einer Grafik zum frühen Verlauf während und nach der Therapie wurden die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (Baseline, erste Kontrolluntersuchung nach ca. 30 Tagen und zweite Kontrolluntersuchung nach ca. 70 Tagen)

auf der X-Achse aufgetragen, um einen guten Vergleich zwischen den einzelnen Patienten erzielen zu können, da in diesem Zeitraum die meisten Patienten Untersuchungen erhalten hatten. Auf der Y-Achse wurden die Größen der Läsionen in Zentimetern dargestellt. Um den individuellen Verlauf übersichtlich darstellen zu können, wurde jedem Patienten eine eigene Farbe für die Verlaufskurve zugeordnet.

Jede Untersuchung wurde nicht gesondert, sondern jeweils im Kontext mit der zeitlich darauffolgenden betrachtet. Die Daten wurden durchgehend in chronologischer Reihenfolge ausgewertet, um diese zeitlich nachgelagert darstellen und interpretieren zu können, und um falsche Schlüsse durch Sprünge zu vermeiden. Eine Kontrolle der Messgenauigkeit erfolgte durch Abgleich mit den archivierten Therapieprotokollen der GILT-Studie. Die Messungen wurden von zwei Betrachtern (einem Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt radiologische Thoraxdiagnostik und 20-jähriger Berufserfahrung sowie einer Weiterbildungsassistentin im vierten Weiterbildungsjahr zur Fachärztin für Allgemeinmedizin) durchgeführt. Im Falle eines Konsenses wurden die Auswertungen in den Ergebnisteil übernommen, bei unterschiedlichen Ergebnissen erfolgte eine Diskussion und Kompromissfindung.

2.4 Bias

Da die kombinierte Radiochemotherapie des NSCLC grundsätzlich für die TNM-Stadien IIIa und IIIb in Frage kommt, könnten Therapieerfolg und mögliche Nebenwirkungen in den beiden Unterstadien möglicherweise unterschiedlich ausgeprägt sein. In der retrospektiven Pilotstudie war jedoch der Anteil an Patienten im Stadium IIIb deutlich höher als der im Stadium IIIa, so dass die Datenlage verzerrt sein könnte. Es fand sich keine mit der GILT-Studie vergleichbare Studie zu Patienten mit NSCLC im Stadium IIIa und Radiochemotherapie. Ein Grund mag darin liegen, dass Patienten mit NSCLC im Stadium IIIa aufgrund der oft noch möglichen operativen Therapie zumeist eine (neo)adjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten [4; S. 179–186].

Da diese Pilotstudie nahezu ausschließlich Patienten aus dem kaukasischen Raum einschloss und nur einen Patienten aus dem mittleren Osten enthielt, könnte dies die Datenlage verzerrt haben.

In der GILT-Studie waren das Protokoll der Radiochemotherapie und die Selektionskriterien von vornherein festgelegt. Die Beschränkung der retrospektiven Pilotstudie auf Patienten der GILT-Studie hat damit zwar die Vorteile einer einheitlichen Therapie und damit der Abschätzbarkeit der Folgen dieser einheitlichen therapeutischen Vorgehensweise auf die Schnittbild-Diagnostik mittels CT im Zeitverlauf, aber den Nachteil, dass eine mögliche Beeinflussbarkeit der zeitlichen Abfolge und der

jeweiligen Ausprägung der Therapiefolgen durch Änderungen des Therapieablaufes nicht geprüft werden kann.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Microsoft® Excel® (Microsoft Cooperation) Tabellenblättern vorgenommen.

Der T-Test (zweiseitig für verbundene Stichproben) wurde angewandt, um eine statistische Signifikanz bezüglich der Größenabnahme des Tumordurchmessers, der Lymphknoten nach RECIST 1.0 und 1.1 sowie der Summen aus beiden aufzuzeigen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Studieneintritt betrug 63 Jahre. Unter den Patienten befanden sich vier Frauen und neun Männer; bezüglich des histologischen Subtyps ergaben sich fünf (39 %) Adeno-, fünf (39 %) Plattenepithel- und drei (22 %) großzellige Karzinome.

Auswertbar waren für die Dauer der Radiochemotherapie die Daten aller, für die Nachbeobachtung die von 12 Patienten. Neun Patienten verstarben im Verlauf der Nachbeobachtung, im Median nach 48 Wochen nach Therapiebeginn (min 10, max. 108 Wochen). Dabei betrug das Overall-Survival (OS) bei drei Patienten mehr als ein Jahr (Median 72 Wochen, min. 57, max. 108 Wochen), sechs Patienten überlebten weniger als ein Jahr (Median 36 Wochen, min. 10, max. 49 Wochen). Ein Patient wurde aufgrund einer Lungenteilresektion nach abgeschlossener Radiochemotherapie vom weiteren Protokoll und von der Betrachtung des Lungengerüsts ausgeschlossen. Bei zwei Patienten wurde die Entwicklung der Erkrankung zuletzt 22 bzw 58 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie festgestellt; der weitere Verlauf war jeweils unbekannt („lost to follow up“ bzw „LTFU“). Ein anderer Patient lebte noch zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung im Februar 2021 (verweise Abbildung 17 und Tabelle 3).

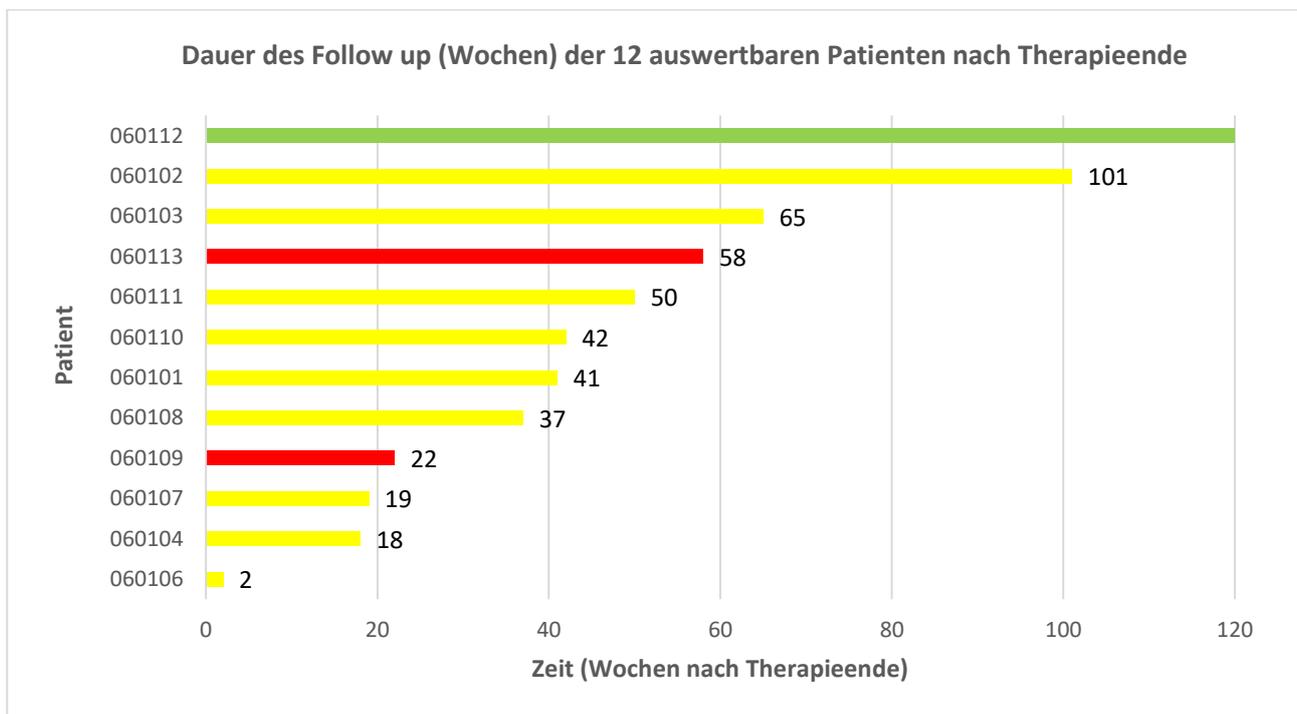


Abbildung 17: Dauer des Follow up (grün: Pat. lebt noch; gelb: Pat. verstorben; rot: Pat. war LTFU)

Patient	verstorben nach Therapiebeginn in Wochen (Tagen)
060101	48 (330)
060102	108 (752)
060103	72 (497)
060104	26 (176)
060105	Exkludiert (Lungenteilresektion)
060106	10 (63)
060107	28 (190)
060108	43 (299)
060109	LTFU ab Woche 29
060110	49 (340)
060111	57 (396)
060112	Lebt noch (02/21)
060113	LTFU ab Woche 65

Tabelle 3: Individueller Krankheitsverlauf der 13 Patienten

Nach der damals verwendeten TNM-Klassifikation der 6. Auflage befanden sich 12 Patienten im Stadium IIIb und lediglich ein Patient im Stadium IIIa. Nach der derzeit gültigen UICC-Klassifikation, die sich nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation richtet, würde kein Patient das Stadium IIIa erhalten; sechs Patienten befänden sich im Stadium IIIb und fünf Patienten im neu dazugekommenen Stadium IIIc. Bei zwei Patienten könnte nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation kein Stadium ermittelt werden, da es jeweils um Rezidive mit Lymphknotenmetastasen handelte und sich die Größe des ursprünglichen Primärtumors nicht ermitteln ließ. Alle Patienten erhielten zwei Zyklen Radiochemotherapie gemäß dem in der GILT-Studie standardisiertem Schema; die Strahlentherapie dauerte im Median 48 Tage (Minimum 42 Tage, Maximum 60 Tage). Bei allen Patienten erfolgte eine intensiviert Radiatio am Ende der Strahlenbehandlung.

3.2 Messergebnisse

3.2.1 Abgrenzbarkeit

Die Anwendung der Choi-Kriterien zur Feststellung des Therapieansprechens war nicht möglich, da zum einen CT-Bilder in unterschiedlichen Phasen der Kontrastierung vermessen wurden und zum anderen nicht durchgängig Kontrastmittel-CT-Datensätze verfügbar waren, weil aufgrund akuter Toxizitätsreaktionen der Chemotherapie die Bildgebung zeitweise wegen schlechter Nierenfunktionswerte nativ, ohne den Einsatz von intravenösen Kontrastmitteln, erfolgen musste. Bei acht von 13 Patienten wurde im Verlauf wenigstens ein Nativ-CT angefertigt; bei fünf dieser Patienten wurde die erste CT-Verlaufsuntersuchung nach etwa 30 Tagen nativ durchgeführt. Unter Anwendung von RECIST konnten bei der Baseline-Untersuchung zu Tag 0 der Therapie bei allen 13 Patienten messbare Läsionen erfasst werden, die über 10 mm Größe in der CT aufwiesen und klar abgrenzbar waren, somit nach beiden RECIST-Katalogen als Target-Läsionen erfassbar waren. Die Gesamt-Anzahl der geeigneten Zielläsionen war dabei bei RECIST 1.1 durch die geringere Anzahl an für die Vermessung geeigneten Lymphknoten kleiner als bei RECIST 1.0 (siehe Tabelle 4). Das ist auf die entsprechende Modifikation des Kataloges zurückzuführen [35; S. 238].

Patient	RECIST 1.0 T	RECIST 1.1 T	RECIST 1.0 N	RECIST 1.1 N
060101	1	1	5	2
060102	2	2	1	0
060103	1	1	2	1
060104	1	1	1	0
060105	2	2	0	0
060106	1	1	2	2
060107	0	0	3	2
060108	1	1	4	2
060109	1	1	2	0
060110	1	1	2	0
060111	0	0	3	2
060112	1	1	2	2
060113	1	1	3	1

Tabelle 4: Anzahl der messbaren Tumorkläsionen (T)/Lymphknoten (N) bei Baseline bei RECIST 1.0 und 1.1

Die Schichtdicken der auswertbaren CT-Datensätze betragen 3, 5 oder 7,5 Millimeter (mm). Auswertbar waren insgesamt 64 Untersuchungen. Die jeweiligen Anteile sind in Abbildung 18 dargestellt.

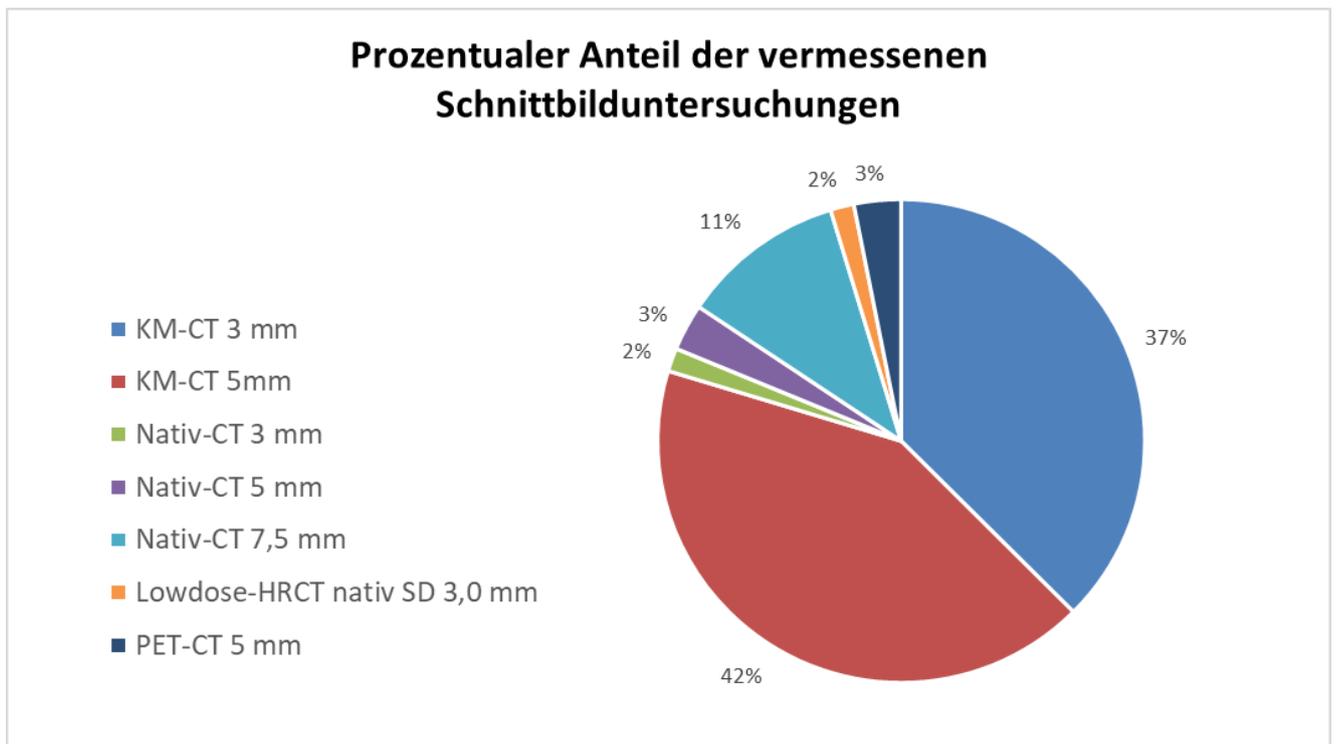


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der CT-Untersuchungen mit unterschiedlichen Rekonstruktions-Schichtdicken

Bei zwei Patienten war zum Zeitpunkt der Baseline kein Primärtumor abgrenzbar, sondern nur Lymphknotenmetastasen. Bei einem Patienten waren keine Lymphknotenmetastasen detektierbar, nach durchgeführter Radiochemotherapie erfolgte daher eine Lungenoperation in kurativer Intention. Bei Betrachtung der Daten nach RECIST konnten je Patienten eine bis vier Verlaufsuntersuchungen nach der Baseline gefunden werden, an denen sinnvolle Messungen des Primärtumors durchführbar waren, ehe dieser die Messkategorie 2 oder 1 erhielt. Bei der Betrachtung der Lymphknoten waren bei 12 Patienten null bis sechs Verlaufsuntersuchungen nach der Baseline beurteilbar (für RECIST 1.0/1.1). Bei Betrachtung der RECIST-Summe zeigten sich bei null bis fünf Verlaufs-Untersuchungszeitpunkten verwertbare Ergebnisse. Ein Patient wurde nach vollendeter Radiochemotherapie einer chirurgischen Resektion zugeführt und von den weiteren Messungen exkludiert, daher ergaben sich für 12 Patienten Verlaufsdaten zu den Auswirkungen am Lungengerüst. Pulmonale Pneumonitis-, Fibrosen- und Narbenbildungen mit konsekutivem Mediastinalshift und Schrumpfungreaktionen, das Auftreten von Pleura- und Perikardergüssen sowie eines Pneumothorax wurden beobachtet. Die dadurch nicht mehr ausreichend ausmessbaren Zielläsionen wurden in Messkategorie 2 oder 1 eingeteilt. Die genannten Erscheinungen zeigten sich nach im Mittel 21 Wochen (Standardabweichung 8) nach Abschluss der Radiochemotherapie; im Median ergab sich das Phänomen der erschwerten Messungen nach 19 (min. 12, max. 37) Wochen

nach Therapieende. Speziell bei Betrachtung der Pneumonitisreaktion wurde diese im Median 25,5 Wochen nach Therapiebeginn (min. 20, max. 44) bzw. 19 Wochen nach Therapieende (min. 13, max. 38) beobachtet. Bei einem Patienten (060108) zeigte sich gleichzeitig mit Auftreten eines Pleuraergusses und eines Pneumothorax eine Verkalkung der Lymphknoten nach 27 Wochen. Zusätzlich zur Pneumonitis waren Pleuraergüsse bei vier Patienten (060102, 060103, 060108, 060113) im Median 25,5 Wochen nach Therapiebeginn (min 12, max 41 Wochen) nachweisbar. Bei einem Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Primarius (060111) war nur zum Zeitpunkt der Baseline ein sinnvolles Ausmessen der Summe der Zielläsionen durchführbar, ehe das Auftreten eines Perikardergusses 12 Wochen nach Therapiebeginn die Messung erschwerte. Das anschließende Auftreten von Pneumonitisreaktionen nach 20 Wochen ließ schließlich bei diesem Patienten trotz abnehmender Ergussbildung keine sinnvolle Vermessung der Zielläsionen mehr zu.

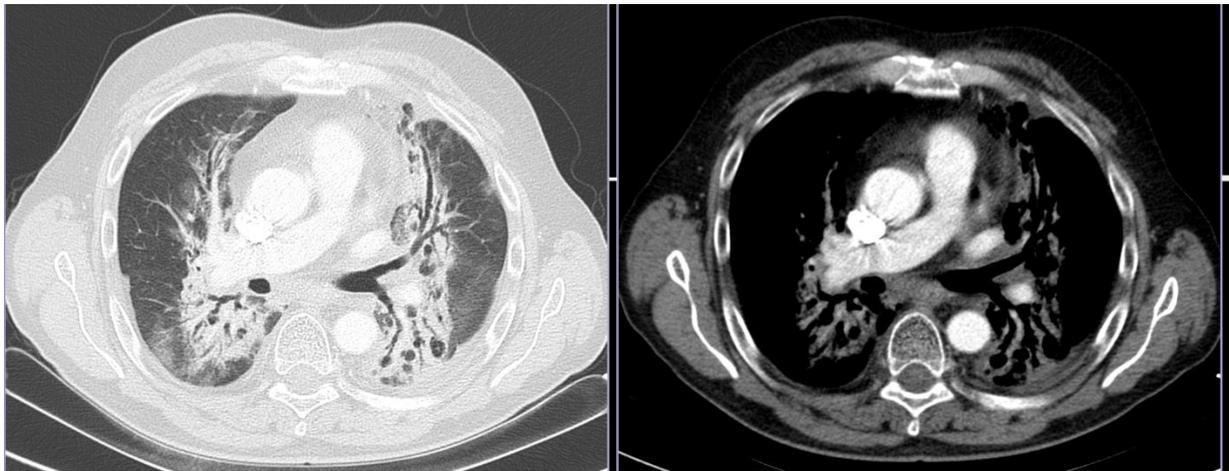


Abbildung 19: Ausgedehnte Pneumonitisreaktion, insbesondere im Lungenfenster (links) gut zu erkennen, 15 Wochen nach Therapieende



Abbildung 20: Ausgedehnte Pneumonitisreaktion bereits erkennbar in der Planungsaufnahme

Bei keinem der 12 auswertbaren Patienten (ein Patient erhielt durch chirurgische Therapie keine weitere Verlaufsbeurteilung) waren im Verlauf nach erstmaligem Auftreten von Strahlenpneumonitis Messungen erneut sinnvoll durchführbar. Auch mit dem Übergang in die Phase des Auftretens der konsekutiven Lungenfibrose bei Nachlassen der Pneumonitisreaktion ergab sich keine Verbesserung der Abgrenzbarkeit der Läsionen mehr. Im Vergleich der Vermessbarkeit zwischen Primärtumor und Lymphknoten zeigte sich, dass bei vier von 12 Patienten beides zum selben Zeitpunkt aufgrund von pneumonitischen Veränderungen im Median nach 169 (min. 138, max. 282) Tagen (24 Wochen; min. 20, max. 40 Wochen) abnahm (060104, 060108, 060110, 060112). Ein Patient verstarb früh in der 10. Therapiewoche, ohne dass pneumonitische Veränderungen erfasst werden konnten (060106). Bei drei Patienten waren die Lymphknoten während der gesamten Beobachtungsdauer vermessbar, auch nachdem eine sinnvolle Größenbestimmung des Primarius durch Pneumonitisreaktion nicht mehr durchführbar war (060101, 060103, 060113). Umgekehrt zeigten bei einem Patienten die Lymphknoten nach 175 Tagen (25 Wochen) fibrotische Veränderungen und waren nicht mehr sinnvoll vermessbar, während der Tumor sich weiterhin abgrenzen ließ (060109). Leider konnte hier aufgrund eines Loss to follow up in der 29. Therapiewoche (22 Wochen nach Therapieende) keine weitere Nachbeobachtung erfolgen. Bei einem anderen Patienten ohne Primarius (Tumorrezidiv) war die Fibrosierung der Lymphknotenmetastasen im Verlauf nach 141 Tagen (20 Wochen) erkennbar. Zuvor war die Messbarkeit bereits durch Auftreten eines Perikardergusses erschwert worden (060111). Bei dem zweiten Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Primarius waren die Lymphknoten hingegen trotz Auftretens von Pneumonitis nach 197 Tagen (28 Wochen) noch bemessbar (060107). In einem

Fall wurde die Messung aufgrund eines eintretenden Pleuraergusses 286 Tage (41 Wochen) nach Therapiebeginn nicht mehr möglich (060102). Aufgrund akuter Nephrotoxizität der adjuvanten Chemotherapie war bei einem Patienten in der fünften und sechsten Verlaufsuntersuchung nur eine native Bildgebung möglich, bei der sich die Läsionen ebenfalls nur unzureichend abgrenzen ließen (060108). Dieser Patient verstarb kurz nach der sechsten (und letzten) Verlaufsuntersuchung schließlich in der 43. Therapiewoche.

Insgesamt ließ sich bei den 13 Patienten kein Zusammenhang zwischen abnehmender Messbarkeit von Primärtumor oder Lymphknoten und Gesamtüberleben feststellen. Ein Patient verstarb, ehe eine Pneumonitisreaktion zu verzeichnen war. Bei allen weiteren Patienten trat Pneumonitis und auch teilweise Fibrose auf, ohne dass ein Zusammenhang bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. Dabei war bei einem Patienten bis zu seinem Tod ein korrektes Vermessen der Lymphknoten möglich, während der Primarius durch auftretende Pneumonitisreaktionen nur eingeschränkt vermessen werden konnte (060103). Ein Patient, bei dem sehr früh (von Tag 31 an, 4 Wochen nach Therapiebeginn) Reaktionen am Lungengerüst nachgewiesen werden konnten, überlebte bis zum letzten Zeitpunkt der Datenerfassung (060112). Dementgegen verstarb ein Patient, bei dem nur zum Zeitpunkt der Baseline ein sinnvolles Ausmessen der vorhandenen Läsionen möglich war, nach 57 Wochen (060111). Diese Ergebnisse zeigen Abbildung 21, Abbildung 22 und Abbildung 23.

Zeitliche Entwicklung der Abgrenzbarkeit - Tumore

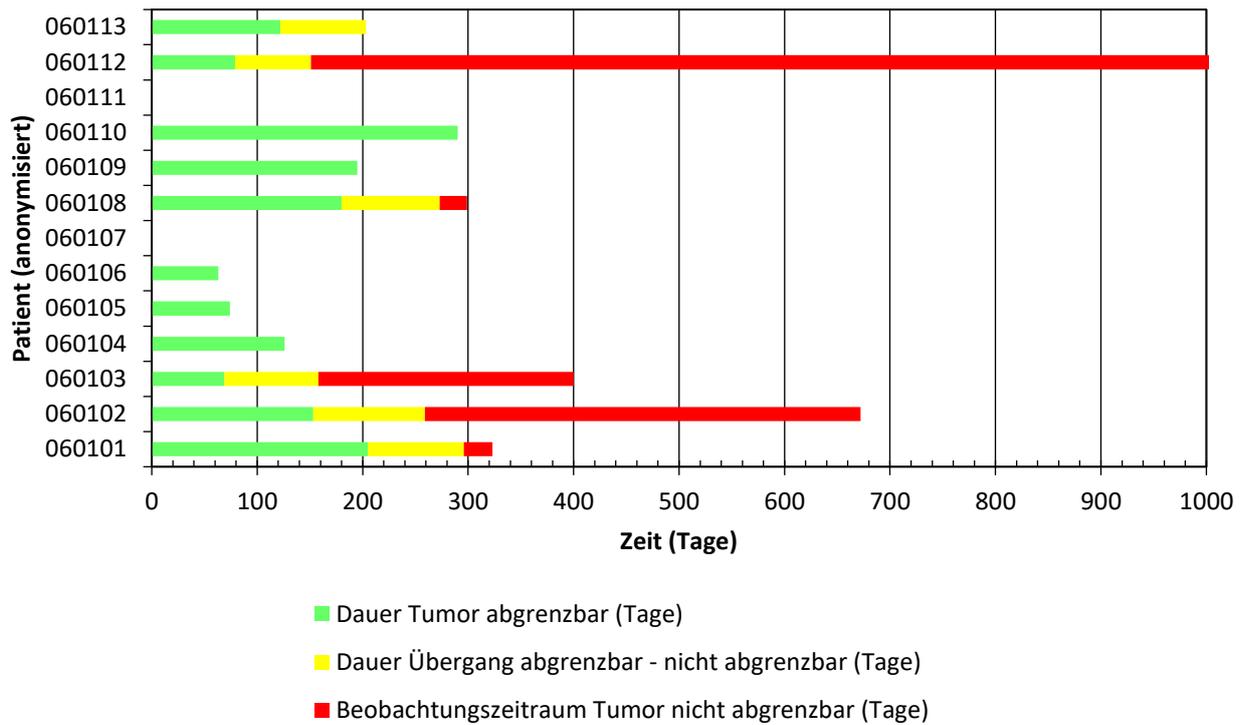


Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der Tumor-Abgrenzbarkeit

Zeitliche Entwicklung der Abgrenzbarkeit -Lymphknoten

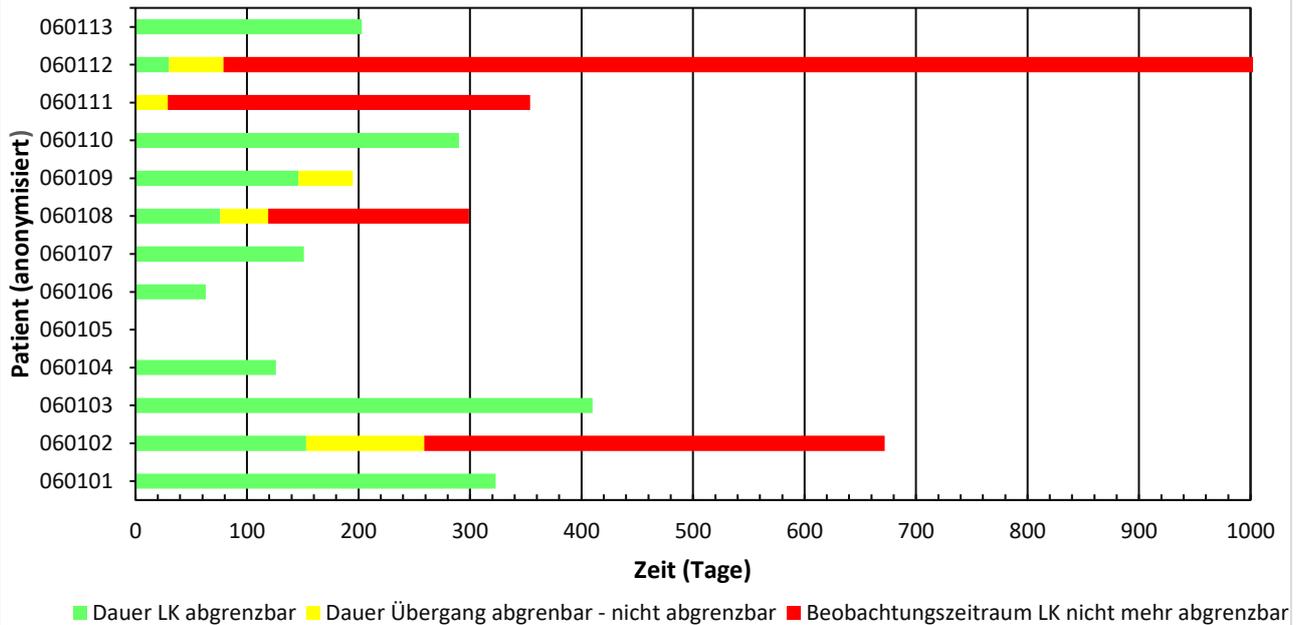


Abbildung 22: Zeitliche Entwicklung der Lymphknoten-Abgrenzbarkeit

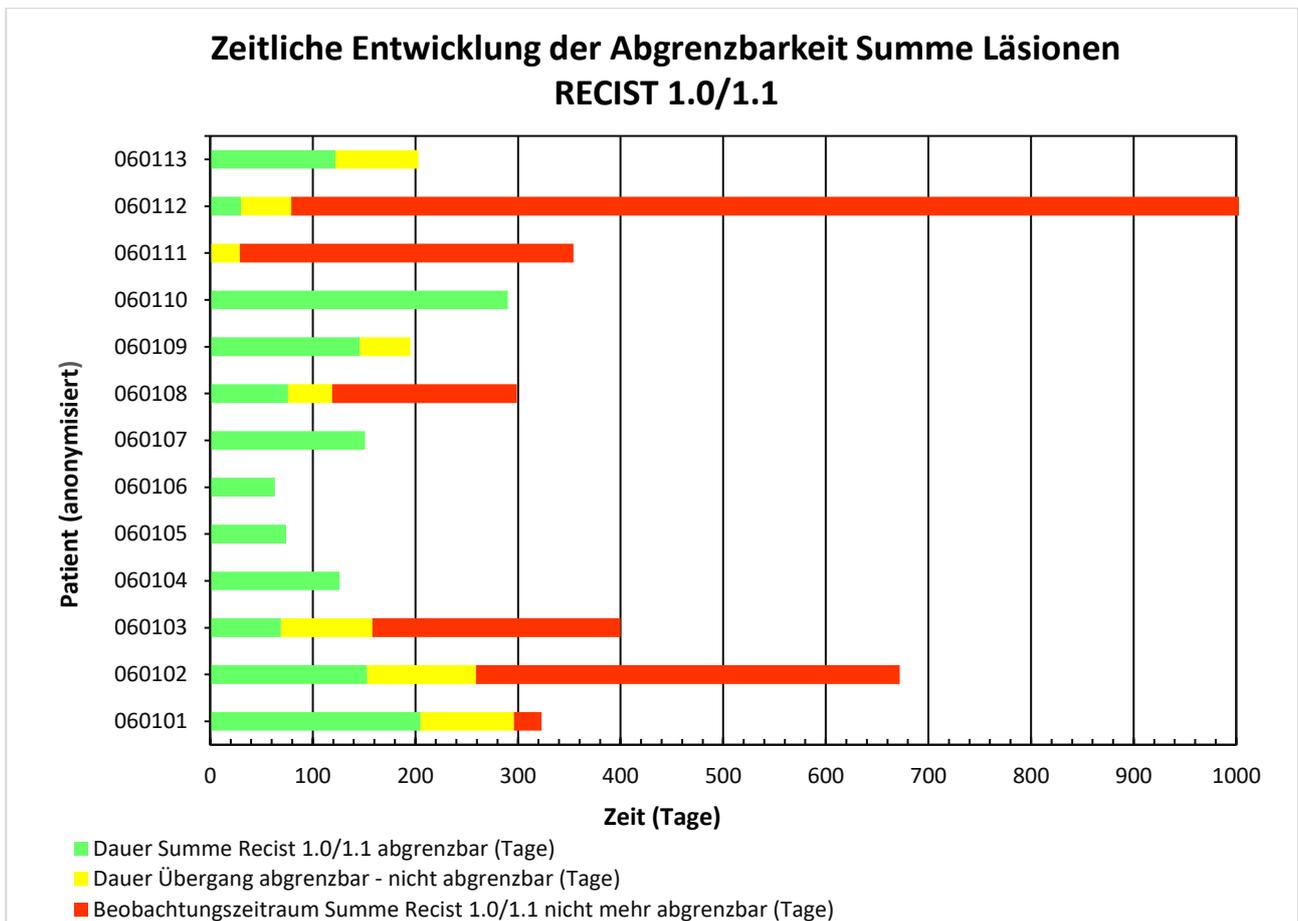


Abbildung 23: Zeitliche Entwicklung der Abgrenzbarkeit der RECIST-Summe

3.2.2 Abnahme der Tumorgröße (RECIST)

In der vorliegenden Studie war die Nachbeobachtungszeit insgesamt kurz, da die meisten Patienten aufgrund der fortgeschrittenen Tumorlast im Stadium IIIa und IIIb bald verstarben. In der kurzen Phase ließ sich dennoch bei allen Patienten eine Größenabnahme des Tumors feststellen. Es erfolgten im Mittel nach 32 bis 33 und 76 bis 77 Tagen Verlaufsuntersuchungen. In den Grafiken wurden diese Mittelwerte auf der X-Achse zu einer vereinfachten und vereinheitlichten Darstellung verwendet. Auswertbar waren für die Betrachtung von drei aufeinanderfolgenden Untersuchungen die Daten von acht von 13 Patienten. Bei zwei Patienten war jeweils eine der drei Untersuchungen nicht verwertbar, zwei Patienten hatten keinen Primarius, ein Patient hatte keine Untersuchung nach 32 bis 33 Tagen erhalten. Dabei zeigte sich mithilfe des T-Testes für verbundene Stichproben im Mittel nach 32 bis 33 Tagen eine signifikante Schrumpfung des Tumors ($p=0,0068$). Von der ersten bis zur zweiten Verlaufsuntersuchung der Behandlung war die weitere Größenabnahme knapp nicht mehr signifikant ($p=0,05$; siehe Abbildung 24).

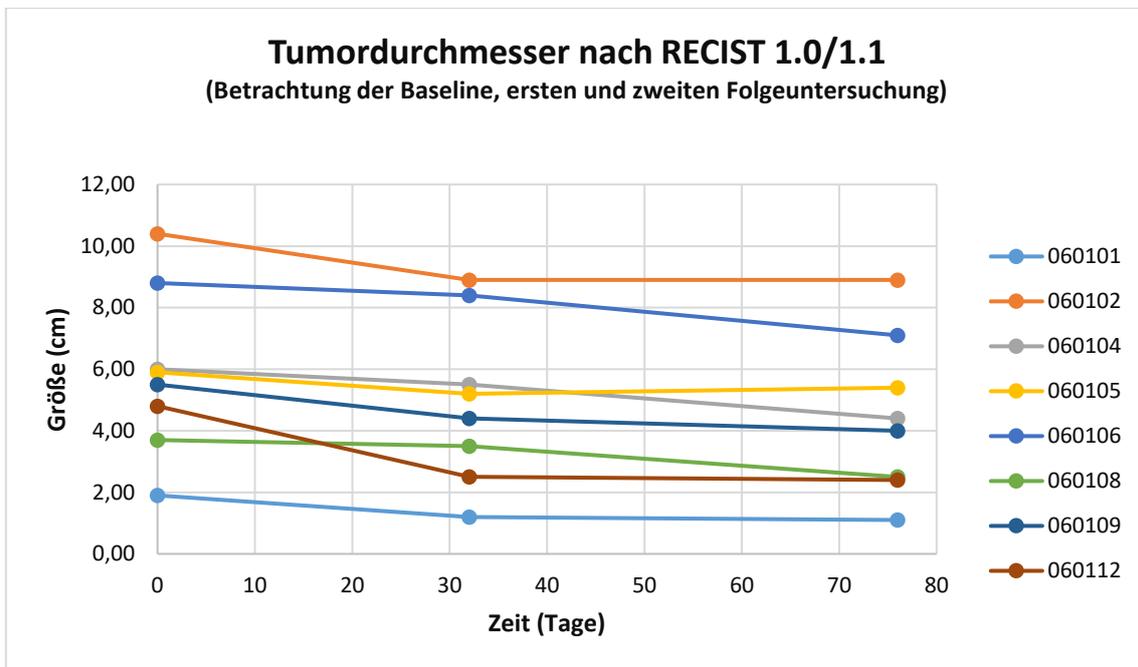


Abbildung 24: Tumordurchmesser nach RECIST 1.0/1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)

Bei der Beobachtung zweier Zeitpunkte (Tag 0, Tag 72, 11 Patienten) erwies sich der Größenrückgang als hoch signifikant ($p=0,0001$; ein Patient wurde ausgenommen, da der Primarius fehlte); dies ist in Abbildung 25 erkennbar.

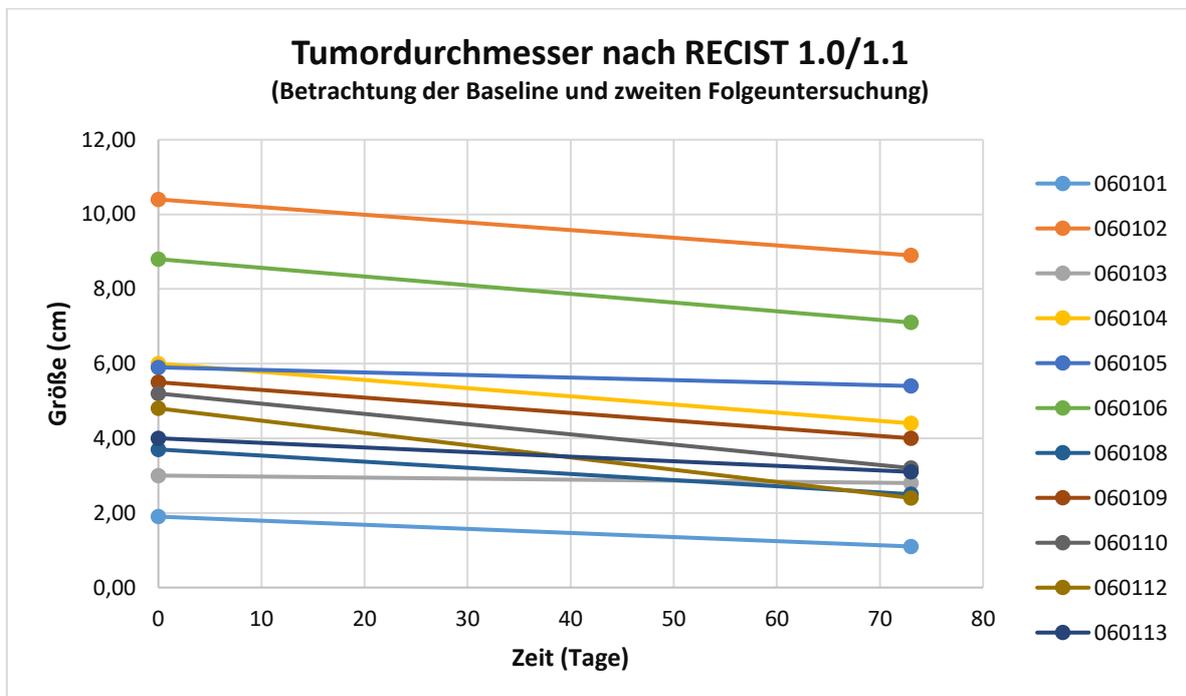


Abbildung 25: Tumordurchmesser nach RECIST 1.0/1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)

3.2.3 Bewertung der Lymphknoten (RECIST)

Bei der Beurteilung der Reaktion der Lymphknoten nach RECIST 1.0 waren bei Betrachtung aller Folgeuntersuchungen die Daten von sieben von 13 Patienten auswertbar. Zwischen der Baseline-Untersuchung und der ersten Nachuntersuchung ($p=0,11$), sowie zwischen der ersten und der zweiten Nachuntersuchung wurde jeweils kein signifikanter Rückgang der Lymphknotengröße ($p=0,31$) nach RECIST 1.0 beobachtet (verweise Abbildung 26).

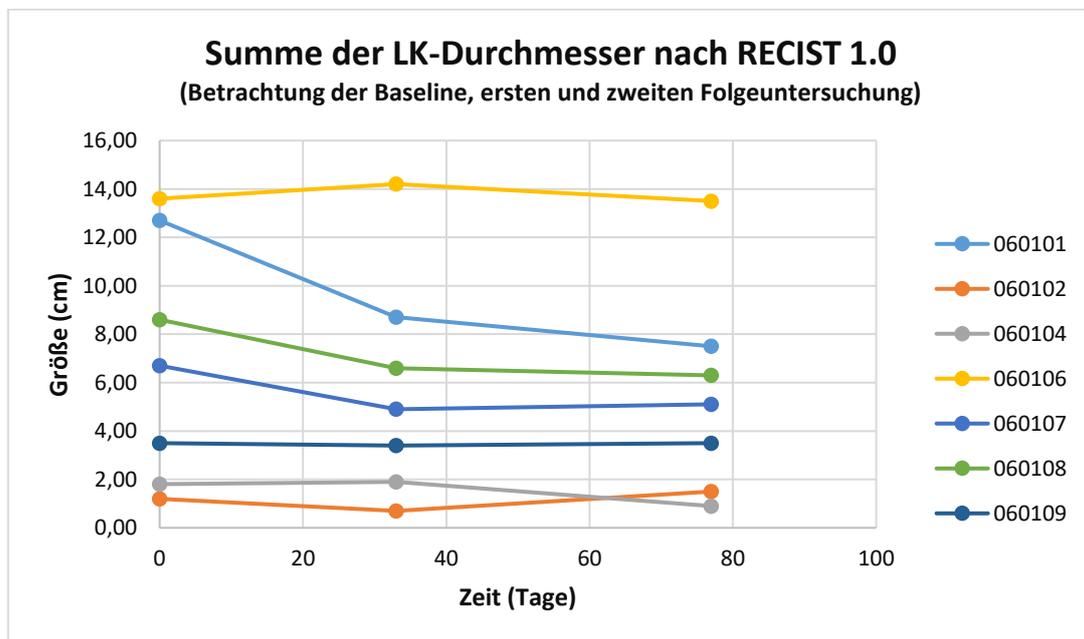


Abbildung 26: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)

Bei dem Vergleich zwischen der Baseline-Untersuchung und der zweiten Nachuntersuchung mittels CT (im Mittel nach 73 Tagen, 10 Patienten) war der Rückgang der Lymphknotengröße nach RECIST 1.0 hingegen signifikant ($p=0,04$). In diesem Zeitraum hatten zehn Patienten eine (verwertbare) CT-Untersuchung erhalten, sodass mehr Patienten in die Verlaufsmessung mit einbezogen werden konnten (siehe Abbildung 27).

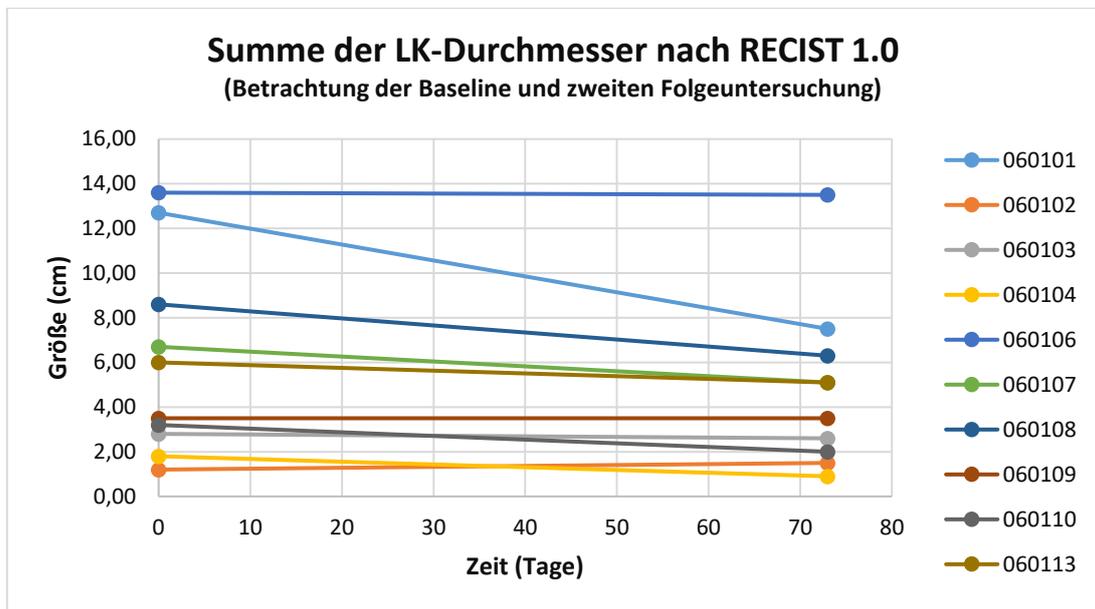


Abbildung 27: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)

Bei der Bewertung des Therapieansprechens durch Betrachtung der Lymphknoten nach RECIST 1.1 wurde aufgrund der besonderen Kriterien für Lymphknoten als Target Läsionen die Patientenzahl stark reduziert. Bezüglich der Schrumpfung zeigte sich jedoch dieselbe Entwicklung wie bei der Betrachtung der Lymphknoten nach RECIST 1.0, die in Abbildung 28 dargestellt ist.

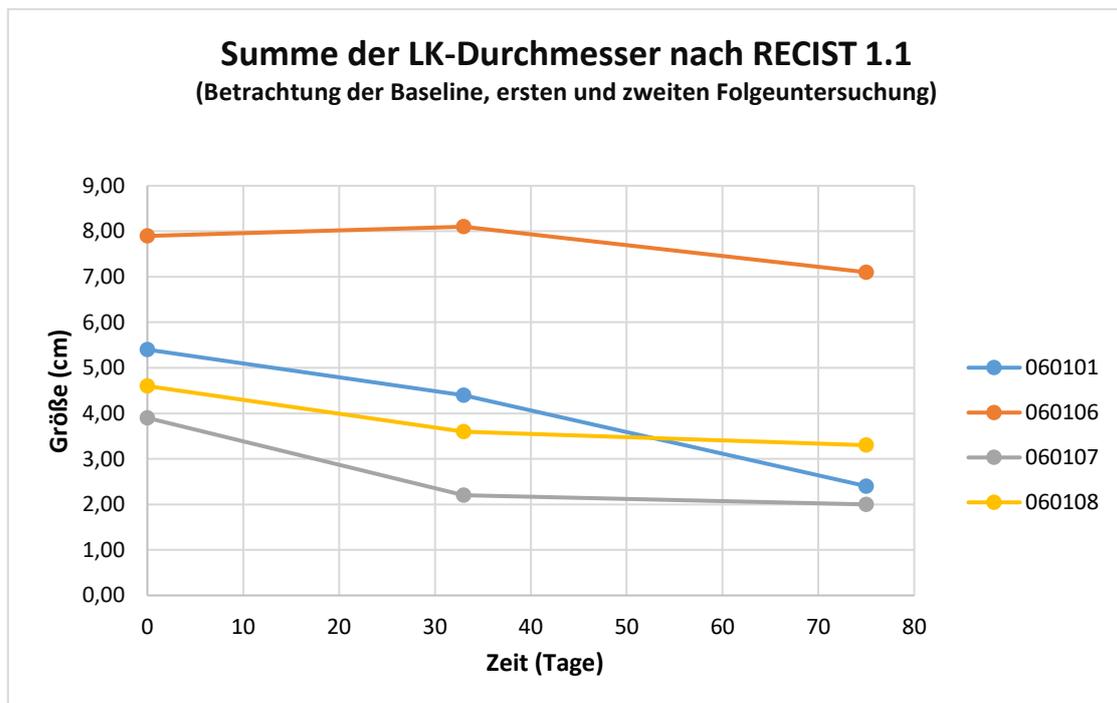


Abbildung 28: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)

Hier ergab sich ebenfalls bei Betrachtung des längeren Zeitverlaufs (im Mittel 73 Tage, 6 Patienten) ein höherer Anteil an Patientendaten, die vermessen werden konnten und eine signifikante Größenabnahme ($p=0,01$; verweise Abbildung 29).

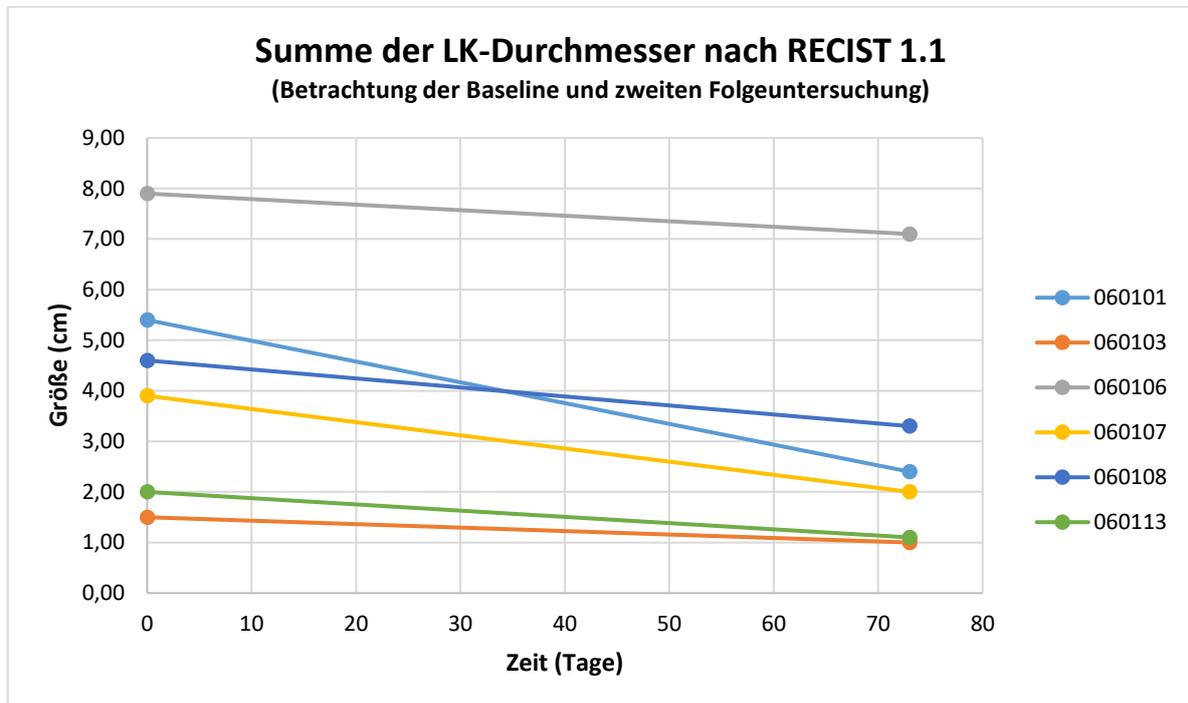


Abbildung 29: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)

3.2.4 Auswertung der RECIST-Summen

Bei Auswertung der Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 zeigte sich die Größenabnahme der Läsionen von der Baseline zur ersten Folgeuntersuchung signifikant ($p=0,01$, 8 Patienten). Von der ersten zur zweiten Folgeuntersuchung ließ sich bei vier von acht auswertbaren Patienten im Verlauf ein erneuter leichter Anstieg der Tumorlast ermitteln, sodass hier keine Signifikanz der Größenreduktion erreicht werden konnte ($p=0,1$). Dies zeigt Abbildung 30. Von diesen vier verstarb ein Patient nach 108 Therapiewochen, ein Patient wurde schließlich der chirurgischen Therapie unterzogen und zwei Patienten verstarben bald (in Therapiewoche 10 bzw. 46). Die anderen vier Patienten, bei denen durchgängig ein Rückgang der RECIST-Summe ermitteln werden konnte, verstarben im Mittel nach 39,3 Wochen.

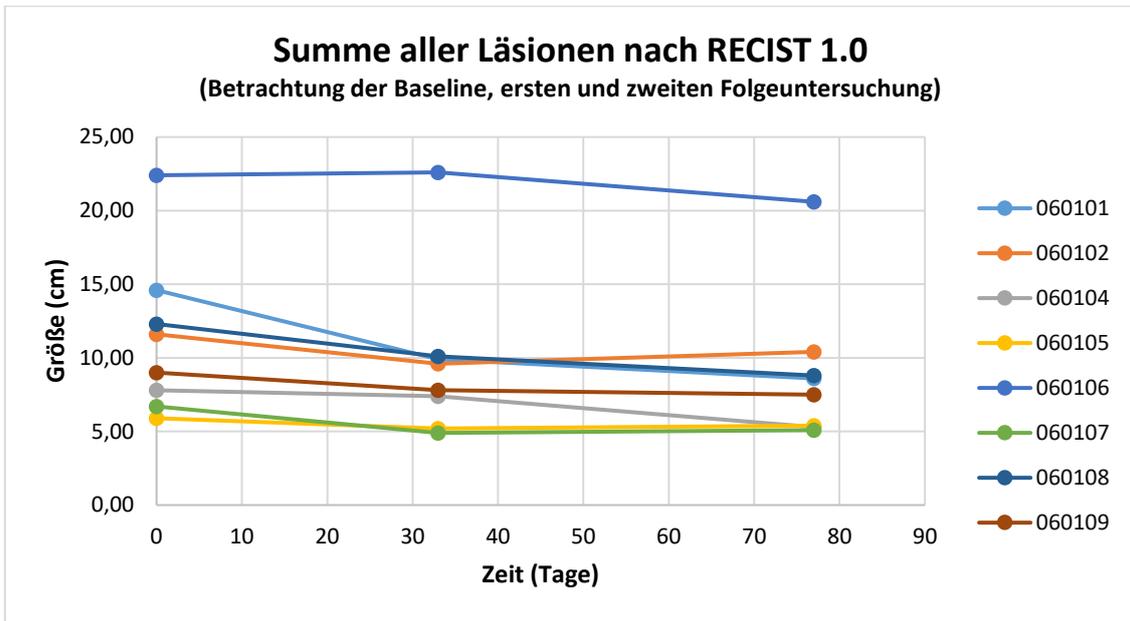


Abbildung 30: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)

Unter Betrachtung der Baseline und der zweiten Folgeuntersuchung (verweise Abbildung 31) ergab sich bei RECIST 1.0 ein Rückgang der Tumorlast bei allen ausgewählten Patienten ($p=0,001$). Das Überleben war im Mittel 48,1 Therapiewochen bei den auswertbaren Patienten. Ein Patient erhielt im weiteren Verlauf eine chirurgische Therapie. Von den nicht selektierbaren Patienten war ein Patient LTFU, die Läsionen eines weiteren Patienten konnte zum dritten Untersuchungszeitpunkt bereits nicht mehr sinnvoll vermessen werden.

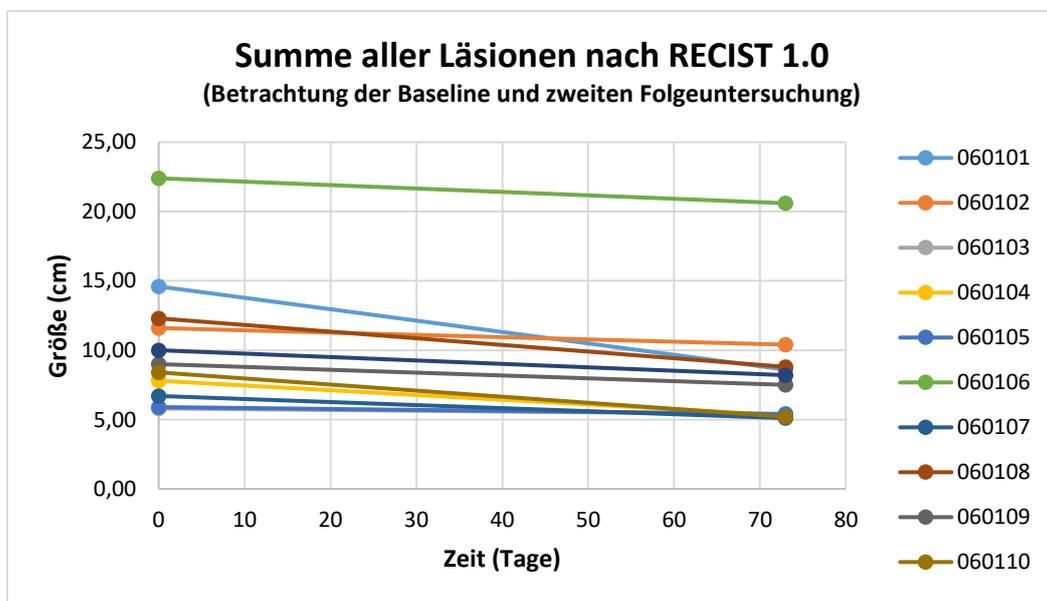


Abbildung 31: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)

Bei RECIST 1.1 konnten analog zur Version 1.0 bei Betrachtung von Baseline, erster und zweiter Folgeuntersuchung acht Patienten betrachtet werden. Bei diesen acht zeigte sich der Rückgang von Baseline zur ersten Kontrolle signifikant ($p=0,001$). Auch im Vergleich von erster zu zweiter Kontrolluntersuchung war ein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen ($p=0,03$; verweise Abbildung 32). Es zeigte sich bei dem früh in Therapiewoche 10 verstorbenen Patienten 060106 ein durchgängiger Rückgang der Tumorlast. Bei dem Patienten 060105, bei dem schließlich einer chirurgischen Resektion vorgenommen wurde, war hingegen von der Baseline zur ersten Nachuntersuchung eine geringfügige Zunahme der Tumormasse zu verzeichnen, ehe diese schließlich bis zur zweiten Kontrolluntersuchung schrumpfte. Der Patient 060102, der in Therapiewoche 108 verstarb und bei dem nach RECIST 1.0 ein Progress zu verzeichnen war, zeigte nach RECIST 1.1 einen Rückgang der RECIST-Summe von der Baseline zur ersten Folgeuntersuchung und blieb von der ersten zur zweiten Folgeuntersuchung konstant in seiner Tumorlast. Die weiteren fünf Patienten zeigten eine niedrigere Tumorlast im Verlauf aller drei durchgeführten und betrachteten Untersuchungen. Die mittlere Überlebensdauer der acht Patienten mit einem nach RECIST 1.1 durchgehenden Rückgang der Tumorlast innerhalb der drei Untersuchungen betrug 31,2 Wochen (ein Patient war davor LTFU).

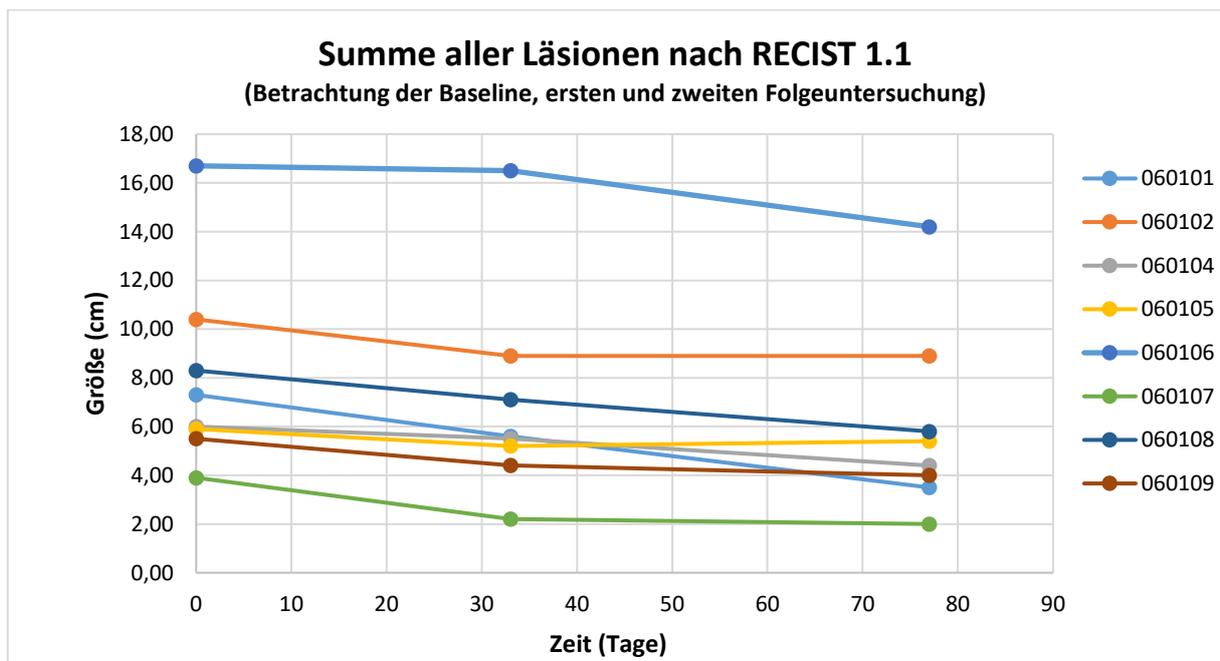


Abbildung 32: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)

Bei Betrachtung der Baseline und der zweiten Folgeuntersuchung zeigte sich – analog zu RECIST 1.0 – eine in Abbildung 33 dargestellte durchgehende Tumorschrumpfung bei allen auswertbaren Patienten ($p=0,00005$, 10 Patienten). Das Gesamtüberleben betrug hier im Mittel 48,1 Wochen (ein Patient war LTFU).

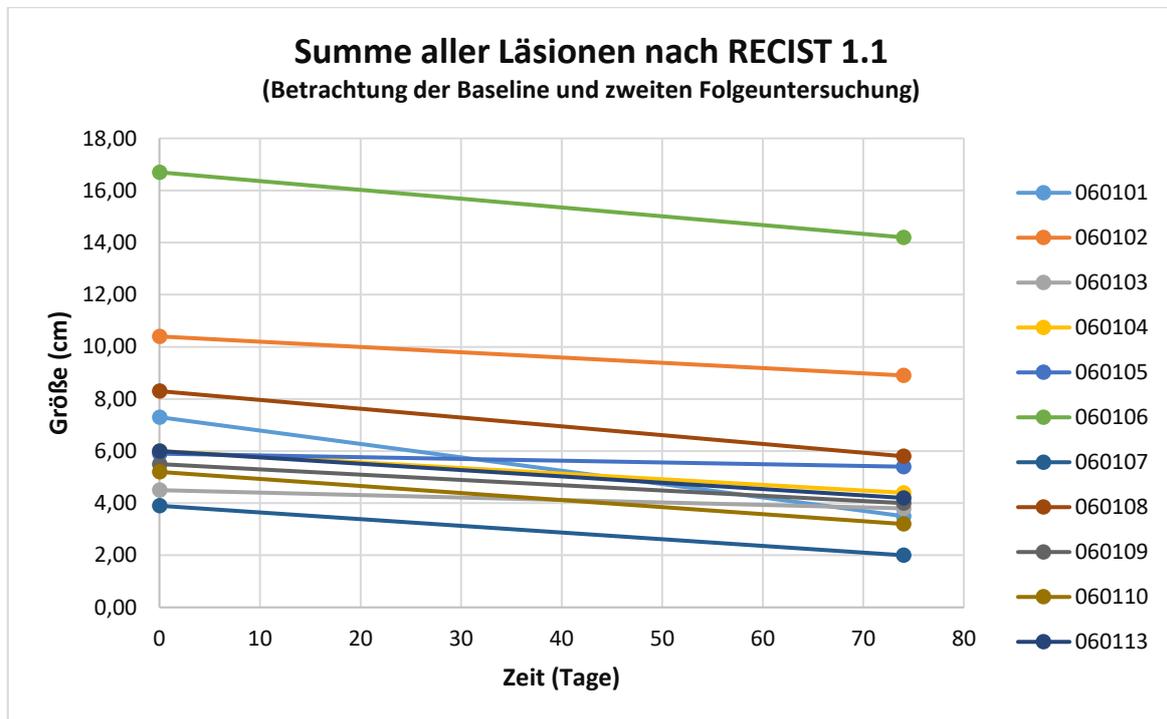


Abbildung 33: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)

Zusammenfassend war bei Auswertung der Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 sowie nach RECIST 1.1 der Rückgang der Tumorlast in nahezu allen Messungen (ausgenommen der Betrachtung von Tag 33 bis 77 bei RECIST 1.0) signifikant.

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten mit durchgehendem Rückgang der Tumorlast eine kurze Überlebenszeit mit im Mittel 39,1 Wochen (RECIST 1.0) und 31,2 Wochen (RECIST 1.1). Bei Betrachtung der Patienten, die einen Rückgang der Tumormasse zwischen erster und dritter Untersuchung aufwiesen, zeigte sich ein etwas längeres Überleben, im Mittel 48,1 Wochen. Der Patient 060112, bei dem aufgrund frühzeitiger Pneumonitis- und anschließender Fibrosereaktion keine weiteren Messungen sinnvoll durchführbar waren, lebte noch zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung im Jahr 2021.

4 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie waren, dass - auch wenn zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung der GILT-Studie bei allen Patienten gut abgrenzbare Läsionen festgestellt werden konnten, und diese im Verlauf auch durch die Therapie kleiner wurden – die etwa 25 Wochen nach Therapiebeginn entstehende Bildung von Pneumonitis, anschließender Fibrose und Narbe, des Weiteren von Pleura- und Perikardergüssen dazu führte, dass die Läsionen vielfach nicht mehr ausreichend vermessen werden konnten. Dabei ergab sich für den Zeitraum des sinnvollen Ausmessens dieser kleinen Patientengruppe kein eindeutiger Unterscheid zwischen Primärtumor und Lymphknoten. Die geringe Patientenzahl und der heterogene Krankheitsverlauf mit meist einem frühen Versterben beim lokal fortgeschrittenen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIa und IIIb erschwerten zusätzlich dazu längerfristige Beobachtungen. Bei Betrachtung der Baseline und der Verlaufsuntersuchungen konnte nach im Mittel 72 Tagen ein signifikanter Rückgang der Tumorlast bzw. der Lymphknotenmasse nachgewiesen werden. Unter Betrachtung der Läsionen nach RECIST 1.1 zeigte sich in diesem Zeitraum von Baseline zur ersten als auch zur zweiten Folgeuntersuchung ein durchgehendes Therapieansprechen.

4.1 Vorteile, Erkenntnisse und Limitationen der Studie

In dieser retrospektiven Pilotstudie wurde auf die lokalen Daten aus einer bereits abgeschlossenen prospektiven Multicenter-Studie zur kombinierten Radiochemotherapie bei Lungenkarzinomen in den Stadien IIIa und IIIb zurückgegriffen, sodass das Behandlungs- und Untersuchungsverfahren nicht mehr beeinflusst werden konnten. Allerdings wurde die GILT Studie ursprünglich mit einem multizentrischen Kollektiv durchgeführt. Es wurde erstmals ein standardisiertes und vereinheitlichtes Therapieregime für die Radiochemotherapie festgelegt, wodurch mögliche Einflüsse individualisierter Therapie-Ansätze weitgehend reduziert werden konnten. Einschränkend bleibt festzustellen, dass von den 279 in der GILT-Studie behandelten Patienten der Anteil im Stadium IIIb (230 Patienten, 82,4%) deutlich höher lag als der im Stadium IIIa (49 Patienten, 17,6%) – in etwa analog zu der Verteilung innerhalb der Pilotstudie. Dieses ungleiche Verhältnis zwischen den beiden Unter-Stadien gewichtet die Datenlage zugunsten des Stadium IIIb und zu Lasten des Stadium IIIa. Umgekehrt jedoch ergibt sich aus diesen Daten, dass ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den verschiedenen teilnehmenden Zentren der GILT-Studie bestand, bevorzugt Patienten des (damaligen) Stadiums IIIb der Lungenkarzinom-Erkrankung einer

kombinierten Radiochemotherapie zuzuweisen, sodass hier offenbar Einigkeit hinsichtlich der Zielgruppe dieses Therapie-Angebots herrscht. Für die vorliegende retrospektive Pilotstudie ergibt sich hieraus, dass sie – jedenfalls zur Zeit der GILT-Studie – repräsentativ für diese Zielgruppe ist bzw. war.

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom im Stadium III weist im Allgemeinen durch das hohe Aggressivitätslevel eine hohe Sterblichkeit auf; längerfristige Beobachtungen sind daher meist nur eingeschränkt möglich. In der GILT-Studie betrug das Gesamtüberleben im Median nur zwischen 18 und 21 Monate. [18; S. 217] Damit repräsentiert auch die vorliegende Pilotstudie die bekannte Realität durch die auch hier eingeschränkte Überlebens- und somit Beobachtungszeit. Zusätzlich limitierte in der vorliegenden Studie das Phänomen des loss to follow up die Beobachtungsmöglichkeiten, da deshalb der Verlauf zweier Patienten 22 bzw 58 Wochen nach Therapieende nicht weiter beobachtet werden konnte. In der GILT-Studie wird zum Loss to follow up nicht dezidiert Stellung genommen [18; S. 216–222].

Bei der GILT-Studie, bei der neun von 288 Patienten aufgrund diverser Ereignisse im Vorfeld die Chemotherapie nicht antraten, konnte nach Randomisierung der übrigen Patienten eine Nachbeobachtungsdauer von bis zu fünf Jahren erreicht werden [18; S. 221]. Dementgegen wurde bei einem Patienten der Pilotstudie eine Nachbeobachtungsdauer von 13 Jahren erfasst, die die publizierten Daten der GILT-Studie weit übersteigt.

Obwohl die betrachtete Anzahl der Patienten dieser Pilotstudie weit zu gering ist, um quantitative Schlüsse ziehen zu können, erlauben die Untersuchungsergebnisse gewisse qualitative Aussagen sowie das Aufstellen von Hypothesen zur Vermessung von Tumor- und Lymphknoten-Läsionen in der Computertomographie vor, während und nach der kombinierten Radiochemotherapie.

4.2 Limitationen der Choi-Kriterien als Vermessungsverfahren

Bei den Vermessungen nach den Choi-Kriterien, die die konsequente Anfertigung kontrastverstärkter CT-Aufnahmen – möglichst stets unter Durchführung in der gleichen Kontrastmittelphase – fordert, erwies sich die Beurteilung des Dichteverlaufs der Läsionen als problematisch, da nicht konstant kontrastmittelgestützte CT-Datensätze vorhanden waren. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen der Chemotherapie ist eine Verabreichung von intravenösem Kontrastmittel nicht immer möglich. Den Daten der GILT-Studie war nicht zu entnehmen, in wie vielen Fällen eine native Bildgebung erfolgen musste. In dieser retrospektiven Pilotstudie wurden elf der 64 CT-Untersuchungen in nativer Technik durchgeführt, davon sieben Bestrahlungsplanungen. Die anderen Untersuchungen konnten im

Verlauf – beispielsweise aufgrund einer akuten Niereninsuffizienz, bedingt durch den Zellzerfall unter Chemotherapie – nur ohne intravenöse Kontrastmittelapplikation erfolgen. Für die Vorgehensweise nach Choi ist die Anwendung von Kontrastmittel unabdingbar, um einen klaren Therapieverlauf erkennen zu können. Für GIST-Tumore, die sich in der kontrastverstärkten CT durch ihre gute Durchblutung stark anreichernd zeigen, erweisen sich die Kriterien als hilfreich und sinnvoll. Sowohl bei der Baseline- als auch bei den Follow up-Untersuchungen ist die Vermessung anhand triphasischer CT-Datensätze nützlich, um häufig auftretende Lebermetastasen sicher detektieren zu können [43; S. 309-310]. Für die Beurteilung des Therapieansprechens von NSCLC unter Radiochemotherapie scheint die Vorgehensweise nach Choi jedoch nach den Ergebnissen dieser retrospektiven Pilotstudie nicht geeignet zu sein.

4.3 Limitationen der RECIST-Kriterien als Vermessungsverfahren

4.3.1 Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Messbarkeit der Zielläsionen

Die GILT-Studie erfolgte nach standardisiertem Protokoll mit nahezu gleichen Voraussetzungen hinsichtlich der Art und Zyklendauer der Radiochemotherapie. Bei allen Patienten wurde die Strahlentherapie über zwei Zyklen bis zum Ende durchgeführt, keiner verstarb davor. Damit wurden andere Einflussfaktoren weitgehend ausgeschlossen.

RECIST ist ursprünglich zur Verlaufsbeurteilung metastasierter Tumore unter alleiniger Chemotherapie vorgesehen; eine Nutzung auch im Rahmen strahlentherapeutischer Behandlungen oder kombinierter Radiochemotherapien bei lokoregionär begrenzten Tumorerkrankungen gehört hingegen nicht zu den geplanten Nutzungen [35; S. 245]. Mehreren Studien ist zu entnehmen, dass nach einer Bestrahlungsbehandlung, beispielsweise nach stereotaktischer Bestrahlung die Beurteilung nach RECIST problematisch sein kann, zu diesem Schluss kommen etwa Mattonen et al. [54]. Aufgrund der Einschlusskriterien in die GILT-Studie bestand – anders als bei mehreren Target-Läsionen der Lunge bei einer metastasierten Tumorerkrankung mit Lungenfiliae – eine geringe Verwechslungsgefahr zwischen den überwiegend singulären Läsionen. Daher war ursprünglich davon auszugehen, dass eine sinnvolle Anwendung des RECIST-Kataloges in diesem Kontext möglich sein würde. Das für die Verlaufsbeurteilung größere Problem stellte allerdings die Pneumonitis, gefolgt von Fibrose mit Lungenschrumpfung dar, bei der sich die Zielläsionen im Therapieverlauf durch postradiogene Veränderungen nur noch erschwert oder überhaupt nicht mehr abgrenzbar zeigten. Die Messungen wurden oftmals schwierig oder nahezu unmöglich, obwohl zu Beginn eine

exakte Auswahl der Zielläsionen erfolgen konnte.

Das Ziel der Bewertung nach RECIST liegt darin, das Therapieansprechen zu bewerten und zu beurteilen, wobei die Bewertungsgröße die Summe der größten Durchmesser der Target-Läsionen ist. Die Verlaufsbetrachtung der Bewertungsgröße gibt dabei den Hinweis auf Therapieerfolg oder -versagen. Gefährlich könnten dem zu Folge sowohl die Überschätzung des Therapieansprechens sein, wenn eine Tumorschrumpfung fälschlich unterstellt wird, da z.B. aktiver Tumor für Pneumonitis oder fibrotische Narbe gehalten wird, als auch die Unterschätzung des Therapieansprechens, wenn postradiogene fibrotische Veränderungen als aktives Gewebe gewertet werden und dann ggf. ein unnötiger Therapiewechsel eingeleitet wird [54; S. 3 von 9].

Um die Strahlendosis reduzieren (und möglicherweise diese Einschränkungen der Beurteilbarkeit verringern) zu können, hat sich in Studien eine Induktionschemotherapie als vorteilhaft gezeigt. Durch eine chemotherapeutische Verkleinerung der zu bestrahlenden Zielläsionen im Vorfeld können strahlenbedingte Schäden auf gesundes Lungengewebe reduziert werden [55; S. 1875]. Darüber hinaus haben sich neue Bestrahlungsmethoden etabliert, um ebenfalls zu einem gezielteren und somit gewebeschonenderen Vorgehen beizutragen. In einer Übersichtsarbeit des Deutschen Ärzteblatts werden zahlreiche technische Neuerungen detailliert dargestellt; beispielsweise zählen die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die volumenmodulierte Rotationstherapie (VMAT) oder die atemgesteuerten Techniken dazu. Sie sollen die Strahlendosis in dem Tumor benachbarten gesunden Gewebe verringern [52; S. 205–206]. Außerdem kann man sich der PET bzw. der PET-CT bedienen, um die zu bestrahlende Region exakter bestimmen und so die Auswirkungen auf gesundes Lungenparenchym minimieren zu können [56; S. 581–592]. Trotz dieser Entwicklungen bleibt die Frage offen, wie im Falle einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Tumoraläsionen durch das Auftreten von Pneumonitisreaktionen messtechnisch vorzugehen ist.

Nach behandelter Lungenkarzinom-Erkrankung steigt das Risiko für Zweittumoren [52; S. 209–211]. Nach den RECIST-Kriterien sind (neu entstandene) Läsionen, die bereits früher eine lokoregionäre Behandlung im Sinne einer Bestrahlung erhalten haben als in der Regel nicht messbar festgehalten, sofern in der jeweiligen Studie keine andere Vorgehensweise festgelegt wurde [35; S. 231]. Das macht eine exakte Bestimmung der Zielläsionen dann schwer möglich. In der GILT-Studie wurde im Protokoll nicht festgelegt, wie in einem solchen Fall zu verfahren ist; ferner ist der Studie nicht zu entnehmen, ob Patienten mit Rezidivtumoren vom Studienkollektiv exkludiert wurden. In die retrospektive Pilotstudie wurden zwei Patienten der GILT-Studie mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen, bei denen nicht eindeutig festgestellt werden konnte, ob der ursprüngliche Primärtumor bereits vor Einschluss in die GILT-Studie einer Strahlentherapie zugeführt worden war.

4.3.2 Grenzen der Verlaufsmessungen gemäß RECIST

Die geordnete Messdaten-Erhebung und -Dokumentation bei RECIST kann den zeitlichen Verlauf jedes einzelnen Patienten ebenso abbilden wie ein gewisses Merkmal aller Patienten zu einem gewissen Zeitpunkt im Querschnitt. Das Ziel ist es, sowohl auf den harten Endpunkt des Gesamtüberlebens (overall survival, OS), als auch auf den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) und somit auf das künftige Schicksal der Patienten Einfluss nehmen zu können. Das PFS wird in der Praxis durch die Schnittbildgebung (hier die Computertomografie) mit ihren morphologischen Bemessungsmöglichkeiten ersetzt. Gegenüber klinischen, zumeist subjektiven Einschätzungen bietet die Vermessung nach RECIST eine Möglichkeit der objektiven und standardisierten Verlaufsbeurteilung, die auch den Vergleich innerhalb diverser Studien ermöglicht [45; S. 329].

Mittlerweile wurden zahlreiche Computer-gestützten radiologische Hilfsprogramme entwickelt, mithilfe derer zusätzlich nach erfolgter Therapie beispielsweise gesundes Gewebe von verbliebener Tumormasse leichter differenziert werden kann. Auch können diese Entwicklungen ggf. dazu beitragen, negative Therapieeffekte auf das Gerüst der Lunge früh vorherzusagen [57; S. 883]. Beispielsweise bietet die radiologische Software mint LesionTM seit ihrer Entwicklung im Jahr 2010 in Heidelberg eine Hilfssoftware für die computergestützte Detektion und Vermessung von Zielläsionen [58]. Trotz dieser Weiterentwicklungen bei der Software-unterstützten Auswertung und Verlaufskontrolle bleibt es bei dem grundlegenden Problem, dass die Abgrenzbarkeit und in der Folge die Vermessung der Läsionen nach durchgeführter Radiochemotherapie eingeschränkt sein können, da die Pneumonitis zu einem gewissen Zeitpunkt eintritt und die Zielläsionen überdecken kann.

In den RECIST-Kriterien wird ein Abstand der Verlaufsuntersuchungen von sechs bis acht Wochen empfohlen [45; S. 339]. Das ist insofern sinnvoll, um den langfristigen Verlauf klar erkennen zu können und so keine voreiligen Entscheidungen zu treffen. Allerdings wäre in der speziellen Situation bei Lungenkarzinomen im Stadium IIIa und IIIb (mittlerweile auch IIIc) zu überlegen, ob im Falle einer Radiochemotherapie ein kürzeres Untersuchungsintervall sinnvoll wäre, um die Läsionen ggf. noch vor Eintreten der Pneumonitis beurteilen sowie die Anzeichen der Entzündungsreaktion schon bereits früher ausmachen zu können, da dies möglicherweise Hinweise auf den zu erwartenden Therapieerfolg liefern könnte. Die Ergebnisse der Pilotstudie erbrachten keine eindeutigen Hinweise bezüglich eines guten oder schlechten Therapieansprechens durch Pneumonitisreaktion. In der retrospektiven Pilotstudie trat die Pneumonitis tendenziell etwas später auf (etwa 19 Wochen nach

Therapieende) als in der Literatur beschrieben (vier bis 12 Wochen nach erfolgter Strahlentherapie). Eine zusätzliche Zwischenuntersuchung könnte möglicherweise den Eintritt der Reaktionen klarer eingrenzen.

4.3.3 Fehlende Vorgaben der Vermessung durch RECIST

Es ist bei RECIST keine bestimmte Schichtung (axial, sagittal oder koronar) zur Verlaufsmessung vorgegeben. Ein Betrachten in der axialen Ebene wird zwar empfohlen, dies wurde in der retrospektiven Pilotstudie auch so vorgenommen. Nichtsdestotrotz ist fraglich, ob dadurch Lymphknoten mit maximaler Ausdehnung in einer anderen Ebene unterbewertet oder falsch vermessen werden, weil z.B. die größte Ausdehnung in einer anderen Ebene besteht und daher der tatsächliche größte Querdurchmesser fälschlich als Längsdurchmesser aufgefasst wurde. Die moderne Multidetektor-CT ermöglicht es durch eine feinere Schichtungstechnik, Läsionen kleiner als 10 mm in die Verlaufsbeurteilung miteinzubeziehen [45; S. 341]. Mithilfe der in Kapitel 4.3.3 bereits genannten Computer-gestützten radiologischen Hilfsprogramme kann zudem durch Läsions-Segmentierung automatisch der größte Längs- und Querdurchmesser bestimmt werden. Diese Softwares werden mittlerweile standardmäßig bei der Beurteilung von Lungenrundherden zur ergänzenden Beurteilung von radiologischer Seite angewandt [59; S. 985].

Der RECIST-Katalog gibt für die CT-Datensätze des Therapieverlaufs keine bestimmte Fensterung vor, wie es jedoch für einzelne Läsionen sinnvoll und hilfreich wäre. In dieser Arbeit wurden die innerhalb des Lungenparenchyms gelegenen Läsionen im Lungenfenster betrachtet. Lymphknoten sind im Weichteilfenster besser zu beurteilen, wohingegen das Lungenfenster zur Vermessung von Tumorkläsionen mit Spikuläe sowie Verkalkungen geeigneter erscheint. Besonders sehr kleine pulmonale Läsionen lassen sich wiederum im Lungenfenster besser erkennen. Im Weichteilfenster gemessen, erscheinen Lungentumoren morphologisch kleiner. Es wäre von Interesse, inwieweit sich durch eine derartige Betrachtung Änderungen ergeben, da die Konstante – der Primärius – kleiner würde, die Lymphknoten somit in ihrer Summe höher gewichtet wären – und ob sich dadurch in der Gesamtschau ein Unterschied ergäbe.

4.3.4 Vergleich zwischen RECIST 1.0 und RECIST 1.1

Die Messergebnisse dieser Pilotstudie zeigen, dass der Tumor auf die Radiochemotherapie schneller mit einer Größenabnahme zu reagieren scheint als die Lymphknoten, was durch die meist höhere Gewebsmasse der Primärtumore bedingt sein kann. Von der Baseline zur ersten

Verlaufsuntersuchung war eine signifikante Reduktion der Tumormasse zu verzeichnen, die Lymphknotenmetastasen hingegen zeigten erst zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie eine signifikante Schrumpfung. Bei der Betrachtung der Läsionen in der Pilotstudie nach den RECIST-Kriterien hat sich zwischen RECIST 1.0 und RECIST 1.1 die Betrachtung des Primärtumors nicht geändert. Anders verhält es sich bei der Vermessung der Lymphknoten. Während in der Version RECIST 1.0 mehr Läsionen (insgesamt 10!) zur Verlaufsbestimmung hinzugezogen werden können und deren Längsdurchmesser vermessen wird, beschränkt sich die Betrachtung in der Neuerung RECIST 1.1 auf fünf Läsionen, wobei maximal zwei aus einem Organsystem ausgewählt werden dürfen. In dieser Studie wurden daher nur zwei Läsionen (des Organsystems Lunge) betrachtet. Ferner wurde bei RECIST 1.1 der Lymphknoten-Querdurchmesser bestimmt. So kommt den Lymphknoten in der Version 1.0 eine größere Rolle zu. Da diese erst etwas später in der Therapie (von erster zu zweiter Kontrolle) signifikant schrumpfen, bildet auch die RECIST Summe nach 1.0 dieselbe Tendenz ab. Wird nach RECIST 1.1 betrachtet, können aufgrund der Reduktion der Anzahl als auch der Bestimmung des Querdurchmessers deutlich weniger Lymphknoten zur Betrachtung herangezogen werden. Der Primärtumor erfährt daher bei RECIST 1.1 eine höhere Gewichtung als bei der Version 1.0. In der vorliegenden Studie konnte unter Betrachtung nach RECIST 1.1 eine durchgehend signifikante Reduktion der Zielläsionen ermittelt werden. Nichtsdestotrotz sind die meisten Patienten bald nach der Therapie verstorben. Hier muss – idealerweise im Rahmen einer (nachfolgenden) größeren Studie - untersucht werden, ob die genannten Unterschiede zwischen den beiden Katalogen eine Rolle für das OS oder PFS spielen könnten, wobei das Zeitfenster zur Erkennung eines Fortschreitens der Erkrankung hierfür bei der kombinierten Radiochemotherapie aufgrund der sich entwickelnden Pneumonitis und der nachfolgenden Fibrose offensichtlich sehr kurz ist. Eine mögliche Aussicht wäre z.B., die übrigen Patienten der GILT-Studie hierfür in eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie einzuschließen, wobei die jeweilige RECIST-1.0-Auswertung die Kontrolle wäre, da diese ja im Rahmen der GILT-Studie tatsächlich durchgeführt wurde. Die GILT-Studie wurde ursprünglich nach der Version 1.0 der RECIST-Klassifikation vermessen, da zum damaligen Zeitpunkt die modifizierte Form 1.1 noch nicht existierte. In dieser Arbeit wurden die Patienten der Pilotstudie in München nachträglich mit RECIST 1.1 getestet. Hierbei erwartete man sich eine Möglichkeit der genaueren Verlaufsbestimmung. Dennoch zeigten sich – trotz der Weiterentwicklung des Kataloges – dieselben Limitationen durch bereits erwähnte Begleitreaktionen, auch wenn die Modifikation der Kriterien das Ausmessen insgesamt leichter gestaltete.

Die Fallzahl der Studie ist zwar zu klein, um einen statistischen analytischen Zusammenhang

zwischen Progressive Disease nach RECIST 1.0 und RECIST 1.1 bzw. früheren oder späteren Versterbens herstellen zu können. Die große Streubreite der Überlebenszeiträume der betrachteten Patienten, auch bedingt durch das fortgeschrittene Tumorstadium, erschwert zusätzlich eine exaktere Aussage und lässt nur Tendenzen erkennen. Da allerdings die gleichen Patienten mit beiden RECIST-Katalogen bemessen wurden, ergibt sich schon in dieser Pilotstudie eine hohe Aussagekraft für das Beschreiben der geschilderten Auswirkungen.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass über eine Modifikation der RECIST-Kriterien für derartige Situationen nachgedacht werden kann, in denen die korrekte Vermessung der Zielläsionen den weiteren Therapieverlauf entscheidend beeinflusst, ferner Therapiewechsel für eine erfolgreiche Behandlung mitunter schnell vorgenommen werden müssen. Anders als in der prekären Situation eines metastasierten Karzinoms besteht im Stadium IIIa/b/c noch eine Aussicht auf eine kurative Therapie. Dang et al. kamen beispielsweise zu dem Schluss, dass das Auftreten der Strahlenpneumonitis mit dem gewählten Schema der Chemotherapie, dem Bestrahlungsfeld, dem Alter und dem Therapieansprechen korreliert [60; S. 4-5/ 6]. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die entstehenden Pneumonitisreaktionen vermutlich multifaktoriell bedingt und eher nicht als Biomarker für das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie geeignet sind. Dass aber eine auf eine bestimmte Tumorentität „maßgeschneiderte“ Anpassung eines Kriterienkataloges grundsätzlich möglich ist und sich auch bewährt hat, zeigt sich beispielsweise durch die Entwicklung von mRECIST bei HCC [36; S. 52–60].

4.3.5 Grenzen morphologischer Beurteilungskriterien bei anderen zielgerichteten Therapieansätzen

Durch die Einführung der „targeted therapy“ mit der Anwendung spezifisch gegen eine bestimmte Tumorentität gerichteter Antikörper zeigt sich ebenso, dass die standardmäßig verwendete Bildgebung sowie die metrische Vermessung bei dieser Art der Weiterentwicklung von Tumorthherapie nicht mehr immer greifen [61; S. 129]. Ein Therapieansprechen spiegelt sich hier nicht unmittelbar in einer Größenabnahme wider und erschwert dadurch eine Verlaufsbeurteilung mit den herkömmlichen anatomischen Kriterien [62; S. 325]. Bevacizumab ist beispielsweise ein Medikament in Form eines monoklonalen Antikörpers, der die Tumorangiogenese inhibieren kann [63; S. 309]. Diese Art der zielgerichteten Therapie hat sich beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom bereits bewährt [64; S. 1167]. Adenokarzinome der Lunge beispielsweise werden mittlerweile vielfach spezifisch mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt. Die pharmakologischen

Auswirkungen der Antikörpertherapie lassen Läsionen sogar oftmals zunächst größer erscheinen, was nach RECIST einem Progress zuzuordnen wäre. Jedoch sind diese oftmals Zeichen einer Entzündungsreaktion und stellen tatsächlich gutes Therapieansprechen dar; daher wurden die Kriterienkataloge weiterentwickelt, um den Therapieerfolg einer Immuntherapie abbilden zu können [59; S. 984]. Aufgrund dieser morphologisch unzureichender Beurteilbarkeit rückt die funktionelle Bildgebung zunehmend in den Fokus des Interesses. Das ist insofern relevant, da die Therapie mit zielgerichteten Antikörpern aufgrund der besseren Behandlungsergebnisse die Chemotherapie in den nächsten Jahren mutmaßlich ergänzen, wenn nicht gar zurückdrängen wird [65; S. 496][66; S. 38–41].

Eine Alternative zu den rein nach morphologischen Gesichtspunkten vorgehenden RECIST-Kriterien bietet die Beurteilung von Dichtewerten mit den bereits genannten Choi-Kriterien, welche die RECIST-Kriterien bei den GIST-Tumoren weitgehend abgelöst haben [67; S. 1760–1764]. Dabei ist ebenso das Vorgehen nach einem standardisierten Algorithmus notwendig. Nicht die Größenreduktion, sondern die Änderung der Dichtewerte innerhalb einer Läsion in der kontrastmittelgestützten CT lässt eine Aussage über das Therapieansprechen zu. Trotzdem bleibt auch hier die exakte Verlaufsbestimmung oftmals schwierig und nicht immer aussagekräftig, da durch myxoide Vergrößerung des Tumorgeschwulstes oder Blutungen innerhalb der Tumormasse eine Größenzunahme vermessen werden kann, ohne dass dies realen Progress darstellt [68; S. 126]. Des Weiteren kann sich die Lage der Läsionen beispielsweise aufgrund der Darmmobilität oder der Bewegungen des Bauchfells verändern [68; S. 132] – analog der verzerrten Projektion von verbliebenen Läsionen eines Lungenkarzinoms innerhalb fibrotisch umgebauter Lungenareale.

5 Fazit

Die vorliegende retrospektive Pilotstudie kann qualitativ die Übertragbarkeit von Kriterienkatalogen für die Bemessung und Verlaufsbeurteilung der Tumorlast bei metastasierten soliden Tumorerkrankungen auf die spezielle Situation der lokoregionären Tumorsituation im Stadium IIIa und IIIb (und inzwischen IIIc) des Lungenkarzinoms explorieren. Es stellen sich dabei insbesondere die Fragen nach dem Erhalt bzw. dem Verlust der Messbarkeit während und nach der kombinierten Radiochemotherapie sowie – nachgeordnet – nach möglichen qualitativen Unterschieden zwischen den Katalogen RECIST 1.0 und RECIST 1.1. Die Ergebnisse zeigen, dass die Messbarkeit bereits kurz nach erfolgter Radiochemotherapie (zwischen 12 und 37 Wochen, im Mittel nach 21 Wochen) nachlässt und auch im weiteren Verlauf nicht mehr wiederkehrt, was auf die zunehmende Pneumonitis und nachfolgende Fibrosierung der Zielgewebe zurückzuführen ist. Die Unterschiede zwischen RECIST 1.0 und 1.1 haben dabei tatsächlich Folgen für den Umfang der messbaren Tumorlast und insbesondere bei den Lymphknoten, auch wenn deren mögliche Bedeutung für die Bestimmung des Therapieansprechens und der Prognose sich im Rahmen der Pilotstudie nicht abschätzen lässt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten einer geringen Patientenzahl ausgewertet. Es erscheint unabdingbar, die erzielten Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der postradiogenen Veränderungen und der Folgen für die Messbarkeit von Tumorerkrankungen anhand umfangreicherer Datensätze zu überprüfen – auch um die statistische Signifikanz zu untermauern, die sich bei einer größeren Fallzahl zeigen könnte. Ein erster Schritt könnte sein, die Daten der GILT Studie aller Teilnehmer deutschlandweit zu untersuchen, um weitere Informationen diesbezüglich erhalten zu können. Dabei sollten auch Alternativen zur Tumorverlaufsbeurteilung nach RECIST getestet werden. Ferner könnte man beispielsweise mithilfe der radiologischen Hilfssoftware von mint Lesion™ testen, ob und wie nicht mehr klar abgrenzbare Zielläsionen ggf. besser verlaufskontrolliert werden könnten. Deutlich erkennbar zeigen sich bei jedem einzelnen der 13 untersuchten Patienten die Grenzen der etablierten radiologischen Kriterienkataloge, in diesem Fall beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Die dargelegten Ergebnisse zeigen dabei, dass die für die Prognose entscheidenden Daten unter Umständen bereits vor Eintreten der Pneumonitis erhoben werden könnten; daher wäre das Therapieansprechen möglicherweise bereits sehr früh erkenn- und beeinflussbar. Des Weiteren könnte die Entwicklung der Pneumonitis- und Fibrosereaktionen - mit gewissen Einschränkungen - als ein zusätzlicher prognostischer Faktor des Therapieansprechens gewertet werden. Zu diesen Fragestellungen existieren momentan keine publizierten Studien.

Wie zu Beginn aufgezeigt, ist das Lungenkarzinom eine sehr häufige und schwerwiegende Erkrankung. Die Auffassung von Tumorerkrankungen hat in den letzten Jahren jedoch einen starken Wandel erfahren. Hielt man die Diagnose Krebs für lange Zeit als eine unweigerlich zum Tode führende Krankheit, wird ein Karzinom heutzutage mehr und mehr als eine chronische Erkrankung angesehen, mit der mit Einleitung einer zielgerichteten Therapie durchaus eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens möglich ist. Das ist vor allem auf die vielfältigen neuen, individualisierten Behandlungsansätze zurückzuführen.

Es erscheint notwendig, zu erforschen, ob frühe therapiebedingte Veränderungen der Lunge besser erfasst werden können, um eine genauere Prognose zu ermöglichen. Das dient dem Ziel, Tumorprogression früher erkennen oder u.U. sogar voraussagen zu können und die Therapie entsprechend anzupassen oder zu verändern, oder bei raschem und deutlichem Ansprechen die Therapie (und damit ggf. deren Nebenwirkungen) ggf. verringern zu können und so möglicherweise zur Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten mit NSCLC in den nächsten Jahren beizutragen.

Literaturverzeichnis

Literatur

- 1 Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012 2015
- 2 Kaatsch P, Spix C. Krebs in Deutschland | 2015/2016: Korrigierte Fassung 2019
- 3 American Cancer Society 2018. Global cancer facts and figures 4th Edition. Atlanta, Georgia. Im Internet: www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf; Stand: 22.03.21
- 4 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018: AWMF-Registernummer: 020/007OL 2018
- 5 Hammerschmidt S, Wirtz H 2009. Lung cancer: Current diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int: 809-18; quiz 819-20; DOI: 10.3238/arztebl.2009.0809
- 6 Hechtner M, Eichler M, Buhl R, Wehler B, Sebastian M, Blettner M, Singer S 2018. Lebensqualität von Überlebenden eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Onkologe: 1015–1022; DOI: 10.1007/s00761-018-0477-x
- 7 William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD et al. Lung Adenocarcinoma Classification. Journal of Thoracic Oncology 2011; (Volume 6 Number 2)
- 8 Herold G (Hrsg.). Herold Innere Medizin [Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis]. Köln: Herold; 2020
- 9 Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Müller KM, Wichmann HE 1998. Risk factors for lung cancer in young adults. Am J Epidemiol: 1028–1037; DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009396
- 10 Petersen I 2011. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int: 525–531; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0525
- 11 Tumorregister München 27.01.21. Überleben ICD-10 C33, C34: Lungentumor [Internet]. 2021 [aktualisiert (27.01.21)]. Im Internet: www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-

- 12** Nowak D, Huber R 2015. Lungenkrebs durch Arbeitseinflüsse (außer Asbest). *Der Pneumologe*: 317–324; DOI: 10.1007/s10405-014-0873-x
- 13** Harms A, Kriegsmann M, Fink L, Länger F, Warth A 2017. Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumoren. *Der Pathologe*: 11–20; DOI: 10.1007/s00292-017-0268-y
- 14** Wittekind C (Hrsg.). TNM - Klassifikation maligner Tumoren: Herausgegeben von Christian Wittekind; UICC Global Cancer Control. 2020 Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2020
- 15** Evison M 2020. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *Br J Cancer*: 3–9; DOI: 10.1038/s41416-020-01069-z
- 16** Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT 2009. The new lung cancer staging system. *Chest*: 260–271; DOI: 10.1378/chest.08-0978
- 17** Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*: e1-164; DOI: 10.1055/s-0029-1243837
- 18** Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, Dickgreber N, Vaissiere N, Almeida C de, Edlich B, Fietkau R 2016. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*: 216–222; DOI: 10.1007/s00066-016-0941-8
- 19** Stamatis G 2015. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *European Respiratory Journal*: 521–531; DOI: 10.1183/09031936.00126714
- 20** Huber RM, Tufmann A 2012. Diagnostik und Staging beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom. *Der Pneumologe*: 9–14; DOI: 10.1007/s10405-011-0496-4
- 21** Berdel W, Wiewrodt R 2011. Lungenkarzinom – von der Diagnose bis zur multimodalen Therapie. *Der Klinikarzt*: 547 (548-556); DOI: 10.1055/s-0031-1301058
- 22** Purandare NC, Rangarajan V 2015. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. *Indian J Radiol Imaging*: 109–120; DOI: 10.4103/0971-3026.155831
- 23** Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM 2014. Lung cancer screening: Advantages, controversies, and applications. *Cancer Control*: 9–14; DOI: 10.1177/107327481402100102
- 24** Matthijs Oudkerk, Anand Devaraj, Rozemarijn Vliegenthart, Thomas Henzler, Helmut Prosch,

Claus P Heussel, Gorka Bastarrika, Nicola Sverzellati, Mario Mascali, Stefan Delorme, David R Baldwin, Matthew E Callister, Nikolaus Becker, Marjolein A Heuvelmans, Witold Rzyman, Maurizio V Infante, Ugo Pastorino, Jesper H Pedersen, Eugenio Paci, Stephen W Duffy, Harry de Koning, John K Field 2017. European position statement on lung cancer screening. *The Lancet Oncology*: e754-e766; DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6

- 25** Alkadhi H. *Wie Funktioniert CT?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2011
- 26** Alexander Kohlheyer. *Vortrag Computertomographie: Seminar Bildverarbeitung in der Medizin.* Koblenz. 46. Im Internet: www.uni-koblenz.de/~lb/lehre/ws2006/sem/ct.pdf; Stand: 29.01.2018
- 27** Hofer M. *CT-Kursbuch.* 9 Aufl. Düsseldorf: Didamed Verlag GmbH; 2016
- 28** Mohnike W, Hör G, Hertel A, Schelbert H (Hrsg.). *PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie.* 3 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016
- 29** Mueller-Lisse U, Reiners C, Pfluger T 2013. Die Rolle der PET-CT beim Lungenkarzinom. *DZO*: 62–70; DOI: 10.1055/s-0033-1334378
- 30** Gastinger C 2018. *Positronen-Emissions-Tomographie (15.01.2018).* Im Internet: www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Nuklearmedizin/de/diagnostik/pet-folder/index.html; Stand: 18.02.2018
- 31** Layer G, Stahl T, Hoffend J 2013. *Bildgebende Beurteilung des Therapieansprechens unter Chemotherapie.* New York. 221-239; DOI: 10.1055/s-0033-1344352 (01.09.2013); Stand: 22.01.2018
- 32** World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation. *WHO (World Health Organization, Genf) Handbook for reporting results of cancer treatment.* Geneva: WHO; 1979
- 33** Fornage BD 1993. Measuring masses on cross-sectional images. *Radiology*: 289; DOI: 10.1148/radiology.187.1.8451431
- 34** Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*: 207–214; DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6
- 35** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*: 228–247; DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- 36** Lencioni R, Llovet JM 2010. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*: 52–60; DOI: 10.1055/s-0030-1247132

- 37** Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA 2009. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*: 122S-50S; DOI: 10.2967/jnumed.108.057307
- 38** Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E 2019. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*: 238–250; DOI: 10.1007/s00259-018-4171-4
- 39** Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, Patnaik A, Ribas A, Robert C, Gangadhar TC, Joshua AM, Hersey P, Dronca R, Joseph R, Hille D, Xue D, Li XN, Kang SP, Ebbinghaus S, Perrone A, Wolchok JD 2016. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*: 1510–1517; DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391
- 40** Seymour L, Bogaerts J, et al. 2017. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*: e143-e152; DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8
- 41** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*: 579–586; DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403
- 42** Lewis E, Bernardino ME, Salvador PG, Cabanillas FF, Barnes PA, Thomas JL 1982. Post-therapy CT-detected mass in lymphoma patients: is it viable tissue? *J Comput Assist Tomogr*: 792–795; DOI: 10.1097/00004728-198208000-00025
- 43** Choi H 2005. Critical issues in response evaluation on computed tomography: Lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep*: 307–311; DOI: 10.1007/s11912-005-0055-4
- 44** Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG 2000. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*: 205–216; DOI: 10.1093/jnci/92.3.205
- 45** Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y, Berg E, Fujii H, Kubo A, Blomqvist L 2008. Radiologic measurements of tumor response to treatment: Practical approaches and limitations. *Radiographics*: 329–344; DOI: 10.1148/rg.282075068
- 46** Dr. med. Thorsten Persigehl. Kitteltaschenkarte RECIST 1.0 und RECIST 1.1 2014

- 47** Bernardin L, O'Flynn EAM, Desouza NM 2013. Functional imaging biomarkers for assessing response to treatment in liver and lung metastases. *Cancer Imaging*: 482–494; DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0047
- 48** Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, Vries E de 2016. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*: 138–145; DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.082
- 49** Yoshida S, Miyata Y, Ohtsu A, Boku N, Shirao K, Shimada Y 2000. Significance of and problems in adopting response evaluation criteria in solid tumor RECIST for assessing anticancer effects of advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*: 128–133; DOI: 10.1007/PL00011706
- 50** Bastos BR, Hatoum GF, Walker GR, Tolba K, Takita C, Gomez J, Santos ES, Lopes G, Raez LE 2010. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with carboplatin and irinotecan followed by consolidation docetaxel for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*: 533–539; DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3e00
- 51** Hurmuz P, Cengiz M, Esen CSB, Yedekci Y, Yildiz Z, Ozyigit G, Zorlu F, Akyol F 2021. Factors affecting post-treatment radiation-induced lung disease in patients receiving stereotactic body radiotherapy to lung. *Radiat Environ Biophys*: 87–92; DOI: 10.1007/s00411-020-00878-3
- 52** Hoeller U, Borgmann K, Oertel M, Haverkamp U, Budach V, Eich TH 2021. Late Sequelae of Radiotherapy—The Effect of Technical and Conceptual Innovations in Radiation Oncology. *Dtsch Arztebl Int*; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0024
- 53** Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P 2009. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*: 568–577; DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e
- 54** Mattonen SA, Ward AD, Palma DA 2016. Pulmonary imaging after stereotactic radiotherapy—does RECIST still apply? *Br J Radiol*: 20160113; DOI: 10.1259/bjr.20160113
- 55** Chen CP, Weinberg VK, Jahan TM, Jablons DM, Yom SS 2011. Implications of delayed initiation of radiotherapy: accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*: 1857–1864; DOI: 10.1097/JTO.0b013e318229a41e
- 56** Nestle U, Schimek-Jasch Tea 2020. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*: 581–592; DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30013-9

- 57** Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor G 2020. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol*: 879–887; DOI: 10.1007/s00066-020-01625-9
- 58** 2021. mint-medical.com | Mint Medical - Über uns (18.12.2021). Im Internet: [mint-medical.com/de/unternehmen/about-us/](https://www.mint-medical.com/de/unternehmen/about-us/); Stand: 18.12.2021
- 59** Lai Y-C, Chang W-C, Chen C-B, Wang C-L, Lin Y-F, Ho M-M, Cheng C-Y, Huang P-W, Hsu C-W, Lin G 2020. Response evaluation for immunotherapy through semi-automatic software based on RECIST 1.1, irRC, and iRECIST criteria: comparison with subjective assessment. *Acta Radiol*: 983–991; DOI: 10.1177/0284185119887588
- 60** Dang J, Li G, Zang S, Zhang S, Yao L 2014. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*: 172; DOI: 10.1186/1748-717X-9-172
- 61** Grimaldi S, Terroir M, Caramella C 2017. Advances in oncological treatment: Limitations of RECIST 1.1 criteria. *Q J Nucl Med Mol Imaging*; DOI: 10.23736/S1824-4785.17.03038-2
- 62** D'Anastasi M, Schramm NA, Reiser MF, Graser A 2013. Kriterien für die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens: Kriterienbasierte Befundung. *Radiologe*: 322–328; DOI: 10.1007/s00117-012-2435-8
- 63** Jain RK 2008. Lessons from multidisciplinary translational trials on anti-angiogenic therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*: 309–316; DOI: 10.1038/nrc2346
- 64** Herbst RS, Sandler A 2008. Bevacizumab and erlotinib: a promising new approach to the treatment of advanced NSCLC. *Oncologist*: 1166–1176; DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0108
- 65** Scheffler M, Wolf J 2009. Aktuelle Entwicklungen in der Bildgebung beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologe*: 496–501; DOI: 10.1007/s00761-009-1614-3
- 66** Cheema PK, Rothenstein J, Melosky B, Brade A, Hirsh V 2019. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*: 37–42; DOI: 10.3747/co.25.4096
- 67** Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Charnsangavej C 2007. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*: 1760–1764; DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3411
- 68** Kalkmann J, Zeile M, Antoch G, Berger F, Diederich S, Dinter D, Fink C, Janka R, Stattaus J 2012. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): Recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging*: 126–135; DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0013

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten (Robert-Koch-Institut) [2; S. 61].....	5
Abbildung 2: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland	6
Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit Lungentumor nach Histologie.....	7
Abbildung 4: Änderungen des T-Deskriptors [13; S. 14]	9
Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom [4; S. 104].....	10
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Stadiums IIIb nach der 7.Auflage der UICC [16; S. 269] ..	11
Abbildung 7: Therapiealgorithmus im Stadium IIIB [4; S. 198]	12
Abbildung 8: Algorithmen im Stadium IV/ IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio) [4; S. 265]	13
Abbildung 9: CT-Werte (in Hounsfield-Einheiten HU) verschiedener Organe und Materialien	18
Abbildung 10: Darstellung einer axialen Thoraxaufnahme im Lungenfenster (links, Zentrum des Fensters -700 HU, Fensterbreite 1 000 HU) und im Mediastinalfenster (rechts, Zentrum des Fensters 40 HU, Fensterbreite 450 HU) [25; S. 8].....	18
Abbildung 11: Erscheinungsbilder beim Lungenkarzinom [8; S. 403]	20
Abbildung 12: Kitteltaschenkarte RECIST 1.0/1.1[46].....	26
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der GILT-Studie	29
Abbildung 14: Betrachtung der Zielläsionen vor Therapiebeginn ohne (links) und mit (rechts) Kontrastmittel; die Lymphknoten (grüne Pfeile) lassen sich durch KM-Applikation deutlich besser abgrenzen; der Primarius (gelbe Pfeile) kann in beiden Aufnahmen problemlos vermessen werden	31
Abbildung 15: Betrachtung des Primärtumors im Lungenfenster (links, gelber Kreis) und der Lymphknoten im Weichteilfenster (rechts, grüne Kreise).....	32
Abbildung 16: Die IASLC Lymphknotenkarte [53; S. 570]	33
Abbildung 17: Dauer des Follow up (grün: Pat. lebt noch; gelb: Pat. verstorben; rot: Pat. war LTFU)	36
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der CT-Untersuchungen mit unterschiedlichen Rekonstruktions- Schichtdicken.....	39
Abbildung 19: Ausgedehnte Pneumonitisreaktion, insbesondere im Lungenfenster (links) gut zu erkennen, 15 Wochen nach Therapieende	40
Abbildung 20: Ausgedehnte Pneumonitisreaktion bereits erkennbar in der Planungsaufnahme	41
Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der Tumor-Abgrenzbarkeit	43
Abbildung 22: Zeitliche Entwicklung der Lymphknoten-Abgrenzbarkeit.....	43
Abbildung 23: Zeitliche Entwicklung der Abgrenzbarkeit der RECIST-Summe	44
Abbildung 24: Tumordurchmesser nach RECIST 1.0/1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)	45
Abbildung 25: Tumordurchmesser nach RECIST 1.0/1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)	45
Abbildung 26: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung).....	46
Abbildung 27: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung).....	47
Abbildung 28: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung).....	47
Abbildung 29: Summe der Lymphknoten-Durchmesser nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung).....	48
Abbildung 30: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten	

Folgeuntersuchung)	49
Abbildung 31: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.0 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)	49
Abbildung 32: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline, ersten und zweiten Folgeuntersuchung)	50
Abbildung 33: Summe aller Läsionen nach RECIST 1.1 (Betrachtung der Baseline und zweiten Folgeuntersuchung)	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des NSCLC nach TNM [14]	8
Tabelle 2: Weiterentwicklungen radiologischer Kriterienkataloge	22
Tabelle 3: Individueller Krankheitsverlauf der 13 Patienten	37
Tabelle 4: Anzahl der messbaren Tumorknoten (T)/Lymphknoten (N) bei Baseline bei RECIST 1.0 und 1.1	38

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne Unterstützung nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich bei allen bedanken, die zu deren Vollendung beigetragen haben.

Besonders gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Müller-Lisse für seine umfangreiche fachliche, wissenschaftliche und methodische Hilfestellung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Die zahlreichen fachbezogenen und persönlichen Gespräche haben mich stets ermutigt und zum Weitermachen motiviert. Das umfangreiche klinisch-radiologische Fachwissen, das er mir an vielen Stellen vermittelte, verhalf mir, ein umfassendes Bild der Pathophysiologie sowohl des Lungenkarzinoms als auch vieler weiterer Krankheiten für meine zukünftige Tätigkeit in der Allgemeinmedizin zu erhalten.

Außerdem danke ich von ganzem Herzen meiner Familie, meinen Eltern Franz und Stephanie Walterham, und meinen Schwestern Brigitte Rödel und Irene Becht, für die seelische Unterstützung in schwierigen Phasen und für das stets zugebrachte große Interesse an meiner beruflichen Tätigkeit. Ohne sie wäre mein bisheriger Lebensweg nicht möglich gewesen und ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Zusammenfassung

Zielsetzung:

Die RECIST-Kriterienkataloge wurden zur Verlaufsbeurteilung metastasierter solider Tumorerkrankungen unter Chemotherapie entwickelt. In einer retrospektiven, monozentrischen Pilotstudie wurden Erhalt und Verlust der Messbarkeit während und nach kombinierter Radiochemotherapie sowie mögliche qualitative Unterschiede zwischen den Katalogen RECIST 1.0 und RECIST 1.1 nach Radiochemotherapie nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) im Stadium IIIa/b geprüft.

Material und Methoden:

Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden die CT-Aufnahmen von 13 NSCLC-Patienten aus der GILT-Studie (EudraCT-Nr. 2004-005135-26; 4w, 9m, 63±5 Jahre; Adeno-NSCLC 5, Plattenepithel-NSCLC 5, großzelliges NSCLC 3) vor und im Verlauf nach Radiochemotherapie nach RECIST-1.0- sowie 1.1-Kriterien vermessen. Der T-Test (zweiseitig für verbundene Stichproben) wurde angewandt, um die Größenabnahme des Tumordurchmessers, der Lymphknoten nach RECIST 1.0 und 1.1 sowie der Summen aus beiden auf Signifikanz ($p < 0,05$) zu prüfen. Ferner wurden Veränderungen der Messbarkeit der Tumore und der Lymphknoten jedes Patienten während und nach erfolgter Radiochemotherapie im zeitlichen Ablauf untersucht.

Ergebnisse:

Der CT-Verlauf betrug median 42 Wochen (minimal 10 Wochen, maximal nicht erreicht). Es zeigte sich bei den Patienten mit durchgehendem Rückgang der Tumorlast eine kurze Überlebenszeit mit im Mittel 39 Wochen (Standardabweichung 11; RECIST 1.0) und 31 Wochen (Standardabweichung 15; RECIST 1.1). Bei Betrachtung der Patienten, die einen Rückgang der Tumormasse zwischen erster und dritter Untersuchung aufwiesen, zeigte sich ein etwas längeres Überleben, im Mittel 48 Wochen (Standardabweichung 30). Bei Betrachtung der Baseline und der Verlaufsuntersuchungen konnte nach im Mittel 72 Tagen ein signifikanter Rückgang der Tumorlast bzw. der Lymphknotenmasse nach RECIST 1.0 nachgewiesen werden. Unter Betrachtung der Läsionen nach RECIST 1.1 zeigte sich im Zeitraum von Baseline zur ersten als auch zur zweiten Folgeuntersuchung ein durchgehendes Therapieansprechen.

Nach im Mittel 21 Wochen (Standardabweichung 8) nach Abschluss der Radiochemotherapie auftretende Pneumonitisreaktionen mit anschließender Fibrosierung und Narbenbildung, des Weiteren von Pleura- und Perikardergüssen sowie eines Pneumothorax führten dazu, dass Tumor- und Lymphknotenläsionen vielfach nicht mehr ausreichend vermessen werden konnten. Im Median ergab sich das Phänomen der erschwerten Messungen nach 19 (minimal 12, maximal 37) Wochen nach Therapieende. Speziell bei Betrachtung der Pneumonitisreaktion wurden Messungen der Tumor- und Lymphknotenläsionen im Median 25,5 Wochen nach Therapiebeginn (minimal 20, maximal 44) bzw. 19 Wochen nach Therapieende (minimal 13, maximal 38) nicht mehr durchführbar. Die Messbarkeit kehrte während des hier dokumentierten Verlaufs jeweils nicht wieder zurück.

Schlussfolgerungen:

Die Durchführbarkeit der RECIST-Bemessung der Tumorlast scheint bei Patienten mit NSCLC nach Radiochemotherapie beschränkt zu sein, mutmaßlich auch durch Therapie-Effekte. Im Zeitfenster der Messbarkeit nach Abschluss der Radiochemotherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Vermessung des Primärtumors und der Lymphknoten nach RECIST 1.0 und RECIST 1.1.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Walterham, Annemarie

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

**„Auswertung des Therapieerfolgs von Lungenkarzinomen nach Radiochemotherapie:
Überprüfung der Genauigkeit gängiger radiologischer Messverfahren und
Klassifizierungskataloge“**

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.

München, den 22.04.2022

Annemarie Walterham

