

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Volumenquantifizierung  
solider Tumoren  
in der Mehrzeilen – Spiralcomputertomographie  
am Beispiel von Lebermetastasen**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Jan Holger Rothe  
aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. R.-J. Schröder
2. Prof. Dr. med. J.-M. Langrehr
3. Priv.-Doz. Dr. med. Nico Hidajat

Datum der Promotion:  
01.06.2008

<b>Kurzfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1. Hintergrund des aktuellen Vorgehens bei der Evaluation solider Tumoren</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2. Aktuelles Vorgehen nach den RECIST – Kriterien</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3. Überblick über einige Studien</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4. Therapie und Prognose von Lebermetastasen</b> .....	<b>16</b>
<b>1.5. Aspekte der Bildgebung bei Lebermetastasen</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1. Phantomaufbau</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1.1. Modell des Hochkontrastphantoms</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1.2. Modell des Niedrigkontrastphantoms</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Patientenkollektiv</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3. CT–Untersuchungen</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.1. Grundlagen der Computertomographie</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.2. Prinzipien und Möglichkeiten der MS-CT</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3.3. Untersuchungsprotokolle</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3.4. Isotrope Voxel</b> .....	<b>35</b>
<b>3.3.5 Rekonstruktionsalgorithmen</b> .....	<b>36</b>
<b>3.4 Methoden der Volumenquantifizierung</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4.1 Vorgehen nach RECIST</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4.2 Saatpixelbasierte Methode</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4.3 Schichtsegmentierung</b> .....	<b>40</b>
<b>3.4.4 Schwellenwertbasierte Methode</b> .....	<b>41</b>
<b>3.5 Statistische Auswertungen</b> .....	<b>42</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1. Auswertung des Hochkontrastphantoms</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1.1. Präzision</b> .....	<b>44</b>

4.1.2. Reproduzierbarkeit.....	48
4.2. Auswertung des Niedrigkontrastphantoms .....	51
4.2.1. Präzision.....	51
4.2.2. Reproduzierbarkeit.....	55
4.3. Auswertung des Patientenkollektives.....	57
4.3.1. Wiederholbarkeit der Segmentationsverfahren.....	57
4.3.2 Ergebnis der Verlaufsbeurteilung .....	61
5. <i>Diskussion</i> .....	63
5.1 Volumenquantifizierung solider Tumoren in der Hochkontrastsituation.....	63
5.1.1. Tumolvolumetrie versus RECIST .....	64
5.1.2. Methoden der Volumenquantifizierung.....	65
5.1.3. Reproduzierbarkeit.....	69
5.1.4. Einfluss der Rekonstruktionsalgorithmen.....	70
5.2 Tumolvolumetrie in der Niedrigkontrastsituation .....	72
5.2.1. Volumetrieverfahren .....	72
5.2.2. Einfluss der Schichtdicke .....	74
5.3. Limitationen der Phantomuntersuchung.....	76
5.4. Vergleichende Bewertung der Patientenstudie .....	77
6. <i>Zusammenfassung und Ausblick</i> .....	83
7. <i>Literaturverzeichnis</i> .....	85
8. <i>Anhang</i> .....	93
8.1. Abbildungen .....	93
8.2. Tabellen.....	94
8.3. Eidesstattliche Erklärung.....	95
8.4. Lebenslauf und Publikationen .....	96
8.5. Danksagung .....	98

## **Kurzfassung**

Zielsetzung: Eine präzise und zuverlässige Beschreibung solider Tumoren stellt einen integralen Bestandteil bei der Planung, Durchführung und Auswertung einer Therapie dar. In den letzten Jahren hat das Vorgehen nach RECIST (Response Evaluation Criterias In Solid Tumors) sowohl im Rahmen klinischer Studien und als auch bei der Evaluation einer Individualtherapie eine weite Verbreitung gefunden. Diesem Konzept zufolge wird die Tumorlast anhand des maximalen Diameters einzelner Läsionen berechnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Berechnung der Tumorlast durch ein Vorgehen nach den RECIST – Kriterien mit einer Tumorummetrie durch verschiedene Segmentationsverfahren bei der Beurteilung solider Tumoren verglichen.

In einem experimentellen Teil wurde zunächst an einem Phantommodell exemplarisch der Stellenwert von Bildrekonstruktionsparametern untersucht. Anschließend wurden in einer retrospektiven Untersuchung an einem Kollektiv von Patienten mit gastrointestinalen Primärmalignomen die Reproduzierbarkeiten dieser Vorgehensweisen bei der Bestimmung des Volumens von Lebermetastasen miteinander verglichen. Es erfolgte außerdem eine Verlaufsbeurteilung unter systemischer Therapie durch eine Metastasenvolumetrie sowie durch die RECIST – Kriterien.

Material und Methoden: An einem Modell kugelförmiger Präzisionsphantome wurde in einer Hochkontrastsituation (Phantomdurchmesser: 4-30mm) der Einfluss verschiedener Faltungskerne bei 1,25mm Schichtdicke sowie in einer Niedrigkontrastsituation (Phantomdurchmesser: 8-30mm) der Einfluss verschiedener Schichtdicken zwischen 0,625mm und 3,6mm auf das errechnete Volumen untersucht. Die mittleren absoluten Fehler wurden als Ausdruck der Präzision, die mittleren prozentualen Abweichungen der Einzelmessungen vom Mittelwert als Ausdruck der Reproduzierbarkeiten der einzelnen Messverfahren quantifiziert.

Anschließend erfolgte bei 50 Patienten (23 Pankreaskarzinomen, 27 Kolonkarzinomen) eine dreifache Beurteilung des Volumens von insgesamt 120 Lebermetastasen. Als Maß für die Reproduzierbarkeit der Messungen wurde die mittlere Standardabweichung bei der Volumenbestimmung für jedes Verfahren separat bestimmt.

Bei 30 Patienten wurden 80 Lebermetastasen unter systemischer Therapie im Verlauf (Intervall: 1 – 10 Monate; Median: 3,5 Monate) anhand des Metastasenvolumens und nach RECIST beobachtet.

Ergebnisse: Durch die Wahl des Verfahrens konnte sowohl in der Hoch- als auch in der Niedrigkontrastsituation das Ergebnis der Volumenbestimmung der Phantome signifikant beeinflusst werden. In der Hochkontraststudie wurden mittlere absolute Fehler zwischen 4,5% und 11,2% bei einer Volumetrie und zwischen 7,2% und 21,5% beim dem Vorgehen nach RECIST beobachtet. Die mittleren prozentualen Abweichungen der Einzelmessungen lagen bei einer Volumetrie zwischen 4,0% und 14,6%, beim Vorgehen nach RECIST zwischen 6,6% und 17,2%.

In der Niedrigkontraststudie betragen die mittleren absoluten Fehler bei einer Volumetrie zwischen 1,4% und 8,3%, bei dem Vorgehen nach RECIST zwischen 7,6% und 10,2%. Die mittleren prozentualen Abweichungen der Einzelmessungen einer Volumetrie lagen zwischen 3,8% und 12,1%, bei einer Volumenbestimmung anhand des maximalen Diameters zwischen 13,4% und 17,9%.

Die Lebermetastasen wiesen Volumina zwischen  $0,209\text{cm}^3$  und  $58,185\text{cm}^3$  und maximale Durchmesser zwischen 11mm und 65mm auf. Im Vergleich zum maximalen Durchmesser erlaubte eine direkte Quantifizierung des Volumens von Lebermetastasen eine besser reproduzierbare Bestimmung ihres Volumens. Die Reproduzierbarkeiten beider Vorgehensweisen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,001$ ).

Bei 17% bis 21 % der im Verlauf beobachteten Patienten differierte die Bewertung des Krankheitsverlaufes zwischen einer Anwendung der RECIST – Kriterien und einer Volumetrie. Bei einer Verlaufsbeobachtung anhand einer Metastasenvolumetrie wurde bei allen unterschiedlich bewerteten Patienten im Vergleich zu den RECIST – Kriterien ein Krankheitsprogress detektiert. Die Bewertung des Verlaufes unter systemischer Therapie wies zwischen zwei der drei Segmentationsverfahren und einer Klassifikation nach RECIST einen signifikanten Unterschied auf ( $p < 0,05$ ).

Schlussfolgerungen: Die Evaluation einer systemischen Therapie wird durch die Wahl des radiologischen Messverfahrens in entscheidender Weise beeinflusst. Durch eine Quantifizierung des Tumorumfanges ist es möglich das Wachstumsverhalten solider Tumoren reliabler zu bewerten und zu einem früheren Zeitpunkt Aussagen über den Erfolg einer systemischen Therapie abzuleiten. Weitere Untersuchungen sind notwendig um über den Stellenwert von Volumetrieverfahren im klinischen Alltag zu entscheiden.

## 8. Anhang

### 8.1. Abbildungen

- Abbildung 11: Versuchsanordnung des Hochkontrastphantom
- Abbildung 12: CT des Hochkontrastphantoms
- Abbildung 13: CT des Hochkontrastphantoms
- Abbildung 14: Materialien des Niedrigkontrastphantoms
- Abbildung 15: Untersuchung des Niedrigkontrastphantoms in der CT
- Abbildung 16: Funktionsprinzip der Spiralcomputertomographie
- Abbildung 7: Volumenbestimmung durch die saapixelbasierten Methode
- Abbildung 8: Volumenquantifizierung durch Schichtsegmentierung
- Abbildung 9: Volumenbestimmung durch die schwellenwertbasierte Methode,
- Abbildung 10: Volumendifferenzen bei Verwendung eines Lungenfaltungskernes
- Abbildung 11: Volumendifferenzen bei Verwendung eines Knochenfaltungskernes
- Abbildung 12: Volumendifferenzen bei Verwendung eines Standardfaltungskernes
- Abbildung 13: Volumendifferenzen bei Verwendung eines Weichteilfaltungskernes
- Abbildung 14: Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmungen in der Hochkontraststudie
- Abbildung 15: Volumendifferenzen bei einer Schichtdicke von 0,625 mm
- Abbildung 16: Volumendifferenzen bei einer Schichtdicke von 1,25 mm
- Abbildung 17: Volumendifferenzen bei einer Schichtdicke von 2,5 mm
- Abbildung 17: Volumendifferenzen bei einer Schichtdicke von 3,6 mm
- Abbildung 19: Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmungen in der Niedrigkontraststudie
- Abbildung 20 : Reproduzierbarkeit der Bestimmung von Lebermetastasenvolumina
- Abbildung 21 : Logarithmierte Differenzen und Mittelwerte der saapixelbasierten Methode
- Abbildung 22: Logarithmierte Differenzen und Mittelwerte der Schichtsegmentierung
- Abbildung 23: Logarithmierten Differenzen und Mittelwerte der schwellenwertbasierten Methode
- Abbildung 24: Logarithmierte Differenzen und Mittelwerte der aus dem maximalen Durchmesser errechneten Metastasenvolumina
- Abbildung 25: Logarithmierte Mittelwerte und Differenzen der Segmentationsverfahren

## 8.2. Tabellen

- Tabelle 12: Vergleich zwischen den WHO – Kriterien [1979] und RECIST [2000]
- Tabelle 13: Klassifikation nach RECIST
- Tabelle 14: Dimensionen der Phantome in der Hochkontraststudie
- Tabelle 15 : Gruppen der Phantome in der Niedrigkontraststudie
- Tabelle 16: Vergleich der RECIST – Kriterien mit volumetrischen Kriterien
- Tabelle 17: Präzision der Volumenbestimmung in der Hochkontraststudie
- Tabelle 18: Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmung in der Hochkontraststudie
- Tabelle 19: Präzision der Volumenbestimmung in der Niedrigkontraststudie
- Tabelle 20: Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmung in der Niedrigkontraststudie
- Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichung
- Tabelle 22 : Evaluation des Therapieansprechens



### **8.3. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Jan Holger Rothe, an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe verfasst wurde.

Sie stellt auch in Teilen keine Kopie andere Arbeiten dar.

Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, im September 2007

Jan Holger Rothe

## 8.4. Lebenslauf und Publikationen

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner  Arbeit nicht mit veröffentlicht.**

## Wissenschaftliche Publikationen

---

85. Deutscher Röntgenkongress 2004, Wiesbaden

**Quantifizierung des Volumens von Lebermetastasen in der 16-Zeilen CT – ein Vergleich verschiedener Segmentationsverfahren in einer Phantomstudie**

J. H. Rothe, L. Lehmkuhl, F. Knollmann, H. Oettle, H. Riess, B. Dörken, C. Stroszcynski, R. Felix

90th Scientific Assembly and annual Meeting of the Radiological Society of North America, 2004 Chicago

**Volume Measurement of Liver Metastases with 16 – slice CT: A Comparison of different Segmentation Algorithms in an Phantom Study**

J. H. Rothe, F. Knollmann, L. Lehmkuhl, R. Felix

86. Deutscher Röntgenkongress 2005, Berlin

**Volumenquantifizierung von Lebermetastasen in der 16-Zeilen CT – ein Vergleich verschiedener Segmentationsalgorithmen in einer Phantomstudie**

J. H. Rothe, F. Knollmann, L. Lehmkuhl, R. Felix

86. Deutscher Röntgenkongress 2005, Berlin

**Evaluation der Wiederholbarkeit verschiedener Segmentationsverfahren zur Volumenquantifizierung von Lebermetastasen in der 16-Zeilen-Computertomographie**

J. H. Rothe, F. Knollmann, L. Lehmkuhl, R. Felix

87. Deutscher Röntgenkongress 2006, Berlin

**Verlaufsbeurteilung von Lebermetastasen in der 16-Zeilen CT – Vergleich einer Tumolvolumetrie mit dem Vorgehen nach RECIST**

J. H. Rothe, F. Knollmann, L. Lehmkuhl, R. Felix

92th Scientific Assembly and annual Meeting of the Radiological Society of North America, 2006 Chicago

**CT measurement of liver metastases and the assessment of therapeutic response – Comparison of different volumetric techniques and RECIST.**

J. H. Rothe, F. Knollmann, L. Lehmkuhl, R. Felix

## **8.5. Danksagung**

Für die Möglichkeit diese Arbeit an der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin erstellen zu können Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix und Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm.

Herrn PD Dr. med. F. Knollmann für seine Anregung und die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. Schröder für seinen Rat und die Unterstützung bei der Realisierung.

Herrn Dr. med. L. Lehmkuhl für die praktische Anleitung und die fortgesetzte Unterstützung.