

Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)

Volumetrie aus Spiral-CT-Datensätzen
zur Response-Evaluation unter neoadjuvanter Chemotherapie
bei Tumoren des oesophago-gastralen Überganges und des Magens

Natalie K. Sorger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. H. Helmberger
2. Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny

Die Dissertation wurde am 06.11.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2002 angenommen.

Meiner Mutter Karin, meinem Sohn Philipp
und allen, die mir nahe stehen

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	6
2. Zielsetzung	9
3. Literaturübersicht zur Quantifizierung von Adenokarzinomen des oesophago-gastralen Überganges und des Magens	10
3.1. Klassifikation, Epidemiologie und Pathophysiologie	10
3.2. Bildgebende diagnostische Verfahren	12
3.2.1. Endoskopie/Endosonographie	12
3.2.2. Konventionelle Durchleuchtung	12
3.2.3. Sonographie	12
3.2.4. Computertomographie	13
3.2.5. Magnetresonanztomographie	13
3.2.6. Laparoskopie	14
3.3. Volumetrie	14
4. Material und Methode	15
4.1. Patientenkollektive	15
4.1.1. Gesamtkollektiv	15
4.1.2. Subkollektiv Schwellenwertmethode	16
4.1.3. Kollektiv Planimetrie	16
4.1.4. Subkollektiv Klinische Parameter	16
4.1.5. Subkollektiv Histopathologie	17
4.2. Untersuchungstechnik	18
4.2.1. Gesamtkollektiv	18
4.2.2. Subkollektiv Schwellenwertmethode	19
4.2.3. Kollektiv Planimetrie	19
4.2.4. Subkollektiv Klinische Parameter	20

4.2.5. <i>Subkollektiv Histopathologie</i>	20
4.3. Prinzip der Volumetrie mittels Schwellenwertverfahren	22
4.4. Volumetrie mittels einer neu entwickelten Technik	25
4.4.1. <i>Prinzip der Volumetrie mit der SIM-Technik</i>	25
4.4.2. <i>Anwendung mit klinischem Beispiel</i>	26
4.5. Statistische Verfahren	29
5. Ergebnisse	30
5.1. Ergebnisse der Response-Evaluation	
zweier unterschiedlicher volumetrischer Meßverfahren	30
5.1.1. <i>Skalierungs-Index-Methode (SIM)</i>	30
5.1.2. <i>Schwellenwert-Methode</i>	30
5.1.3. <i>Ergebnisse des SIM-Verfahrens in Korrelation zur</i> <i>Schwellenwert-Methode</i>	31
5.2. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und planimetrischen Daten	34
5.3. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und klinischen Daten	35
5.4. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und makroskopischen bzw. histologischen Daten	36
5.4.1. <i>Ergebnisse der Volumetrie (SIM) und der Makroskopie</i>	36
5.4.2. <i>Ergebnisse der Volumetrie (SIM) und der Histologie</i>	37
5.5. Ergebnisse der Response-Evaluation aus der Histologie und den Daten der Schwellenwert-Methode, der Planimetrie und der Klinik	37
6. Diskussion	41
6.1. Volumetrische Verfahren	41
6.2. Planimetrie und Klinik	42
6.3. Histopathologie	43
6.4. Schlußbemerkung	44

7. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	47
Abbildungsverzeichnis	51
Graphikverzeichnis	51
Tabellenverzeichnis	52
Anhang	54

1. Einleitung

Das Staging einer malignen Erkrankung erfordert neben einer möglichst genauen Beschreibung der lokalen Ausdehnung des Tumors eine Beurteilung seiner systemischen Manifestation. Für die Beurteilung der Prognose eines Tumor-Patienten ist eine frühzeitige und vollständige Diagnosestellung nötig. Diese kann neben der Erfassung klinischer Parameter auch bildgebende Methoden mit einschließen und umfaßt immer die pathologisch-histologische Klassifikation. Die Bildgebung soll eine möglichst exakte Lokalisation des Tumors einschließlich lokaler bzw. systemischer Ausbreitung der Erkrankung dokumentieren. Für die Auswahl des Therapieschemas, bei dem heute zunehmend multimodale Konzepte eine Rolle spielen, kommen neben der Lokalisation vor allem quantitative Aussagen in Form von Größen- und Volumenangaben entscheidende Bedeutung zu (61). So wird mit im Verlauf durchgeführter wiederholter Bildgebung der Erfolg einer Radio-, Chemo- oder der Kombination einer Radio-Chemo-Therapie als sog. „Response-Evaluation“ kontrolliert. Dafür reichen die planimetrischen Angaben über die Veränderung der Tumorausdehnung und der Metastasierung jedoch nicht aus, da die Änderung des Gesamttumorvolumens einer möglichen Änderung des Therapieschemas zugrunde gelegt wird.

Die seit 1981 bestehenden Klassifikationskriterien der WHO (Tab 1) (41), die primär für das Ansprechen von Lymphomen entwickelt wurden, dienen als Grundlage für die Response-Evaluation. Hierbei werden die Kategorien „responder“, „no-change“ und „progressive disease“ in Abhängigkeit von der Änderung des Gesamttumorvolumens unterschieden. Eine Volumenabnahme der Tumormasse um mehr als 50% wird als „responder“-Situation, eine Volumenabnahme um weniger als 50% oder eine Zunahme des Volumens um bis zu 25% als „No-Change-Situation“ gewertet. Ab einer Volumenzunahme von 25% spricht man von einer „progressive disease“.

Kategorie	Tumorvolumenänderung
responder	> 50% Volumenabnahme
no-change	≤ 50% Volumenabnahme <u>oder</u> < 25% Volumenzunahme
progressive disease	≥ 25% Volumenzunahme

Tabelle 1: WHO-Klassifikation zur Response-Beurteilung von Tumoren unter neoadjuvanter bzw. palliativer Therapie (mod. nach Miller (41))

Bisher wurde die Tumorummetrie vor allem zur Beurteilung von Lebermetastasen klinisch eingesetzt (25,44,46). Zunehmend gewinnt die Volumetrie jetzt im Rahmen klinischer Studien zur Weiterentwicklung neoadjuvanter und adjuvanter Therapien auch bei Malignomen des oberen Gastro-Intestinal-Traktes an Bedeutung (55,62).

Aufgrund technischer Verbesserungen können moderne bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie heute neben den beschreibenden Angaben des pathologischen Befundes weitere Informationen (z.B. volumetrische Maßangaben) liefern. Dies gilt insbesondere für die Computertomographie in Form der sogenannten Spiral-CT (26,69,70). Im Gegensatz zu eindimensionalen Angaben wie Wanddicke und Tumurlänge, die direkt aus den Originalschnittbildern entnommen werden können, bedürfen die volumetrischen Angaben der Sekundärrekonstruktion der Originalbilder. Für eine diagnostisch relevante Nachverarbeitung ist eine lückenlose und kontrastreiche Darstellung des pathologischen Befundes in den Originalschnittbildern erforderlich. Dennoch ist, auch bei optimaler Darstellung des diagnostisch interessierenden Bereichs im Originalbild, bei Anwendung heute kommerziell verfügbarer Nachverarbeitungsprogramme der Zeitaufwand mit 1-2 Stunden erheblich. Dies hat dazu geführt, daß trotz allgemein anerkannter Bedeutung volumetrischer Daten in der Onkologie die Tumorummenbestimmung im klinischen Alltag keinen Einzug gehalten hat.

Heutige Volumetrieprogramme arbeiten nach dem sogenannten Schwellenwert-Verfahren, das auf unterschiedlichen Dichtewerten beruht. Dabei wird die Dichte des interessierenden Objektes (z.B. eines Tumors) und der Umgebung (z.B. gesundes Organgewebe) in die Messung einbezogen. Über eine dreidimensionale Sekundärrekonstruktion werden die Volumendaten errechnet. Bei hohen Kontrasten zwischen Tumor und Umgebung arbeitet das Programm halbautomatisch und exakt. Es kann somit routinemäßig z.B. in der Unfallchirurgie zur Rekonstruktion von Frakturen der Wirbelsäule oder des Beckens benutzt werden. Bei einem niedrigen Tumor-Gewebe-Kontrast fallen jedoch erhebliche Ungenauigkeiten auf, die in der fehlenden Trennschärfe zwischen den beiden Strukturen begründet liegen. Hier ist die interaktive Bearbeitung eines jeden einzelnen Originalschnittbildes durch den Arzt notwendig, der durch Hinzufügen oder Wegnehmen von Bildelementen eine Differenzierung von Objekt und Umgebung ermöglicht. Dies kann durch das Programm nicht geleistet werden.

Ursächlich für den hohen Zeitaufwand der Sekundärrekonstruktion ist unter anderem, daß bisher routinemäßig angewandte Untersuchungsstrategien für das Abdomen Datensätze mit zu geringen Dichteunterschieden zwischen Tumor und Umgebung liefern. Für die dann erforderliche manuelle Bearbeitung benötigt der Arzt, abhängig von der Größe der Läsion, ca. 30 bis 60 Sekunden pro Schnittbild. Bei einer Anzahl von bis zu 100 Bildern pro Datensatz beträgt die Segmentationszeit demnach 50 bis 100 Minuten.

Zur Verbesserung der Tumervolumetrie mit dem klassischen Schwellenwertverfahren ist daher eine Weiterentwicklung in der Optimierung der Datenakquisition *und* der Sekundärrekonstruktion notwendig.

Um einen optimalen Tumor-Gewebe-Kontrast zu erzielen, muß orales, rektales und intravenöses Kontrastmittel in bestmöglicher Abstimmung angewendet werden. Zusätzlich ist eine Optimierung der Aufnahmeparameter der zur Datenakquisition durchgeführten CT (Schichtdicke, Rekonstruktionsindices) erforderlich. An der Workstation können sowohl die optimale Wahl der Fensterlage und -breite als auch der zur Volumenanalyse gewählte Schwellenwert die Sekundärrekonstruktion deutlich verbessern und beschleunigen.

Dennoch ist, unabhängig von Optimierungsversuchen des klassischen Volumetrieverfahrens, ein neuer mathematischer Berechnungsalgorithmus erforderlich, mit dem ein dem etablierten Schwellenwertverfahren vergleichbares Ergebnis bei geringerer Interaktion durch den Untersucher mit deutlich geringerem Zeitaufwand erzielt werden kann.

2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollte die diagnostische Wertigkeit der Tumorummetrie aus Spiral-CT-Datensätzen zur Response-Beurteilung von Tumoren des gastro-oesophagealen Überganges und des Magens evaluiert werden. Ein hierzu neu entwickeltes Verfahren aus dem Bereich der Nichtlinearen Dynamik sollte dabei auf seine Praktikabilität und diagnostische Verlässlichkeit im Vergleich zu bisherigen Verfahren der Response-Evaluation hin überprüft werden.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Frage, ob die aus planimetrischen Parametern gewonnene Einschätzung des Verlaufs aus den Originalschnittbildern durch aufwendige volumetrische Angaben aus nachverarbeiteten Bildern signifikant verbessert werden kann. Die gemessenen Daten sollten zudem als Kontrollgruppe für das mit der neuen Meßmethode untersuchte Kollektiv dienen.

3. Literaturübersicht zur Quantifizierung von Adenokarzinomen des oesophago-gastralen Überganges und des Magens

3.1. Klassifikation, Epidemiologie und Pathophysiologie

Eine einheitliche Klassifikation für die Malignome des Magens und des oesophago-gastralen Übergangs existiert z. Zt. nicht (11).

Histologisch werden Karzinome des Ösophagus von denen des Magens unterschieden.

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Plattenepithelkarzinome (95%) und deutlich seltener um Adenokarzinome (5%). Auffallend ist jedoch hinsichtlich der Adenokarzinome ein deutlicher Anstieg der Inzidenz innerhalb der letzten Dekade (8). Diese Entwicklung wird mit dem zunehmenden Auftreten des Barrett-Syndroms mit metaplastischem Ersatz des Plattenepithels bei Erkrankungen mit gastro-oesophagealem Reflux in Zusammenhang gebracht. Ösophaguskarzinome zeigen makroskopisch ein exophytisches, ulzerierendes oder polypöses Wachstum.

Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist weltweit rückläufig und beträgt, bezogen auf das männliche Geschlecht, durchschnittlich 36 pro 100.000 Einwohner (54). Nach histologischen Kriterien handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome des Magens. Es werden zwei Typen nach Laurèn (38) unterteilt, wobei die Unterteilung eine unmittelbare Bedeutung für die operative Planung hat. Der intestinale Typ bildet vorwiegend Drüsen, zeigt bei einem polypös-exophytischen Wachstum eine gute Abgrenzbarkeit und gilt mit einem oralen Sicherheitsabstand von 5 cm als ausreichend reseziert. Beim diffusen Typ handelt es sich entweder um ein solides, undifferenziertes Karzinom oder um ein Karzinom aus dissoziierten Zellverbänden mit intrazellulärer Schleimbildung (Siegelringzellen). Letzere Entität weist bei infiltrativem Wachstum eine unscharfe Begrenzung auf und erfordert bei der Resektion einen oralen Sicherheitsabstand von mindestens 10 cm. Vergleichbare Empfehlungen existieren für das Cardiakarzinom, das bei histologisch gesichertem intestinalen Typ nach Laurèn mit einem proximalen Sicherheitsabstand von 2 cm im Unterschied zum diffusen Typ mit einem Sicherheitsabstand von 4 cm reseziert werden soll (12).

Der endoskopischen Diagnostik liegt die Klassifikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms nach Borrmann (4) zugrunde, die sich an makroskopischen Kriterien orientiert und vier Wachstumstypen - polypös, ulzerierend, ulzerös-infiltrierend sowie

infiltrierend - unterscheidet. Eine entsprechende Einteilung für die Malignome des Oesophagus existiert nicht.

Nach der WHO-Klassifikation von 1990 (66) ist das Adenokarzinom des Magens mit ca 70% die am häufigsten auftretende Form, in ca 20% findet sich ein undifferenziertes Karzinom und in ca 10% ein Siegelzellkarzinom. Die Karzinome des oesophago-gastralen Übergangs sind Adenokarzinome.

Unter Berücksichtigung der Ausdehnung der geplanten Resektion wurde von Siewert eine Klassifikation der Adenokarzinome des oesophago-gastralen Übergangs nach topographischen Kriterien (35,59,60) vorgeschlagen. Diese unterscheidet, abhängig von der Lokalisation der Haupttumormasse im distalen Oesophagus (*Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric-Junction* AEG Typ I), im Bereich der Cardia (AEG Typ II) oder in Form des subcardialen Magenkarzinoms (AEG Typ III).

Die TNM-Klassifikation (28), zuletzt 1997 modifiziert (67), differenziert lediglich zwischen Magen- und Oesophaguskarzinomen. Die Adenokarzinome des oesophago-gastralen Übergangs Typ I werden dementsprechend den Oesophaguskarzinomen, die Adenokarzinome der Typen II und III den Magenkarzinome zugeordnet. Der vorliegenden Arbeit liegt die TNM-Klassifikation von 1997 zugrunde (67).

3.2. Bildgebende diagnostische Verfahren

3.2.1. Endoskopie/ Endosonographie

Die Endoskopie und die Endosonographie (EUS) sind die Verfahren der Wahl zur Diagnostik und zum lokalen Staging von Magenmalignomen (5,51,52,56), wobei der Vorteil der Endoskopie insbesondere in der Möglichkeit der Biopsie und damit der histologischen Sicherung besteht. Das American College of Surgeons berichtet über eine Studie, derzufolge 94% der Magenkarzinome durch Endoskopie mit Biopsie (65) und das lokale Staging in 83-85% mit EUS diagnostiziert wurden. In 17% fand sich ein Over- bzw Understaging, insbesondere bei der T2-Kategorie, in etwa 79% zeigte sich eine korrekte Bestimmung des lokalen Lymphknotenstagings (10,50) und vereinzelt wurde eine Lebermetastasierung entdeckt.

Der Vorteil der Endosonographie liegt in erster Linie in der Auflösung der einzelnen Magenwandschichten, die ein genaues T-Staging ermöglicht. Nachteilig ist, daß hochgradige Stenosen durch die Tumormasse das Einführen des Ultraschallendoskopes behindern können.

3.2.2. Konventionelle Durchleuchtung

Die konventionelle Durchleuchtung mit Kontrastdarstellung des Magens zur Detektion eines Magenkarzinoms und zum lokalen Staging wurde von der Endoskopie und der Endosonographie (EUS) abgelöst. Einen Stellenwert hat das Verfahren auch heute, insbesondere bei Vorliegen einer Hernie oder einer hochgradiger Stenose, zur Klassifizierung der Karzinome des oesophago-gastralen Übergangs (15,68). Die Linitis plastica des Magens, funktionelle Störungen und die postoperative Kontrolle sind weitere Indikationen für die Durchleuchtungsuntersuchung (27) zur morphologischen Darstellung.

3.2.3. Sonographie

Die perkutane Sonographie spielt in der Routinediagnostik des Magenkarzinoms keine Rolle beim lokalen Staging.

Über die Möglichkeiten der sogenannten Hydrosonographie, in der Wasser oral als Distensions- und Kontrastmedium verabreicht wird, berichten einige Autoren mit hoher

Treffsicherheit (14,49). Dennoch hat sich das Verfahren nicht in der klinischen Routine durchgesetzt. Nach wie vor besteht die Hauptindikation der perkutanen Sonographie daher in der Detektion entfernter Lymphknoten- und Organmetastasen, insbesondere von Leberfiliae.

3.2.4. Computertomographie

Die Computertomographie dient in der Routinediagnostik beim Magenkarzinom zur Beurteilung entfernter Lymphknotenstationen und einer eventuell vorliegenden Organmetastasierung in Leber oder Lunge (21,22,23,45). Auch bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines ausgedehnten, die Magenwand überschreitenden Tumors mit Infiltration in die umgebenden Gewebestrukturen oder einer Peritonealkarzinose wird sie eingesetzt. Für das lokale T- und N-Staging findet die CT derzeit wegen der fehlenden Bildauflösung der einzelnen Wandschichten keine Anwendung.

Die CT in Spiraltechnik führte durch ihre höhere räumliche Auflösung zu einer weiteren Verbesserung der Diagnostik, weshalb erneute Untersuchungen zum lokalen Staging von Magenkarzinomen durchgeführt werden. Der Einsatz von negativem oralem Kontrastmittel (Luft, Wasser, Tee, Öl, Paraffin) erlaubt eine genauere Abgrenzbarkeit von Tumorgewebe gegenüber dem Magenumen, wodurch eine exaktere Abschätzung einer Organüberschreitung durch den Tumor erreicht (5,19,29,30,36) und demzufolge die diagnostische Aussagekraft deutlich erhöht wird (12).

3.2.5. Magnetresonanztomographie

Die MRT findet derzeit in der Routinediagnostik des Magenkarzinoms keine Anwendung. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind die optimalen Untersuchungsparameter (Sequenzen, Schnittebenen, orales Kontrastmittel) nicht evaluiert.

Eine Auflösung der einzelnen Magenwandschichten ist nicht möglich, wenngleich über Studien an Resektionspräparaten *in vitro* berichtet (13) und erste klinischen Studien an kleinen Patientenkollektiven (7,34,40,43) durchgeführt wurden. In wenigen klinischen Studien wird über die endoskopische MR-Bildgebung des Magens berichtet, die mittels endoskopisch in das Magenumen eingeführter Empfängerspulen bis zu 3 Wandschichten differenzieren können (31). Allerdings erlaubt die instabile Position der Spule mit einer hohen Anfälligkeit für Artefakte bisher nur die Darstellung ausgedehnter, infiltrierender Magenkarzinome (12).

3.2.6. *Laparoskopie*

Die routinemäßige diagnostische Laparoskopie präoperativ hat sich beim Staging des Magenkarzinoms bisher nicht durchgesetzt. Sie hat jedoch, in Kombination mit der laparoskopischen Ultrasonographie (LUS), bei geplanter neoadjuvanter Chemotherapie (39) zum sicheren Ausschluß einer Peritonealkarzinose und hinsichtlich der Entdeckung kleinster, oberflächlicher Leberfiliae zunehmend an Bedeutung gewonnen (16,17,37,63).

3.3 Volumetrie

Die Tumervolumetrie zum Staging von Magenkarzinomen aus CT- und MRT-Datensätzen wird in der Routinediagnostik z.Zt. nicht eingesetzt. Ergebnisse dazu liegen bisher in der Literatur nicht vor.

4. Material und Methode

4.1. Patientenkollektive

4.1.1. Gesamtkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden 70 konsekutive Patienten mit Tumoren des oesophago-gastralen Überganges (AEG) und des Magens, die im Zeitraum zwischen dem 16.9.1996 und dem 9.11.1999 am Klinikum Rechts der Isar der TU München zur Aufnahme kamen. Alle Patienten wurden jeweils vor Beginn der Chemotherapie und präoperativ, bzw. nach Beendigung des letzten Zyklus untersucht. Dabei wurden für alle Patienten vor und nach Chemotherapie volumetrische Daten nach der neu entwickelten SIM-Methode (s. Kap. 4.4) und planimetrische Angaben (s. Kap. 4.2.3.) bestimmt.

Es muß ergänzt werden, daß sich zum Abschluß der Studie 6 Patienten fanden, die die Studienbedingungen nicht erfüllten, da sie entweder nur weniger als einen Zyklus lang der Chemotherapie unterlagen (2 Patienten) oder die Histologie ein Plattenepithelkarzinom ergab und die Patienten demzufolge nur einer palliativen Behandlung unterzogen werden konnten (4 Patienten). Dennoch sind die Daten dieser Patienten in die Ergebnisse, die die Korrelation der beiden volumetrischen Meßmethoden thematisieren, mit einbezogen, da diese Resultate von der weiteren klinischen Behandlung oder der Histologie nicht beeinträchtigt werden.

Bei 35 Patienten des Kollektivs lag die Diagnose eines AEG I vor, bei 12 Patienten fand sich ein AEG II, 23 Patienten litten an einem AEG III. Die Geschlechtsverteilung zeigt Tabelle 2.

	Männlich	Weiblich	Σ
AEG I	33	2	35
AEG II	10	2	12
AEG III	13	10	23
Gesamtanzahl	56	14	70

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung bezogen auf die Tumorlokalisation

Das mittlere Alter der Männer betrug 54,48 Jahre (26-74), das der Frauen 47,50 Jahre (40-63).

4.1.2. Subkollektiv Schwellenwertmethode

Aus dem Patientenkollektiv von 70 Patienten standen bei einem Subkollektiv von 28 Patienten volumetrische Daten vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie, die mit Hilfe der Schwellenwertmethode gewonnen wurden, zusätzlich zur Verfügung. Bei diesen 28 Patienten konnte so eine direkte Korrelation der Volumetrieergebnisse nach dem neu entwickelten SIM-Verfahren und bisher üblicher Technik durchgeführt werden. Aus dem beschriebenen Subkollektiv von 28 Patienten mussten bei der Korrelation der beiden Volumetrieverfahren mit den Ergebnissen der klinischen Response-Evaluation weitere 7 Patienten ausgeschlossen werden. 5 Patienten waren palliativ behandelt worden, wovon wiederum 2 Patienten ein Plattenepithelkarzinom aufwiesen. Bei den übrigen 2 Patienten wurde weniger als ein Zyklus der Chemotherapie durchgeführt, weshalb die definierten Studienbedingungen nicht erfüllt wurden (s. Anhang Tab. 3).

4.1.3. Kollektiv Planimetrie

Zur Auswertung wurden die Daten aller 70 Patienten herangezogen. Zwar wurden in 13 Fällen die Studienbedingungen nicht vollständig erfüllt, da bei 9 Patienten keine Operation erfolgte und somit nur eine palliative Therapie vorlag, und in weiteren 4 Fällen die Behandlung durch die Chemotherapie weniger als einen Zyklus lang durchgeführt wurde. Dennoch wurden die Ergebnisse mit in die Resultate zur Wertigkeit der Volumetrie mit Hilfe des SIM-Verfahrens im Vergleich zur Response-Evaluation aus planimetrischen Parametern herangezogen, da die Ausschlußkriterien für die Beurteilung der Meßverfahren keine Änderung ergeben.

4.1.4. Subkollektiv Klinische Parameter

In dieses Subkollektiv konnten nur die Patienten aus dem Gesamtkollektiv aufgenommen werden, die die Studienbedingungen vollständig erfüllten. Wie bereits erwähnt (s. Kap. 4.1.3.), war dies bei 13 Patienten nicht der Fall.

Daher wurden lediglich 57 Patienten in das Subkollektiv aufgenommen, in dem die Response-Evaluation mittels Volumetrie nach dem SIM-Verfahren mit der klinischen Response-Evaluation korreliert wurde (s. Anhang Tab. 4).

4.1.5. Subkollektiv Histopathologie

50 Patienten der 70 Studienpatienten konnten histologisch und makroskopisch am resezierten OP-Präparat quantifiziert werden, die übrigen 20 entzogen sich mangels Verfügbarkeit der Auswertung. Die histologische Klassifikation wurde nach Laurèn in intestinal (Laurèn 1) und nicht-intestinal (Laurèn 2) vorgenommen.

4.2. Untersuchungstechnik

4.2.1. Gesamtkollektiv

Die CT-Untersuchungen wurden an einem Tomoscan AV-E (Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) Baujahr 1996 mit einer maximalen Rotationszeit von 100s durchgeführt.

Zur Distension des Magens wurden den mindestens 6 Stunden nüchternen Patienten vor Beginn der Untersuchung 1000-1200ml aromatisierte 25%ige Paraffinemulsion (Rezeptur nach Disler (18)) über einen Zeitraum von 10-15 Minuten oral verabreicht. 300ml von der Gesamttrinkmenge wurden von den Patienten erst unmittelbar vor Beginn der Untersuchung im Liegen auf dem CT-Tisch getrunken. Die Untersuchung erfolgte in medikamentös induzierter Hypotonie (40mg Buscopan[®] i.v., Boehringer Ingelheim bzw. 2mg Glucagon i.v.), um eine gleichmäßige Kontrastierung in vollständiger Distension zu erreichen.. Abhängig von der Position des Tumors fand die Untersuchung in Rückenlage bzw. in Rechts-Seitenlage statt. Der distale Oesophagus und die Cardiaregion kommen am besten in Rückenlage zur Darstellung, Magenkorpus und -antrum dagegen werden in Rechtsseitenlage gleichmäßiger entfaltet und mit Kontrastmittel gefüllt. Die intravenöse Kontrastmittelinjektion erfolgte maschinell mit einer Injektionspumpe (XD 5500, Ulrich GmbH, Ulm) mit einer Gesamtkontrastmittelmenge von 100ml (300mg J/ml) und einer Injektionsgeschwindigkeit von 3ml/s. Es kamen nicht-ionische Kontrastmittel (Solutrast 300¹, Imeron 300¹, Imagopaque 300^{2/1} Bracco-Byk Gulden AG, Konstanz, ²Nycomed Arzneimittel GmbH, Unterföhring) zur Anwendung.

Der Start der Spiral-CT erfolgte nach mittels Bolus-Tracking ermitteltem arteriellem Peak (32,33). Die vollständigen Untersuchungsdaten sind aus Tabelle 5 zu entnehmen. Die maximale Untersuchungszeit betrug 30 bis 40s unter Verwendung von einem pitch = 1 (d.h. die Schichtdicke entspricht dem Tischvorschub). Daraus resultierte für diese Untersuchungen eine Schichtdicke von 3 bis 5mm, um den gesamten Magen einschließlich Cardia und distalem Oesophagus sicher erfassen zu können. Die Parameter für die Kontrastmittelapplikation (Menge, Injektionsgeschwindigkeit, Startdelay) waren in einer eigenen Pilotstudie entwickelt worden (24).

	S-CT
Orales Kontrastmittel	aromatisierte Paraffinemulsion
Orale Kontrastmittelmenge (ml)	1000-1200
Medikamentöse Hypotonie	40mg Buscopan® i.v. oder 2mg Glucagon i.v.
Schichtdicke (mm)	3-5
Tischvorschub (mm/s)	3-5
Untersuchungszeit (s)	30-40
Effektive Scanstrecke (cm)	9-20
Rekonstruktionsincrement (mm)	1-3
Röhrenspannung pro s (kV)	120
Kontrastmittelmenge (ml)	100-130
Injektionsgeschwindigkeit (ml/s)	3
Scanstart nach Inj.-Beginn (s)	nach Bolus-Tracking
intravasaler Zugang	Vena cubitalis
Jodgehalt (mg/ml)	300
Injektortyp	Power-Injektor

Table 5: Technische Parameter für die Spiral-CT des Magens zur Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der Response-Evaluation unter neoadjuvanter Chemotherapie, durchgeführt am Tomoscan AV-E (Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg)

4.2.2. Subkollektiv Schwellenwertmethode

Auf die detaillierte Beschreibung der volumetrischen Messung mittels Schwellenwertmethode, die bisher zur Anwendung gekommen ist, wird in Kap. 4.3. eingegangen.

4.2.3. Kollektiv Planimetrie

Als Bezugsgröße für das Tumolvolumen wurden planimetrische Parameter der lokalen Ausbreitung wie die maximale cranio-caudale Tumorausdehnung und die maximale Tumordicke an 3 Meßpunkten (Oesophagus, Cardia, Magenfundus) bestimmt.

4.2.4. *Subkollektiv Klinische Parameter*

In die klinische Response-Evaluation wurden sämtliche metrische und nicht metrische Parameter integriert, die für einen Patienten zur Verfügung standen. Dazu gehörten eine Gewichtsveränderung, labortechnische Daten, hier insbesondere der Wert des Tumormarkers CEA, die Ergebnisse der Endoskopie und der Endosonographie, der Befund des Oesophagusbreischlusses sowie die computertomographische Beurteilung. Nicht zuletzt spielte auch die klinische Einschätzung des Patienten eine große Rolle.

4.2.5. *Subkollektiv Histopathologie*

Die histologisch untersuchten Patienten wurden makroskopisch und histologisch untersucht.

Zum einen wurde eine Näherung der Volumengröße errechnet, indem das Resektionspräparat vermessen und die Tumorgöße mit Länge x Breite x Querdurchmesser dokumentiert wurde. Für die Berechnung wurde die Formel für die Masse eines ellipsoiden Körpers angewandt, da die Tumormasse dieser Form am ähnlichsten ist: $V = a/2 \times b/2 \times c/2 \times 4/3\pi$.

Nach der makroskopischen Beurteilung der Tumorgöße wurden die anschließend gewonnenen Schnittpräparate HE, EvG und PAS gefärbt und eine histologische Typisierung, die Bestimmung des Malignitätsgrades und die Klassifikation nach Laurèn vorgenommen. Es erfolgte die Bestimmung des Regressionsgrades nach Becker (2), bezogen auf den Primärtumor, mit Hilfe der als morphologisch relevant erkannten spezifischen Phänomene. Diese bestanden im Vorliegen bestimmter Zellverbände, reaktiver Gefäßveränderungen in der Peripherie des Tumors, narbiger Umbauzonen im Tumorzentrum oder spezifischer Lymphknotenveränderungen.

Becker unterscheidet zur Bestimmung des Ansprechens bei Karzinomen des Magens und des Oesophagus unter neoadjuvanter Chemotherapie drei Regressionsgrade. Diese sind abhängig von der noch vorhandenen Menge vitalen Tumorgewebes in Relation zum Gesamttumorkörper. Demnach entspricht Grad 1 einer kompletten respektive subtotalen Tumorremission, indem nur bis zu 10% vitalen Tumorgewebes nachzuweisen ist. Bei Grad 2 mit einem Anteil von 10 - 50% liegt eine partielle Regression vor, und keine Tumorregression findet sich bei Grad drei, der noch mehr als 50% vitales Tumorgewebe zeigt (2) (Tab.6).

Regressionsgrad	Vitales Tumorgewebe/ Tumorlager (%)
1a	0
1b	<10
2	10-50
3	>50

Table 6: Klassifikation des Regressionsgrades von Tumoren des Oesophagus und des Magens nach histologischen Kriterien in der Modifikation nach Becker (2) in Anlehnung an Shimasoto et al.

Um eine Korrelation der Ergebnisse mit der Histopathologie zu ermöglichen, wurde diese Klassifikation der Einteilung nach WHO-Kriterien angepaßt (Tab. 7), so daß die Grade 1 und 2 der Gruppe „Responder“ angehören, Grad 3 entspricht einer No-Change-Situation, eine Progressive Disease wurde histologisch nicht definiert.

Regressionsgrad	Response
1a	Responder
1b	Responder
2	Responder
3	No change
Nicht definiert	Progressive disease

Table 7: Gegenüberstellung der Klassifikation des histologischen Regressionsgrades nach Response-Evaluations-Kriterien in Anlehnung an die WHO-Kriterien.

4.3. Prinzip der Volumetrie mittels Schwellenwertverfahren

Die Technik der konventionellen Volumetrie nach dem Schwellenwertverfahren soll am Beispiel einer Lebermetastasenvolumetrie (20) mit der Rekonstruktion an einer Allegro-Workstation (ISG, Toronto) dargestellt werden.

Zunächst wird die dreidimensionale Sekundärrekonstruktion des interessierenden Objektes aus dem Schnittbilddatensatz erstellt (Segmentation). In einem repräsentativen Bild dieses Datensatzes (Abb. 1) wird dafür die obere und untere Grauwertschwellenbegrenzung, entsprechend einem Dichtewert in Hounsfield-Einheiten (HU), definiert (Abb. 2). Dabei sind jegliche Strukturen mit einer ober- oder unterhalb dieses Schwellenwertes liegenden Dichte von der Rekonstruktion ausgenommen. Danach werden sogenannte Saatpunkte („seeds“) in das zu rekonstruierende Objekt gelegt, wodurch zusammenhängende Areale gleicher Dichte innerhalb der Schwellengrenzen dem zu segmentierenden Objekt zugeordnet werden (Abb. 3).

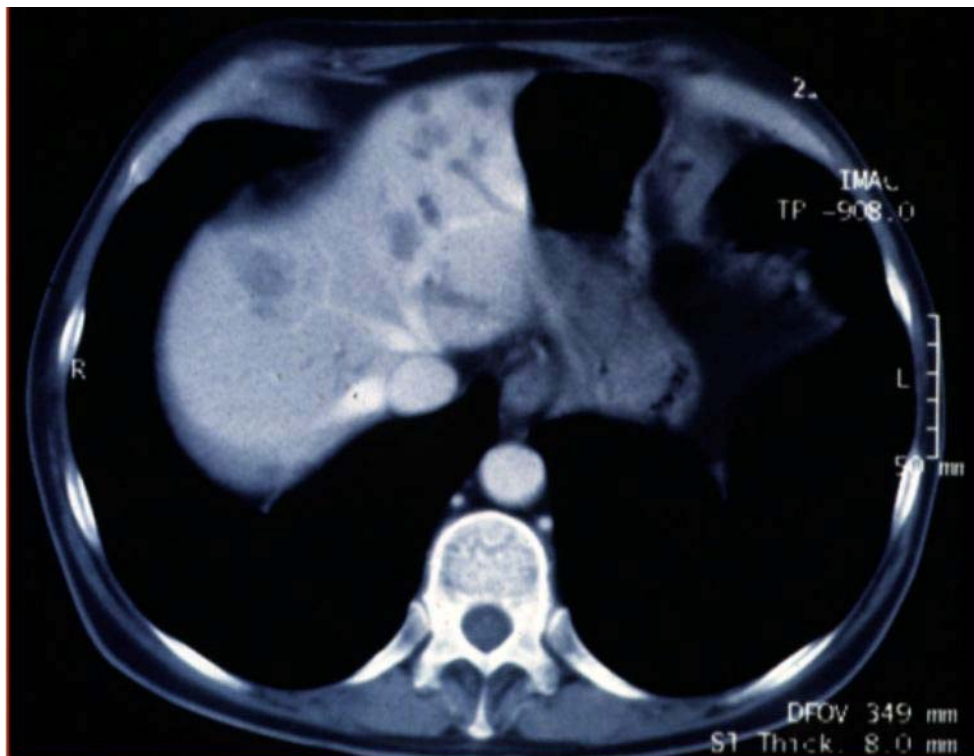


Abbildung 1a:
Segmentation aus dem Datensatz der S-CT einer Leber.

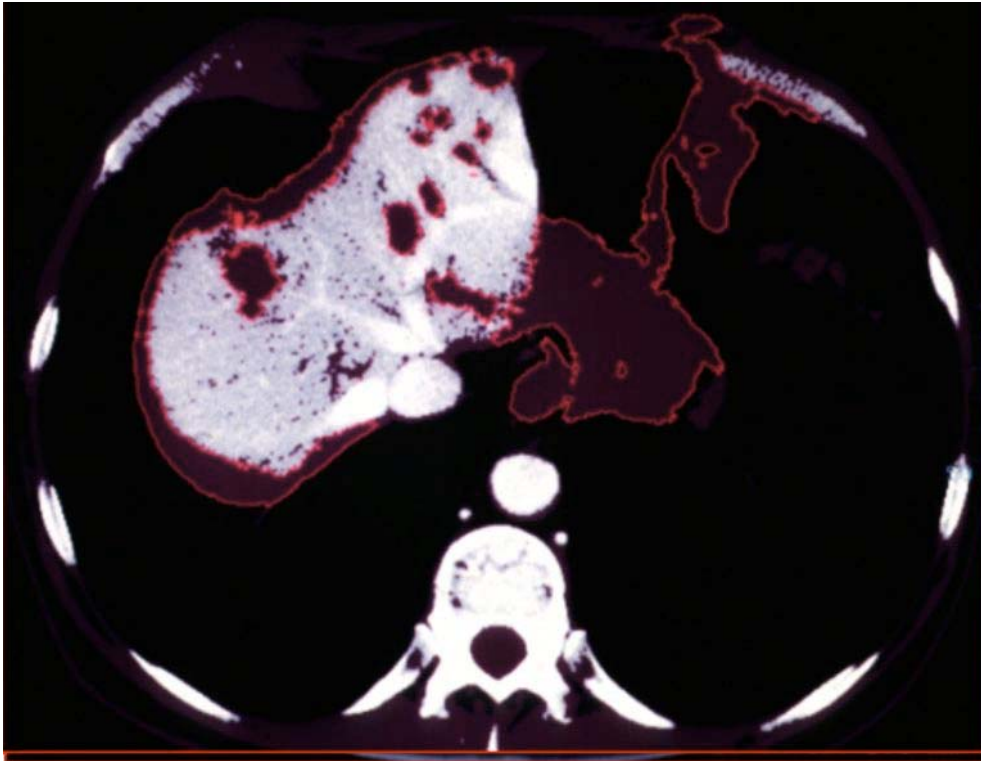


Abbildung 1b:
Definition der Grauwertschwellenbegrenzung nach Hounsfield-Einheiten.

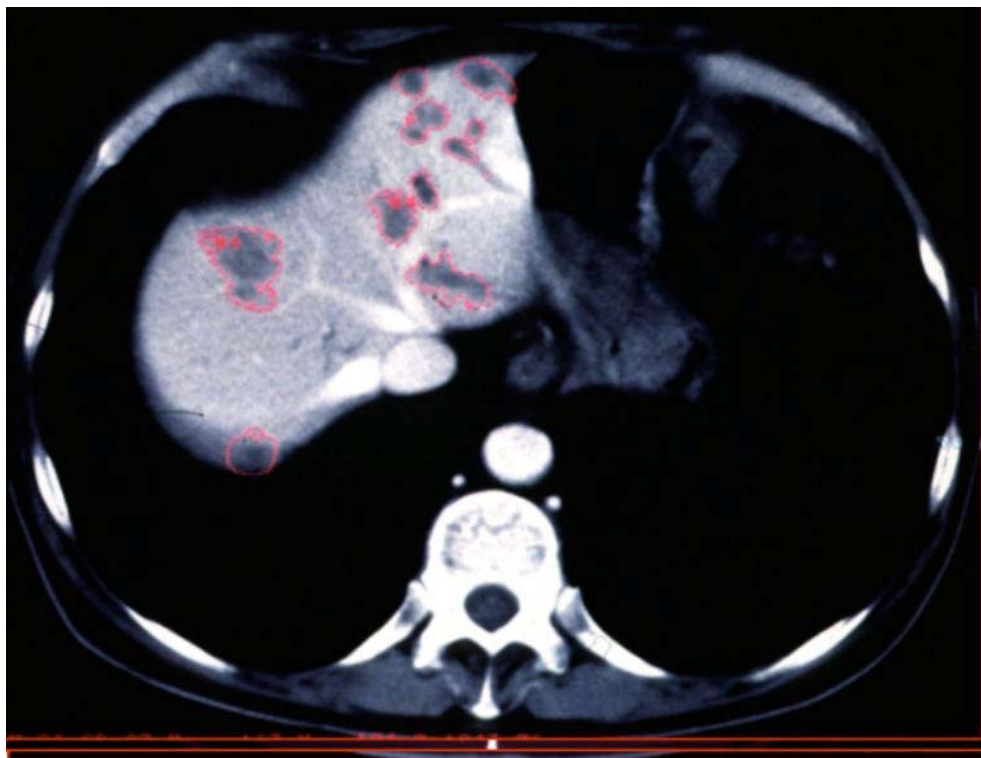


Abbildung 1c:
Integration aller Areale gleicher Dichte zu einem zu segmentierenden Objekt.

Anschließend werden durch das Programm in benachbarten Schnitten automatisch die mit dem ersten Saatkorn zusammenhängende Areale erkannt und der Segmentation zugerechnet. Durch erneutes Setzen eines „seeds“ im Falle einer unzureichend zusammenhängenden Verbindung innerhalb der Schwellengrenzen liegenden Dichteareale, durch Ausschließen („cut“) nicht zum Objekt gehörender Areale oder durch Einschließen („lasso“) mit zu berücksichtigender Strukturen kann der Anwender individuell in jeder Schicht mittels mausgesteuerter Funktionen eingreifen, um eine Verbesserung der Genauigkeit zu erzielen. Das Maß der Genauigkeit der Segmentation kann durch den Anwender mit der Auswahl der Mindestanzahl an zusammenhängenden Pixeln (2/4/8) der zum Schwellenbereich gehörender Dichte verbessert werden. Der Anwender hat desto häufiger einzugreifen, je geringer die Dichteunterschiede des Objektes zu den Umgebungsstrukturen sind. Auch die Genauigkeit der Schwellenwerteneinstellung sowie die gewählte Diskriminierung in Form der Mindestanzahl der zusammenhängenden Pixel beeinflussen die Häufigkeit der erforderlichen Interaktion durch den Arzt.

Demzufolge ist der Kontrast des zu rekonstruierenden Objektes im Primärdatensatz soweit als möglich zu erhöhen, die Schwelleneinstellungen ggf. auch während der Segmentation zu optimieren und die zur Diskriminierung verwendete Pixelanzahl den Dichteverhältnissen im Rekonstruktionsgebiet anzupassen. Im Anschluß daran wird aus den definierten Flächen ein dreidimensionaler Datensatz errechnet. Dieses Objekt wird physikalisch als Vektorgraphik gespeichert und kann sowohl als einzelnes 3D-Objekt als auch als Gesamtheit der Rekonstruktion annähernd in Real-Time-Modus in allen Ebenen gedreht und in seiner Abbildungsgröße verändert werden.

Für eine spätere Dokumentation und Demonstration können Zusammenstellungen der Rekonstruktionen als Gesamtheit abgespeichert werden. Dies wird auch durch Objektrotation in Form einer Videosequenz ermöglicht, die das Programm nach Definition von Rotationsachse und -winkel automatisch erstellt.

Das Volumen des rekonstruierten Objektes, aber auch Durchmesser, Rotationswinkel und Koordinaten sind aus den statistischen Daten der Segmentationen zu entnehmen.

4.4. Volumetrie mittels einer neu entwickelten Technik

In einem gemeinsamen Projekt des Instituts für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München, des Max-Planck-Instituts für extraterrestrische Physik und des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (QUANTOM = Quantitative Tomographiedatenanalyse) werden neue Möglichkeiten der Bildanalyse aus dem Bereich der Nichtlinearen Dynamik evaluiert.

Ein Projekt ist die Erstellung des Prototyps einer Workstation für eine in der Routinediagnostik anwendbare Tumorummetrie. Eine schnelle Berechnung des gewünschten Tumorummens mit geringstmöglicher Interaktionsnotwendigkeit durch den ausführenden Arzt ist hierfür die Voraussetzung. Die Ergebnisse müssen dem als Referenzmethode definierten Schwellenwertverfahren vergleichbar sein.

Erste Untersuchungen zu Machbarkeit und Wertigkeit von Volumenrekonstruktionen nach der Skalierungs-Index-Methode aus dem QUANTOM-Projekt flossen in die Untersuchung dieser Arbeit mit ein. Grundlagenarbeiten aus dem Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik, die sich mit der quantitativen Beschreibung komplexer Systeme beschäftigen, sind die Voraussetzung für die Erarbeitung eines neuen Verfahrens zur Volumen-Messung. Diese Arbeiten befassen sich sowohl mit grundlegenden informationstheoretischen Überlegungen als auch mit der Beschreibung etablierter Komplexitätsmaße sowie der Entwicklung neuer Verfahren zur Analyse komplexer Systeme.

Für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind die Verfahren der Skalierungs-Vektor-Methode (SVM) und Skalierungs-Index-Methode (SIM) (42,48,64), deren Segmentierungsalgorithmus Elemente aus dem Bereichswachstums- und dem Wasserscheidenverfahren kombiniert (47).

4.4.1. Prinzip der Volumetrie mit der SIM-Technik

Die Volumenbestimmung setzt eine Analyse der Struktur des vorgegebenen Grauwertbildes voraus. Dabei zeigt sich bei allen Verfahren die Schwierigkeit, Veränderungen in den Graustufen des Volumens zu erkennen. Für die Analyse wird ein n-dimensionaler Zustandsraum für die zu beschreibenden Strukturen definiert. Diese als Bildsegment zusammenhängende und homogene Region kann von inhomogenen Bereichen (Kanten) oder von Segmenten anderer mittlerer Grauwerte umgeben sein. Eine analytische Aufarbeitung und die mathematische Definition struktureller und dynamischer Maße ermöglicht eine

Beschreibung und Erhebung quantitativer Charakteristika einzelner im Bild enthaltener Strukturen. Unabhängig von der Dimension des gewählten Zustandsraumes erlauben diese Charakteristika eine quantitative Identifikation von Strukturen. Somit wird jedes Pixel des zugrundeliegenden Grauwertbildes als Punkt des definierten Zustandsraumes analysiert. Diese Analyse geschieht mit Hilfe einer wiederholten Bearbeitung von mit unterschiedlichen Radien um die Pixel gelegten n-dimensionalen Anteilen des Zustandsraumes. Während des Bereichswachstumsprozesses erfolgt die Steuerung der Zuordnung von Voxeln zu Segmenten durch ein Voxel-Segment-Homogenitätskriterium, wobei die Segmenteinteilung von Voxeln mit kleinen bis hin zu Voxeln mit hohen Dichtegradienten ausgedehnt wird. Die Anzahl weiterer Bildpunkte in diesen Anteilen des Zustandsraumes, abhängig vom gewählten Radius r , wird durch die Zahl $N(r)$ beschrieben.

Im sogenannten Skalierungsraum kann diese Zahl $N(r)$ für zwei definierte Radien durch die Formel $N(r)=r^\alpha$ angenähert werden. Dabei wird die Struktur und die lokale Umgebung des zugehörigen Punktes durch den Skalierungsindex α beschrieben. Der Skalierungsindex ist dementsprechend ein individuelles Charakteristikum des zugehörigen Punktes und somit ein Maß für die Struktur, zu der der zugehörige Punkt und damit das zugehörige Pixel gehören. Folglich kann aus der Verteilung der Skalierungsindices im Zustandsraum auf die auftretenden Muster und Strukturkomplexe geschlossen werden (48).

Eine Übersegmentierung wird vermieden, indem benachbarte Segmente, die eine Segment-Segment-Homogenitätsbedingung erfüllen, miteinander verschmolzen werden. Da dies der einzigen variablen Parameter innerhalb des Segmentierungsalgorithmus ist, ist eine sehr gute Reproduzierbarkeit gegeben. Ein besonderer Vorteil der SIM ist die Möglichkeit, minimale, systematische Grauwertänderungen im n-dimensionalen Raum zu differenzieren und somit eine hohe Diskriminierungsfähigkeit für Strukturen des Originalbildes herzustellen.

Analog dem Vorgehen im vorausgehenden Kapitel wurde auch hier eine Responsebeurteilung nach den Kriterien der WHO-Klassifikation durchgeführt und mit den Ergebnissen aus den definierten Meßparametern für die S-CT verglichen.

4.4.2. Anwendung mit klinischem Beispiel

Um die einzelnen Arbeitsschritte zur Bestimmung des Volumens einer tumorösen Raumforderung an der Workstation zu verdeutlichen, soll beispielhaft der Datensatz eines 51jährigen Patienten mit einem Oesophaguskarzinom dienen, der unter neoadjuvanter Che-

motherapie das Bild eines „Responders“ zeigte. Die jeweils prä – und postchemotherapeutisch gewonnenen Schnittbilder werden einander gegenübergestellt. Als Korrelat des Tumors zeigt sich eine zirkuläre Wandverdickung des Oesophagus.

Zuerst wählt der Anwender aus der gesamten Anzahl der vorliegenden Schnittbilder diejenigen aus, die den Tumor darstellen und bestimmt die erste und die letzte Abbildung in kranio-kaudaler Ausdehnung (Abb. 4a und Abb. 4b), auf denen die Raumforderung zur Darstellung kommt.

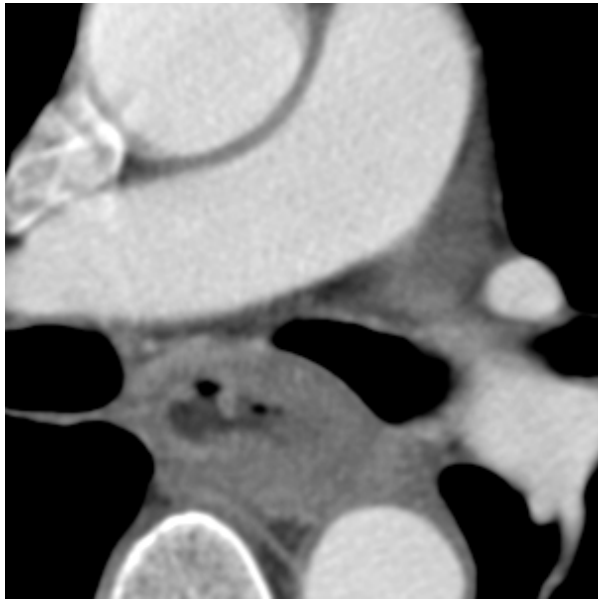


Abbildung 2a:
S-CT vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie.

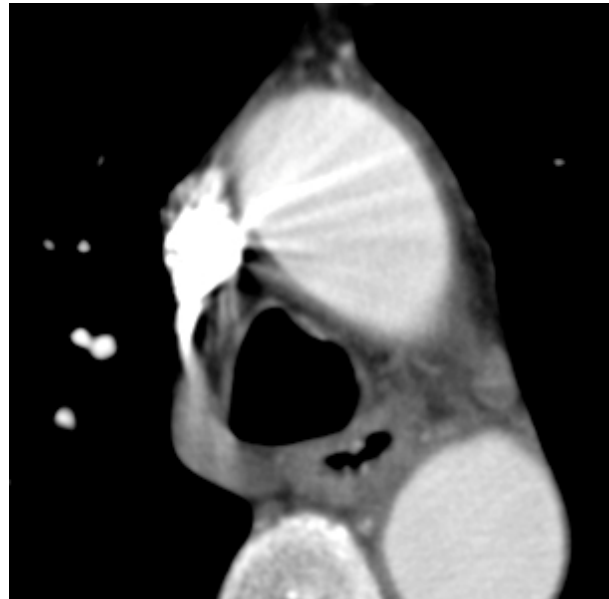


Abbildung 2b:
S-CT nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Danach wählt er ein „volume of interest“, das sog. VOI, und beginnt die Segmentierung, indem er zu Beginn einen möglichst kleinen Schwellenwert festlegt. Zwischen allen zu segmentierenden Bildern, die nun komplett erscheinen, trifft er eine willkürliche Grobauswahl, die sich an der Anzahl der Bilder orientiert. Je größer die Anzahl, desto größer darf auch der Schritt von Bild zu Bild sein, der eine Auswahl markiert. Bei einer nur relativ geringen Anzahl an Bildern muß die Selektion durch eine entsprechend dichtere Schrittfolge durchgeführt werden. Anschließend werden die Abbildungen einzeln gezeigt, wobei der Anwender durch Mausbedienung die zu segmentierenden Bereiche zu den schon dargestellten Segmentgrenzen hinzufügen kann. Um eine mögliche Übersegmentierung zu vermeiden, besteht die Möglichkeit der feineren Nachbearbeitung.

Das Ergebnis stellt sich in der Abbildung als rot unterlegtes Areal dar (Abb. 4c und Abb. 4d), das gemessene Volumen wird angegeben. In Abbildung 4c ist eine Übersegmentierung erkennbar, die präaortal ein Lymphknotenpaket einschließt.

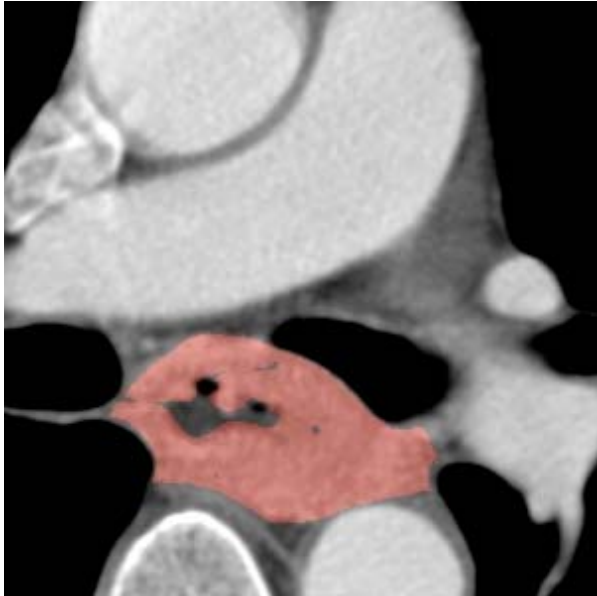


Abbildung 2c:
Das rot unterlegte Areal markiert das Ergebnis der Volumetrie vor neoadjuvanter Chemotherapie.



Abbildung 2d:
Die Markierung des Oesophaguskarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Mit dem Ziel einer besseren bildlichen Vorstellung kann das volumetrierte Ergebnis im dreidimensionalen Raum dargestellt werden (Abb. 4e und Abb. 4f) und ermöglicht damit eine hilfreiche Ergänzung für die interdisziplinäre Diskussion des therapeutischen Procedere.

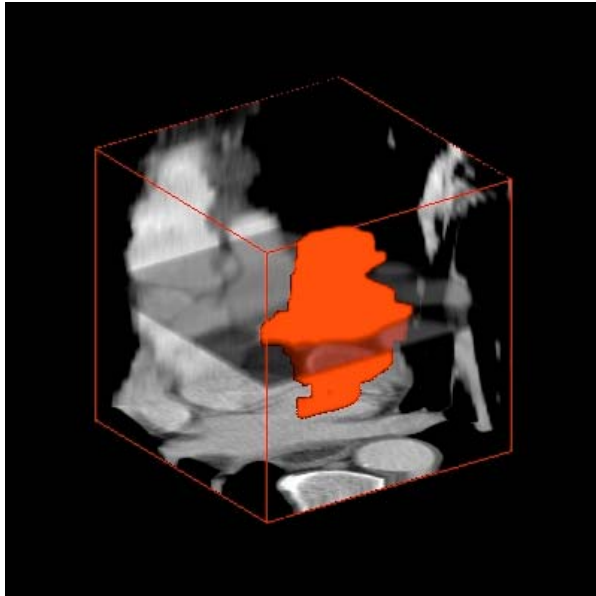


Abbildung 2e:

3D-Darstellung des Oesophaguskarzinoms vor neoadjuvanter CTx.

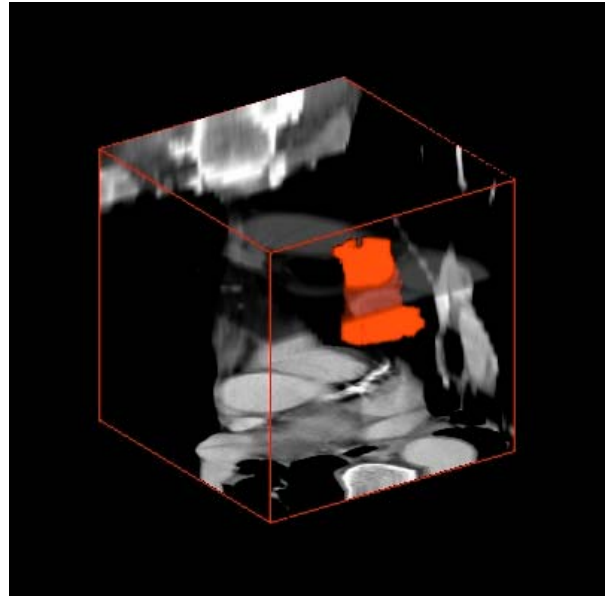


Abbildung 2f:

3D-Darstellung des Oesophaguskarzinoms nach neoadjuvanter CTx.

4.5. Statistische Verfahren

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anzahl innerhalb der einzelnen Patientenkollektive wurde die diagnostische Wertigkeit der Planimetrie, der klinischen Resultate, der Skalierungs-Index-Methode und der Schwellenwertmethode gegenüber der Histopathologie evaluiert. Dazu wurden die Ergebnisse miteinander korreliert und die statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Verfahren der Responsebeurteilung mit Hilfe des von McNemar modifizierten Vorzeichen-tests auf dem 95% Konfidenzintervall getestet (53).

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Response-Evaluation zweier unterschiedlicher volumetrischer Meßverfahren

5.1.1. Skalierungs-Index-Methode (SIM)

Das Volumen der Tumormasse vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde bei allen 70 Patienten des Gesamtkollektivs mit Hilfe der SIM gemessen, die Differenz bestimmt und daraus das Ansprechen auf die Therapie gemäß modifizierter WHO-Klassifikation (s. Tab. 1) ermittelt (s. Anhang Tab. 8).

Von 70 Patienten wurden 31 (44,29%) mit „responder“ evaluiert. Eine „No-Change-Situation“ fand sich bei 34 Patienten (48,57%) und eine Volumenzunahme des Tumors im Sinne einer „Progressive Disease“ wurde bei 5 Patienten (7,14%) gemessen (Tab 9).

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Responder	31	44,29
No Change	34	48,57
Progressive Disease	5	7,14
Summe (Σ)	70	100

Table 9: Verteilung der Response-Parameter nach WHO-Klassifikation bei 70 Patienten (SIM-Technik).

5.1.2. Schwellenwert-Methode

Als Referenzgruppe dienten 28 Patienten, bei denen die Response-Evaluation zusätzlich zur SIM-Technik mit der herkömmlichen Schwellenwertmethode gemessen wurde. Die Originaldaten sind in Tabelle 10 (Anhang) dargestellt.

In diesem Teilkollektiv fand sich in der Verlaufskontrolle in 11 Fällen (39,29%) eine „Response-Situation“, 15 Patienten (53,57%) wurden mit „No-Change“ evaluiert und bei 2 Patienten (7,14%) ergab sich ein Tumorwachstum entsprechend einer „Progressive Disease“ (Tab.11).

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Responder	11	39,29
No Change	15	53,57
Progressive Disease	2	7,14
Summe Σ	28	100

Tabelle 11: Verteilung der Response-Parameter nach WHO-Klassifikation bei 28 Patienten (Schwellenwert-Methode).

5.1.3. Ergebnisse des SIM-Verfahrens in Korrelation zur Schwellenwert-Methode

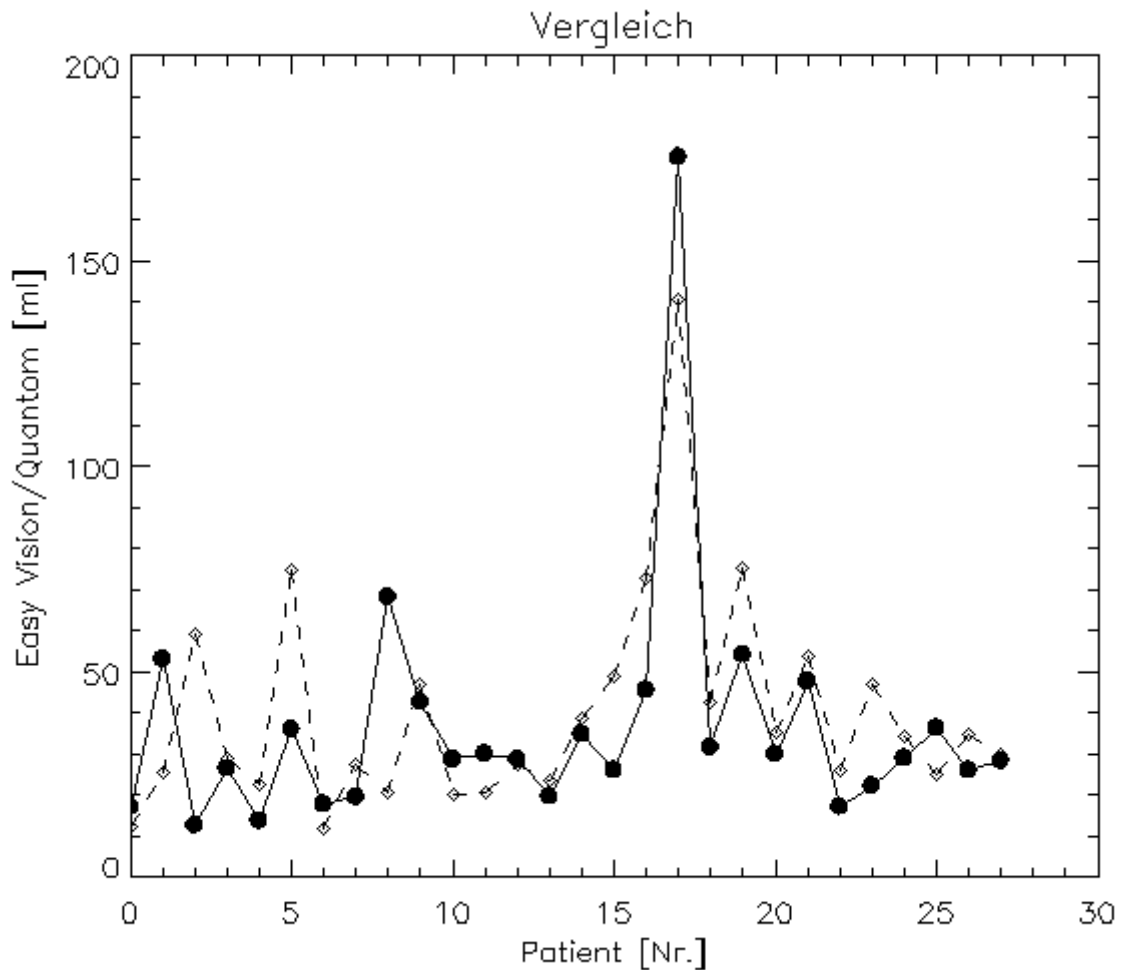
Die Resultate der Meßmethode mittels SIM-Technik und der Schwellenwertmethode bei 28 Patienten wurden einander gegenübergestellt. Die Originaldaten finden sich in Tabelle 12 (Anhang).

Für einen „Responder“ fand sich demnach in 67% eine Übereinstimmung der Ergebnisse mit beiden volumetrischen Meßmethoden, 69% der mit dem SIM-Verfahren als „No-Change-Situation“ gemessenen Resultate wurden mit dem gleichen Ergebnis für die Schwellenwertmethode evaluiert. Keine Übereinstimmung fand sich im Falle von Tumoren, die im Sinne einer „Progressive Disease“ an Größe zunahmen (Tab 13).

	SIM responder	SIM no-change	SIM progressive disease
Schwellenwert- Verfahren responder	8	3	0
Schwellenwert- Verfahren no-change	3	9	3
Schwellenwert- Verfahren progressive disease	1	1	0
Summe Σ	12	13	3
Übereinstimmung	8/12 (67%)	9/13 (69%)	0/3 (0%)

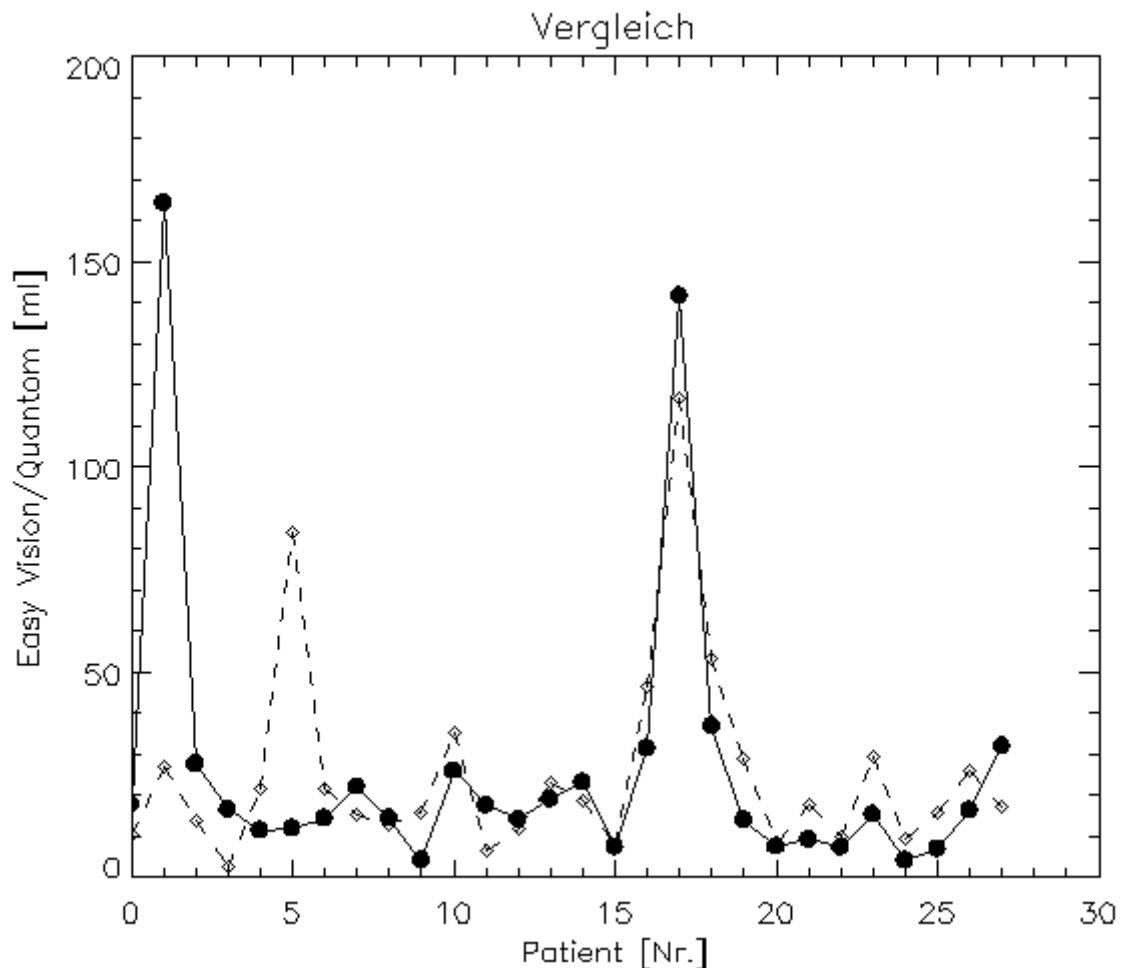
Tabelle 13: Resultate der Gegenüberstellung der Meßmethode mittels SIM-Verfahren im Vergleich zur Referenzmethode mit Hilfe des Schwellenwertverfahrens bei 28 Patienten.

In der graphischen Darstellung der Gegenüberstellung wird deutlich, daß die vor der neoadjuvant durchgeführten Chemotherapie erstellten Ergebnisse (Graphik 1) eine gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,76 aufweisen.



Graphik 1: Vergleichende Darstellung der Meßergebnisse beider volumetrischer Evaluierungsmethoden bei 28 Patienten vor neoadjuvanter Chemotherapie. Die durchgezogene Linie entspricht der Schwellenwertmethode („Easy Vision“), die unterbrochene Linie der SIM-Technik („Quantum“).

Hinsichtlich der präoperativ ermittelten Ergebnisse (Graphik 2) fällt die relativ große Differenz der Resultate bei einem Patienten auf, so daß hier die Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,53 etwas geringer ist.



Graphik 2: Vergleichende Darstellung der präoperativen Meßergebnisse beider volumetrischer Evaluierungsmethoden bei 28 Patienten. Die durchgezogene Linie entspricht der Schwellenwertmethode („Easy Vision“), die unterbrochene Linie der Skalierungsindex-Methode („Quantum“).

5.2. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und planimetrischen Daten

Die Ergebnisse der Response-Evaluation aus den volumetrischen Messungen mittels SIM-Technik und den planimetrischen Parametern der 70 Patienten wurden miteinander korreliert, wie in Tabelle 14 (Originaldaten, s. Anhang) und Tabelle 15 dargestellt ist.

	SIM responder	SIM no-change	SIM progressive disease
Meßparameter responder	17	4	0
Meßparameter no-change	14	29	5
Meßparameter progressive disease	0	1	0
Summe Σ	31	34	5
Übereinstimmung	17/31 (55%)	30/34 (85%)	0/5 (0%)

Tabelle 15: Korrelation der Ergebnisse der Meßmethode mittels SIM-Verfahren zu den Resultaten der planimetrischen Messungen aus definierten Meßparametern bei 70 Patienten aus S-CT-Datensätzen.

In 85 % der Fälle fand sich bei unveränderter Größe des Tumors im Sinne einer „No-Change-Situation“ eine Übereinstimmung der Resultate. Ein „Responder“ wurde in 55% der Fälle mit beiden Meßverfahren evaluiert, hingegen zeigte sich keine Übereinstimmung bei den in der Volumetrie mit „Progressive Disease“ beurteilten Fälle, die in der Planimetrie eine „No-Change-Situation“ ergaben und somit ein Understaging mit der volumetrischen Meßmethode aufwiesen.

5.3. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und klinischen Daten

Die Ergebnisse der volumetrischen und der klinischen Response-Evaluation im Subkollektiv von 57 Patienten finden sich in Tabelle 4 (Originaldaten, s. Anhang) sowie in Tabelle 16.

	SIM responder	SIM no-change	SIM progressive disease
Klin. Response- Evaluation responder	15	3	1
Klin. Response- Evaluation No-change	13	21	1
Klin. Response- Evaluation progressive disease	0	1	2
Summe Σ	28	25	4
Übereinstimmung	15/28 (54%)	21/25 (84%)	2/4 (50%)

Tabelle 16: Ergebnisse der Response-Evaluation mit Hilfe des SIM-Verfahrens aus S-CT-Datensätzen in Korrelation zur Response-Evaluation aus den klinischen Parametern bei 57 Patienten

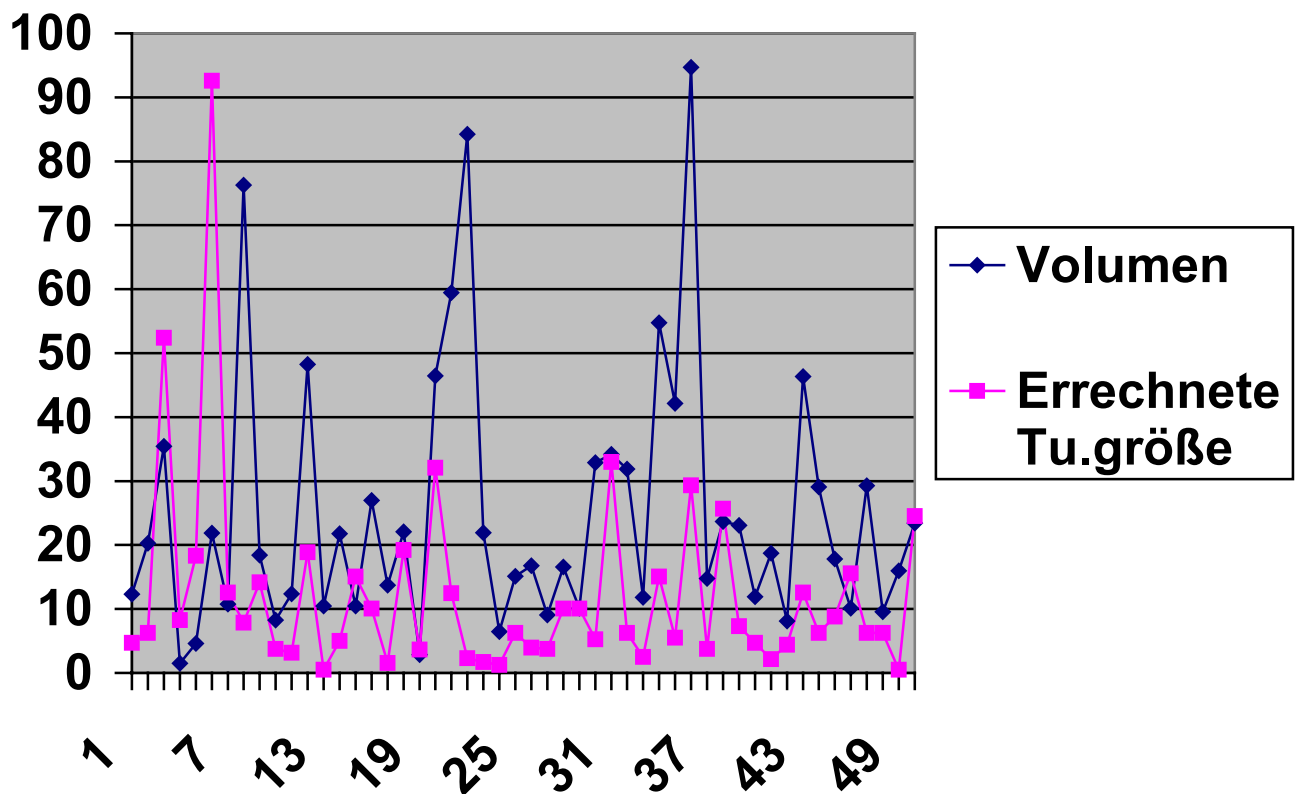
Tabelle 16 zeigt in den als „No Change“ beurteilten Fällen in 84% eine Übereinstimmung mit der klinischen Response, 54% der „Responder“ führten bei Auswertung der Klinik zu dem gleichen Ergebnis und 50% wurden sowohl mit dem volumetrischen Meßverfahren als auch unter Berücksichtigung der klinischen Parameter als „progressive disease“ beurteilt.

Die Ergebnisse der beiden unterschiedlichen volumetrischen Meßmethoden wurden der klinischen Response-Evaluation gegenübergestellt. Es wurden die Daten von insgesamt 21 Patienten korreliert, wie in Tabelle 3 (s. Anhang) dargestellt ist.

5.4. Ergebnisse der Response-Evaluation aus volumetrischen und makroskopischen bzw. histologischen Daten

5.4.1. Ergebnisse der Volumetrie (SIM) und der Makroskopie

Die Daten der 50 volumetrisch mittels SIM untersuchten und makroskopisch gemessenen Patienten wurden einander gegenübergestellt, wobei die Originaldaten in Tabelle 17 (s. Anhang) aufgeführt sind. Es wird deutlich, daß die aus den Daten des Resektionspräparats errechneten Meßergebnisse überdurchschnittlich häufig kleiner sind als die Volumengröße, die mit dem volumetrischen Meßverfahren ermittelt wurde. In Graphik 3 wird diese Differenz veranschaulicht.



Graphik 3: Gegenüberstellung der volumetrischen Meßergebnisse (SIM) und der aus den Maßen der Resektionspräparate errechneten Tumorgößen bei einem Teilkollektiv von 50 Patienten, die histo-pathologisch untersucht wurden. Die blaue Linie beschreibt die Ergebnisse der Volumetrie, die pinkfarbene Linie entspricht den mathematisch berechneten Größen.

5.4.2. Ergebnisse der Volumetrie (SIM) und der Histologie

Im folgenden sind die Ergebnisse der volumetrischen Response-Evaluation dem jeweiligen Regressionsgrad der Resektate tabellarisch gegenübergestellt (s. Anhang Tab. 18).

Eine Übereinstimmung zwischen dem Regressionsgrad und der Kategorie der Response-Evaluation nach WHO-Kriterien zeigt sich in 78% bei den Respondern und in 48% bei der Gruppe der No-Change-Patienten. Die Kategorie Progressive disease wurde definitionsgemäß in der histopathologischen Beurteilung nicht berücksichtigt (Tab. 19).

	SIM responder	SIM no-change	SIM progressive disease
Histologie responder	18	13	1
Histologie no-change	5	12	1
Histologie progressive disease	n.d.	n.d.	n.d.
Summe Σ	23	25	2
Übereinstimmung	18/23 (78%)	12/25 (48%)	n.d.

Table 19: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation mit der SIM und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 50 Patienten, modifiziert nach Becker et al (2).

5.5. Ergebnisse der Response-Evaluation aus der Histologie und den Daten der Schwellenwertmethode, der Klinik und der Planimetrie

In gleicher Weise, wie eben in Kapitel 5.4.2. dargestellt, wurden die Ergebnisse der Schwellenwertmethode bei einem Teilkollektiv von 20 Patienten, der Klinik mit 47 Patienten und der Planimetrie mit 50 Patienten mit den histologischen Resultaten korreliert (Tab.20-22). Dabei fällt die gute Übereinstimmung bezüglich der Kategorie der Responder mit 78% bei der Skalierungs-Index-Methode bis zu 94% bei der klinischen Auswertung auf. Die No-Change-Gruppe hingegen weist mit einer bis zu einem Maximum von 47% Übereinstimmung bei der klinischen Response ein unterdurchschnittliches Übereinstimmungsergebnis auf.

	Schwellenwert- Verfahren responder	Schwellenwert- Verfahren no-change	Schwellenwert- Verfahren progressive disease
Histologie responder	7	6	0
Histologie no-change	1	4	2
Histologie progressive disease	n.d.	n.d.	n.d.
Summe Σ	8	10	2
Übereinstimmung	7/8 (88%)	4/10 (40%)	n.d.

Table 20: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation mit der Schwellenwertmethode und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 20 Patienten.

	Klinische Response-Evaluation responder	Klinische Response-Evaluation no-change	Klinische Response-Evaluation progressive disease
Histologie responder	15	17	0
Histologie no-change	1	12	2
Histologie progressive disease	n.d.	n.d.	n.d.
Summe Σ	16	29	2
Übereinstimmung	15/16 (94%)	12/29 (41%)	n.d.

Table 21: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der klinischen Parameter und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 47 Patienten.

	Planimetrie responder	Planimetrie no-change	Planimetrie progressive disease
Histologie responder	14	18	0
Histologie no-change	2	16	0
Histologie progressive disease	n.d.	n.d.	n.d.
Summe Σ	16	34	0
Übereinstimmung	14/16 (88%)	16/34 (47%)	n.d.

Table 22: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der Planimetrie und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 50 Patienten.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anzahl innerhalb der einzelnen Patientenkollektive wird die diagnostische Wertigkeit der zweidimensionalen Meßergebnisse (Planimetrie), der klinischen Resultate, der Skalierungs-Index-Methode und der als Referenzmethode dienenden Schwellenwertmethode gegenüber der Histopathologie auf der Basis des McNemar-Tests evaluiert (Tab. 23.)

	SIM	Schwellenwert- methode	Planimetrie	Klinische Response- Evaluation
Anzahl der Patienten	50	20	50	47
Übereinstimmung mit der Histologie	30/50 (60%)	11/20 (55%)	30/50 (60%)	27/47 (57%)
Überbewertung (Overstaging)	5/50 (10%)	1/20 (5%)	2/50 (4%)	1/47 (2%)
Unterbewertung (Understaging)	15/50 (30%)	8/20 (40%)	18/50 (36%)	19/47 (40%)
P-Wert gegenüber Histologie	0,073	0,157	< 0,001	< 0,001
Signifikanz	nicht signifikant	nicht signifikant	signifikant	signifikant

Table 23: Darstellung der Ergebnisse einer klinischen Studie zur Bewertung der diagnostischen Wertigkeit der Response-Evaluation mit der Meßmethode der Planimetrie (50 Pat.), der klinischen Parameter (47 Pat.), der Schwellenwertmethode (20 Pat) und der SIM (50 Pat.) bei Karzinomen des Magens und des oesophago-gastralen Überganges unter neoadjuvanter Chemotherapie.

Im relativen Vergleich der Meßmethoden untereinander zeigen die Planimetrie und die Skalierungs-Index-Methode mit jeweils 60% die größte Übereinstimmung, gefolgt von den Ergebnissen der Response-Evaluation aus klinischen Parametern (57%) und der Referenzmethode (55%).

Eine Überbewertung („Overstaging“) der Ergebnisse findet sich bei der Planimetrie bei nur 2 von 50 Patienten (4%), bei der klinischen Evaluation bei 1 von 47 Patienten (2%), bei der SIM bei 5 von 50 Patienten (10%) und bei der Referenzmethode bei 1 von 20 Patienten (5%). Dementsprechend häufiger findet sich gegenüber der Histologie eine Unterbewertung der Ergebnisse der verschiedenen Meßmethoden: So zeigt sich planimetrisch ein „Understaging“ bei 18 von 50 Patienten (36%), mit der klinischen Methode bei 19 von 47 Patienten (40%), mit der SIM bei 15 von 50 Patienten (30%) und mit der Schwellenwertmethode bei 8 von 20 Patienten (40%). Das Ansprechen der Chemotherapie wird demnach bei allen Methoden eher unter- als überschätzt. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert < 0,05 gewertet. Demnach sind die Unterschiede der zweidimensionalen und der klinischen Evaluationsmethode gegenüber der Histologie statistisch signifikant. Die beiden volumetrischen Meßmethoden weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

6. Diskussion

6.1. Volumetrische Verfahren

Die Tumorummetrie hat eine entscheidende Bedeutung für die stadiengerechte Therapie der Karzinome, da in Abhängigkeit vom Erfolg multimodaler Therapiekonzepte, der bisher vor allem an der morphologisch meßbaren Volumen- bzw. Größenänderung beurteilt wird, die weitere Behandlungsstrategie bestimmt wird (57,42,61). Dennoch findet bislang die Tumorummetrie, insbesondere der abdominalen Tumoren, aus dreidimensionalen Berechnungen in der Routinediagnostik keine Anwendung, da der für die benötigte Nachverarbeitung von z.B. CT-Schnittbildern erforderliche Zeitaufwand mit 60-90 Minuten zu hoch ist.

Die Tumorummetrie wird heute mit Hilfe des sogenannten Schwellenwertverfahrens durchgeführt, das auf unterschiedlichen Dichtewerten zwischen zu untersuchender Raumforderung und Umgebungsgewebe basiert. Je größer der Dichteunterschied zwischen den interessierenden Geweben ist, desto leichter kann die Volumetrie durchgeführt werden.

Mit dieser Arbeit sollte die klinische Wertigkeit der Tumorummetrie bei Tumoren des oesophago-gastralen Überganges aufgezeigt und dafür eine verbesserte Technik entwickelt werden, die eine schnellere und weitgehend selbständig arbeitende Ermittlung des Tumorummens erlaubt (48). Dieses Verfahren (Skalierungs-Index-Methode (SIM)) beruht auf Prinzipien der Nicht-Linearen Dynamik und wurde zusammen mit dem Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik speziell für die Tumorummetrie entwickelt.

Beide Meßmethoden (SIM und Schwellenwertverfahren) zeigen bei Tumoren des oesophago-gastralen Übergangs und des Magens keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Histologie, die halbautomatische Volumenmessung mit Hilfe der Schwellenwertmethode weist im Vergleich zur Skalierungs-Index-Methode jedoch eine etwas schlechtere Übereinstimmung auf. Ein correct staging von 55% bei der Schwellenwertmethode gegenüber 60% bei der SIM ist jedoch für die weitere Therapieplanung für beide Methoden nur unzureichend.

Das neue Verfahren weist demnach keinen statistisch signifikanten Unterschied zur bisher verwendeten Methode auf. Bei beiden Meßmethoden zeigt sich jedoch, daß das Ansprechen der Chemotherapie eher unterbewertet wird.

Angesichts des Zeitaufwandes von bis zu 90 Minuten für eine Messung mit der bisher üblichen Technik der Halbautomatik, die eine Intervention des Arztes in hohem Maße erfordert, muß die neu entwickelte Meßmethode für den Routinebetrieb favorisiert werden. Mit der SIM-Technik reduziert sich die Meßzeit auf etwa 20 Minuten, was gegenüber 60-90 Minuten bei der Schwellenwertmethode eine deutliche Verbesserung darstellt. Dies ist dadurch begründet, daß die SIM-Technik weitgehend selbständig arbeitet, sobald der Untersucher die zu messende Läsion definiert hat.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie fällt die Differenz der Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Volumetrieverfahren auf: so liegt dieser prätherapeutisch bei 0,76, präoperativ bei 0,53. Dies liegt nicht in der Technik der Volumetrieverfahren begründet, sondern in der z.T. erheblich differierenden Bildqualität des Primärdatensatzes. Trotz standardisierter Untersuchungstechnik war es aufgrund des klinischen Zustandes der Patienten, insbesondere bei ausgeprägten Stenosierungen, häufig nicht möglich Oesophagus und Magen vollständig mit Kontrastmittel zu füllen und zu distendieren. Hierbei zeigen sich die Grenzen der Volumetrie: eine eingeschränkte Bildqualität macht es sowohl für den interaktiv tätigen Arzt als auch für die technische Software unmöglich, den Tumor exakt von den umgebenden anatomischen und pathologischen Strukturen (z.B. paraoesophageale Hernie, Lymphknotenkonglomerat) abzugrenzen, woraus eine Überschätzung der Tumormasse folgt. Das Ziel sollte es daher sein im Primärdatensatz eine möglichst hohen Differenzierung zwischen Tumor- und Umgebungsgewebe zu erreichen, was nur durch die Anwendung von negativem Kontrastmittel, einer zeitgerechten und präzisen Kontrastmittelinjektion mittels Bolusgabe und der Rekonstruktion des Spiral-CT-Datensatzes mit einem möglichst kleinen Rekonstruktionsincrement ermöglicht wird. Gegebenenfalls sollte die Kontrastmittelapplikation über eine radiologisch platzierte Sonde im Oesophagus bzw. Magen erfolgen.

6.2. Planimetrie und Klinik

Die in der klinischen Routinediagnostik angewendeten planimetrischen Messung (Wanddicke des Tumors an definierten Stellen in Oesophagus, Cardia und Magen sowie die maximale Tumurlänge) zur Response-Evaluation und die klinische Einschätzung des Ansprechens einer neoadjuvanten Therapie, die sich u.a. aus Parametern wie der Befindlichkeit des Patienten, den Laborwerten und den qualitativen bzw. quantitativen Daten der Bildgebung zusammensetzt, lassen mit 60% für die Planimetrie bzw. 57% für die Klinik eine bessere

Übereinstimmung zur Histologie beobachten als die beiden Volumetrieverfahren. Hierbei findet sich für die Planimetrie annähernd das gleiche Ergebnis für ein correct staging wie für die Skalierungs-Index-Methode. Wie bei den beiden volumetrischen Meßmethoden wird auch bei planimetrischer und klinischer Response-Evaluation das Ansprechen der Therapie eher unter- als überschätzt. Im Gegensatz zu den volumetrischen Evaluationsmethoden weisen die beiden letztgenannten Verfahren jedoch gegenüber der Histologie statistisch signifikante Unterschiede auf. Ihre Wertigkeit zur weiteren Planung multimodaler Therapieschemata muß daher zumindest in Frage gestellt werden.

6.3. Histopathologie

Als Goldstandard lagen dieser Arbeit die histologischen Ergebnisse der Resektionspräparate zugrunde. In einer von Becker et al. (1-3) für Tumoren des oesophago-gastralen Übergangs und Magens modifizierten Klassifikation wird der Regressionsgrad der Tumormasse angegeben, der von der Vitalität der Tumorzellen nach der chemotherapeutischen Behandlung abhängig ist.

Da diese Klassifizierung also *pathomorphologischen* Kriterien folgt, unterscheidet sie sich grundlegend von der WHO-Klassifikation der Response-Evaluation, die als Kriterium die *Größen- bzw. Volumenänderung* des Tumors beschreibt. Dementsprechend mußten den unterschiedlichen histologischen Regressionsgraden vergleichbare Klassifizierungen der WHO-Einteilung entgegengesetzt werden, um die Histologie als Goldstandard anwenden zu können. Eine Progressive-disease-Situation konnte bei der Zuordnung zu den Regressionsgraden also definitionsgemäß nicht vorgenommen werden. Hieraus wird deutlich, daß mit Hilfe der Volumetrie ein Ansprechen der Tumormasse auf die neoadjuvante Chemotherapie nach rein *bild-morphologischen* Kriterien von Größe und Volumen gemäß der WHO-Klassifikation erstellt wird, eine Aussage über die mikroskopische bzw. dynamische Veränderung des Gewebes mit dieser Methode jedoch nicht getroffen werden kann. Es besteht daher die Möglichkeit, daß präoperativ, d.h. bei Beendigung der Chemotherapie, bei unverändertem Volumen der Tumor weitgehend avital ist und sich damit deutlich regressiv verhält.

Da eine Zuordnung der drei histologischen Regressionsgrade zu den drei größen- bzw. volumenmorphometrischen Response-Parametern gemäß WHO-Klassifikation aus diesen Gründen methodisch problematisch ist, untersuchten wir die Möglichkeit, die volumetrisch mittels SIM-Technik gemessene Tumormasse mit der tatsächlichen Masse des

Resektionspräparates zu korrelieren. Von letzterem waren die Ausdehnung mit Länge, Breite und Dicke durch die Messung bei der pathologischen Aufarbeitung bekannt, so daß mit Hilfe einer mathematischen Formel das Volumen am Resektionspräparat berechnet werden konnte. Hierbei zeigte sich, daß die mittels Skalierungs-Index-Methode gemessenen Ergebnisse generell deutlich höhere Meßwerte aufwiesen. Ursächlich hierfür ist mutmaßlich die Überschätzung der Tumorgröße und des Tumorumens eines Hohlorgans in distendiertem Zustand in vivo, sowie die fehlende Differenzierungsmöglichkeit in der Bildgebung von Tumor und begleitender Entzündungsreaktion als Folge der Chemotherapie.

6.4. Schlußbemerkung

Es konnte gezeigt werden, daß die bisher angewandten unterschiedlichen qualitativen und quantitativen Methoden, das Ansprechen eines Adenokarzinoms des oesophago-gastralen Übergangs und des Magens auf eine neoadjuvante Therapie zu erfassen, von verschiedenen Unzulänglichkeiten geprägt sind. Die hauptsächliche Problematik der quantitativen Verfahren besteht in der Diskrepanz zwischen morphologischer und funktioneller Veränderung des Tumorgewebes. Hier konnten neben Couper (9) auch Brücher et al. (6) am Beispiel des Plattenepithelkarzinoms die PET als eine neue Technik zur nicht-invasiven Response-Evaluation nach neoadjuvanter Radio-Chemotherapie vorstellen. Nach Sandler et al. (58) besteht der Vorteil dieser Methode in einer frühzeitigen Erfassung des Ansprechens auf die Therapie nach ca. einer Woche.

Zur Zeit wird die Response-Evaluation in der Routine-Diagnostik gemäß der WHO-Klassifikation ausschließlich anhand morphologischer Veränderungen von Volumen und Größe vorgenommen. Nach unseren Ergebnissen zeigt sich die Tumorumetrie dabei der planimetrischen Messung statistisch signifikant überlegen. Die neu entwickelte Meßmethode mittels SIM-Verfahren zeigt gegenüber der herkömmlichen Technik der Schwellenwertmethode erhebliche Verbesserungen. Bei vergleichbaren und statistisch nicht signifikanten Unterschieden im Ergebnis der beiden Volumetrieverfahren gegenüber der Histologie benötigt die SIM-Technik einen um den Faktor 3-4 geringeren Zeitaufwand. Ein technischer und apparativer Mehraufwand beim Einsatz der Volumetrie gegenüber der Planimetrie ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gerechtfertigt.

7. Zusammenfassung

Die Tumorummetrie hat in der Onkologie eine wesentliche Bedeutung für die Planung der Therapiestrategie. Nach WHO-Kriterien wird das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie („Response-Evaluation“) nach der Änderung des Tumorummens beurteilt. Bildgebend kann dies mit Hilfe von Spiral-CT-Datensätzen durchgeführt werden. Wegen des hohen Zeitaufwandes von bis zu 90 Minuten für die Sekundärrekonstruktionen aus den axialen CT-Schnittbildern hat die Volumetrie aktuell noch keinen Eingang in das routinemäßige Staging gefunden. Technisch werden volumetrische Messungen bisher mit Hilfe des Schwellenwertverfahrens durchgeführt, dem die Differenzierung der zu untersuchenden Läsion vom Umgebungsgewebe aufgrund der Dichteunterschiede zugrunde liegt. Insbesondere bei der Differenzierung von Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes ist die Qualität der gewonnenen Datensätze in der Standarduntersuchung für eine volumetrische Nachverarbeitung nicht ausreichend. Neben einer schnelleren Volumetriemöglichkeit ist daher eine Standardisierung des Aufnahmeverfahrens zur Volumetrie mit oralem und intravenösem Kontrastmittel sowie dünner Schichtdicke und engem Rekonstruktionsincrement erforderlich.

In einer klinischen Studie wurde bei 70 Patienten mit einem Karzinom des oesophago-gastralen Überganges (AEG I-III) und des Magens, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, eine volumetrische Response-Evaluation erhoben. Dazu wurde in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik ein Meßverfahren entwickelt, das auf der Basis der Skalierungs-Index-Methode (SIM) eine deutlich schnellere Volumenmessung erlaubt. Die auf einer Weiterentwicklung der Komplexitätslehre basierende Technik ermöglicht eine Volumenmessung in etwa 20 Minuten gegenüber 60 bis 90 Minuten, wie sie mit dem bisher verwendeten Schwellenwertverfahren beansprucht werden.

Für den intraindividuellen Vergleich des neuen Volumetrieverfahrens SIM mit bisher verwendeten Methoden zur Response-Evaluation (Volumetrie nach dem Schwellenwertverfahren, planimetrische Messungen an den Primärschnittbildern, klinische Verlaufsbeurteilung unter Berücksichtigung qualitativer und quantitativer Parameter) wurde die histologische Aufarbeitung des Resektionspräparates genutzt. Hierzu wurde eine modifizierte und für Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes entwickelte histologische

Klassifizierung der Response-Evaluation, die den Grad der Regression in Form des noch vorliegenden vitalen Gewebes im Tumorbett angibt, als Goldstandard verwendet.

Die Ergebnisse zeigen für beide volumetrischen Meßmethoden keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Histologie. Beide Verfahren weisen jedoch gegenüber der Histologie lediglich in 60% (SIM), bzw. in 55% (Schwellenwertverfahren), ein korrektes Staging gegenüber der Histologie auf. Dennoch zeigen beider Verfahren statistisch signifikante Unterschiede zur Response-Evaluation aus planimetrischen bzw. klinischen Daten. Gegenüber dem aus den Meßdaten am Resektionspräparat errechneten Volumen zeigten beide Volumetrieverfahren generelle und signifikante Abweichungen.

Die WHO-Klassifikation fordert zur Response-Beurteilung nach neoadjuvanter Therapie eine Beurteilung der Änderung des Tumorumfanges bzw. der Tumorgöße. Diese kann, wie für Karzinome des oesophago-gastralen Übergangs und des Magens gezeigt, statistisch signifikant besser durch die Tumorumfangmetrie als durch die Bewertung planimetrischer und klinischer Parameter erfolgen. Das vorgestellte neu entwickelte Verfahren zur Tumorumfangmetrie nach der Skalierungs-Index-Methode läßt diese Aussage mit einer Verkürzung des Zeitbedarfs um den Faktor 3-4 gewinnen. Der routinemäßige Einsatz der Tumorumfangmetrie ist somit bei dem untersuchten Patientengut möglich.

Literaturverzeichnis

1. Becker, K., Fumagalli, U., Mueller, J., Fink, U., Siewert, J.R., Höfler, H. Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Locally Advanced Gastric Carcinoma. Effect on Tumor Cell Microinvolvement of Regional Lymph Nodes. *Cancer* 85 (1999), 1484-1489
2. Becker, K., Mueller, J., Fink, U., Busch, R., Siewert, J.R., Höfler, H. Morphologic Response Evaluation of Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Verh Dtsch Ges Path* 84 (2000), 164-174
3. Becker, K., Mueller, J., Fink, U., Matzen, K., Sendler, A., Dittler, H.-J., Helmberger, H., Siewert, J.R., Höfler, H. The interpretation of pathologic changes of the resection specimen following multimodal therapy for gastric carcinoma. In: *Progress in Gastric Cancer Research 1997. Proceedings 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 27.-30. April 1997*, Siewert, J.R., Roder, J.D. (Hrsg), Monduzzi Editore S.p.A. Bologna (1997), 1275-1279.
4. Borrmann, R., Menkl, F., Lubarsch, O. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. IV. Springer, Berlin (1926), 865.
5. Botet, J.F., Lightdale, C.J., Zauber, A.G., Gerdes, H., Winawer, S.J., Urmacher, C., Brennan, M.F. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 181 (1991), 426-432.
6. Brücher, B.L., Weber, W., Bauer, M., Fink, U., Avril, N., Stein, H.J., Werner, M., Zimmerman, F., Siewert, J.R., Schwaiger, M. Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Response Evaluation by Positron Emission Tomography. *Ann Surg* 233 (2001), 300-309
7. Bruneton, J.N., Francois, E., Padovani, B., Raffaelli, C. Primary tumour staging of gastric and colorectal cancer. *Eur Radiol* 6 (1996), 140-146.
8. Buck, J.L. Neoplastic and non-neoplastic tumors of the esophagus. *Eur Radiol* 10 (2000), 127-133
9. Couper, G.W., McAteer, D., Wallis, F., Norton, M., Welch, A., Nicolson, M., Park, K.G.M., Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br J Surg* 85 (1998), 1403-1406
10. Dittler, H.J., Siewert, J.R. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 25 (1993), 162-166.
11. Dolan, K., Sutton, R., Walker, S.J., Morris, A.I., Campbell, F., Williams, E.M.I. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *British Journal of Cancer* 80 (1999), 834-842
12. Düx, M., Grenacher, L., Lubienski, A., Schipp, A., Richter, G.M., Hansmann, J. Das Magenkarzinom: Stellenwert der bildgebenden Verfahren für Primärdiagnose und präoperatives Tumorstaging. *Fortschr Röntgenstr* (2000), 172: 661-669
13. Düx, M., Kuntz, C., Roeren, T., Scheller, D., Schipp, A., Kauffmann, G.W. Staging des Magenkarzinoms: Direkter Vergleich der Endosonographie, Hydrosonographie und Magnetresonanztomographie mit der Histologie. *Fortschr Röntgenstr* 164 Suppl. I (1996), S64.
14. Düx, M., Roeren, T., Kuntz, C., Richter, G.M., Kauffmann, G.W. TNM staging of gastrointestinal tumors by hydrosonography: results of a histopathologically controlled study in 60 patients. *Abdom Imaging* 22 (1997), 24-34.
15. Fein, R., Kelsen, D.P., Geller, N., Bains, M., McCormack, P., Brennan, M.F. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. *Cancer J* 56 (1985), 2512-2518.
16. Feussner, H., Bollschweiler, E., Fink, U., Siewert, J.R. Preoperative laparoscopic staging in gastric carcinoma. *World J Surg* (1995)
17. Fuchs, K.-H. Die operative Therapie des Barrett-Karzinoms. *Zentralbl Chir* 125 (2000), 443-449

18. Gmelin, E., Zwaan, M., Borgis, K.J., Schmidt, F. Negatives oral-intestinales Kontrastmittel für die abdominelle Computertomographie. *Röntgenpraxis* 42 (1989), 8-10.
19. Gossios, K.J., Tsianos, E.V., Demou, L.L., Tatsis, C.K., Papakostas, V.P., Masalas, C.N., Merkouropoulos, M.C., Kontogiannis, D.S. Use of water or air as oral contrast media for computed tomographic study of the gastric wall: comparison of two techniques. *Gastrointest Radiol* 16 (1991), 293-297.
20. Helmberger, H. Quantifizierung maligner Tumoren von Leber und Magen mit Hilfe der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie. Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Röntgendiagnostik der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (1999)
21. Helmberger, H., Bartzsch, O., Baum, U., Dittler, H.J., Sendler, A., Schulte, B., Fink, U., Gerhardt, P. Spiral CT for T staging of gastric cancer. In: *Progress in Gastric Cancer Research 1997. Proceedings 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 27.-30.April 1997*, Siewert, J.R., Roder, J.D. (Hrsg), Monduzzi Editore S.p.A. Bologna (1997), 83-86
22. Helmberger, H., Baum, U., Dittler, H.-J., Sendler, A., Schulte, B., Herter, B., Fink, U., Gerhardt, P. Adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction: CT for monitoring during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 23 (1996), 107-110.
23. Helmberger, H., Baum, U., Sendler, A., Dittler, H.-J., Bautz, W., Fink, U., Gerhardt, P. Spiral-CT und MRT zum T-Staging von Magenkarzinomen: Klinische Relevanz im Zeitalter der Endosonographie ? *Radiologe* 35(4),Suppl. 1 (1995), 2-3.
24. Helmberger, H., Baum, U., Sendler, A., Schulte, B., Fink, U., Gerhardt, P. Staging of gastric cancer: does spiral CT play a role in times of endoscopic US ? *Radiology* 197 (P) (1995), 314-315.
25. Helmberger, H., Bautz, W., Sendler, A., Fink, U., Gerhardt, P. Volumetrie abdomineller Tumoren. Problemstellung - Lösungsansätze. *Radiologe* 35 (1995), 587-591.
26. Helmberger, H., Brücher, B., Bartzsch, O., Dittler, H.J., Baum, U., Schulte, B., Fink, U., Gerhardt, P. Adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction and the stomach: response evaluation to neoadjuvant chemotherapy using spiral CT and MRI. In: *Progress in Gastric Cancer Research 1997. Proceedings 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 27.-30.April 1997*, Siewert, J.R., Roder, J.D. (Hrsg), Monduzzi Editore S.p.A. Bologna (1997), 1281-1285
27. Helmberger, H., Hannig, C., Huppertz, A., Roder, J.D. Spätsymptome nach operativen Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt: Sinnvoller Einsatz radiologischer Techniken. *Z Gastroenterol Suppl.* 2 (1998), 19-23.
28. Hermanek P., Sobin LH, (Hrsg.): *UICC TNM Classification of malignant tumors*. 4th ed. Berlin: Springer; 1992;
29. Hildell, J.G., Nyman, U.R.O., Norlindh, S.T., Hellsten, S.F.J., Stenberg, P.B.A. New intravesical contrast medium for CT: preliminary studies with arachis (peanut) oil. *AJR* 137 (1981), 777-780.
30. Horton, K.M., Fishman, E.K. Helical CT of the Stomach: Evaluation with Water as an Oral Contrast Agent. *AJR* 171 (1998), 1373-1376
31. Inui, K., Nakazawa, S., Yoshino, J., Yamao, K., Yamachika, H., Wakabayashi, T., Kanemaki, N., Hidano, H. Endoscopic MRI: Preliminary Results of a New Technique for Visualization and Staging of Gastrointestinal Tumors. *Endoscopy* 27 (1995), 480-485
32. Kalender, W.A., Rosenkranz, K., Hacking, J.C., Schäfer, C., Bautz, W., Keske, U., Oldendorf, M. Spiral CT. In: *Advances in CT II. 2nd European Scientific User Conference SOMATOM PLUS Berlin, March 1992*, Felix, R., Langer, M. (Hrsg), Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1992), 85-135.
33. Kalender, W.A., Seissler, W., Klotz, E., Vock, P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 176 (1990), 181-183.

34. Kaminsky, S., Laniado, M., Gogoll, M., Clauß, W., Langer, M. Vergleich positiver und negativer enteraler Kontrastmittel für die magnetische Resonanztomographie des Abdomens. *Fortschr Röntgenstr* 161 (1994), 220-225.
35. Kodera, Y., Yamamura, Y., Shimizu, Y., Torii, A., Hirai, T., Yasui, K., Morimoto, T., Kato, T. Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction in Japan: Relevance of Siewert's Classification Applied to 177 Cases resected at a Single Institution. *J Am Coll Surg* 189 (1999), 594-601
36. Kösling, S., Steingrüber, K., Heywang-Köbrunner, S.H., Zuz, G., Schulz, H.-G., Steinecke, R. Spiral CT of the stomach in hypotonia. *Eur Radiol* 5 (1995), 255-258.
37. Kriplani, A.K., Kapur, M.L. Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 37 (1991), 441-443.
38. Laurén, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta path et microbiol scan* 64 (1965), 31-49.
39. Maruyama, K., Okahayashi, K., Kinoshita, T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 11 (1987), 418
40. Matsushita, M., Oi, H., Murakami, T., Takata, N., Kim, T., Kishimoto, H., Nakamura, H., Okamoto, S., Okamura, J. Extraserosal invasion in advanced gastric cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology* 192 (1994), 87-91.
41. Miller, A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47 (1981), 207-214.
42. Morfill, G.E., Schmidt, G. Komplexitätsanalyse in der Kardiologie: Fahndung nach Frühzeichen des plötzlichen Herztodes. *Phys Bl* 50 (1994), 156-160.
43. Oi, H., Matsushita, M., Murakami, T., Nakamura, H. Dynamic MR imaging for extraserosal invasion of advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 22 (1997), 35-40.
44. Pfeifer, T., Häussler, M.D., Tomczak, R., Rillinger, N., Zeitler, H., Laasch, H.-U., Friedrich, J.M., Safi, F. Wertigkeit der Tumolvolumetrie gegenüber der zweidimensionalen Tumorgößenbestimmung bei der Verlaufskontrolle hepatischer Filiae von kolorektalen Karzinomen. *Fortschr Röntgenstr* 157,6 (1992), 548-551.
45. Pokieser, P, Memarsadeghi, M, Danzer, M., Prokesch, R., Partik, B, Wenzl, E. Staging von Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes: Standortbestimmung der Bildgebung. *Radiologe* 39 (1999), 555-561
46. Qin, Y., van Cauteren, M., Osteaux, M., Willems, G. Quantitative study of the growth of experimental hepatic tumors in rats by using magnetic resonance imaging. *Int J Cancer* 51 (1992), 665-670.
47. Räth, C., Bunk, W., Schulte, B., Sorger, N., Ganter, C., Helmberger, H., Horsch, A., Gerhardt, P., Morfill, G. Segmentierung und Volumetrie von Tumorentitäten mit CT-Datensätzen. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2000. Proceedings des Workshops vom 12.-14. März 2000 in München*, Horsch, A., Lehmann, T. (Hrsg.), Springer (2000), 449-453
48. Räth, C., Morfill, G.E. Texture detection and texture discrimination with anisotropic scaling indices. *J Opt Soc Am* 14 (1997), 3208-3212.
49. Richter, G.M., Düx, M., Roeren, T., Heuschen, U., Kauffmann, G.W. Gastrointestinale Diagnostik mit Hydrosonographie und Hydro-CT. Teil 1: Magen. *Fortschr Röntgenstr* 164 (1996), 281-289.
50. Rösch, T., Classen M. *Gastroenterologic Endosonography*. Stuttgart-New York: Thieme; 1992
51. Rösch, T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5 (1995), 537-547
52. Rösch, T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5 (1995), 549-557

53. Sachs, L. Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendung. 5. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York. Springer; 1978.
54. Schuhmacher, C., Fink, U., Siewert, J.R. Präoperatives Down-staging beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Wunschdenken oder Realität. Zentralbl Cir 125 (2000), 333-340
55. Schulz, H.G., Christou, A., Gursky, S., Rother, P. CT Untersuchungen an Normalpersonen und Volumetrie parenchymatöser Oberbauchorgane des Menschen. Anat Anz 162 (1986), 1-12.
56. Sendler, A., Dittler, H.-J., Feussner, H., Nekarda, H., Bollschweiler, E., Fink, U., Helmberger, H., Höfler, H., Siewert, J.R. Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment. World J Surg 19 (1995), 501-508.
57. Sendler, A., Siewert, J.R. Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom. Dtsch med Wschr 125 (2000), 323-326
58. Sendler, A., Stein, H.J., Fink, U., Siewert, J.R. Neue Therapieansätze bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts (Oesophagus, Magen). Chirurg 71 (2000), 1447-1457
59. Siewert, J.R., Hölscher, A.H., Becker, K., Gössner, W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Chirurg 58 (1987), 25-32.
60. Siewert, J.R., Stein, H.J. Adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction: classification, pathology and extent of resection. Dis Esoph 9 (1996), 173-182.
61. Staron, R.B., Ford, E. Computed tomographic volumetric calculation reproducibility. Invest Radiol 21 (1986), 272-274.
62. Stipp, A.C., Ferri, S., Sesso, A. Quantitative description of a teleost exocrine pancreas. Ultrastructural morphometric study of nonstimulated acinar cells. Anat Anz 155 (1984), 325-328.
63. Stein, H.J., Sendler, A., Fink, U., Siewert, J.R. Multidisciplinary approach to oesophageal and gastric cancer. Surg Clin North Am (2000), 80(2):659-82
64. Wackerbauer, R., Witt, A., Atmanspacher, H., Kurths, J., Scheingraber, H. A comparative classification of complexity measures. Chaos, Solitons & Fractals 4 (1994), 133-173.
65. Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Chmiel, J., Steele, G., Winchster, D., Osteen, R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 218 (1993), 583
66. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. (Hrsg.). Histological typing of esophageal and gastric tumors. 2nd ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1990;
67. Wittekind, C., Wagner, G, (Hrsg.). UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5th ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1997;
68. Wojtowycz, A.R., Spirt, B.A., Kaplan, D.S., Roy, A.K. Endoscopic US of the gastrointestinal tract with endoscopic, radiographic, and pathologic correlation. RadioGraphics 15 (1995), 735-753.
69. Wunderlich, A.P., Lenz, M., Gerhardt, P., Helmberger, H., Gross, M. 3D-Rekonstruktionen aus CT-Datensätzen. Ein Methodenvergleich. Röntgenpraxis 46 (1993), 57-65.
70. Wunderlich, A.P., Lenz, M., Kirsten, R., Gerhardt, P. Farbkodierte dreidimensionale Rekonstruktion aus Spiral-CT-Datensätzen: Physikalischer Ansatz zur Verbesserung der Methode. Fortschr Röntgenstr 158,3 (1993), 221-224.

Abbildungsverzeichnis

1a	Segmentation aus dem Datensatz der S-CT einer Leber.	22
1b	Definition der Grauwertschwellenbegrenzung nach Hounsfield-Einheiten.	23
1c	Integration aller Areale gleicher Dichte zu einem zu segmentierenden Objekt.	23
2a	S-CT vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie.	27
2b	S-CT nach neoadjuvanter Chemotherapie.	27
2c	Das rot unterlegte Areal markiert das Ergebnis der Volumetrie vor neoadjuvanter Chemotherapie.	28
2d	Die Markierung des Oesophaguskarzinoms nach neoadj. Chemotherapie.	28
2e	3D-Darstellung des Oesophaguskarzinoms vor neoadj. Chemotherapie.	29
2f	3D-Darstellung des Oesophaguskarzinoms nach neoadjuvanter CTx.	29

Graphikverzeichnis

1	Vergleichende Darstellung der Meßergebnisse beider volumetrischer Evaluierungsmethoden bei 28 Patienten vor neoadjuvanter Chemotherapie. Die durchgezogene Linie entspricht der Schwellenwertmethode („Easy Vision“), die unterbrochene Linie der SIM-Technik („Quantom“).	32
2	Vergleichende Darstellung der präoperativen Meßergebnisse beider volumetrischer Evaluierungsmethoden bei 28 Patienten. Die durchgezogene Linie entspricht der Schwellenwertmethode („Easy Vision“), die unterbrochene Linie der Skalierungsindex-Methode („Quantom“).	33
3	Gegenüberstellung der volumetrischen Meßergebnisse (SIM) und der aus den Maßen der Resektionspräparate errechneten Tumorgrößen bei einem Teilkollektiv von 50 Patienten, die histo-pathologisch untersucht wurden. Die blaue Linie beschreibt die Ergebnisse der Volumetrie, die pinkfarbene Linie entspricht den mathematisch berechneten Größen.	36

Tabellenverzeichnis

1	WHO-Klassifikation zur Response-Beurteilung von Tumoren unter neoadjuvanter bzw. palliativer Therapie (mod. nach Miller (49))	6
2	Geschlechtsverteilung bezogen auf die Tumorlokalisation.	15
3	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der klinischen Parameter und der Volumetrie mittels SIM-Verfahren im Vergleich zur Schwellenwertmethode von 21 Patienten.	54
4	Originaldaten einer klinischen Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Volumetrie mit Hilfe des SIM-Verfahrens aus S-CT-Datensätzen. Korrelation mit der klinischen Response-Evaluation bei 57 Patienten mit Adenokarzinomen des oesophago-gastralen Überganges und des Magens unter neoadjuvanter Chemotherapie.	56
5	Technische Parameter für die Spiral-CT des Magens zur Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der Response-Evaluation unter neoadjuvanter Chemotherapie, durchgeführt am Tomoscan AV-E (Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg)	19
6	Klassifikation des Regressionsgrades von Tumoren des Oesophagus und des Magens nach histologischen Kriterien in der Modifikation nach Becker (2) in Anlehnung an Shimasoto et al.	21
7	Gegenüberstellung der Klassifikation des histologischen Regressionsgrades nach Resp.-Evaluations-Kriterien in Anlehnung an die WHO-Kriterien.	21
8	Ergebnisse der Resp.-Evaluation mit dem SIM-Verfahren bei 70 Patienten mit Tumoren des oesophago-gastralen Überganges bzw des Magens	59
9	Verteilung der Resp.-Parameter nach WHO-Klassifikation bei 70 Patienten (SIM-Technik)	30
10	Ergebnisse der Resp.-Evaluation mit dem Schwellenwertverfahren bei 28 Pat. mit Tumoren des oesophago-gastralen Überganges und des Magens	60
11	Verteilung der Resp.-Parameter nach WHO-Klassifikation bei 28 Patienten (Schwellenwert-Methode)	31
12	Gegenüberstellung der Originaldaten des SIM-Verfahrens und der Schwellenwertmethode, die bei 28 Patienten gemessen wurden. (nc=no change, rp=responder, pd=progressive disease)	61
13	Resultate der Gegenüberstellung der Meßmethode mittels SIM-Verfahren im Vergleich zur Referenzmethode mit Hilfe des Schwellenwertverfahrens bei 28 Patienten.	31

- 14 Originaldaten der Studie zur Bewertung der diagnostischen Aussage der Volumetrie mittels SIM-Verfahren aus S-CT-Datensätzen von 70 Patienten in Korrelation mit der Response-Evaluation aus definierten Meßparametern (nc=no change, rp=responder, pd=progressive disease). 63
- 15 Korrelation der Ergebnisse der Meßmethode mittels SIM-Verfahren zu den Resultaten der planimetrischen Messungen aus definierten Meßparametern bei 70 Patienten aus S-CT-Datensätzen. 34
- 16 Ergebnisse der Response-Evaluation mit Hilfe des SIM-Verfahrens aus S-CT-Datensätzen in Korrelation zur Response-Evaluation aus den klinischen Parametern bei 57 Patienten. 35
- 17 Korrelation der Resultate der volumetrisch gemessenen Daten mittels SIM-Verfahren mit der makroskopischen Tumorgröße, wobei sich das errechnete Volumen aus $\frac{1}{2}$ Längsdurchmesser x Querdurchmesser x Dicke x $\frac{1}{3} \pi$ zusammensetzt. 65
- 18 Gegenüberstellung der Ergebnisse des Regressionsgrades, basierend auf histologischen Kriterien (modifiziert nach Becker (2)), und der volumetrischen Response-Evaluation bei einem Teilkollektiv von 50 Patienten. 67
- 19 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation mit der SIM und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 50 Patienten, modifiziert nach Becker et al. 37
- 20 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation mit der Schwellenwertmethode und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 20 Patienten. 38
- 21 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der klinischen Parameter und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 47 Patienten. 38
- 22 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der Planimetrie und der modifizierten Kategorisierung nach dem histopathologischen Regressionsgrad bei 50 Patienten. 39
- 23 Darstellung der Ergebnisse einer klinischen Studie zur Bewertung der diagnostischen Wertigkeit der Response-Evaluation mit der Meßmethode der Planimetrie (50 Pat.), der klinischen Parameter (47 Pat.), der Schwellenwertmethode (20 Pat) und der SIM (50 Pat.) bei Karzinomen des Magens und des oesophago-gastralen Überganges unter neoadjuvanter Chemotherapie. 40

Anhang

Pat.-Nr.	Response-Evaluation Klinik	Response-Evaluation SIM	Response-Evaluation Schwellenwertmethode
1	nc	rp	rp
2	nicht evaluiert	nc	nc
3	nc	nc	nc
4	nc	nc	nc
5	nc	nc	nc
6	pd	pd	nc
7	rp	rp	rp
8	rp	nc	rp
9	nc	nc	nc
10	nc	nc	nc
11	rp	rp	nc
12	rp	pd	nc
13	nicht evaluiert	pd	nc
14	nc	rp	nc
15	nicht evaluiert	nc	nc
16	nicht evaluiert	nc	nc
17	rp	rp	nc
18	nc	rp	pd
19	rp	rp	rp
20	nicht evaluiert	rp	rp
21	rp	nc	rp
22	rp	rp	rp
23	nc	nc	nc
24	rp	rp	rp
25	rp	rp	rp
26	nicht evaluiert	rp	rp
27	nicht evaluiert	nc	rp
28	nc	nc	pd

Table 3: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Response-Evaluation der klinischen Parameter und der Volumetrie mittels SIM-Verfahren im Vergleich zur Schwellenwertmethode von 21 Patienten.

Pat.-Nr.	Response-Evaluation Volumetrie (SIM)	Response-Evaluation Klinik
1	nc	nc
2	nc	nc
3	rp	rp
4	nc	rp
5	rp	nc
6	rp	nc
7	nc	nc
8	nc	nc
9	rp	rp
10	nc	pd
11	nc	nc
12	nc	nc
13	rp	rp
14	nc	nc
15	nc	nc
16	pd	pd
17	nc	nc
18	rp	rp
19	rp	nc
20	nc	rp
21	nc	nc
22	rp	rp
23	rp	nc
24	rp	nc
25	nc	nc
26	nc	nc
27	rp	rp
28	rp	nc
29	pd	pd
30	pd	rp
31	nc	nc
32	nc	nc
33	rp	rp
34	rp	nc

35	rp	nc
36	rp	nc
37	nc	nc
38	rp	nc
39	nc	nc
40	pd	nc
41	rp	nc
42	nc	nc
43	rp	rp
44	rp	rp
45	rp	nc
46	rp	nc
47	rp	rp
48	rp	rp
49	nc	rp
50	rp	rp
51	nc	nc
52	rp	rp
53	rp	rp
54	nc	nc
55	rp	rp
56	nc	nc
57	nc	nc

Tabelle 4: Originaldaten einer klinischen Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Volumetrie mit Hilfe des SIM-Verfahrens aus S-CT-Datensätzen. Korrelation mit der klinischen Response-Evaluation bei 57 Patienten mit Adenokarzinomen des oesophago-gastralen Überganges und des Magens unter neoadjuvanter Chemotherapie.

Pat.-Nr.	Tumolvolumen vor neoadjuvanter CTx (ml)	Tumolvolumen nach neoadjuvanter CTx (ml)	Δ	Δ (%)	Response- Evaluation
1	156,92	12,32	-144,6	-92,15	responder
2	29,83	20,27	-9,56	-32,05	no change
3	81,41	35,46	-45,95	-56,45	responder
4	273,54	270,84	-2,7	-0,99	no change
5	45,5	48,9	+3,4	+7,48	no change
6	21,87	1,48	-20,39	-93,23	responder
7	74,35	4,61	-69,74	-93,80	responder
8	84,73	21,85	-62,88	-74,21	responder
9	16,99	10,78	-6,21	-36,55	no change
10	55,08	76,28	+21,20	+38,49	progressive disease
11	22,57	18,44	-4,13	-18,30	no change
12	12,98	8,26	-4,72	-36,36	no change
13	141,79	115,41	-26,38	-18,60	no change
14	44,71	12,38	-32,33	-72,31	responder
15	89,28	48,27	-41,01	-45,93	no change
16	36,78	10,48	-26,30	-71,51	responder
17	137,96	53,28	-84,68	-61,38	responder
18	61,26	22,72	-38,54	-62,91	responder
19	44,07	17,46	-26,61	-60,38	responder
20	49,76	13,98	-35,78	-71,91	responder
21	25,46	16,21	-9,25	-36,33	no change
22	78,08	60,19	-17,89	-22,91	no change
23	22,49	21,79	-0,70	-3,11	no change
24	12,27	10,45	-1,82	-14,83	no change
25	25,61	26,99	+1,38	+5,39	no change
26	59,41	13,71	-45,70	-76,92	responder
27	129,46	22,05	-107,41	-82,97	responder
28	28,86	2,86	-26,00	-90,09	responder
29	48,19	46,44	-1,75	-3,63	no change
30	188,06	59,46	-128,60	-68,38	responder
31	75,05	84,25	+9,20	+12,26	no change

32	11,97	21,94	+9,97	+83,29	progressive disease
33	20,54	6,48	-14,06	-68,45	responder
34	27,36	15,14	-12,22	-44,66	no change
35	27,01	16,75	-10,26	-37,99	no change
36	32,79	9,07	-23,27	-72,34	responder
37	18,37	16,56	-1,81	-9,85	no change
38	12,59	10,12	-2,47	-19,62	no change
39	98,17	32,89	-65,28	-66,50	responder
40	52,76	34,17	-18,59	-35,24	no change
41	53,6	31,9	-21,70	-40,49	no change
42	12,48	11,83	-0,65	-5,08	no change
43	99,7	54,75	-44,95	-45,08	no change
44	12,87	5,24	-7,63	-59,29	responder
45	39,33	42,14	+2,81	+7,14	no change
46	73,09	94,7	+21,61	+29,57	progressive disease
47	50,15	14,76	-35,39	-70,57	responder
48	30,79	0	-30,79	-100	responder
49	40,54	37,49	-3,05	-7,52	no change
50	132,07	23,66	-108,41	-82,09	responder
51	20,54	12,69	-7,85	-38,22	no change
52	47,05	15,99	-31,06	-66,01	responder
53	20,44	35,42	+14,98	+73,29	progressive disease
54	23,87	23,05	-0,82	-3,44	no change
55	27,77	11,93	-15,84	-57,04	responder
56	38,75	18,72	-20,03	-51,69	responder
57	48,81	8,10	-40,71	-83,41	responder
58	72,99	46,36	-26,63	-36,48	no change
59	140,95	116,74	-24,21	-17,18	no change
60	42,64	53,58	+10,94	+25,66	progressive disease
61	75,20	29,07	-46,13	-61,34	responder
62	35,19	8,41	-26,78	-76,10	responder
63	54,04	17,83	-36,21	-67,01	responder
64	25,89	10,11	-15,78	-60,95	responder
65	46,85	29,27	-17,58	-37,52	no change

66	34,95	26,20	-8,75	-25,04	no change
67	34,57	9,55	-25,02	-72,37	responder
68	25,33	15,97	-9,36	-36,95	no change
69	24,82	23,44	-1,38	-5,56	no change
70	30,06	17,38	-12,68	-42,18	no change

Table 8: Ergebnisse der Response-Evaluation mit dem SIM-Verfahren bei 70 Patienten mit Tumoren des oesophago-gastralen Überganges bzw. des Magens.

Pat.-Nr.	Tumolvolumen vor neoadjuvanter CTx (ml)	Tumolvolumen nach neoadjuvanter CTx (ml)	Δ	Δ (%)	Response-Evaluation
1	13,94	11,76	-2,18	-15,64	no change
2	17,38	17,91	+0,53	+3,05	no change
3	53,36	164,55	+111,19	+208,38	progressive disease
4	12,85	27,80	+14,95	+116,34	progressive disease
5	26,65	16,72	-9,93	-37,26	no change
6	36,20	12,10	-24,10	-66,57	responder
7	18,04	14,50	-3,54	-19,62	no change
8	30,20	17,70	-12,5	-41,39	no change
9	19,70	22,20	+2,5	+12,69	no change
10	68,40	14,60	-53,80	-78,65	responder
11	42,80	4,32	-38,48	-89,90	responder
12	28,90	26,10	-2,8	-9,69	no change
13	19,80	19,20	-0,6	-3,03	no change
14	28,90	14,30	-14,60	-50,52	responder
15	35,00	23,40	-11,60	-33,14	no change
16	26,20	7,50	-18,70	-71,37	responder
17	45,70	31,50	-14,20	-31,07	no change
18	175,40	141,80	-33,60	-19,16	no change
19	31,80	37,00	+5,20	+16,35	no change
20	54,40	14,10	-40,30	-74,08	responder
21	30,10	7,63	-22,47	-74,65	responder
22	47,80	9,37	-38,43	-80,40	responder
23	17,30	7,47	-9,83	-56,82	responder
24	22,40	15,40	-7,00	-31,25	no change
25	26,30	16,49	-9,81	-37,30	no change
26	29,10	4,29	-24,81	-85,26	responder
27	36,54	7,02	-29,52	-80,79	responder
28	28,50	32,10	+3,60	+12,63	no change

Tabelle 10: Ergebnisse der Response-Evaluation mit dem Schwellenwertverfahren bei 28 Patienten mit Tumoren des oesophago-gastralen Überganges bzw. des Magens.

Pat. Nr.	<i>SIM</i> <i>CT 1 (ml)</i>	Schwellenwertverfahren CT 1 (ml)	<i>SIM</i> <i>CT 2 (ml)</i>	Schwellenwertverfahren CT 2 (ml)	<i>Response</i> <i>SIM</i>	<i>Response</i> Schwellenwertverfahren
1	12,27	17,30	10,45	17,90	nc	nc
2	25,61	53,30	26,90	164,50	nc	pd
3	59,41	12,85	13,71	27,80	rp	pd
4	28,86	26,60	2,86	16,70	rp	nc
5	22,49	13,90	21,79	11,70	nc	nc
6	75,05	36,20	84,25	12,10	nc	rp
7	11,97	18,04	21,94	14,50	pd	nc
8	27,36	19,70	15,14	22,20	nc	nc
9	20,54	68,40	12,69	14,60	nc	rp
10	47,05	42,80	15,99	4,32	rp	rp
11	20,44	28,90	35,42	26,10	pd	nc
12	20,54	30,20	6,48	17,70	rp	nc
13	27,77	28,90	11,93	14,30	rp	rp
14	23,87	19,80	23,05	19,20	nc	nc
15	38,75	35,00	18,71	23,40	rp	nc
16	48,81	26,20	8,10	7,50	rp	rp
17	72,99	45,70	46,36	31,50	nc	nc
18	140,95	175,40	116,74	141,80	nc	nc
19	42,64	31,80	53,58	37,00	pd	nc
20	75,20	54,40	29,07	14,10	rp	rp
21	35,19	30,10	8,41	7,63	rp	rp
22	54,04	47,80	17,83	9,37	rp	rp
23	25,89	17,30	10,11	7,47	rp	rp
24	46,85	22,40	29,27	15,40	nc	nc
25	34,57	29,10	9,55	4,29	rp	rp
26	25,33	36,54	15,97	7,02	nc	rp
27	34,95	26,30	26,20	16,40	nc	nc
28	30,06	28,50	17,38	32,10	nc	nc

Tabelle 12: Gegenübestellung der Originaldaten des SIM-Verfahrens und der Schwellenwertmethode, die bei 28 Patienten gemessen wurden (nc=no change, rp=responder, pd=progressive disease).

Pat.-Nr.	Response Evaluation Volumetrie (SIM)	Response Evaluation Meßparameter
1	nc	nc
2	nc	nc
3	rp	rp
4	nc	nc
5	nc	nc
6	rp	nc
7	nc	rp
8	rp	nc
9	nc	nc
10	nc	nc
11	rp	nc
12	nc	nc
13	nc	nc
14	rp	nc
15	nc	nc
16	rp	rp
17	nc	nc
18	nc	nc
19	pd	nc
20	nc	nc
21	rp	rp
22	rp	nc
23	nc	nc
24	nc	nc
25	nc	nc
26	rp	rp
27	rp	nc
28	rp	rp
29	nc	rp
30	nc	nc
31	rp	rp
32	rp	rp
33	nc	nc
34	pd	nc
35	pd	nc
36	nc	nc

37	nc	nc
38	rp	rp
39	pd	nc
40	rp	nc
41	rp	nc
42	rp	nc
43	nc	nc
44	rp	nc
45	nc	nc
46	pd	nc
47	nc	nc
48	nc	rp
49	rp	nc
50	nc	nc
51	nc	nc
52	rp	rp
53	rp	rp
54	rp	nc
55	rp	nc
56	rp	rp
57	rp	rp
58	rp	rp
59	nc	rp
60	rp	rp
61	nc	nc
62	rp	rp
63	rp	nc
64	nc	nc
65	rp	rp
66	rp	rp
67	nc	pd
68	nc	nc
69	nc	nc
70	nc	nc

Tabelle 14: Originaldaten der Studie zur Bewertung der diagnostischen Aussage der Volumetrie mittels SIM-Verfahren aus S-CT-Datensätzen von 70 Patienten in Korrelation mit der Response-Evaluation aus definierten Meßparametern (nc=no change, rp=responder, pd=progressive disease)

Pat.-Nr.	Tumorvolumen nach neoadjuvanter CTx (ml)	Makrosk. Tumorgröße nach neoadj. CTx (ml)
1	12,32	4,71
2	20,27	6,28
3	35,46	52,41
4	1,48	8,25
5	4,61	18,33
6	21,85	92,57
7	10,78	12,57
8	76,28	7,85
9	18,44	14,14
10	8,26	3,77
11	12,38	3,14
12	48,27	18,85
13	10,48	0,48
14	21,79	5,03
15	10,45	15,08
16	26,99	10,08
17	13,71	1,57
18	22,05	19,24
19	2,86	3,67
20	46,44	32,07
21	59,46	12,44
22	84,25	2,29
23	21,94	1,68
24	6,48	1,26
25	15,14	6,28
26	16,75	3,93
27	9,07	3,77
28	16,56	10,08
29	10,12	10,05
30	32,89	5,24
31	34,17	32,99
32	31,9	6,28
33	11,83	2,51
34	54,75	15,08
35	42,14	5,50
36	94,7	29,32
37	14,76	3,77

38	23,66	25,66
39	23,05	7,33
40	11,93	4,71
41	18,72	2,16
42	8,10	4,40
43	46,36	12,57
44	29,07	6,28
45	17,83	8,80
46	10,11	15,55
47	29,27	6,28
48	9,55	6,28
49	15,97	0,52
50	23,44	24,51

Table 17: Korrelation der Resultate der volumetrisch gemessenen Daten mittels SIM-Verfahren mit der makroskopischen Tumorgröße, wobei sich das errechnete Volumen aus der Formel $\frac{1}{2}$ Längsdurchmesser x Querdurchmesser x Dicke x $\frac{1}{3}$ π zusammensetzt.

Pat.-Nr.	Regressionsgrad	WHO-Einteilung	Response-Evaluation
1	1b	responder	responder
2	3	no change	no change
3	2	responder	responder
4	2	responder	responder
5	3	no change	responder
6	3	no change	responder
7	2	responder	no change
8	2	responder	progressive disease
9	2	responder	no change
10	2	responder	no change
11	1b	responder	responder
12	3	no change	no change
13	1a	responder	responder
14	2	responder	no change
15	3	no change	no change
16	3	no change	no change
17	3	no change	responder
18	1b	responder	responder
19	1b	responder	responder
20	3	no change	no change
21	3	no change	responder
22	3	no change	no change
23	1b	responder	no change
24	1a	responder	responder
25	3	no change	no change
26	2	responder	no change
27	1b	responder	responder
28	1b	responder	no change
29	3	no change	no change
30	1b	responder	responder
31	3	no change	no change
32	2	responder	no change
33	2	responder	no change
34	2	responder	no change
35	2	responder	no change

36	3	no change	progressive disease
37	1b	responder	responder
38	3	no change	responder
39	2	responder	no change
40	2	responder	responder
41	2	responder	responder
42	2	responder	responder
43	3	no change	no change
44	2	responder	responder
45	1b	responder	responder
46	1b	responder	responder
47	3	no change	no change
48	2	responder	responder
49	1b	responder	no change
50	3	no change	no change

Tabelle 18: Gegenüberstellung der Ergebnisse des Regressionsgrades und der histologischen WHO-Response, basierend auf histologischen Kriterien (modifiziert nach Becker (2)), und der volumetrischen Response-Evaluation bei einem Teilkollektiv von 50 Patienten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Das sind

- ◆ an erster Stelle mein Betreuer und Mentor Herr Chefarzt Priv.-Doz. Dr. Hermann Helmberger (Krankenhaus Dritter Orden), der mir das Thema zur Bearbeitung überließ und in dem ich jederzeit einen Ansprechpartner für meine Fragen finden konnte,
- ◆ Herr Dr. Christoph Räth vom Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik (Direktor: Prof. Dr. G. Morfill), der das technische Programm zur Durchführung der Volumetrie erarbeitete und mich in die Meßmethode einarbeitete,
- ◆ Frau Dr. Katja Ott von der Chirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. med. U. Fink),
- ◆ Frau Priv.-Doz. Dr. Karen Becker vom Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. med. H. Höfler),
- ◆ Herr Dr. Carl Ganter vom Institut für Diagnostische Radiologie am Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Rummeny) für seine geduldige Hilfestellung bei computertechnischen Problemen,
- ◆ schließlich Herr Klaus Struck für seine stete Begleitung und seinen Einsatz.

Lebenslauf

Name: Natalie Karin Sorger
Geburtsdatum: 17.11.1968 in Leipzig

Eltern: Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Sorger
Facharzt für Biochemie

Prof. Dr. med. Karin Sorger, geb. Papendieck
Fachärztin für Pathologie

Am 04.05.1998 wurde meinem Lebensgefährten Klaus Struck und mir unser Sohn Philipp Emanuel geboren.

Schulbildung: 1975–1978 43. Erweiterte Oberschule Leipzig
1978–1979 Martinus-Grundschule Mainz
1979-1988 Humanistisches Rabanus-Maurus-Gymnasium Mainz

Lehrausbildung: 1988–1989 Staatliche Lehranstalt für med.-tech. Assistenten der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Studium: 1989-1991 Semmelweis-Universität Budapest
1991-1992 Philipps-Universität Marburg
1992-1996 Freie Universität Berlin
1996-1997 Ludwig-Maximilians-Universität München
Praktisches Jahr: Zentralklinikum Augsburg, Kreiskrankenhaus Starnberg, 1. Univ.-Frauenklinik München

Ärztliche Prüfung: 09.12.1997
Approbation: 01.03.2000

Facharztweiterbildung: 01.03.2000-30.09.2001 Abteilung für Radiologie der Privatklinik Dr. Robert Schindlbeck, 82211 Herrsching

Seit dem 01.10.2001 arbeite ich als Assistenzärztin in Weiterbildung am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München in der Radiologischen Abteilung (Chefarzt Dr. med. R. Gaedt).