

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Rube

**Untersuchungen zur
diffusionsgewichteten MRT (DWI)
in der Bestrahlungsplanung
des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES
EINES DOKTORS DER MEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

Vorgelegt von
Michael Jelden
Geboren am 16. 7. 1971 in Stuttgart

Untersuchungen zur diffusionsgewichteten MRT (DWI)
in der Bestrahlungsplanung des nicht-kleinzelligen
Bronchialkarzinoms

Dissertation von Michael Jelden

Betreuer: DR. MED. JOCHEN FLECKENSTEIN

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5	Vergleichsparameter	33
Abstract	7	Hausdorff-Distanz	33
		Dice-Koeffizient	34
I. Einleitung	9	III. Ergebnisse	36
Grundlagen und Entwicklung der Magnetresonanztomographie . .	9	Medizinische Parameter der Patienten	36
		Tumorcharakteristika	37
Signalentstehung	13	Übereinstimmung im Staging von PET-CT und DWI	38
Diffusionsbildgebung	15	Volumetrische Analyse der Tumoren .	38
Apparent Diffusion Coefficient - ADC	16	Räumliche Übereinstimmung: Hausdorff-Distanz, Dice Koeffizient	42
Diffusion Weighted Imaging – DWI . .	17	Einzel Darstellungen der Fälle	43
Auswertung von Diffusionsbildern . .	18	Diskussion	62
Diffusion in Tumoren	19	Fazit	66
Grundzüge der Therapie des NSCLC	20	Veröffentlichungen	66
Fragestellung	22	IV. Anhang	67
		Einteilung der Tumorstadien des NSCLC	67
II. Material und Methoden . . .	25	Literaturverzeichnis	69
Das Patientengut	25	Danksagung	75
Gewinnen des Bildmaterials	26		
Konturierung der Primärtumoren . .	28		
Methodik des Vergleichs der GTV . .	29		
Analyse der Datensätze mit 3D-Slicer	30		

Zusammenfassung

Einleitung: Als Grundlage der Bestrahlungsplanung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) dienen als Goldstandard fusionierte Bilder aus CT und FDG-PET. Die Diffusionsbildgebung der MRT (DWI, diffusion weighted imaging) lokalisiert Tumorgewebe anhand von Veränderungen der Diffusion von Wasser und bietet sich als Alternative zum FDG-PET für die Bestrahlungsplanung an. Vorteile des DWI wären im Vergleich zum FDG-PET der Wegfall der Strahlenbelastung, die weit bessere Verfügbarkeit der MRT gegenüber der FDG-PET, die kürzere Untersuchungsdauer und geringere Kosten.

Fragestellung: In dieser Studie wurden für die Strahlentherapie des NSCLC die GTV (gross tumor volume) auf Grundlage des DWI mit GTV auf Grundlage des FDG-PET/CT verglichen. Hierfür wurden für das NSCLC vergleichende volumetrische und räumliche Analysen zwischen DWI und FDG-PET/CT durchgeführt.

Material und Methoden: 15 Patienten mit NSCLC waren für die prospektive Studie gewonnen worden, die eine definitive Radio(chemo)therapie erhalten sollten. Sie erhielten sowohl atemgetriggerte MRT-Sequenzen als auch ein FDG-PET/CT. Die Primärtumoren wurden auf Basis des FDG-PET (*stGTV*) und der DWI-Bilder (*dwGTV*) konturiert. Die *stGTV* waren auf Grundlage des CT erstellt worden und, wo notwendig, visuell an die FDG-PET-Bilder angepasst worden (z. B. in Atelektasen). Das *dwGTV* wurde rein visuell erstellt und anhand der T2-Sequenzen auf anatomische Plausibilität hin überprüft. Neben einem statistischen Vergleich wurde die räumliche Übereinstimmung anhand der „Hausdorff Distanz“ und dem „Dice-Koeffizient“ analysiert.

Ergebnisse: 15 Patienten (einer davon mit zwei Primärtumoren) wurden untersucht. Bei den 16 Tumoren in UICC-Stadien I (n=4), II (n=3), IIIA (n=2) and IIIB (n=7) waren die *dwGTV* signifikant größer als die *stGTV* ($76.6 \pm 84.5 \text{ ml}$ gegenüber $66.6 \pm 75.2 \text{ ml}$, $p < 0.01$). Die Korrelation des *stGTV* mit dem *dwGTV* war hochsignifikant ($r = 0.995$, $p < 0.001$). Es gab jedoch einige beträchtliche Unterschiede bei den mit den beiden Methoden ermittelten Volumina (Median 27.5%, Spannweite 0.4 – 52.1%). Es konnte dennoch eine akzeptable Übereinstimmung zwischen *stGTV* und *dwGTV* gefunden werden (durchschnittliche Hausdorff Distanz: $2.25 \pm 0.7 \text{ mm}$; durchschnittlicher Dice-Koeffizient 0.68 ± 0.09).

Diskussion: Die Studie kam zu dem Ergebnis einer akzeptablen Übereinstimmung zwischen stGTV und dwGTV. Das DWI hat beim NSCLC eine hohe diagnostische Genauigkeit und kann die Bestrahlungsplanung bei NSCLC verbessern. Die Tumervolumina können in Einzelfällen beträchtlich voneinander abweichen. DWI-basierte Volumina sind signifikant, aber dennoch mäßig größer als ihr PET-CT-basiertes Pendant. Weitere prospektive Studien sollten die Sicherheit und Effizienz einer DWI-basierten Strahlentherapie weiter untersuchen.

Abstract

Introduction: Radiotherapy planning for non small-cell lung cancer (NSCLC) should currently be based on FDG-PET and CT images. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) can detect tumor tissue based upon alterations of water diffusion and could be a viable alternative to FDG-PET in planning of radiotherapy. In comparison with FDG-PET, advantages would be the absence of radiation exposure, better availability of MRT, shorter examination times and lower costs.

Objectives: The study was designed to evaluate DWI vs. PET-CT of the thorax in the determination of gross tumor volume (GTV) in radiotherapy planning of non-small-cell lung cancer (NSCLC). A comparative volumetric and spatial analysis was performed for DWI vs. PET/CT in NSCLC.

Materials and Methods: Eligible patients with NSCLC who were supposed to receive definitive radio(chemo)therapy were prospectively recruited. They received both MRT sequences and FDG-PET images. Primary tumors were delineated on FDG-PET/CT (*stGTV*) and DWI images (*dwGTV*). The definition of *stGTV* was based on the CT and visually adapted to the FDG-PET component if indicated (e.g. in atelectases). For DWI, *dwGTV* was visually determined and adjusted for anatomical plausibility on T2 sequences. Beside a statistical comparison of *stGTV* and *dwGTV*, spatial agreement was determined with the “Hausdorff-Distance” and the “Dice Similarity Coefficient”.

Results: Fifteen patients (one patient with two synchronous NSCLC) were evaluated. For 16 primary tumors with UICC stages I (n=4), II (n=3), IIIA (n=2) and IIIB (n=7) mean values for *dwGTV* were significantly larger than those of *stGTV* ($76.6 \pm 84.5 \text{ ml}$ vs. $66.6 \pm 75.2 \text{ ml}$, $p < 0.01$). The correlation of *stGTV* and *dwGTV* was highly significant ($r = 0.995$, $p < 0.001$). Yet, some considerable volume deviations between these two methods were observed (median 27.5%, range 0.4 – 52.1%). An acceptable agreement between *dwGTV* and *stGTV* regarding the spatial extent of primary tumors was found (average Hausdorff-Distance: $2.25 \pm 0.7 \text{ mm}$; average Dice Similarity Coefficient 0.68 ± 0.09).

Conclusion: The overall level of agreement between PET-CT and MRI based GTV definition is acceptable. Tumor volumes may differ considerably in single cases. DWI-

derived GTVs are significantly, yet modestly, larger than their PET-CT based counterparts. Prospective studies to assess the safety and efficacy of DWI-based radiotherapy planning in NSCLC are warranted.

Teil I.

Einleitung

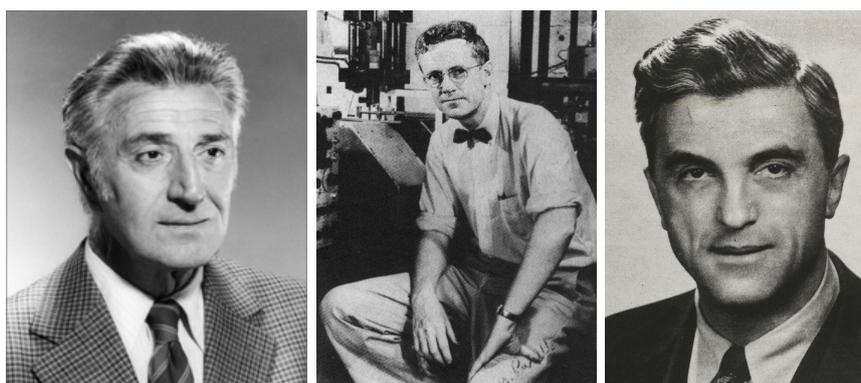
In der Planung der Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) ist die Computertomographie (CT) die Grundlage für Zielvolumenkonturierung und Berechnung der Dosisverteilung. Die ^{18}F Fluorodesoxyglucose-markierte Positronenemissionentomographie (^{18}F FDG-PET) hat darüber hinaus einen hohen Stellenwert für die Definition der Zielvolumina. Mit der diffusionsgewichteten Kernspintomographie als funktionale Bildgebung steht aktuell eine weitere radiologische Methode zur Verfügung, die in der Primärtumor- und Lymphknotendiagnostik des NSCLC eine deutlich über die Computertomographie hinausgehende Genauigkeit aufweist.

Diese Arbeit geht der Frage nach, ob mit der Kombination aus CT und Diffusionsbildgebung der MRT (DWI) eine präzise Therapieplanung möglich ist, die der Kombination aus CT und FDG-PET ebenbürtig ist.

Grundlagen und Entwicklung der Magnetresonanztomographie

Die Medizin ist heute ohne bildgebende Verfahren für Diagnostik und Therapieplanung nicht mehr denkbar. Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen 1895 hat sich die Technik der Bildgebung dabei extrem weiterentwickelt und beinhaltet neben der Röntgenstrahlung so unterschiedliche Methoden wie Ultraschall und die Magnetresonanztomographie. Eine der neuesten Weiterentwicklungen in der medizinischen Bildgebung ist die Diffusionsbildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT).

Die mathematischen Grundlagen der MRT stammt aus der Zeit um 1800, als der französische Mathematiker Jean Baptiste Fourier (1768-1830) die Regeln der nach ihm benannte Fourier-Transformation beschrieben hatte. Mit ihrer Hilfe können kontinuierliche Signale zerlegt und analysiert werden. In der MRT sind dies die von den Spin-Echos der H-Atome generierten elektromagnetischen Signale; die Fourier-Transformation errechnet aus ihnen die Grauwerte des Bilddatensatzes.



(a) Erwin Hahn

(b) Edward Purcell

(c) Felix Bloch

Abbildung 1 Die 3 „Väter“ der MRT. Quellen: (a) <https://www.aip.org>, (b) <http://www.nndb.com>, (c) <https://www.nobelprize.org>

Die Technik der MRT basiert auf einem kernphysikalischen Phänomen: Die Protonen des Atomkerns besitzen einen quantenphysikalischen „Spin“, den man sich als eine Art Rotation vorstellen kann. Die Richtung der Rotationsachse ist zufällig ausgerichtet.

Im einem externen Magnetfeld nehmen die Protonen des Atomkerns Energie auf und ändern dadurch auch die Richtung ihres „Spins“. Beim Wegfall des Magnetfeldes fällt der Spin wieder zurück in seinen ursprünglichen Zustand und gibt dabei diese Energie wieder ab. Diese Energie sowie die Zeit, die die Protonen dafür benötigen, können gemessen werden und dienen als Grundlage für die Bilder, die in der MRT daraus errechnet werden.

Die Übereinstimmung der Frequenz der Impulse des eingestrahlten Magnetfeldes mit der Eigenfrequenz der Atomkerne, der sogenannten Larmorfrequenz, ist eine unabdingbare Voraussetzung für diese Methode.

Auf diesem „Magnetresonanz“ genannten Phänomen beruht die Kernspintomographie, die damit als einziges radiologisches Schnittbildverfahren nicht auf ionisierender Strahlung, sondern auf Magnetismus beruht.

Die Zeitspanne, die die Atomkerne benötigen, um die aufgenommene Energie wieder abzugeben, wird Relaxationszeit genannt. Diese *Relaxationszeit* ist für jede Gewebeart spezifisch. Daher können mit Hilfe der Magnetresonanz Gewebe spezifisch, hochauflösend und kontrastreich dargestellt werden. Edward Purcell [1] und Felix Bloch [2] haben dieses Prinzip unabhängig voneinander entdeckt und erhielten dafür 1952 den Nobelpreis für Physik. Grundlage hierfür war die Entdeckung des Spin-Echos durch Erwin Hahn 1950 [3]. Ein

Spin-Echo entsteht aus den leichten Abweichungen der Reaktionen der Spin-Ausrichtung der einzelnen Atome im externen homogenen Magnetfeld, die aus der individuellen Ausrichtung der ursprünglichen Spins der Atome resultieren.

Die nach dem serbischen Wissenschaftler Nicolai Tesla (1856–1943) benannte magnetische Feldstärke in der MRT wurde dabei mit jeder Gerätegeneration immer größer. Lag sie zu Anfang in den 1980er Jahren noch zwischen 0,2 und 0,5 Tesla gibt es heute MRT mit 7 Tesla, vereinzelt sogar mit bis zu 9,4 Tesla. Je größer die Feldstärke eines MRT, desto präziser kann die Abbildung sein: Durch das stärkere Magnetfeld verbessert sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*Signal-to-noise ratio*, SNR), der Anwender erhält dadurch mehr Detailinformationen und mehr Kontrast. So werden auch bisher nur schwer zu realisierende Applikationen in der MR-Bildgebung möglich. Nicht zuletzt wird so auch die Qualität der DWI-Bildgebung besser.

Zunächst diente die neue Technik der Grundlagenforschung in Chemie und Physik, bevor sie in den 1980er Jahren Einzug in die Medizin hielt.

Nachdem 1971 Raymon Damadian bei Ratten nachgewiesen hatte, dass sich die Relaxationszeit von Tumorgewebe von gesundem Gewebe unterscheidet [4], wurde ab 1973 die Technik durch Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield für die Medizin weiterentwickelt. Seither wurden sowohl Aufnahmetechnik als auch die Bildqualität ständig weiterentwickelt, verfeinert und verbessert. 1977 gelangen sowohl Damadian als auch Mansfield erste MRT-Bilder des menschlichen Körpers: Damadian am 3. Juli 1977 ein Thoraxquerschnitt seines Mitarbeiters Dr. Lawrence Minkoff, dessen Bildakquise fast 5 Stunden dauerte (Abb. 2 und 3), Mansfield der Querschnitt eines Fingers, dessen Akquise bei 0,35 Tesla 23 Minute dauerte. Trotz der langen Aufnahmezeit war die Ortsauflösung bei Weitem nicht gut genug für die medizinische Diagnostik. Ab 1978 beschleunigte eine neue, von Mansfield entwickelte Technik die Geschwindigkeit der Bildakquise deutlich, indem statt Punkt für Punkt ganze Bildzeilen ausgelesen wurden, wofür Mansfield den Nobelpreis erhielt (Nobelpreis für Medizin 2003) [5, 6].

1981 konnte erstmals auch beim Menschen gezeigt werden, dass sich Tumorgewebe von gesundem Gewebe unterscheidet [7]. Im selben Jahr wurde erstmals die Demyelinisierung



Abbildung 2 Damadian und Minkoff in ihrem experimentellen MRT. Quelle: www.inc.com

bei Multipler Sklerose im Bild dargestellt (Abb. 4) [8]. Dabei zeigte sich der wesentliche Unterschied der MRT gegenüber dem CT: Der deutlich höhere Weichteilkontrast.

Durch ständige Weiterentwicklung der Technik wurde das MRT schließlich so schnell, dass innerhalb von Minuten eine große Anzahl hochauflösender Schnittbilder aufgenommen werden konnten.

Aufgrund des Fehlens ionisierender Strahlung ist die Kernspintomographie nach heutigem Erkenntnisstand für den Menschen vollkommen unschädlich. Daher findet das MRT als bildgebendes Verfahren heute breite Anwendung und steht fast ubiquitär in Kliniken und in zahlreichen Forschungszentren zur Verfügung.

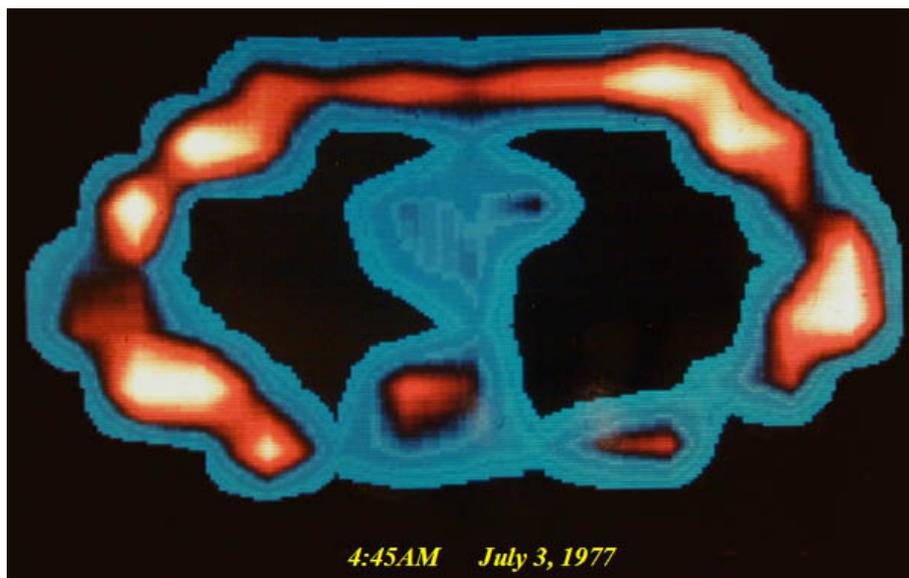


Abbildung 3 Thoraxquerschnitt von Minkoff vom 3. Juli 1977. Quelle: www.nsf.gov

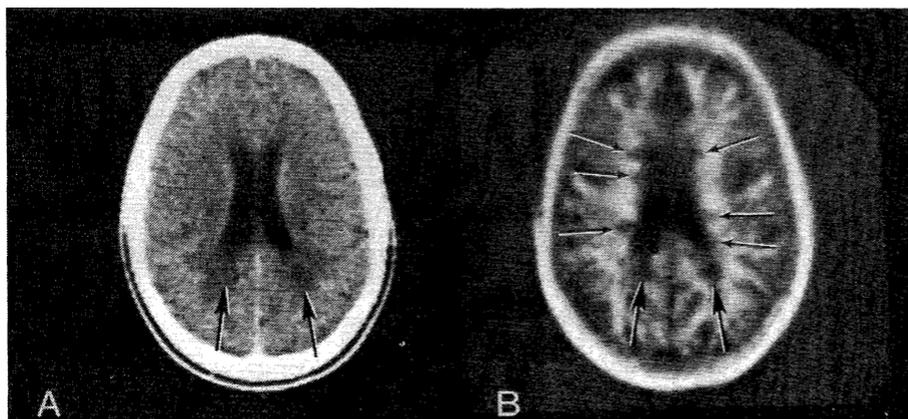


Abbildung 4 Multiple Sklerose im Diffusionsbild (1981): Bildteil A: CT. Bildteil B: MRT, Herde mit Pfeilen markiert. Quelle: Young, 1981 [8]

Signalentstehung

Grundlegende Parameter für die Entstehung von Bildern in der Magnetresonanztomographie sind die charakteristischen Unterschiede der Relaxationszeiten und die unterschiedliche Protonendichte in den verschiedenen Geweben.

In der Kernspintomographie wird das magnetische Moment des Wasserstoffs ausgenutzt. Zum Einen ist Wasserstoff das häufigste Element im menschlichen Körper. Zum Anderen sind die in Wasser enthaltenen Wasserstoffprotonen aber auch besonders empfindlich für Magnetresonanz – und jeder *ml* Körperflüssigkeit enthält ca. $3 \cdot 10^{22}$ Wasserstoffprotonen.

Die Wasserstoffprotonen in anderen Verbindungen reagieren anders auf Änderungen des Magnetfeldes, wodurch die differenzierte Darstellung unterschiedlicher Gewebe möglich wird.

In fast allen Biomolekülen sind mehrere Wasserstoffatome an verschiedenen Positionen gebunden. Diese unterschiedliche chemische Umgebung bedeutet damit meist auch unterschiedliche magnetische Umgebungen, die die Stärke des Magnetfelds beeinflussen. Am H-Proton eines Fettmoleküls wirkt ein schwächeres Magnetfeld als an einem Proton des Wassers. In der Folge reagieren H-Protonen aus Fett langsamer als die in Wasser, da die Resonanzfrequenz des Fettprotons etwas unterhalb der des Wasserprotons liegt. Durch dieses Phänomen können Fett, Wasser und andere Gewebe in besonderen Sequenzen bildlich dargestellt werden (Fettsequenz, Wassersequenz usw.). Diese Veränderung der Resonanzfrequenzen wird *chemische Verschiebung (chemical shift)* genannt und zeigt sich an den Unterschieden der elektromagnetischen Resonanz der Protonen eines Gewebes [9].

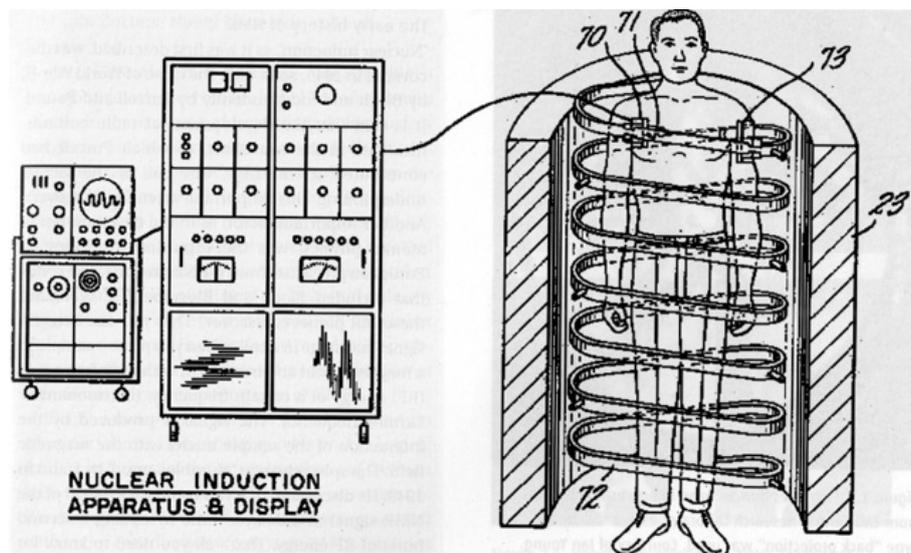


Abbildung 5 Skizze zur Signalentstehung aus der Patentschrift von Damadian 1974, Patent-Nr. US 3789832A. Quelle: commons.wikimedia.org [4]

Die Intensität des gemessenen Signals ist aber nicht nur von der Dichte der Atomkerne abhängig, sondern auch von deren chemischer Umgebung. Durch die Wahl eines geeigneten Aufnahmeverfahrens lassen sich die Bildkontraste über einen weiten Bereich verändern und damit die jeweils zu untersuchenden Gewebearten kontrastreich darstellen.

Die wichtigsten Sequenzen, die die MRT liefern kann, ergeben Bilddatensätze, die sich aus der Längsrelaxation und der Querrelaxation der Atomkerne des Wasserstoffs ergeben: Die T1- und T2-Sequenzen. Die Begriffe „längs“ und „quer“ beziehen sich dabei auf die Richtung im 3-dimensionalen Raum, in die die Spins der Atomkerne ausgelenkt wurden, in Bezug auf die Richtung des von Spule des MRT erzeugten Magnetfeldes. Typischerweise sind in T1-gewichteten Bildern Flüssigkeiten „hypointens“ (dunkel), während sie in T2-Bilder „hyperintens“ (hell) erscheinen.

Diffusionsbildgebung

Neben chemischen Eigenschaften können auch physikalische Parameter mit der MRT abgebildet werden. Einer dieser physikalischen Parameter ist die Diffusion von Wasser. Dies war schon seit 1950 bekannt, als Hahn et al. beschrieben hatten, dass die Brown'sche Molekularbewegung Einfluß auf die lokale Signalintensität hat [3].

Diffusion ist die Wanderung von Molekülen aus Bereichen mit höherer Konzentration in Bereiche mit niedrigerer Konzentration. Alle Moleküle besitzen thermische Energie. Durch sie führen sie die Brown'sche Molekularbewegung aus und treten dadurch in Wechselwirkung mit benachbarten Molekülen. Die Diffusion ist die dadurch entstehende Zufallsbewegung und führt zur Verteilung der Molekülen im Raum („*random walk*“). Die Bewegungsrichtung verläuft dabei nicht nur in eine Richtung, sondern in alle Richtung des Raums.

Heute wird in der MRT die Diffusion nach einer Methode gemessen, die erstmal Stejskal, Tanner et al. 1965 vorgestellt hatten: Aus den gemessenen Diffusionskoeffizienten in biologischem Gewebe zogen sie Rückschlüsse auf die Größe der gemessenen Zellen [10].

In der Theorie kann die Verteilungsdichte der Teilchen am Ende des „*random walk*“ der freien Diffusion $P(x, t)$ durch eine Gaußverteilung beschrieben werden. $P(x, t)$ gibt dabei an, wie wahrscheinlich es ist, dass sich ein Teilchen in der Zeit t um die Diffusionsdistanz x bewegt hat. Kleine Diffusionsdistanzen sind hierbei sehr viel wahrscheinlicher als große. Bei größerer Zeit t wird die Gaußglocke, die die Verteilungsdichte $P(x, t)$ beschreibt, immer breiter und flacher, was bedeutet, dass die Teilchen sich im Schnitt weiter fortbewegen.

Im biologischen Geweben allerdings ist die Diffusion der Wassermoleküle nicht frei, sondern wird durch die Zellwände eingeschränkt. Dadurch können sie sich im Mittel weniger weit bewegen, die Verteilung der Moleküle weicht von der Gaußkurve ab und wird zu einer beliebig komplizierten Funktion [11], die sich aus einer Vielzahl von Parametern wie Zellgeometrie, Permeabilität der Zellwände, Zelldichte im Gewebe, Verlaufsrichtung von Fasern, molekularer Aufbau des Gewebes u. a. zusammensetzt. Die exakte mathematische Berechnung des Diffusionsprozesses in der MRT ist außerordentlich schwierig und Gegenstand aktueller Forschung.

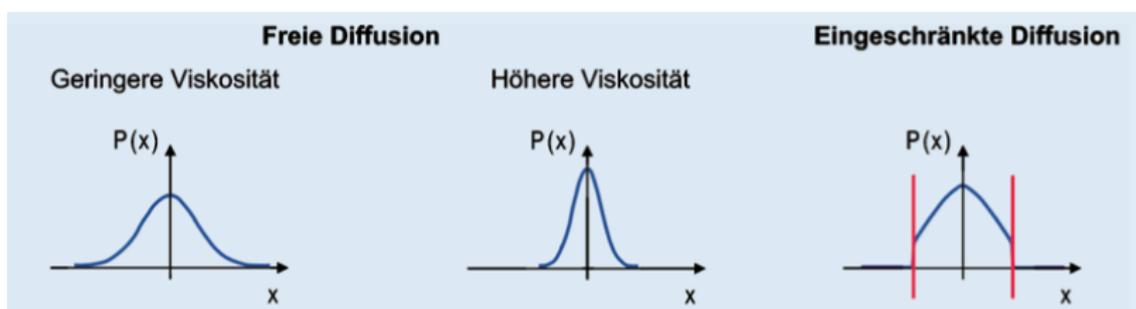


Abbildung 6 Verteilungsdichte bei Diffusion bei normaler und eingeschränkter Diffusion (z. B. Tumor). Quelle: Laun et al., 2011 [11]

Apparent Diffusion Coefficient - ADC

Die Konzentrationen gelöster Stoffe innerhalb von Geweben (z. B. Elektrolyte, Hormone, Glukose...) sind heterogen, aber immer spezifisch für die Gewebeart. Da die durchschnittliche Diffusion hiervon abhängt, ergibt sich für jedes Gewebe ein spezifischer *Diffusionskoeffizient*. Er ist ein Maß für die Beweglichkeit der Moleküle innerhalb bestimmter Gewebearten.

Der Diffusionskoeffizient eines dreidimensionalen Bildelements (= *Voxel*) besteht selbst aus intra- und extrazellulären Spins mit jeweils unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten. Daher werden alle diese Spins gemittelt und dann als *Apparent Diffusion Coefficient* ADC bezeichnet.

Zur Berechnung des ADC-Wertes wird für jeden Bildwert der Abfall der Signalintensität der diffusionsgewichteten Aufnahme S_0 (b-Wert = 0, s. u.) zur diffusionsgewichteten Aufnahme S_I berechnet und durch den berechneten b-Wert (s. u.) dividiert [10].

Die Formel dazu lautet:

$$ADC = \frac{1}{b}(\ln S_I - \ln S_0)$$

Im MRT läßt sich aus den gemessenen ADC-Werten ein Bild berechnen, das ADC-Map genannt wird. Diese Bilder ähneln anatomischen Bildern, da jedes seiner Pixel die Koordinaten des entsprechenden MRT-Voxels repräsentieren. Sie enthalten aber keine Anteile aus T2 oder T1 und somit keine anatomischen Informationen, sondern stellen alleine den Diffusionskoeffizienten als funktionale Information dar.

Ein dunkler Pixel steht hier für geringe Diffusion und somit einen niedrigen ADC, ein heller für hohe Diffusion und hohen ADC. Mit der Schattierung der einzelnen Pixel wird also die spezifische Diffusionskapazität eines Gewebes beschrieben.

Diffusion Weighted Imaging – DWI

Das Diffusionsbild (DWI) entsteht aus dem Kontrast, der sich im jeweiligen Voxel aus der Differenz der zwischen zwei kurz hintereinander geschalteten Impulsen ab- und zugewanderten Molekülen ergibt. Dieser Diffusionskontrast wird üblicherweise auf T2-Bildern zur Darstellung gebracht. Normale DWI-Bilder stellen also immer auch anatomische Informationen dar, da sie auch T2-Anteile enthalten.

Selbst bei starker Diffusion ist diese Differenz aber kaum messbar und muß daher verstärkt werden, um in Bilddatensätzen für Diagnostik und Therapie aussagekräftig und eindeutig dargestellt werden zu können. Diese Diffusionswichtung wird mit dem b-Wert gemessen und in s/mm^2 angegeben. Er drückt dabei aus, wie stark der Signalabfall zwischen den hintereinander geschalteten Impulsen verstärkt wurde. Die Parameter, die hierbei verstärkt werden, sind dabei Stärke (Amplitude), Dauer und zeitlicher Abstand der beiden Einzelpulse.

Der b-Wert berechnet sich aus dem gyromagnetischen Verhältnis des Wasserstoff-Protons (42,58 MHz/T), der Gradientendauer, der Gradientenamplitude, der Länge des diffusionsgewichteten Gradienten sowie der Zeitdifferenz zwischen zwei Gradienten mit folgender Formel:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})$$

Bei einem b-Wert von 0 s/mm^2 erfolgte keine Diffusionswichtung, je höher der b-Wert, desto mehr wurde der Diffusionskontrast verstärkt. Je nach zu untersuchendem Gewebe liegt der b-Wert zwischen 0 und 1500 mm^2 . In der Praxis werden typischerweise Bilder mit b-Werten von 500 s/mm^2 und 1000 s/mm^2 erstellt.

Starke Diffusion führt in DWI-Bildern zu einem schwächeren Signal, solche Stellen werden dunkel dargestellt. Umgekehrt ergibt geringe Diffusion ein stärkeres Signal, solche Areale werden somit hell dargestellt. Dies verhält sich genau umgekehrt wie in der ADC-Map (s. Tabelle 1).

Signal	<i>stark</i>	<i>schwach</i>
Diffusion	<i>stark</i>	<i>schwach</i>
Gewebedichte	<i>gering</i>	<i>hoch</i>
Darstellung im DWI	<i>dunkel</i>	<i>hell</i>
Darstellung in ADC	<i>hell</i>	<i>dunkel</i>

Tabelle 1 DARSTELLUNG DER DIFFUSION IN DWI UND ADC-MAP

Auswertung von Diffusionsbildern

Eine lange T2-Konstante eines Gewebes kann zur einer Signalerhöhung führen, die im Bild wie eine Läsion oder wie gesundes Gewebe erscheinen kann (*T2-shine-through Effekt*). Dadurch wird die Aussagekraft von DWI-Bildern gemindert. Außerdem können zur Auswertung von Diffusionsbildern die DWI-Bilder alleine nicht herangezogen werden, da sie ja auch Teile der T2-Bilder enthalten.

ADC-Maps hingegen sind – wie zuvor erwähnt – rein funktionale Bilder, die überhaupt keine anatomischen Signalanteile enthalten. Fehlinterpretationen aufgrund des T2-shine-throughs sind somit ausgeschlossen (s. Abschnitt *Apparent Diffusion Coefficient* auf Seite 16), aber wegen des Fehlens anatomischer Anhaltspunkte sind auch sie alleine zur Befundung nicht ausreichend.

Um diese Ambivalenz zu beseitigen, werden zur Auswertung, Befundung und Therapieplanung stets beide Bilder, DWI und ADC-Map, benötigt. Zur zuverlässigen Abgrenzung anatomischer Strukturen in der Umgebung wird außerdem das T2-Bild als Referenz benötigt.

Diffusion in Tumoren

Wie bereits weiter oben angesprochen wurde 1971 von Damadian entdeckt, dass sowohl T1- als auch T2-Sequenzen der MRT zwischen physiologischem und malignem Gewebe unterscheiden können. Dies wurde von ihm als Indikator dafür gedeutet, dass in malignen Tumoren die Beweglichkeit (also die Diffusion) von Wassermolekülen im Tumorgewebe erhöht sei [4].

Da DWI-Sequenz *per se* Diffusion darstellen, wurde diese Sequenz hinsichtlich ihres Wertes für die Tumordiagnostik näher untersucht.

Damadians Annahme, dass die Diffusion im Tumorgewebe erleichtert sei, erwies sich als falsch: 1971 war die Ortsauflösung der DWI-Bilder noch so schlecht, dass es nur so erschien, als ob in Tumorgewebe die Diffusion erleichtert sei. Tatsächlich ist sie aber nur in nekrotischen Anteilen eines Tumors erleichtert, da hier die Diffusionsbarrieren von gesundem Gewebe (Zellmembranen und ihre Permeabilität, Zellgeometrie, Dichte und Zusammensetzung des Gewebes, Verlaufsrichtung von Fasern u. a.) reduziert sind, z. B. nach Ausfall der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ im geschädigten Bereich.

Die Voxel von ADC und DWI werden dann auffällig, wenn sich die Mikroarchitektur eines Gewebes lokal ändert. Dies ist in Tumorgewebe der Fall und ermöglicht ihre Darstellung. Dort ist die Diffusion aufgrund des relativen Zellreichtums und der größeren Dichte von Tumorgewebe eingeschränkt.

Zuerst wurde dies 1990 nachgewiesen für Schlaganfälle [12, 13, 14, 15]. Es zeigte sich, dass mit Hilfe der DWI/ADC-Bilder Nekrose, Ödem und gesundes Gewebe voneinander unterschieden werden können. Hierzu muss man das DWI-Bild gemeinsam mit den anatomischen T1- und T2-Sequenzen betrachten. Heute ist die Diffusionsbildgebung vor allem in der Schlaganfalldiagnostik fest etabliert. Die Diffusionsbildgebung ermöglicht damit die nichtinvasive Messung und Darstellung mikroskopischer Prozesse im Gewebe und erlaubt wichtige Rückschlüsse auf dessen Beschaffenheit [16].

Herneth et al. konnten 2003 anhand von Tumor-Mausmodellen zeigen, dass die radiologische Differenzierung von Tumoren mit Hilfe des DWI gut mit dem histologischen Befund korreliert und dass mit seiner Hilfe Nekrose und Tumor präzise differenziert werden können [17]. Ähnliche Beobachtungen wurden 1991 für Hirntumoren [18, 19, 20] gemacht, 2009 für

das Cervix-Ca. [21], 2010 für Nieren-Ca. und Urotheltumoren [22], 2011 für Knochenmarkstumoren [23] und 2012 für Bronchialkarzinome [24]. Dabei zeigte sich, dass die Darstellung von Tumorgewebe im DWI mit Malignität und Tumordichte korreliert [25].

Außerdem erwies sich das DWI als sehr sensitives Werkzeug, um die Wirkung einer Chemotherapie beim NSCLC zu überwachen [26]. Die Ergebnisse mehrerer Studien der letzten Jahre deuten sogar darauf hin, dass das DWI möglicherweise ein besserer Parameter zur Therapieüberwachung beim NSCLC sein könnte als das FDG-PET/CT [27, 28, 29, 30].

Eine koreanische Studie aus dem Jahre 2012 verglich die Ergebnisse des präoperativen Stagings auf Grundlage von DWI-Bildern und PET/CT-Bildern mit postoperativen Befunden der Pathologie. Dabei zeigte sich, dass die Kombination aus DWI und PET/CT signifikant bessere Ergebnisse hatte als PET/CT allein (69% vs. 43%) [31]. Dieselbe Studie regte auch an, dass eine Kombination aus DWI und PET/CT die Sensitivität der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen erhöhen könnte. Ein ähnliches Resultat zeigte 2015 eine Studie aus Japan, in der das DWI sogar Unterschiede zwischen Tumorhistologien (gut differenziertes Adenokarzinom, schlecht differenziertes Adenokarzinom, nicht-Adenokarzinom) aufzeigen konnte [32].

Alle diese Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus ADC und DWI in ihrer Sensitivität gleichwertig mit PET/CT sei und legten nahe, weitere Untersuchungen der Methode durchzuführen, um den Nachweis hierfür zu erbringen.

Grundzüge der Therapie des NSCLC

Die Differenzialtherapie des NSCLC ist komplex, so dass sie in der vorliegenden Schrift nur angerissen werden soll. Zur Übersicht über die multimodale Therapie des NSCLC sei auf die Onkopedia Leitlinien verwiesen [33].

In der Diagnostik des NSCLC kommen bei Krankheitsverdacht zunächst Thorax-Röntgen und Labor zum Einsatz. Erhärtet sich der Verdacht auf ein malignes Geschehen in der Lunge, werden nun leitliniengemäß ein CT sowie eine Biopsie per Bronchoskopie oder auf transthorakalem Wege durchgeführt.

Bestätigt sich der Verdacht, so wird eine histologische Klassifikation des Tumors und eine Ausbreitungsdiagnostik („Staging“) zur Definition des UICC-Stadiums durchgeführt.

Als erschwerende Faktoren, die auch sowohl kurative als auch palliative Therapieoptionen beeinflussen, gelten Komorbiditäten wie die koronare Herzkrankheit, andere pulmonale Erkrankungen wie z. B. COPD, aber auch andere Tumorerkrankungen. In der Diagnostik kommen hierbei Lungenfunktionsprüfung, Blutgasanalyse, Ergometrie u. a. zum Einsatz [33, 34].

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie von 2015 ist in UICC-Stadien *Ia* und *Ib* die Operation die Therapie der Wahl [34]. Mit der stereotaktischen Strahlentherapie werden aber im Stadium *Ia* lokale Kontrollraten erzielt, die mit denen der Chirurgie vergleichbar sind. Hierbei wird ein Tumor aus mehreren Richtungen bestrahlt. Im Zielvolumen, in dem sich der Tumor befindet, summieren sich die Dosisbeiträge der Felder aus den unterschiedlichen Bestrahlungswinkeln, wodurch eine konformale Dosisabdeckung mit relativ steilem Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens erreicht wird.

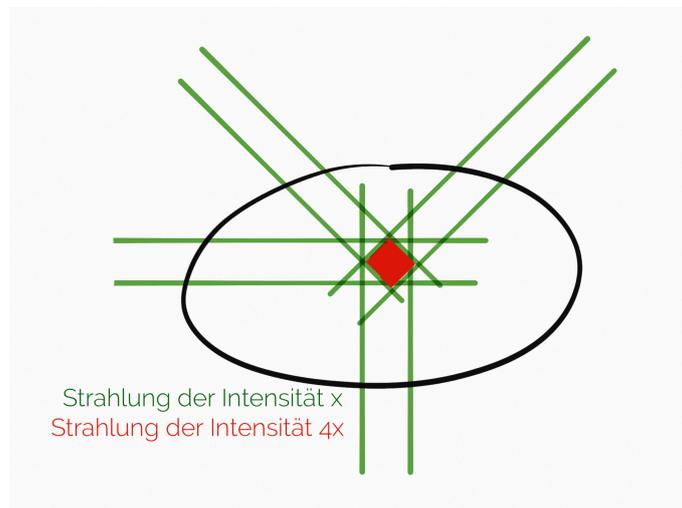


Abbildung 7 Darstellung der Stereotaxie als Kumulation mehrerer schwacher Intensitäten (grün) in ihrem Schnittpunkt (rot)

Im UICC-Stadium III spielen bei der Bewertung der Operabilität die Anzahl der befallenen Lymphknotenstationen sowie die technische „in sano“-Resektabilität des Primärtumors für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle. Ohne auf die multimodalen Therapiemöglichkeiten im Stadium III hier näher eingehen zu wollen obliegt es der interdisziplinären

Einzelfallbewertung in Tumorboards, ob die Resektion in das Therapiekonzept eingebunden oder eine primär-definitive Radiochemotherapie angeboten wird.

Für lokal fortgeschrittene, inoperable nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome ist die Strahlentherapie in Verbindung mit einer Platin-basierten Chemotherapie momentan die aussichtsreichste Therapie. Die Prognose dieser Tumoren ist mit einer mittleren Überlebenszeit nach Diagnose von 21 Monaten aber weiterhin nicht sehr gut [35].

Fragestellung

Kommt die Strahlentherapie als Therapieoption in Frage, so ist in jedem Fall eine genaue Therapieplanung erforderlich: Die Strahlendosis soll im Tumor möglichst hoch sein, im umliegenden gesunden Gewebe aber möglichst gering. Die Einführung und Verbesserung stereotaktischer Verfahren, bei denen durch bildgesteuerte und computerassistierte Zielführungssysteme eine genaue Lokalisationskontrolle und eine sehr exakte Bestrahlung erreicht wird, hat bei frühzeitig entdeckten Tumoren mit geringer lokaler Ausdehnung in letzter Zeit zu einer deutlich erhöhten lokalen Kontrollrate von bis zu 90% geführt.

Zur Bestrahlungsplanung wird ein Lungentumor in einem Planungssystem mit Konturen versehen, in denen das Zielvolumen (GTV, Gross Target Volume) im dreidimensionalen Raum definiert wird. Zur Zielvolumendefinition werden - zeitgemäß - PET-CT-Bilddatensätze herangezogen, anhand derer das Tumolvolumen definiert wird. Dieser Schritt kann durch Verwendung sogenannter semiautomatischer Konturierungsalgorithmen (z.B. „*source-to-background*“) ergänzt werden. Diese Konturen werden dann per Hand feinadjustiert.

In der FDG-PET-Untersuchung werden intravenös verabreichte, radioaktiv markierte Glucosemoleküle (^{18}F -Fluorodesoxyglucose, FDG) dabei von Zellen aufgenommen wie „normale“ Glucose. Sie werden aber nicht weiter verstoffwechselt, sondern reichern sich im Gewebe an. Bereits 1930 hatte Otto Warburg erkannt, dass Tumorzellen mehr Glucose verbrauchen als andere, gesunde Zellen, da sie einen erhöhten Stoffwechsel haben (Nobelpreis für Medizin 1931) [36]. Die i.v. gegebenen, markierten Glukosemoleküle reichern sich dort daher besonders stark an und können nun mit Hilfe der FDG-PET erfasst werden.

Zeitgleich wird ein CT angefertigt, in dem die erfassten Gewebe verortet werden können. Das kombinierte Verfahren aus PET und CT hat sich den beiden Einzelverfahren als überlegen erwiesen. Dies zeigten im Jahre 2003 insbesondere auch für das NSCLC 3 Studien aus Deutschland und der Schweiz [37, 38, 39].

Die PET/CT ist eine etablierte Technik, die zuverlässige Daten liefert und mit deren Hilfe die Bestrahlung von Tumorgewebe präzise und mit geringen Abweichungen von der wirklichen Tumorlokalisierung geplant werden kann. Außerdem liefern PET-Bilder Informationen über die Aktivität des Tumorgewebes und geben damit Anhaltspunkte über seine Aggressivität.

Allerdings hat die PET/CT auch Nachteile. Einerseits stehen verhältnismäßig wenig Geräte zur Verfügung, sodass lange Wartezeiten zwischen Diagnose und Bestrahlungsplanung auftreten können. Außerdem ist die Ortsauflösung des FDG-PET bei heute üblichen Geräten auf 5 mm begrenzt [40]. Andererseits bringt jede solche Untersuchung selbst auch eine Strahlenbelastung mit sich. Auch ist der finanzielle Aspekt nicht zu vernachlässigen: Jedes durchgeführte PET/CT schlägt mit ca. 1500€ zu Buche, gegenüber einer MRT-Untersuchung, die ca. 400€ kostet.

Die Qualität der DWI/ADC-Bilder hat durch verbesserte Algorithmen in den letzten Jahren stark zugenommen und mittlerweile ein Stadium erreicht, in dem ihre Ergebnisse für den Einsatz in der Strahlentherapie ausreichend zuverlässig sind. Die Ortsauflösung liegt in einem Bereich von $1 - 2\text{ mm}$ und ist damit in dieser Hinsicht dem FDG-PET bereits überlegen [41]. Voraussetzung für die weitere Anwendung in der Therapieplanung sind aber Tests und Studien, die den Nachweis für die Gleichwertigkeit mit etablierten Verfahren wie PET/CT erbringen können. Hierzu soll diese Studie in einem umrissenen Rahmen einen Beitrag leisten, indem erste Antworten auf die Frage gegeben werden soll, welchen Mehrwert das DWI über die PET-CT auf die Bestrahlungsplanung des NSCLC haben kann und wie sich das DWI auf die Definition der Tumervolumina auswirkt.

Ein gleiches oder ähnlich großes GTV ist nicht zwingend ein valider Parameter für Übereinstimmung der Volumina im Raum. Es müssen auch die räumlichen Unterschiede sowie die Überlappung der Tumorkonturen berücksichtigt werden.

Hierfür wurden zwei mathematische Parameter ausgewählt, die „Hausdorff Distanz“ und der „Dice-Koeffizient“. Beide Parameter sind in der Auswertung der Übereinstimmung von Tumervolumina gut etabliert und werden gemeinsam mit ihrer Anwendung im Rahmen dieser Studie im Teil „Material und Methoden“ ab S. 33 erläutert.

Teil II.

Material und Methoden

Das Patientengut

Für den Einsatz der Diffusionsbildgebung liegen im Zusammenhang mit der Planung der Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) bisher keine aussagekräftigen Daten vor. Daher wurden für diese Studie Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC ausgewählt; der Einschluss von Patienten, bei denen eine histologische Sicherung nicht möglich war, war bei hoher CT- und FDG-PET-basierter Diagnosewahrscheinlichkeit eines Bronchialkarzinoms zulässig. Dies betraf einen Patienten (Fall 5).

Zur Teilnahme an der Studie wurden Tumorpatienten selektiert, deren Erkrankung leitliniengemäß mit primärer Radiochemotherapie oder ablativer stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden sollte. Sie mussten mindestens 18 Jahre alt sein, es durften keine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung vorliegen und keiner der Patienten durfte zuvor bereits eine antineoplastische Therapie erhalten haben, weder medikamentös noch per Bestrahlung. Außerdem wurden nur Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen in die Studie aufgenommen. Davon unabhängig spielte das Tumorstadium für die Teilnahme an der Studie keine Rolle, sodass die UICC-Stadien I, II und III vertreten sind.

Weitere Kriterien waren Kontraindikationen für einen Einfluß in die Studie:

- Karnofsky-Index < 60 %
- Schwangerschaft
- Das Fehlen einer Einverständniserklärung zu der Studie
- Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Kernspintomographie

Bei der MRT wurden T2-gewichtete Bilder sowie DWI- und ADC-Sequenzen aufgenommen. Aus den hierbei gewonnenen Daten wurde nun das Volumen des Primärtumors auf Grundlage der DWI-Bilder ermittelt und mit den Ergebnissen der FDG-PET/CT-Untersuchung verglichen. Auch die Übereinstimmungen im Lymphknotenstaging sowie die potenziellen Einflüsse der DWI auf die Konfiguration des strahlentherapeutischen Zielvolumens wurden untersucht.

Die Teilnahme an der Studie erforderte keinerlei zusätzliche Medikation der Patienten. Desgleichen fand durch die Teilnahme an der Studie keine Beeinflussung ihrer Therapie oder Supportivtherapie statt.

Die Patienten wurden über die erforderliche Kernspintomographie und die Zielsetzung der Studie aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme daran abgegeben. Die Studie hatte vor Beginn der Patientenrekrutierung von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes ein positives Votum erhalten und befindet sich im Einklang mit der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen [42].

Gewinnen des Bildmaterials

Für die Studie wurden Datensätze aus drei unterschiedlichen Quellen verwendet: Bilder aus CT, FDG-PET und MRT. Die Bilder aus FDG-PET und CT wurden anatomisch exakt koregistriert zu einem gemeinsamen Datensatz. Dieser wurde mit den DWI- und ADC-Bildern verglichen, sodass schlussendlich in dieser Studie die FDG-PET/CT-Fusion mit der Diffusionssequenz der MRT verglichen wurde.

Das Bildmaterial der MRT (T2-, DWI- und ADC-Sequenzen) wurde für alle Patienten atemgetriggert aus demselben Siemens Magnetom® Area mit 1,5 Tesla gewonnen. Die Patienten wurden mit Hilfe des WingSTEP™ Systems (Elekta, Stockholm, Schweden) mit den Armen über Kopf gelagert.

Eine HASTE-Sequenz (Half Fourier-Acquired Single Shot Turbo Spin Echo) mit den Parametern $TE=91\text{ ms}$, $TR=1000\text{ ms}$, $\text{Flip-angle}=125^\circ$, $\text{Averages}=1$, Schichtdicke 5 mm , $FOV=285\times 380\text{ mm}$, $\text{Matrix}=320\times 192$ wurde in transversaler und coronarer Ebene akquiriert.

Die diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) wurde im Diffusionskodierungsverfahren nach Stejskal-Tanner akquiriert mit den Parametern $TR=15400\text{ ms}$, $TE=75\text{ ms}$, $TI=180\text{ ms}$, PAT-Faktor 2, 3-scan trace, $\text{Averages}=4$, Schichtdicke 5 mm , $FOV=309\times 380\text{ mm}$, $\text{Matrix}=208\times 128$, interpoliert auf 208×256 , no gap und mit einer realen Voxelgröße von $1,5\times 3\times 5\text{ mm}^3$.

DWI-Bilder wurden mit 2 b-Werten von 0 s/mm^2 und 800 s/mm^2 aufgenommen.

Bei beiden Aufnahmen durfte der Patient frei atmen. Die endgültigen Bilder entstanden als Fusionen der HASTE-Sequenz mit dem DWI. Die ADC-Maps und ein weiterer Bilddatensatz mit einem b-Wert von 1400 s/mm^2 wurden auf Grundlage des linearen Signalabfalls automatisch von der Software des MRT errechnet.

Zusätzlich wurde eine T2-Sequenz als transversaler Bilddatensatz mit folgenden Parametern aufgenommen: TE=106 mm, TR=3692 ms, Flip-angle=160°, Averages=2, Schichtdicke 3 mm, FOV=277x370 mm, Matrix=384x202.

Für das Planungs-CT wurde ein Philips BigBore™ 120 kV Scanner (Philips Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) benutzt. Alle Patienten hatten jodhaltiges Kontrastmittel erhalten. Die Bilder mit einer Schichtdicke von 3 mm wurden gewonnen, während die Patienten frei flach atmeten.

FDG-PET Bilder standen für die Studie aus dem zuvor erfolgten Staging zur Verfügung. Zur Vermeidung von aufnahmetechnisch bedingten Diskrepanzen wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, die ihr FDG-PET an der selben Institution, dem Universitätsklinikum des Saarlandes, erhalten hatten. Durch die Bildakquise mit demselben Gerät sollte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie erhöht werden.

Das FDG-PET Bildmaterial wurde mit einem Siemens Biograph™ PET/CT-Scanner (Siemens, Erlangen) gewonnen. Die Akquisition der FDG-PET-Bilder fand 90 Minuten nach Injektion der ^{18}F Fluoro-Desoxyglucose (FDG) statt. Die Bildableitung nach dieser Zeitspanne ist zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit des LK-Stagings vorteilhaft und allgemein üblich. Wie im CT wurden auch hier die Patienten mit den Armen über Kopf gelagert. Der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Planungs-Computertomographie und der MRT ist in Tabelle 2 auf Seite 28 aufgeführt.

Alle Daten wurden darauf im Bestrahlungsplanungssystem (*Pinnacle*³, Philips) koregistriert.

Fall	MRT	Planungs-CT	CT → MRT
1	9. 7. 2013	26. 08. 2013	7 d
2	14. 11. 2013	7. 11. 2013	7 d
3	30. 6. 2014	18. 06. 2014	12 d
4	6. 10. 2014	25. 09. 2014	11 d
5	30. 1. 2014	22. 01. 2014	8 d
6	18. 10. 2013	10. 10. 2013	8 d
7	10. 2. 2014	30. 01. 2014	11 d
8	19. 8. 2013	12. 08. 2013	7 d
9	22. 1. 2013	17. 07. 2013	5 d
10	14. 10. 2013	02. 10. 2013	12 d
12	21. 7. 2014	09. 07. 2014	12 d
13	29. 10. 2013	21. 10. 2013	8 d
14	13. 7. 2015	7. 7. 2015	6 d
15	22. 7. 2015	10. 7. 2015	12 d
16	21. 9. 2015	11. 9. 2015	10 d
Median			9 d
Maximaler Abstand			12 d
Minimaler Abstand			5 d

Tabelle 2 ZEITLICHER ABSTAND VON DWI UND PLANUNGS-CT

Konturierung der Primärtumoren

Aus den gewonnenen Bildern wurden jeweils zwei GTVs (*Gross Tumor Volume*) ermittelt:

1. Ein „Standard“ GTV auf Basis des PET/CT (in der Folge *stGTV*)
2. Ein diffusionsbasiertes GTV auf Basis des DWI (in der Folge *dwGTV*)

Ein GTV repräsentiert den bildmorphologisch abgrenzbaren dreidimensionalen Umfang des Tumors ohne Saum.

Die Bilder aus Planungs-CT und PET/CT wurden hierfür konventionell nach radiodiagnostischen und strahlentherapeutischen Gesichtspunkten mit Hilfe der Planungssoftware *Pinnacle*³ Version 9.0–9.6 (Philips Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) konturiert. Zunächst waren die Bilddatensätze des Planungs-CT und der FDG-PET koregistriert worden. Auf Grundlage des PET/CT erfolgte eine visuelle Konturierung in *Pinnacle*³. Hierfür wurden sowohl Lungen- als auch Weichteilfenster des CT sowie die Daten des FDG-PET verwendet. Die Konturen wurden nach Erstellung von zwei erfahrenen Strahlentherapeuten verifiziert.

Grundlage für die Konturierung waren die Leitlinien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [43], der Deutschen Gesellschaft für Hä-

matologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [34] und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) [44].

Die Konturen des *dwGTV* wurden auf Grundlage der T2-, DWI- und ADC-Bilder von Hand in *Pinnacle*³ erstellt. Da man für eine gesicherte Aussage zur Differenzierung von Tumorgewebe von gesundem Gewebe und Atelektasen beide Bilder (DWI und ADC) benötigte (s. Abschnitt *Diffusionsbildgebung* auf Seite 15), wurde beide stets parallel konsultiert, um valide Konturen zu erzeugen.

Um umliegende anatomische Strukturen zu beurteilen und zu schützen, wurde parallel immer auch das T2-Bild konsultiert. Während der Konturierung der DWI-Bilder wurden jedoch keine Bilder aus CT oder FDG-PET berücksichtigt, um nicht von sequenzfremdem Bildinformationen beeinflusst zu werden.

Aus den bis hierhin durchgeführten Schritten resultierten pro Tumor zwei GTV: Jeweils eines auf Grundlage von PET/CT (*stGTV*) und der DWI-Sequenz (*dwGTV*).

Die erstellten Zielvolumina wurden daraufhin von erfahrenen Ärzten aus der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) verifiziert.

Methodik des Vergleichs der GTV

Während die Konturen mit Hilfe der Software *Pinnacle*³ erstellt wurden, erfolgte der Vergleich der Konturen mit der Software *3D Slicer*.

3D Slicer ist eine *Open Source* multi-platform Software zur Visualisierung und Analyse medizinischer Bilddatensätze für Therapieplanung und Forschung (www.slicer.org). Sie wird unter der Leitung des *Surgical Planning Laboratory* der Harvard Medical School, Boston, USA, dezentral von Mitarbeitern zahlreicher Kliniken und Forschungseinrichtungen weltweit aktiv entwickelt und betreut.

3D Slicer ist modular aufgebaut. Für die nachfolgenden Analysen wurden die Module *Subject Hierarchy*, *Label Statistics*, *Transforms* und *Contour Comparison* verwendet.

Analyse der Datensätze mit 3D-Slicer

Im Folgenden das detaillierte Procedere der Analyse. Es wurden die Datensätze der MRT und des PET/CT benötigt sowie die Tumorkonturen, die aus *Pinnacle*³ exportiert und in 3D Slicer importiert wurden.

1. Erstellen von Label Maps for alle relevanten Konturen

Im Hauptfenster von 3D Slicer wurden über den Menüpunkt „DICOM Import“ die CT-Bilddatensätze sowie die Konturen (*stGTV* und *dwGTV*) des Patienten importiert. Hierbei wurde der entsprechende CT-Datensatz verwendet, der Grundlage der Bestrahlungsplanung war. Das CT beinhaltet die räumlich-geometrischen Informationen, die zum Errechnen der Volumina notwendig sind.

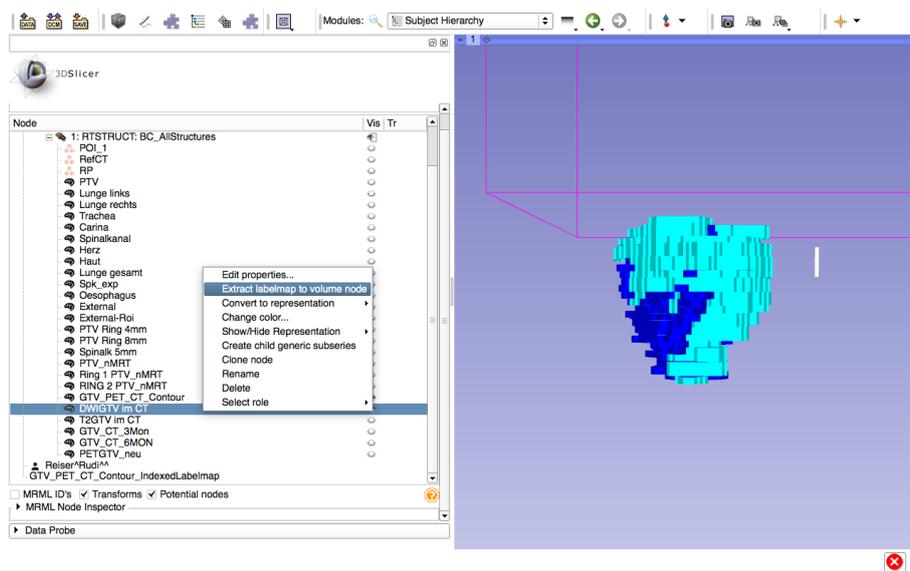


Abbildung 8 Auswahl der dargestellten Konturen (DWI: türkis, PET/CT: blau)

Im Modul *Subject Hierarchy* wurden alle Konturen mit Ausnahme von CT und DWI abgewählt. Es handelt sich um die für die Therapieplanung erforderlichen Konturen von Lunge, Ösophagus, Rückenmark usw., die im Datensatz enthalten waren, die aber für die Auswertung im Rahmen dieser Studie keine Rolle spielten. Die CT-Kontur stellt hierbei die Kontur dar, die aus FDG-PET und CT ermittelt wurde. Daraufhin wurde per Kontextmenü (*Extract Labelmap to Volume Node*), für jede Kontur eine *Label Map* erstellt. *Label Maps* sind in 3D Slicer die Grundlage

für die weiteren Berechnungen. Im rechten Teil des Programmfensters sieht man Bandmodelle aller zur Darstellung ausgewählter Konturen (s. Abb. 8).

2. Bestimmung der Tumervolumina

Im Modul *Label Statistics* wurde als *Grayscale Volume* das CT ausgewählt. Das *Grayscale Volume* ist der CT-Datensatz, auf den sich die Tumervolumina beziehen, er enthält die korrekten Maße zur Berechnung dieser Volumina. Als *Label Map* wurde nun die Kontur ausgewählt, deren Volumen berechnet werden sollte: Die Konturen aus PET/CT und DWI (s. Abb. 9).

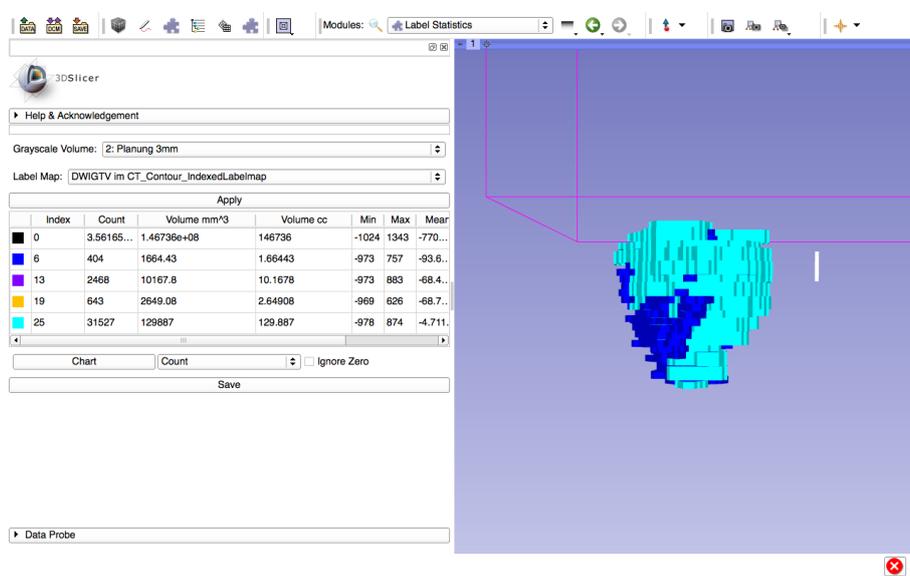


Abbildung 9 Berechnung eines Volumens

3. Vergleich der Ähnlichkeitsindizes

Im Modul *Contour Comparison* wurden nun die Vergleichsparameter Hausdorff-Index und Dice-Koeffizient (s. hierzu Abschnitt „Vergleichsparameter“ auf Seite 33) berechnet, indem im zentralen Fenster der Anwendung im Abschnitt „Input“ als Referenzkontur (*Reference Contour*) die PET/CT-Kontur und als Vergleichskontur (*Compare Contour*) die DWI-Kontur angegeben wurden (s. Abb. 10), gefolgt von einem Klick auf den Button *Compute*.

Nun wurde iterativ der Wert des Dice-Koeffizienten erhöht, indem die DWI-Kontur im Modul *Transformations* gegen die CT-Kontur (die Referenzkontur) verschoben wurde. Dazu wurde unter *Active Transform* die Option *Create New Linear Transform*

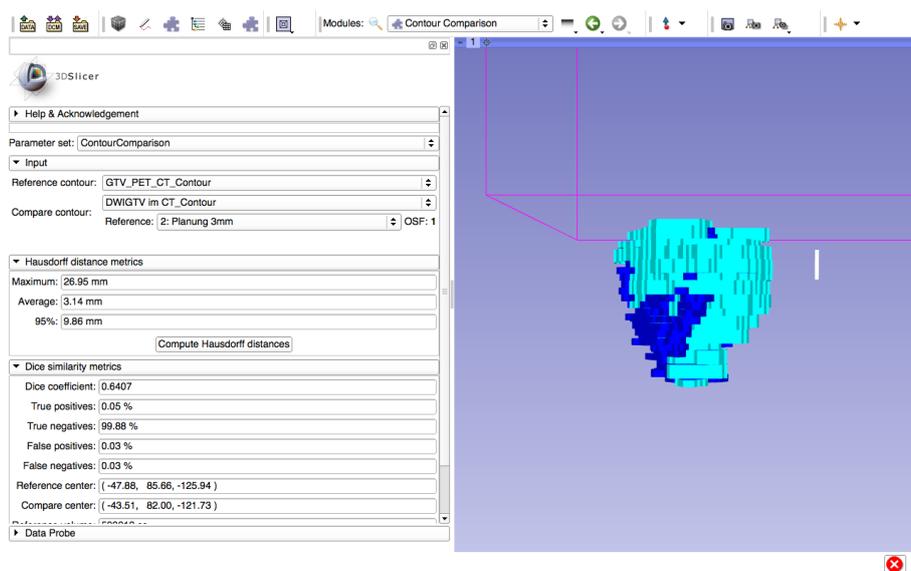


Abbildung 10 Berechnung der Ähnlichkeitsparameter

ausgewählt. In der Auswahlliste im unteren Bereich des Moduls wurde dann unter *Apply Transform* die Kontur ausgewählt, die verschoben werden sollte. Dabei wurde nur die Kontur selbst, nicht aber ihre „Label Map“ ausgewählt (s. Abb. 11).

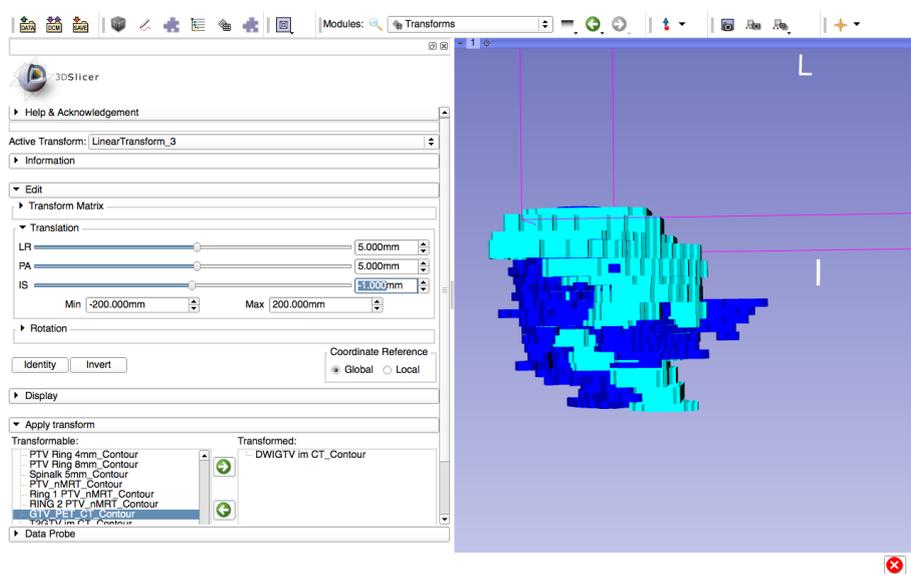


Abbildung 11 Verbesserung der räumlichen Überlagerung der Volumina

Die Ergebnisse des Verschiebens mögen dabei manches Mal kontraintuitiv wirken, denn eine subjektiv bessere visuelle Überlagerung resultiert nicht zwangsläufig in eine Verbesserung der Vergleichsparameter Hausdorff-Distanz und Dice-Koeffizient. In der vorliegenden Studie kam nur Translation zum Einsatz.

Vergleichsparameter

Zum Vergleich der Größen, Volumina und der räumlichen Ausdehnungen der Tumoren wurde ein Verfahren benötigt, mit dem man die räumliche Deckung ermitteln kann und mit dessen Hilfe man valide Vergleichsparameter für ihre Ähnlichkeit erhält.

Hierzu erfolgten in 3D Slicer mehrere Schritte mit iterativer Annäherung der Tumorschwerpunkte, also des geometrischen Zentrums des Tumors. Als Referenzkontur wurde die PET/CT-Kontur gewählt, da sie den bisher gängigen Standard darstellt. Es wurde versucht, die DWI-Kontur so gut wie möglich mit ihr zur Deckung zu bringen.

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da davon auszugehen ist, dass die Konturen sich in ihrer Lage im Thorax, definiert durch das geometrische Zentrum des Tumors (Tumorschwerpunkt) nicht wesentlich unterscheiden, sondern hauptsächlich hinsichtlich der Details ihrer Ausdehnung um das Zentrum des Tumors.

So wurden die Zentren der Tumoren in den verschiedenen Bildern mit Hilfe von 3D Slicer bestmöglich übereinander gelegt und davon ausgehend die Unterschiede in der räumlichen Ausdehnung des Tumors in den unterschiedlichen Konturen (*stGTV* und *dwGTV*) verglichen. Bei diesem iterativen Prozess halfen zwei Werte, die 3D Slicer berechnen kann: die „Hausdorff Distanz“ und der „Dice-Koeffizient“. Beide Parameter sind in der Auswertung der Übereinstimmung von Tumorumfängen gut etabliert und werden im Folgenden genauer erklärt.

Hausdorff-Distanz

Die Hausdorff-Distanz ist ein Maß für die geometrische Ähnlichkeit zweier Teilmengen in Raum. In der vorliegenden Studie sind dies die Tumorumfängen *stGTV* und *dwGTV*. Sie ist umso geringer, je besser diese Volumina sich überlagern. Sie wird häufig bei Ähnlichkeitsmessungen mit *pattern matching* Algorithmen angewandt, z. B. bei der automatischen Erkennung von Gesichtern, Fingerabdrücken, aber auch bei Wörtern in Suchalgorithmen u. a. Benannt ist sie nach dem Mathematiker Felix Hausdorff (1868-1942), einem Mitbegründer der allgemeinen Topologie, der auch wesentliche Beiträge zur Mengenlehre sowie der Maßtheorie leistete. Sie wird im *mm* angegeben.

Zur Berechnung der Hausdorff-Distanz (HD) werden Konturen in Punktmenge aufgeteilt. Für jeden Punkt der Kontur A wird nun der Abstand zu allen Punkten der Kontur B berechnet. Der Kleinste aus all diesen Abständen ist die minimale Hausdorff-Distanz (min. HD), der Größte die maximale Hausdorff-Distanz (max. HD), und der durchschnittliche Abstand ist die durchschnittliche Hausdorff-Distanz. Weiterhin von Relevanz ist die Distanz, innerhalb welcher sich 95% aller Punkte auf den verglichenen Konturen befinden (95%-HD).

Für die Hausdorff-Distanz gilt: Je kleiner der Wert desto grösser die Ähnlichkeit.

Eine ausführliche Darstellung der mathematischen Hintergründe findet sich in Huttenlocher et al., 1993 [45].

Dice-Koeffizient

Für sich allein genommen liefert die Hausdorff-Distanz aber kein sehr gutes Maß für die dreidimensionale Übereinstimmung von Objekten im Raum, sondern nur für sich mehr oder weniger überschneidende Mengen von einander zugeordneten Punkten. Erst zusammen mit weiteren Maßen erhält man sinnvoll evaluierbare Ergebnisse. Ein solches Maß ist der Dice-Koeffizient (auch Sørensen-Index), der nach dem Zoologen Lee Raymond Dice (1878-1977) und dem Botaniker Thorvald Sørensen (1902–1973) benannt ist. Er ist ebenfalls ein Parameter, der die Ähnlichkeit zwischen zwei Objekten misst, indem er die Überlappung zweier in Voxel aufgeteilter Volumina A und B ermittelt, also die Überlappung der Voxel, die beide Volumina gemeinsam haben. Die Formel zu seiner Berechnung ist

$$DSC(A, B) = 2 \cdot \frac{(A \cap B)}{(A + B)}$$

$A \cap B$ ist dabei die Schnittmenge der Volumina.

Der Dice-Koeffizient ist eine dimensionslose Zahl, die Werte zwischen 0 und 1 annimmt, wobei die Übereinstimmung umso besser ist, je näher der Wert bei 1 liegt. Ein Wert von 1 zeigt perfekte Übereinstimmung an, 0 überhaupt keine Übereinstimmung.

Der Dice-Koeffizient gibt positiven Gemeinsamkeiten sehr viel Gewicht, das Fehlen definierter gemeinsamer Eigenschaft wird weniger stark gewichtet. Er bleibt daher, noch mehr als die Hausdorff-Distanz, auch in heterogenen Datensätzen sensitiv, weil er Ausreißern

weniger Gewicht gibt. Eine ausführliche Darstellung der mathematische Grundlagen findet sich in Zou et al., 2004 [46].

Keiner der beiden dargestellten Parameter ist übrigens auf Topologie und räumliche Darstellung beschränkt: Sie kommen auch bei der Bestimmung von Ähnlichkeiten zwischen Sätzen und Wörter, etwa bei der automatischen Sprachverarbeitung und -korrektur, der automatischen Gesichtserkennung oder bei der automatischen (computergestützten) Informationsbeschaffung zum Einsatz.

Die ausschlaggebenden Parameter für die vorliegende Untersuchung waren die absoluten Tumervolumina in PET/CT und DWI und die Ähnlichkeitsparameter.

Teil III.

Ergebnisse

Medizinische Parameter der Patienten

An der Studie nahmen zwischen Juli 2013 und Dezember 2015 insgesamt 16 Patienten (3 Frauen und 13 Männer) teil. Das mittlere Alter der Patienten betrug 64,9 Jahre und erstreckte sich von 42 bis 79 Jahren. Bei allen Patienten lag ein histologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom vor. Bei einem der Patienten lagen zeitgleich zwei Tumoren vor (in beiden Oberlappen), die im Rahmen dieser Studie als 2 Einzeltumoren behandelt wurden.

Ein Patient (Fall 11) musste aus der Auswertung der Studie genommen werden, da eine großräumige, den Tumor direkt umgebende entzündliche Veränderung mit pneumonischen Infiltraten eine zuverlässige Konturierung des Tumors und somit die exakte volumetrische Analyse im FDG-PET unmöglich machte. Daher fehlt in den meisten Tabellen dieser Arbeit die Fallnummer 11. Die in der Studie zur Auswertung gekommene Population bestand demnach aus 15 Patienten und 16 Tumoren.

Für 3 Patienten – darunter der Patient mit 2 Primärtumoren – bestand die Indikation zur primären stereotaktischen Strahlentherapie. Für die 13 anderen Patienten bestand aufgrund ihrer lokal fortgeschrittener Tumorstadien die Indikation zur definitiven Radiochemotherapie, d. h. sie erhielten keine Operation.

Das Spektrum der Begleiterkrankungen erstreckte sich von arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz über COPD, KHK, pulmonale Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Diabetes mellitus II bis hin zu chronischem Nierenversagen und Prostata-Carcinom. Alle Patienten waren Raucher mit 10 bis 100 *pack years*.

Von den Patienten wurden weiter Werte für FEV₁, Karnofsky-Index, Alter bei Therapiebeginn und den prätherapeutischen Gewichtsverlust erhoben, die gemeinsam mit der Histologie des Primärtumors in Tabelle 3 dargestellt sind. Der Gewichtsverlust wurde dabei in drei Kategorien eingeteilt, wobei *a* weniger als 5% Gewichtsverlust bezeichnet, *b* zwischen 5% und 10% und *c* mehr als 10% vom Ursprungsgewicht.

Die allgemeinen Patientendaten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Fall	Alter	Karnofsky	Gewichtsverlust	Histologie	FEV ₁ (l)	FEV ₁ (%)
1	75	70%	a	PEC	0,98l	58%
2	62	90%	a	PEC	1,72l	82%
3	55	90%	a	PEC	2,68l	82,1%
4	48	80%	a	PEC	1,82l	57%
5	74	90%	c	n.e.	2,00l	51,2%
6	59	80%	b	Adeno-Ca.	1,78l	50%
7	60	80%	a	Adeno-Ca.	1,71l	92,5%
8	79	70%	c	PEC	2,79l	92%
9	69	80%	b	<i>nos</i>	2,45l	53,4%
10	42	80%	b	PEC	1,87l	52%
11	62	90%	b	PEC	2,23l	64%
12	76	60%	b	Adeno-Ca.	2,66l	86%
13	69	80%	b	PEC	2,28l	76%
14	63	80%	a	PEC	1,92l	66%
15	68	80%	b	PEC	1,57l	56%
16	68	90%	a	PEC	2,00l	71%
Mittelwert	64,9	79%			1,87l	67,4%

Tabelle 3 ALLGEMEINE PATIENTENPARAMETER (PEC: *Plattenepithelkarzinom*, N.E.: *Histologische Sicherung nicht erfolgt*, NOS: *not otherwise specified*)

Tumorcharakteristika

Keiner der Patienten hatte Metastasen seines Bronchialkarzinoms (alle M0). Tumorstadien nach TNM und UICC waren wie folgt vertreten:

	N0	N1	N2	N3	Gesamt
T1	3	1			4
T2	1	1	1		3
T3	1				1
T4	1		6	1	8
Gesamt	6	2	7	1	16

Tabelle 4 TNM-TUMORSTADIEN

	Ia	Ib	IIa	IIb	IIa	IIIb
Anzahl	3	1	2	1	2	7

Tabelle 5 UICC-STADIEN

Die untersuchten Tumoren befanden sich in sämtlichen Abschnitten der Lunge. Die Verteilung ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

	rechts	links
Oberlappen	3	5
Mittellappen	1	–
Unterbappen	1	1
Zentral	1	4
Gesamt	6	10

Tabelle 6 VERTEILUNG DER TUMOREN IN DER LUNGE

Die Größe der Primärtumoren variierte dabei von $1,6 \cdot 1,7 \text{ cm}$ bis $9,1 \cdot 5,7 \text{ cm}$ im CT und von $1,3 \cdot 1,9 \text{ cm}$ bis $10,4 \cdot 6,5 \text{ cm}$ im DWI, UICC-Stadien I, II, IIIa und IIIb waren vertreten wie in Tabelle 5 dargestellt.

Übereinstimmung im Staging von PET-CT und DWI

Das T-Stadium in PET-CT und DWI stimmte bei allen Patienten überein. Hinsichtlich des Lymphknotenstatus gab es bei 3 Patienten Diskrepanzen: Das PET-CT zeigte bei diesen Patienten einen ausgedehnteren Lymphknotenbefall an als das DWI. Bei einem dieser Patienten hätte die Berücksichtigung des DWI ein Downstaging von N3 zu N2 zur Folge gehabt. Dabei muß berücksichtigt werden, dass die in den Patientencharakteristika angegebenen Lymphknotenstadien nicht pathologisch bestätigt, sondern lediglich radiologisch oder durch endobronchialen Ultraschall (EBUS) diagnostiziert waren.

Volumetrische Analyse der Tumoren

Die mittlere Zeit zwischen der Akquise des Planungs-CT und der MRT betrug 7 Tage (mit einem Maximum von 12 Tagen und einem Minimum von 5 Tagen).

Fall	TNM	Lokalisation	Volumen PET/CT (ml)	Volumen DWI (ml)	
1	T1bN0M0	Peripher, li. Unterlappen	23,5	27,6	
2	T2aN2M0	Zentral, re. Oberlappen	33,5	40,1	
3	T4N2M0	Zentral, li. Oberlappen	58,9	88,0	
4	T4N2M0	Zentral, re. Oberlappen	65,7	65,4	
5	T1bN1M0	Peripher, li. Oberlappen	7,1	5,2	
6	T4N2M0	Zentral, li. Oberlappen	286,1	317,9	
7	T4N2M0	Zentral, re. Oberlappen	103,6	113,8	
8	T3N0M0	Zentral, Mittellappen	95,1	106,4	
9	T4N2M0	Zentral, re. Hilus	102,8	129,9	
10	T4N3M0	Zentral, li. Hilus	46,1	59,1	
12a	T1bN0M0	Peripher, re. Oberlappen	6,6	4,1	
12b	T1aN0M0	Peripher, li. Oberlappen	3,0	4,5	
13	T4N2M0	Zentral, li. Oberlappen	175,7	197,9	
14	T4N0M0	Zentral, li. Hilus	16,3	24,8	
15	T2aN1M0	Zentral, li. Unterlappen	18,7	10,9	
16	T2aN0M0	Zentral, li. Unterlappen	22,9	30,8	
		Mittelwert	66,6 ± 75,2	76,6 ± 84,5	$p = 0,004$
		Median	39,8	49,6	
		Spannweite	3,0–286,1	4,1–317,9	

Tabelle 7 TUMORVOLUMINA IN FDG-PET/CT UND DWI

Bei 12 von 16 Tumoren hätte bereits das CT eine ausreichend sichere Tumorkonturierung erlaubt, nur in 4 Fällen erfolgte eine relevante PET-basierte Modifikation des Zielvolumens. Die mit PET-CT und DWI ermittelten Volumina der Primärtumore aller teilnehmenden Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Der mittlere prozentuale Größenunterschied der Volumina *stGTV* und *dwGTV* betrug 30,9% ($\pm 21,1$).

Der Median der Größenunterschiede betrug 27,5% mit einem Minimum von 0,4% und einem Maximum von 52,1%. Er war bei T1 Tumoren ($n=7$) größer als bei T2-T4 Tumoren ($n=9$): Bei den T1 Tumoren betrug er $41,1\% \pm 20,1$, bei T2-4 Tumoren $22,5\% \pm 18,2$ ($p = 0,07$).

Das *GTV* war in 12 Fällen im DWI größer als im PET/CT und in 4 Fällen kleiner. Über die ganze Breite der Volumina betrachtet war das *dwGTV* mit $76,6\text{ ml} (\pm 84,5)$ mittlerem Volumen signifikant größer als das *stGTV* mit $66,6\text{ ml} (\pm 75,2, p = 0,004)$.

Bei drei Patienten mit Lappenatelektasen und einem Patienten mit Segmentatelektase stimmten beide Volumina gut überein. Ein Beispiel hierfür findet sich in Abb. 31.

Trotz der volumetrischen Unterschiede konnte mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,995$ (Abb. 12) eine sehr gute Korrelation zwischen stGTV und dwGTV gefunden werden:

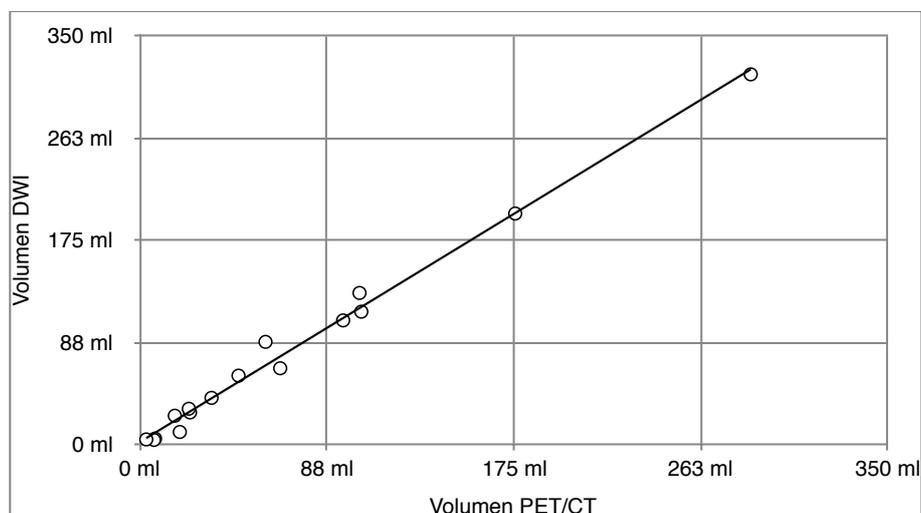


Abbildung 12 Korrelation zwischen PET/CT und DWI

Eine Analyse mit Hilfe des Bland-Altman-Plots zeigte, dass der absolute Unterschied der Volumina mit zunehmender TumorgroÙe signifikant anstieg (Abb. 13).

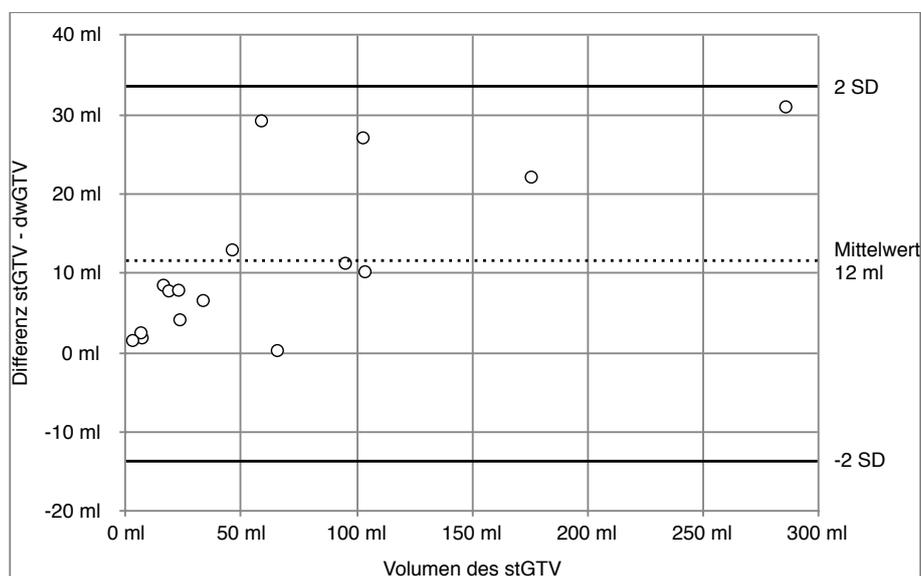


Abbildung 13 Absolute Unterschiede der Volumina

Hierbei muss aber die große Spannweite der Tumorumina von $3,0 \text{ ml} - 286,1 \text{ ml}$ im PET/CT berücksichtigt werden. Zur Korrektur dieses Effekts bietet sich nach der Empfehlung von Bland und Altman die Anwendung einer logarithmischen Skala auf den Bland-Altman-Plot an [47]. Sie führen als Argument an, daß zur vergleichenden Analyse

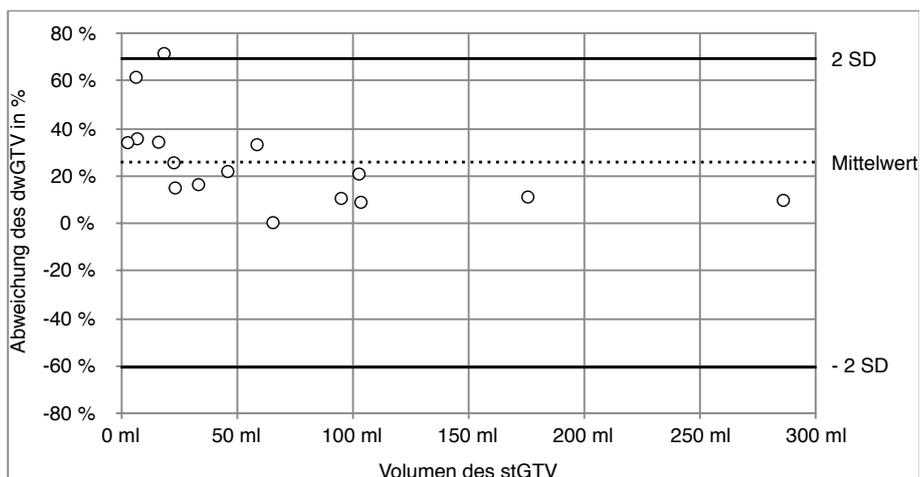


Abbildung 14 Prozentuale Abweichung des dwGTV in Abhängigkeit von Volumen des stGTV

von Meßmethoden weder Korrelationskoeffizient noch Regressionsanalyse geeignet seien und schlagen die logarithmische Transformation vor für Daten, deren Abweichungen sich proportional zum Median verhalten.

In dieser logarithmischen Form fand sich keine signifikante Abhängigkeit der volumetrischen Unterschiede zwischen PET/CT und DWI von der Tumorgroße mehr (Abb. 15).

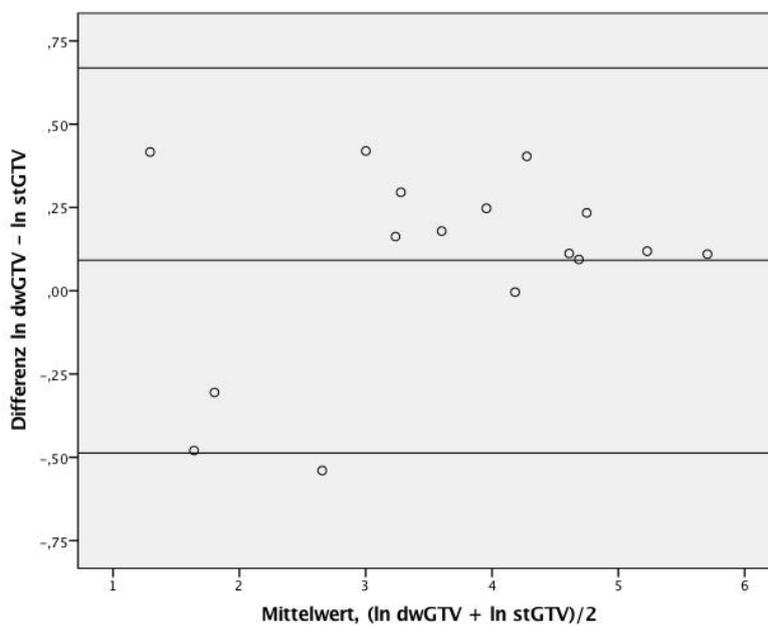


Abbildung 15 Logarithmische Auftragung der Unterschiede der Volumina

Zur weiteren Verdeutlichung wurden die prozentualen Abweichungen der Tumervolumina in Bezug auf das Tumervolumen des stGTV dargestellt (Abb. 16). Dabei zeigt sich deutlich, daß die stärksten Abweichungen dort auftreten, wo die Tumervolumina am kleinsten sind. Dies ist der Tatsache geschuldet, daß bei kleinen Volumina bereits eine Abweichung von wenigen Millimetern einen größeren relativen Unterschied verursacht als bei größeren Volumina.

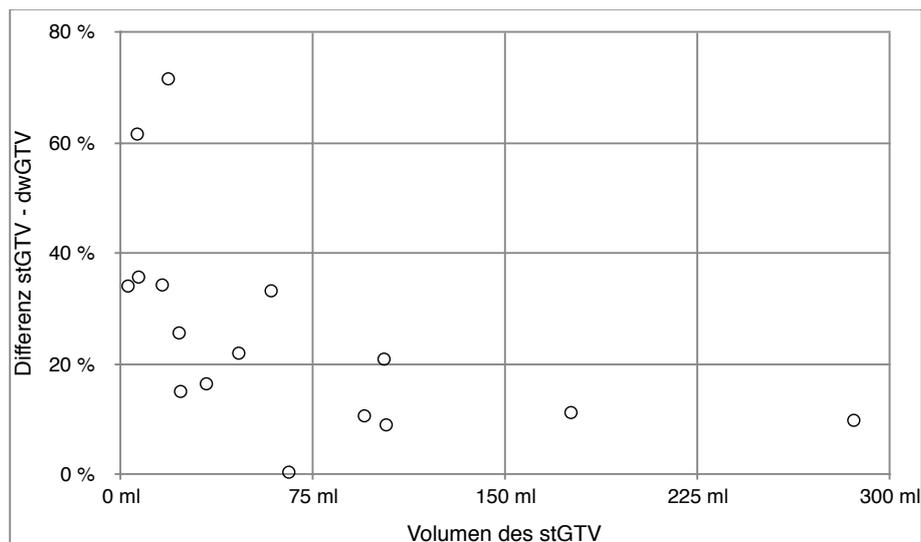


Abbildung 16 Prozentuale Abweichung des dwGTV in Abhängigkeit zum Volumen des stGTV

Räumliche Übereinstimmung: Hausdorff-Distanz, Dice Koeffizient

Die maximale Hausdorff-Distanz zwischen den Volumina aus PET/CT und DWI betrug $16,3 \pm 8,1 \text{ mm}$, die mittlere Hausdorff-Distanz betrug $2,25 \pm 0,7 \text{ mm}$. Der mittlere Dice-Koeffizient betrug $0,67 \pm 0,09$. Diese Daten zeigen eine akzeptable Übereinstimmung zwischen den Tumervolumina, auch wenn die große Hausdorff-Distanz und ein Dice-Koeffizient $< 0,7$ den Verdacht nahelegt, dass zwischen einzelnen Anteilen der verglichenen GTVs eine beträchtliche Diskrepanz besteht.

Einzeldarstellungen der Fälle

Im Folgenden sollen alle Patienten der Studie kurz vorgestellt werden. Die Abbildungen stehen repräsentativ für den Tumor und die daraus abgeleiteten 2 Konturen, das *stGTV* ist blau markiert, das *dwGTV* gelb.

Fall 1

Weibliche Patientin, Alter bei Therapiebeginn: 75 Jahre. Histologie und Tumorort: Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (PEC) im linken Unterlappen. Staging: cT1b N0 M0, Stadium nach UICC: Ib, Grading G III. FEV1: 0,98 l (58% vom Soll). Begleiterkrankungen: COPD II, Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Maculadegeneration, Diabetes mellitus II. 65 Pack Years, Karnofsky-Index 70%.

Volumen PET/CT: 23,45 ml. Volumen DWI: 27,59 ml.

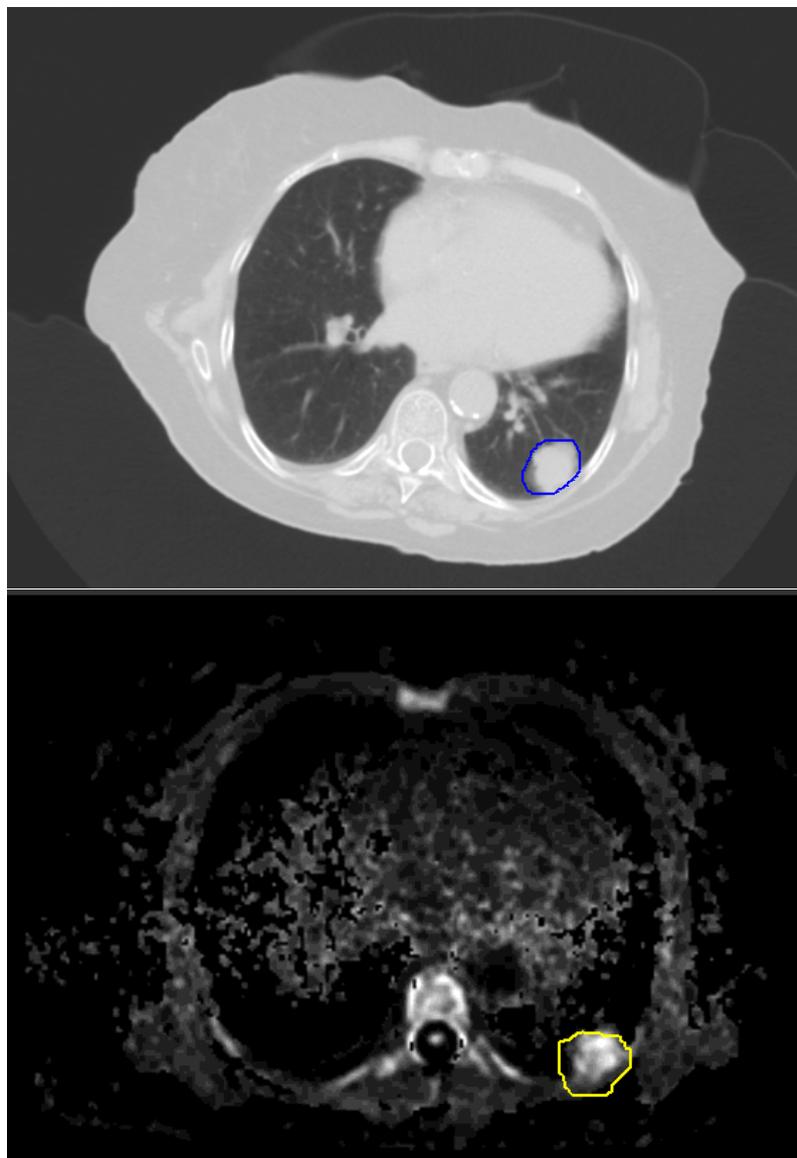


Abbildung 17 Fall 1: CT Lungenfenster und DWI

Fall 2

Weibliche Patientin, Alter bei Therapiebeginn 62 Jahre. Histologie PEC, NSCLC im rechten Unterlappen. Staging cT3 pN2 M0, UICC IIIa. FEV1: 1,72l (82% vom Soll). Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus II, Z. n. OP eines Warthin-Tumors im Bereich der re. Glandula parotis (19. 9. 2013), Z.n. Thyreoidektomie 1981 bei Struma nodosa, Hüft-TEP, art. Hypertonie, reaktivierte TBC, Z. n. Appendektomie und Cholezystektomie. 40 Pack Years, Karnofsky-Index 90%.

Volumen PET/CT: 33,51 ml. Volumen DWI: 40,08 ml.

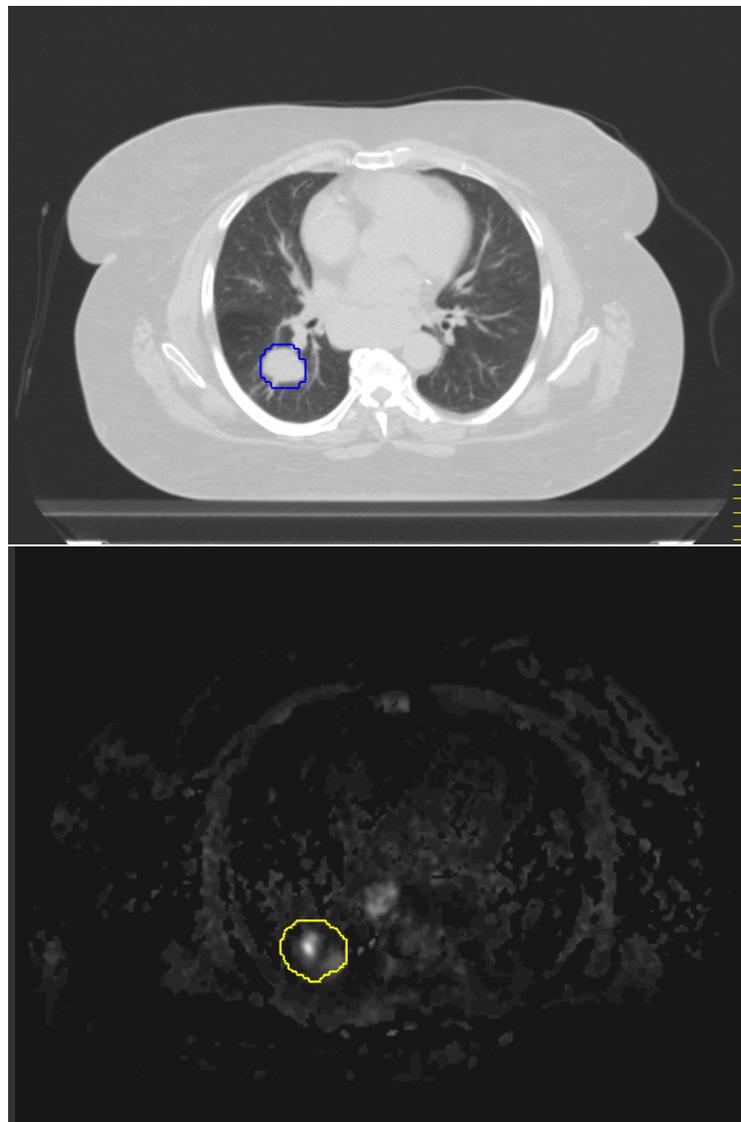


Abbildung 18 Fall 2: CT Lungenfenster und DWI

Fall 3

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 55 Jahre. Histologie: PEC im linken Oberlappen. Staging: T4 N2 M0, UICC IIIa, Grading G III. FEV1: 2,68 l (82,1%). Begleiterkrankungen: Z. n. Leistenhernien-OP. 40 Pack Years, Karnofsky-Index 90%.

Volumen PET/CT: 58,78 ml. Volumen DWI: 88,01 ml.

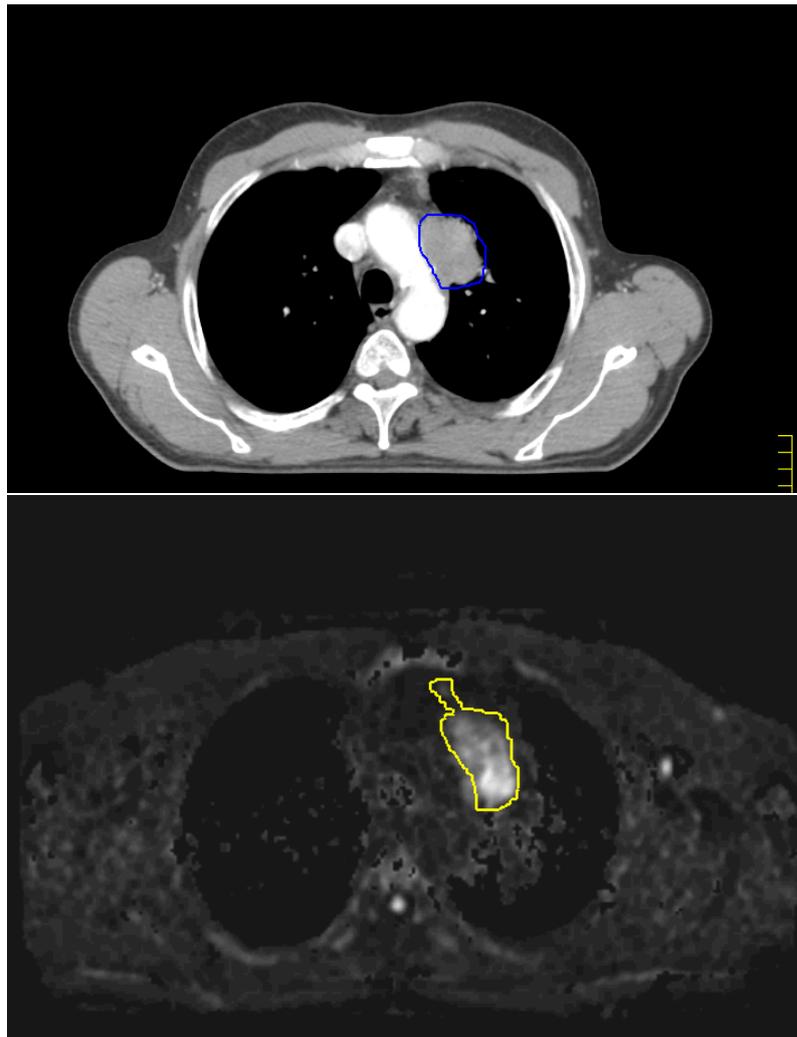


Abbildung 19 Fall 3: CT Abdomenfenster und DWI

Fall 4

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 48 Jahre. Histologie: PEC zentral, Staging cT4 cN2 cM0, UICC IIIa, Grading G III. FEV1: 1,82 l (57%). Begleiterkrankungen: Morbus Crohn, arterielle Hypertonie, Ex-C2-Abusus. 50 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 65,67 ml. Volumen DWI: 65,41 ml.

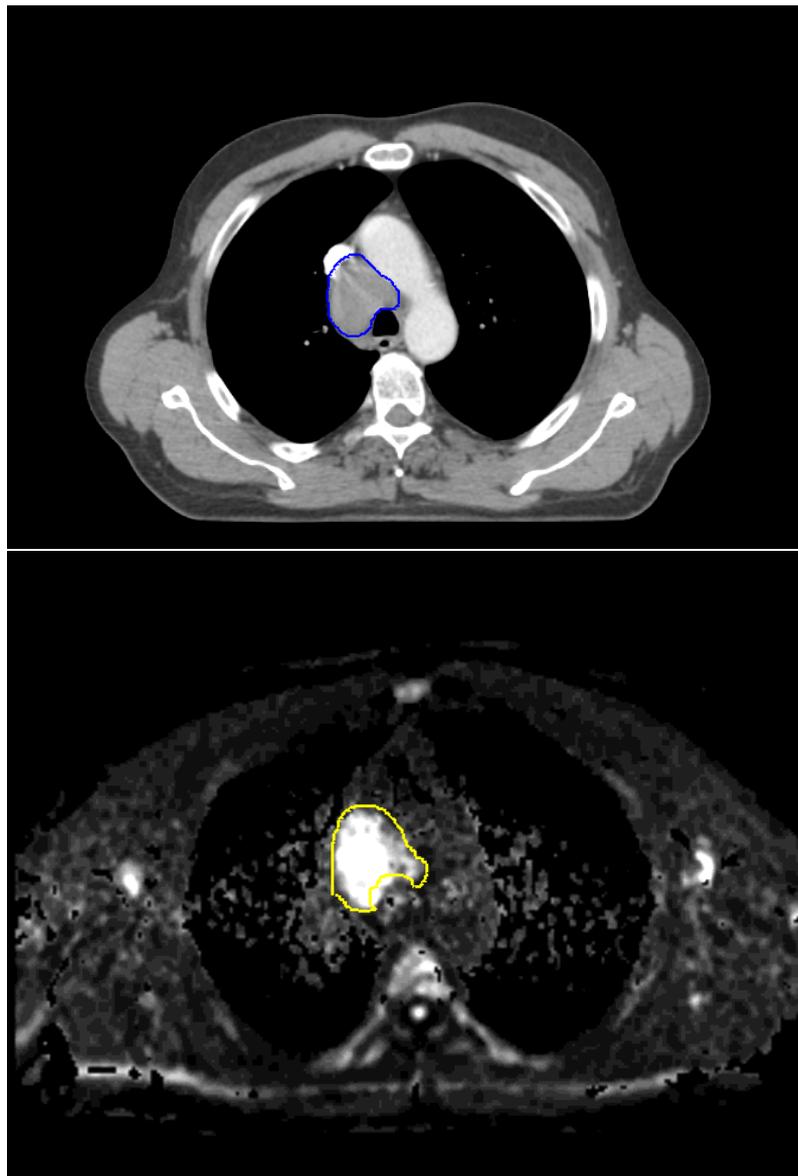


Abbildung 20 Fall 4: CT Abdomenfenster und DWI

Fall 5

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 74 Jahre. Histologie nicht gesichert, Verdacht auf NSCLC im linken Oberlappen, Staging cT1b cN2 pN0 cM0, UICC IIb. FEV1: 2,0l (51,19%). Begleiterkrankungen: COPD, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Hiatushernie, Hypothyreose. 30 Pack Years, Karnofsky-Index 90%.

Volumen PET/CT: 7,07 ml. Volumen DWI: 5,21 ml.

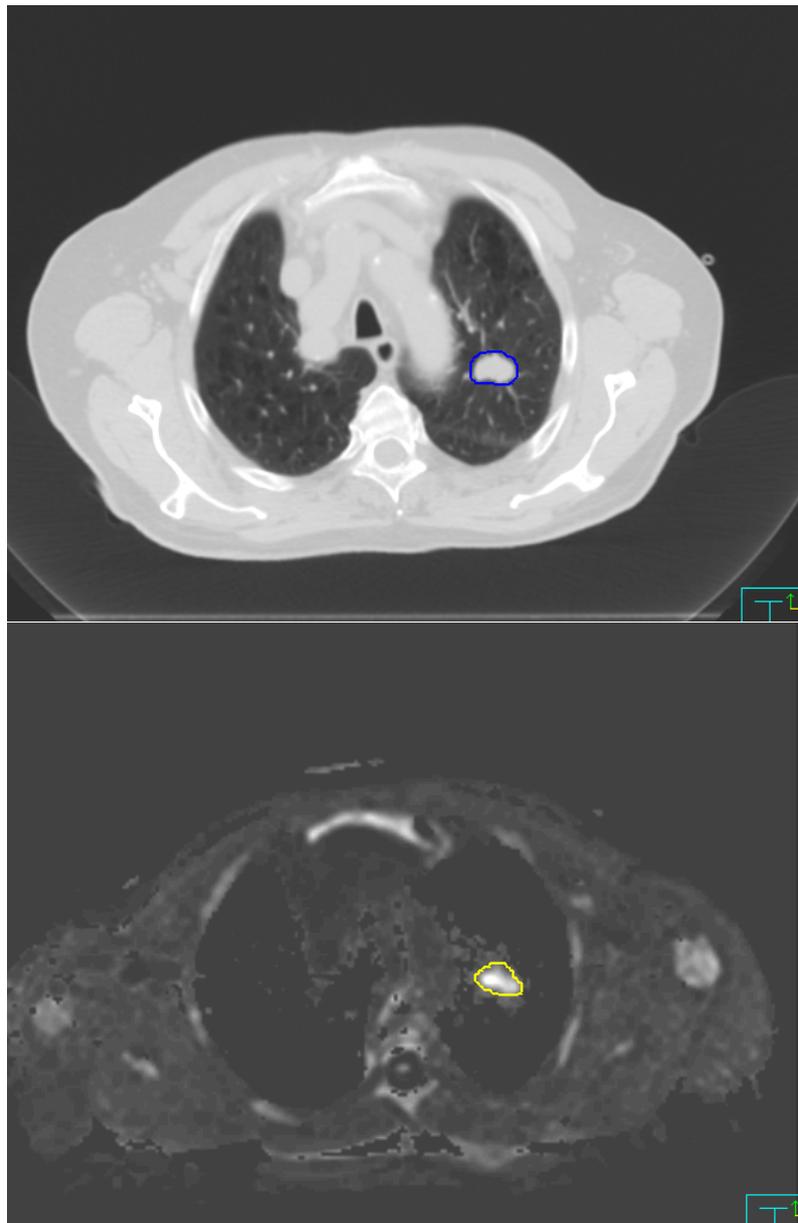


Abbildung 21 Fall 5: CT Lungenfenster und DWI

Abbildung 22 zeigt 4 MRT-Sequenzen desselben Patienten.

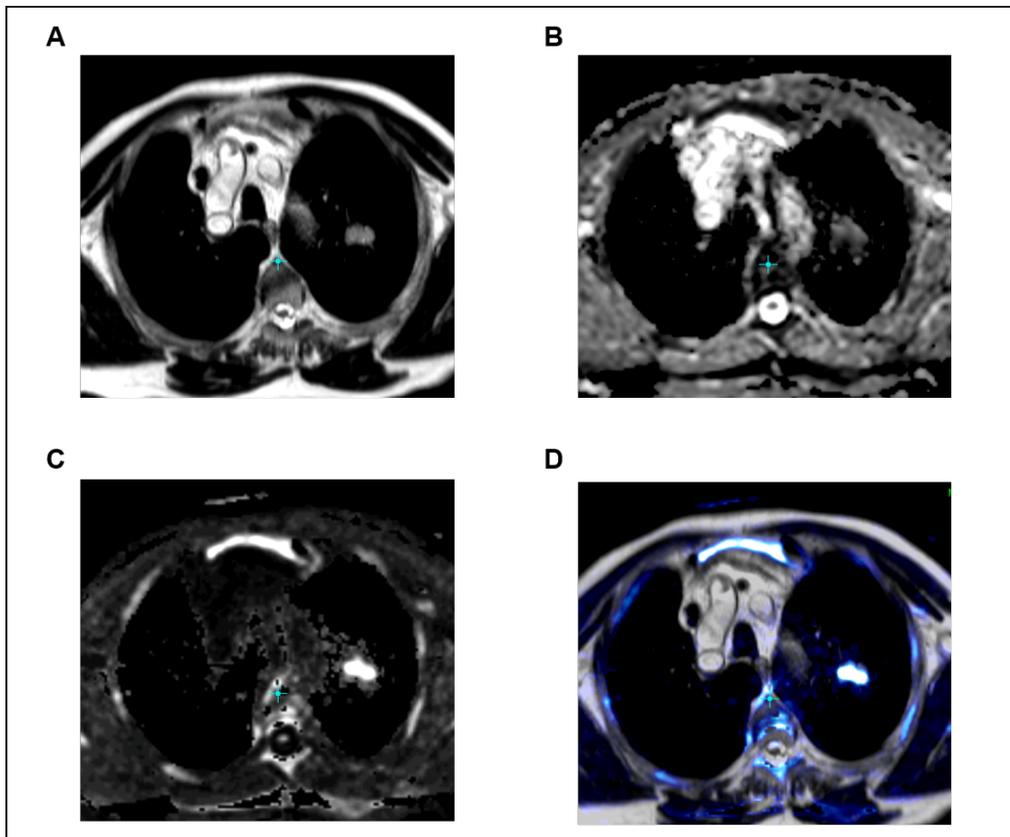


Abbildung 22 Fall 5: 4 Bildmodi desselben Patienten in der Übersicht

A: T2 HASTE-Sequenz. **B:** ADC-Map. **C:** DWI. **D:** Fusion von DWI und T2, die Diffusionsrestriktion ist farblich dargestellt.

Fall 6

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 59 Jahre. Histologie: Adeno-Ca., NSCLC im linken Oberlappen. Staging vT4 cN2 cM0, UICC IIIb, Grading G III. FEV1: 1,78 l (50%). Begleiterkrankungen: COPD, Herzrhythmusstörungen. 20 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 286,0 ml. Volumen DWI: 317,0 ml.

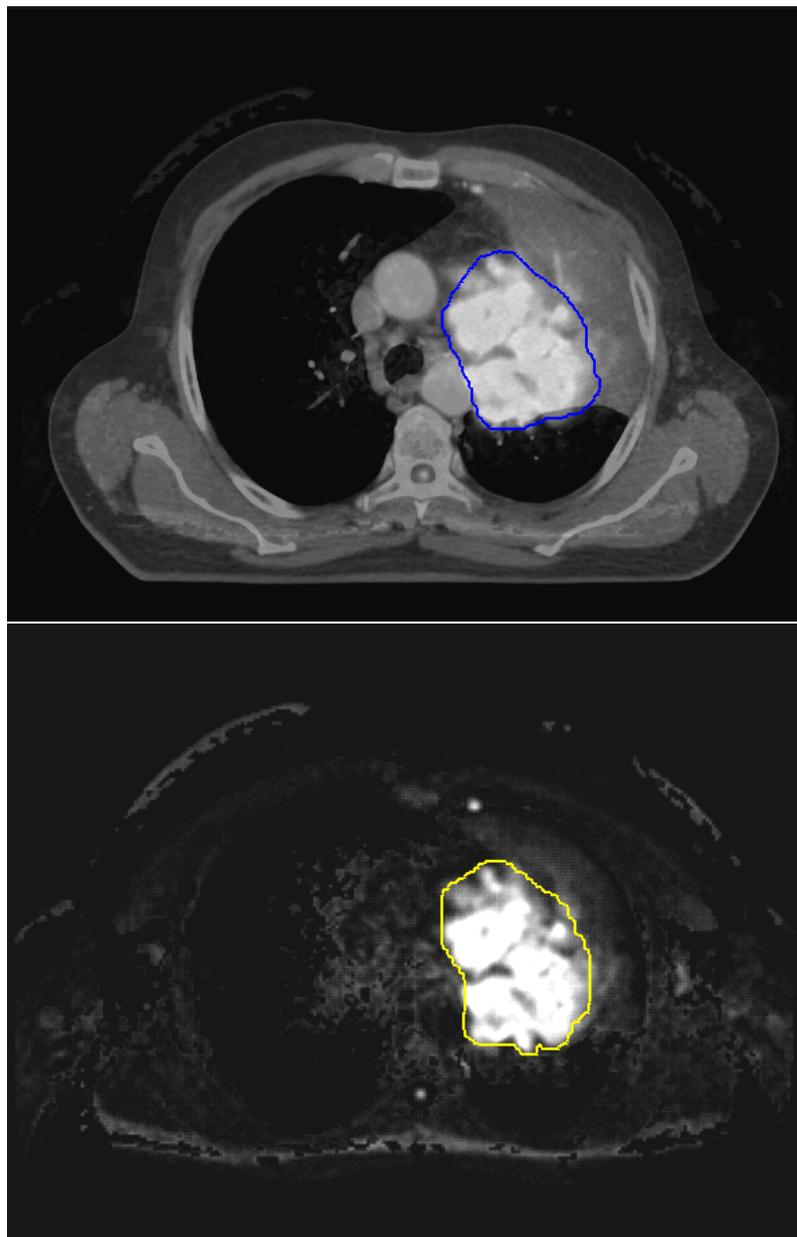


Abbildung 23 Fall 6: CT Abdomenfenster und DWI

Abbildung 24 zeigt 6 Bildmodi desselben Patienten, die exemplarisch die Unterschiede der GTV zwischen PET-CT und MRT aufzeigen.

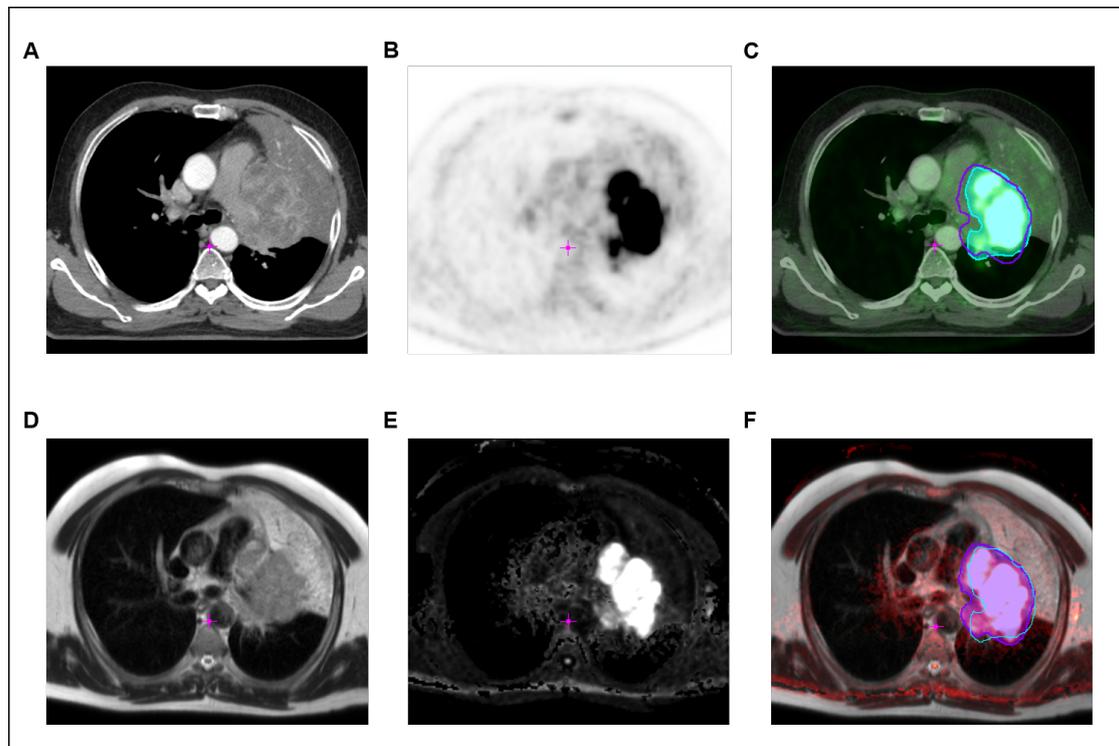


Abbildung 24 Fall 6: 6 Bildmodi desselben Patienten in der Übersicht

A: CT mit Kontrastmittel. **B:** FDG-PET. **C:** FDG-PET/CT, anatomisch koregistriert. *Türkis* die FDG-PET-basierte Kontur des *stGTV*, *lila* der überlappende Teil des *dwGTV*.

D: T2. **E:** DWI. **F:** DWI/T2 anatomisch koregistriert. In *lila* die Kontur des *dwGTV*, das FDG-PET-basierte *stGTV* in *türkis*.

Fall 7

Weibliche Patientin, Alter bei Therapiebeginn 60 Jahre. Histologie: solides azinäres Adenokarzinom im rechten Oberlappen. Staging cT4 cN2 bulky cM0, UICC IIIb. FEV1: 1,71 l (92,5%). Begleiterkrankungen: Stimmbandknötchen bei Z. n. akuter Laryngitis. 0 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 103,64 ml. Volumen DWI: 113,84 ml.

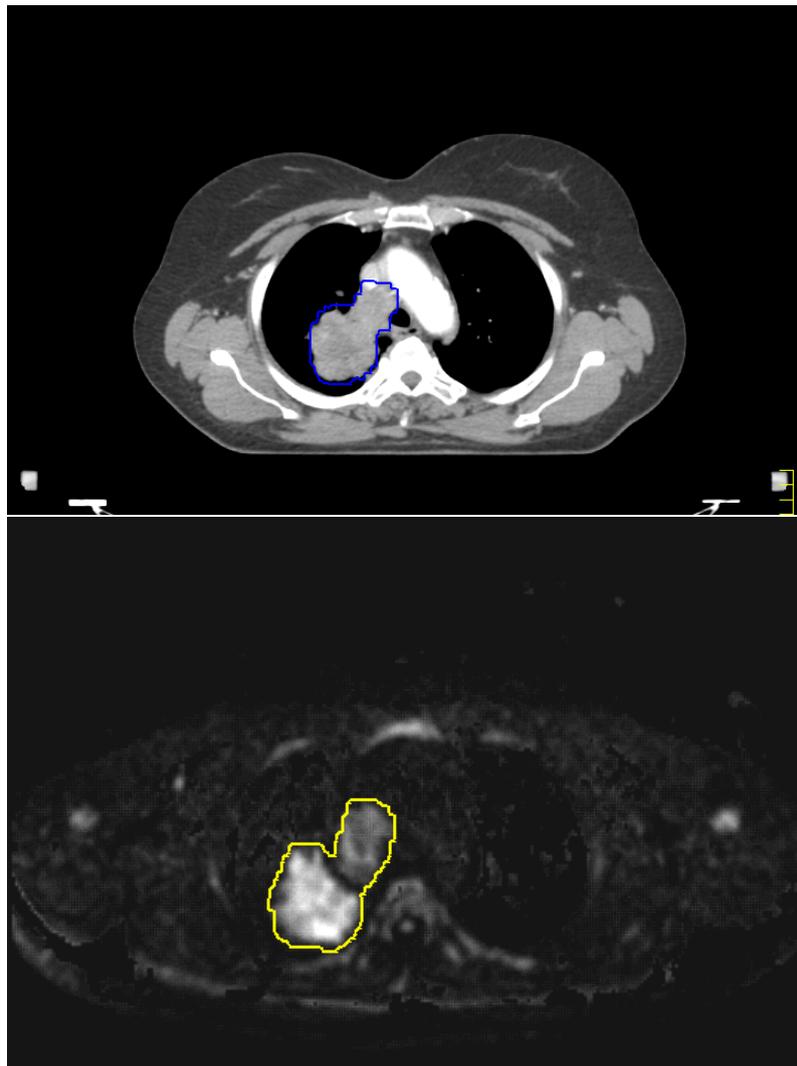


Abbildung 25 Fall 7: CT Abdomenfenster und DWI

Fall 8

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 79 Jahre. Histologie: PEC in situ im Mittellappen. Staging cT3 pN0 (0/10) cM0, UICC Ib. FEV1: 2,56 l (92%). Begleiterkrankungen: Essenzielle arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, COPD, pulmonale Hypertonie, chronische Stauungsleber, KHK, chronische Niereninsuffizienz. 20 Pack Years, Karnofsky-Index 70%.

Volumen PET/CT: 95,13 ml. Volumen DWI: 106,4 ml.

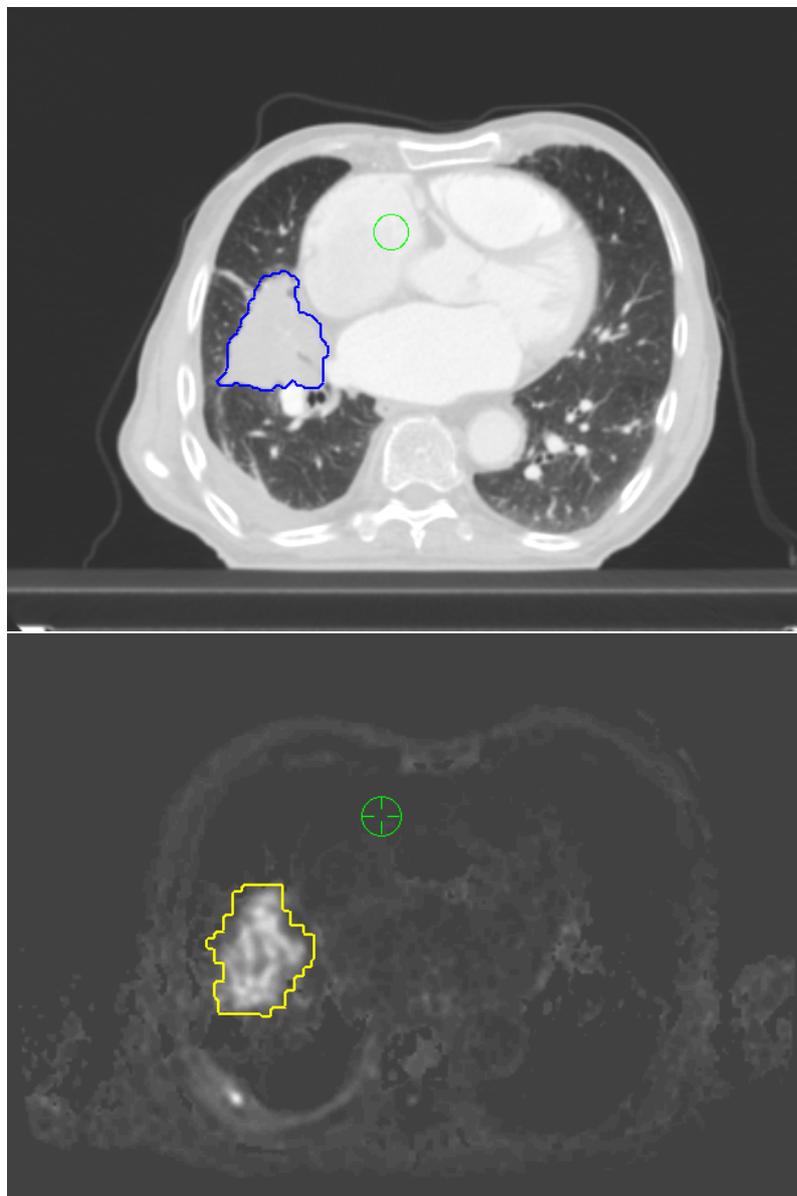


Abbildung 26 Fall 8: CT Lungenfenster und DWI

Fall 9

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 69 Jahre. Histologie: NSCLC im rechten Oberlappen (histologisch keine Differenzierung zwischen Adeno-Ca. und PEC möglich). Staging T4 N3 M0, UICC IIIb. FEV1: 1,31 l (53,4%). Begleiterkrankungen: Struma multinodosa, COPD, Diabetes mellitus II, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie. 50 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 102,80 ml. Volumen DWI: 129,89 ml.

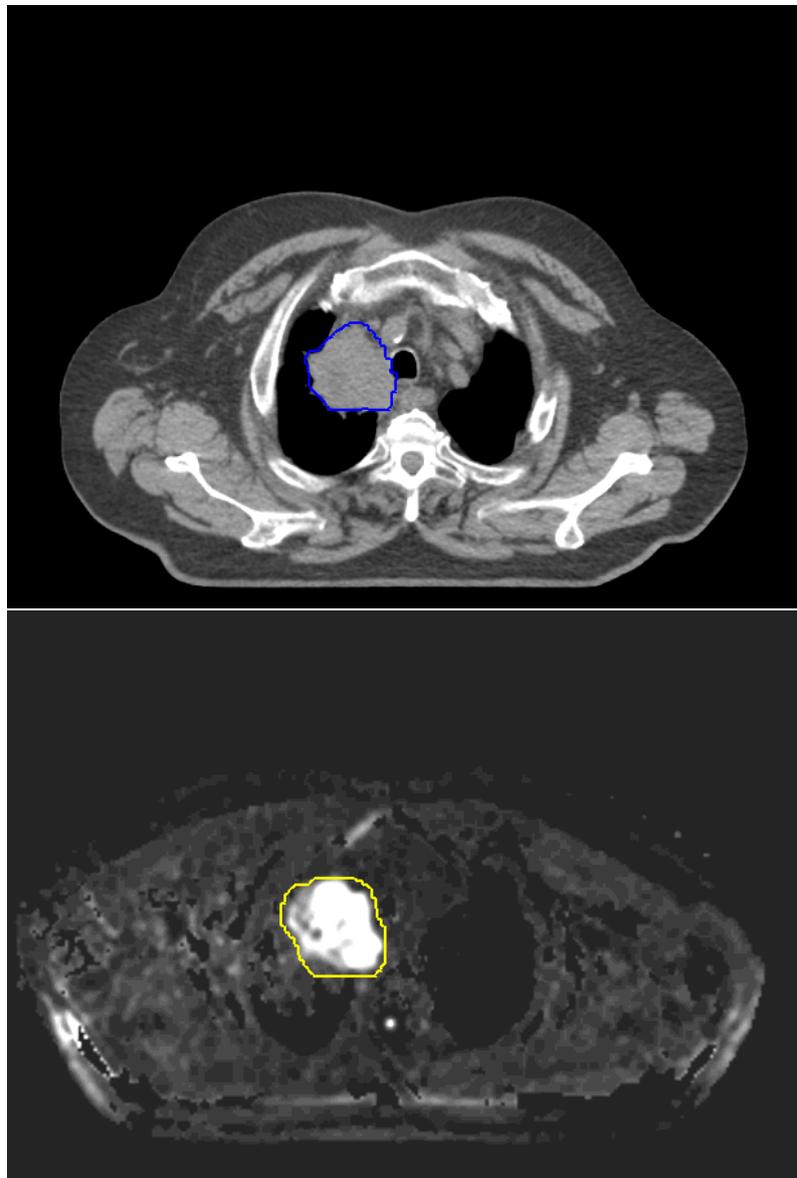


Abbildung 27 Fall 9: CT Abdomenfenster und DWI

Fall 10

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 42 Jahre. Histologie: PEC links zentral, Staging cT4 cN3 cM0, UICC IIIb, Grading G II. FEV1: 1,87 l (52%). Keine Begleiterkrankungen. 10 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 46,14 ml. Volumen DWI: 59,1 ml.

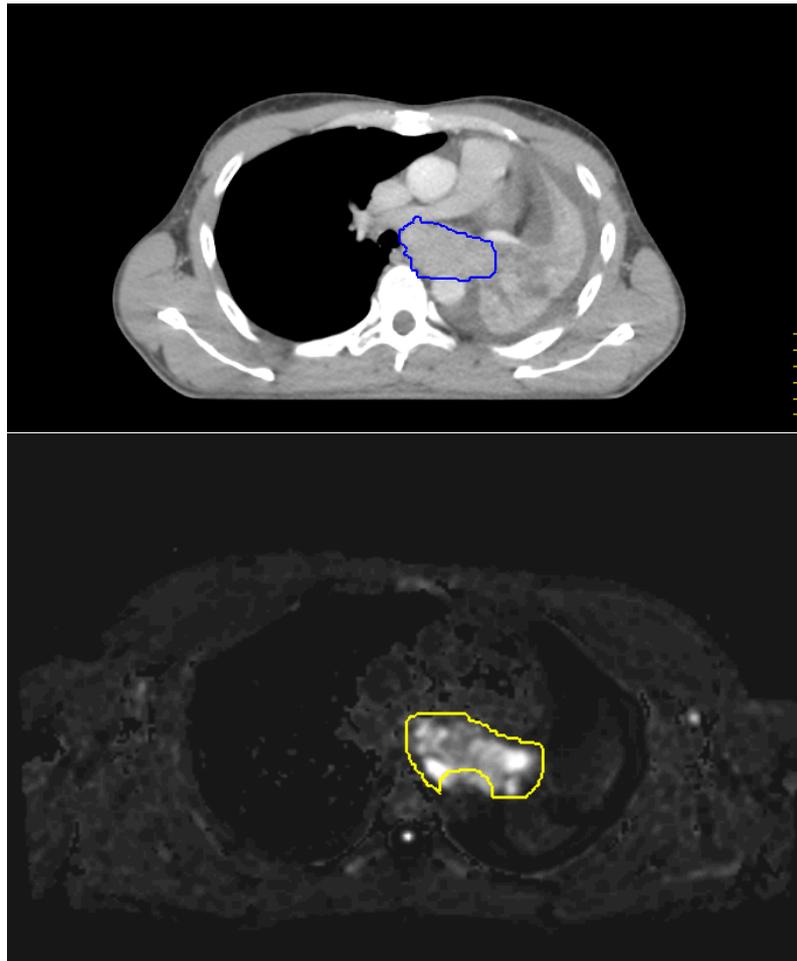


Abbildung 28 Fall 10: CT Abdomenfenster und DWI mit Teil der Kontur der Trachea. Um diese zu erkennen waren T1- und T2-Sequenzen notwendig.

Fall 11

Fall 11 ist aus der Studie ausgeschieden (s. Seite 36).

Fall 12

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 76 Jahre. Histologie: 2 mässiggradig differenzierte Adeno-Carcinom in den Oberlappen rechts (a) und links (b), Staging cT1b cN0 M1a (Metastase vom Zweitumor in Prostata), UICC Ib, Grading G II. FEV1: 2,66 l (86%). Begleiterkrankungen: Prostata-Ca, (metastasiert), Herpes zoster. Karnofsky-Index 60%.

Volumen PET/CT (a): 6,56 ml. Volumen DWI (a): 4,06 ml.

Volumen PET/CT (b): 2,96 ml. Volumen DWI (b): 4,49 ml.

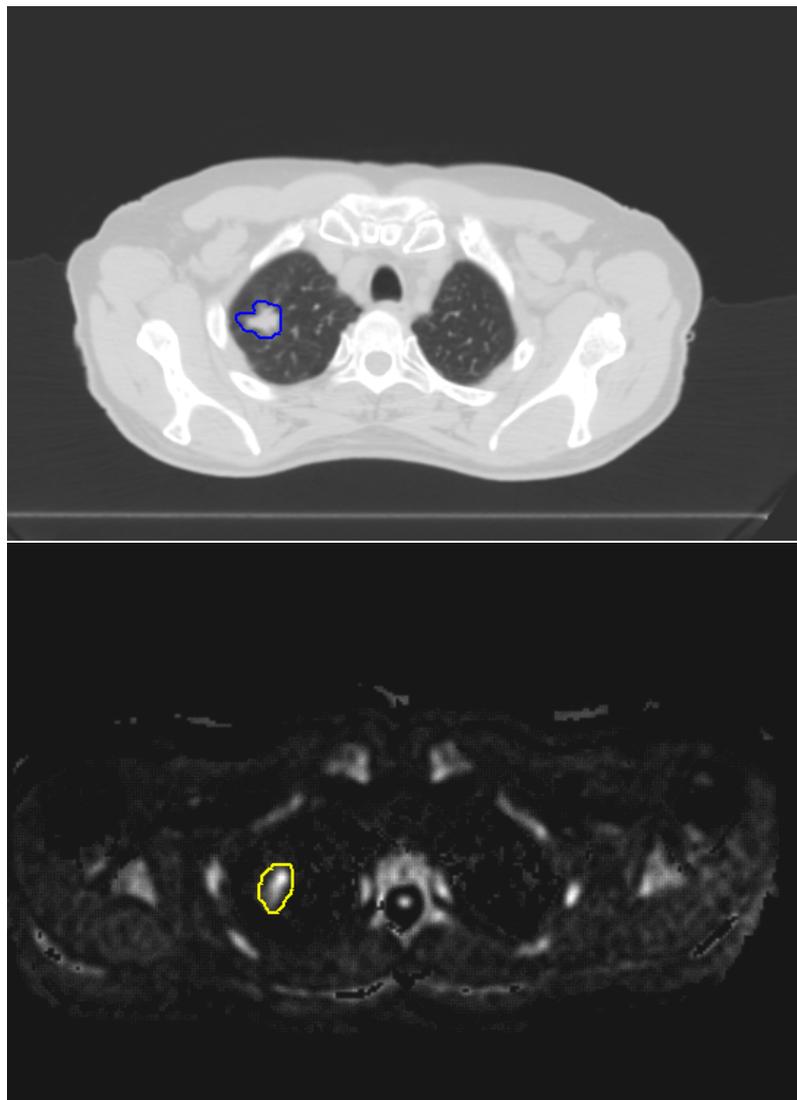


Abbildung 29 Fall 12a: CT Lungenfenster und DWI

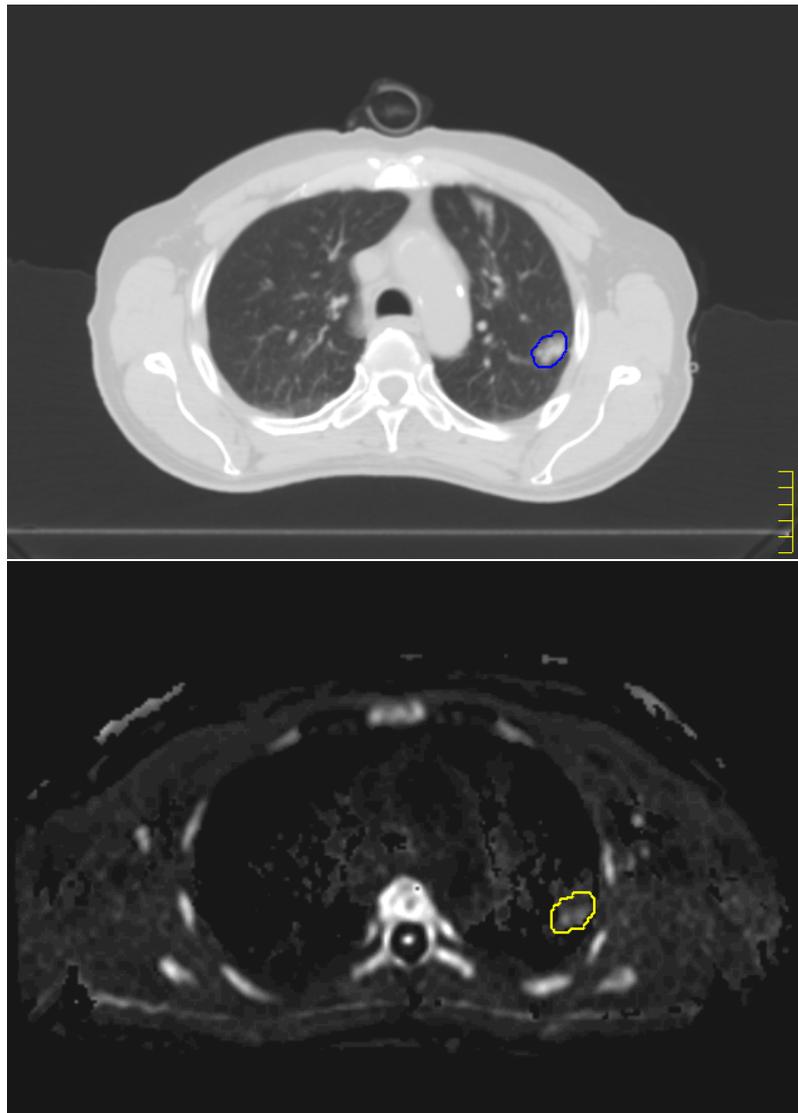


Abbildung 30 Fall 12b: CT Lungenfenster und DWI

Fall 13

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 69 Jahre. Histologie: PEC im linken Oberlappen, Staging cT3 cN2 cM0, UICC IIIa, Grading G III. FEV1: 2,28 l (76%). Begleiterkrankungen: Vorhofflimmern. 100 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 175,71 ml. Volumen DWI: 197,85 ml.

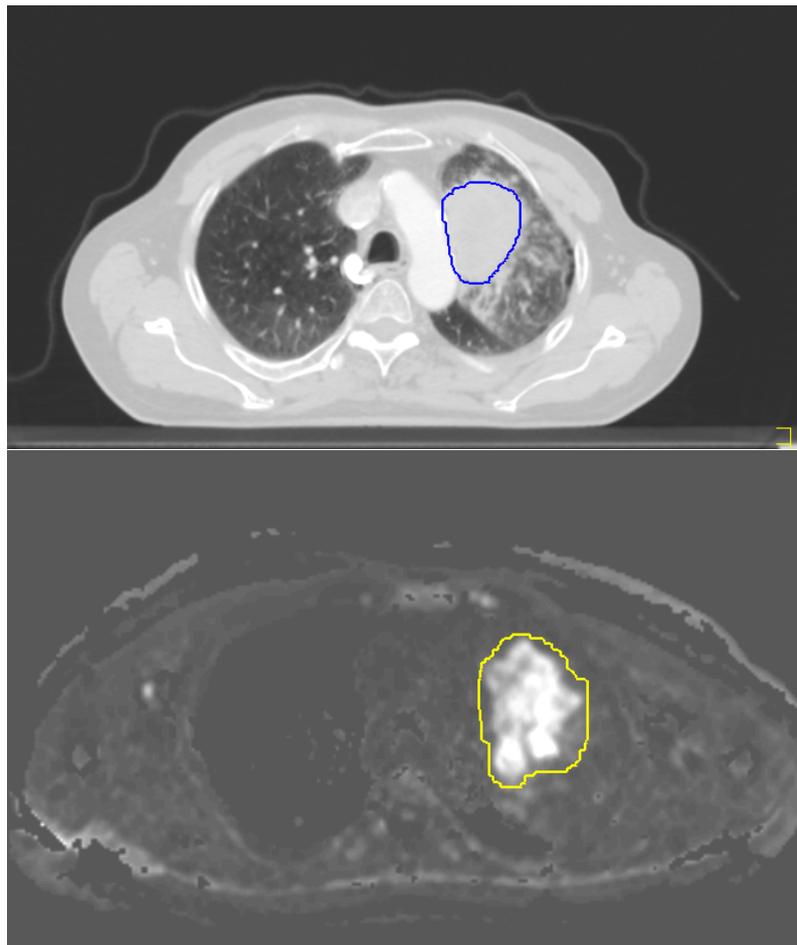


Abbildung 31 Fall 13: CT Lungenfenster und DWI. Hier ist die bessere unterschiedliche Unterscheidbarkeit von Atelektase in CT und DWI gut sichtbar.

Fall 14

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 63 Jahre. Histologie: Niedrig differenziertes PEC im linken Oberlappen, Staging cT3-4 cN<2 cM0, UICC IIIa, Grading G III. FEV1: 1,92 l (66%). Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus II, Z. n. operativer Versorgung eines Zungengrund-Carcinom links (pT2 pN2 cM0) mit Rezidiv-OP und Radiatio/Chemo mit 59,6 Gy 2006, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz. 25 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 16,30 ml. Volumen DWI: 24,80 ml.

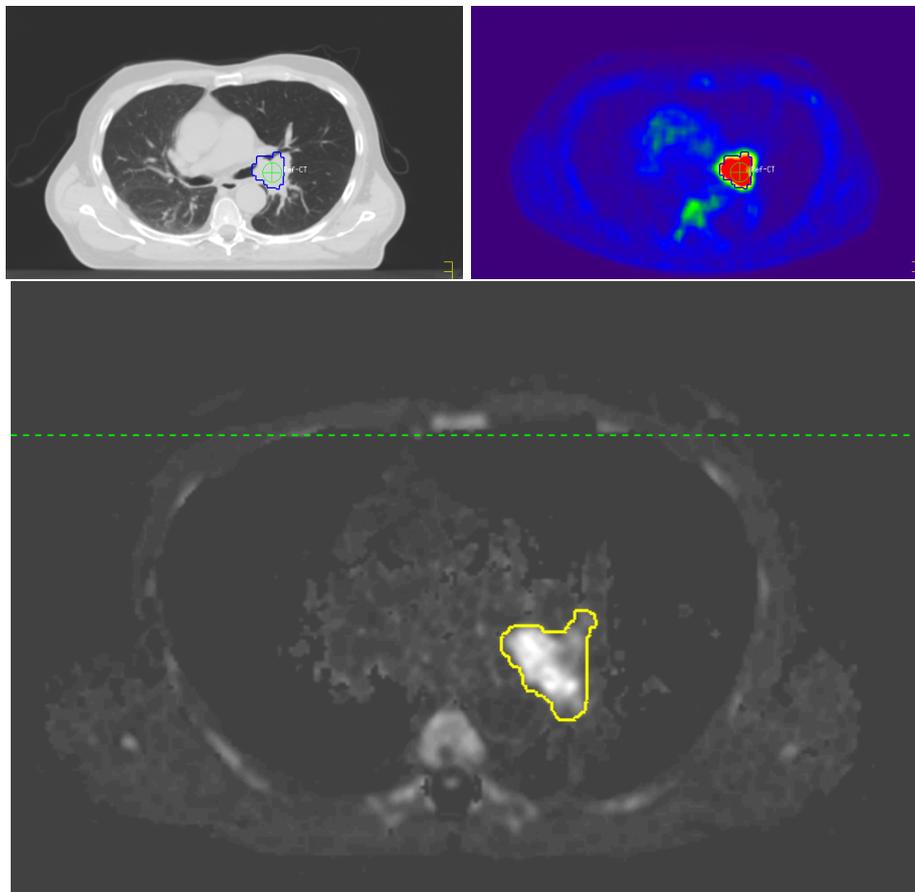


Abbildung 32 Fall 14: CT Lungenfenster, FDG-PET/CT und DWI

Fall 15

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 68 Jahre. Histologie: Nicht verhornendes PEC im linken Oberlappen, Staging cT2 cN<2 cM0, UICC IIa, Grading G III. FEV1: 1,57l (56%). Begleiterkrankungen: Upside-down-Magen, Cholezystektomie 2010, Tierhaar- und Pollenallergie, Bauchwandhernie. 40 Pack Years, Karnofsky-Index 80%.

Volumen PET/CT: 18,65 ml. Volumen DWI: 10,87 ml.

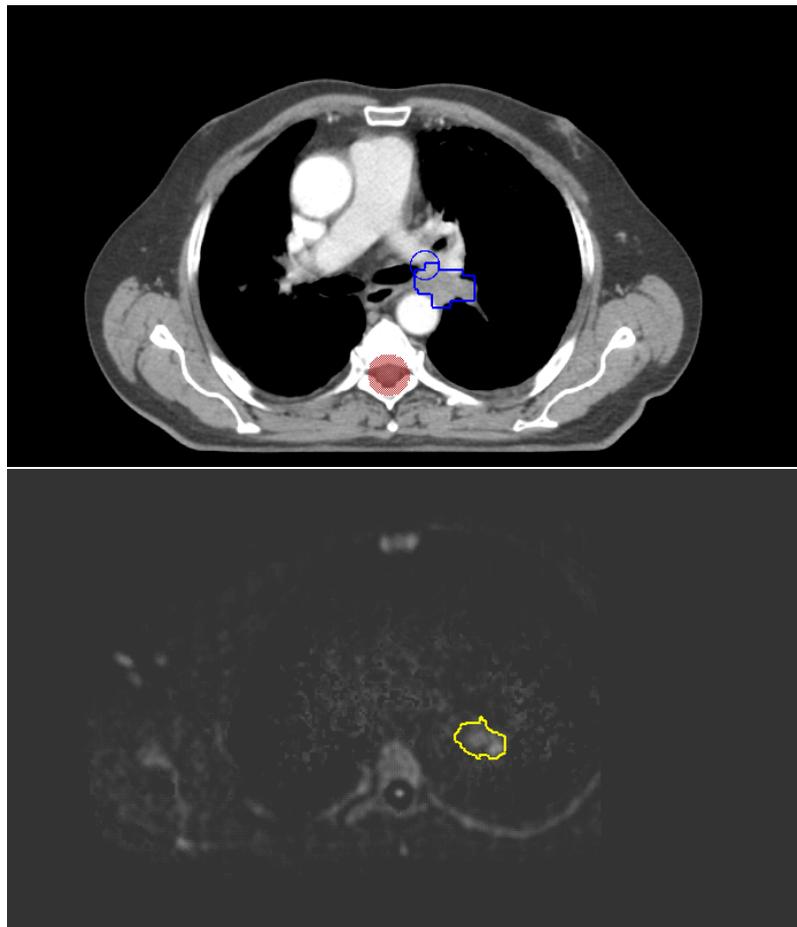


Abbildung 33 Fall 15: CT Abdomenfenster und DWI

Fall 16

Männlicher Patient, Alter bei Therapiebeginn 68 Jahre. Histologie: Mikroinvasives verhorntes PEC im linken Oberlappen, Staging cT4 cN<2 cM0. FEV1: 2,0 l (71%). Keine Begleiterkrankungen. 30 Pack Years, Karnofsky-Index 90%.

Volumen PET/CT: 22,88 ml. Volumen DWI: 30,75 ml.

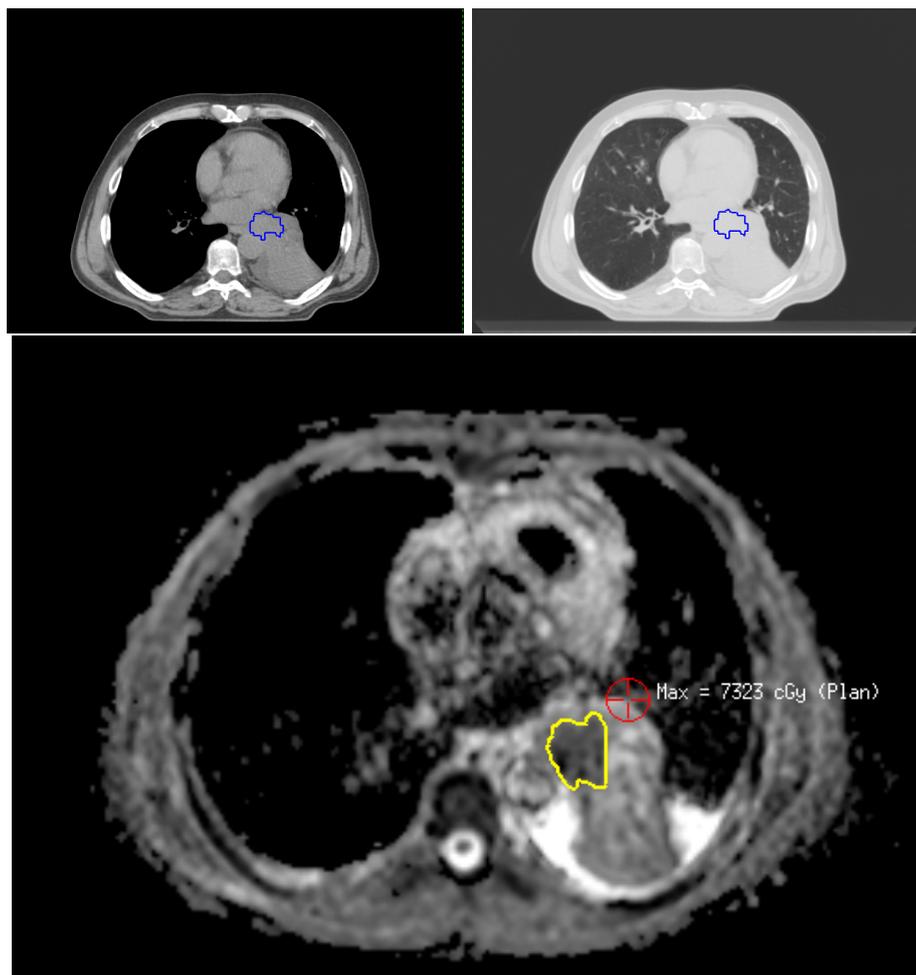


Abbildung 34 Fall 16: CT Abdomenfenster, Lungenfenster und DWI. Im CT ist der Tumor kaum abgrenzbar.

Diskussion

Für die Strahlentherapie ist die möglichst genaue Konturierung des Tumors außerordentlich wichtig. Hinsichtlich der Volumetrie korrelierten die PET/CT- und DWI-basierten Volumina dieser Studie sehr gut. Generell waren dabei die DWI-basierten Volumina etwas größer als die PET/CT-basierten, der Mittelwert des Größenunterschieds betrug $10,0\text{ ml}$. Bei kleinen Volumina war der relative Unterschied größer als bei größeren Volumina.

Der durchschnittliche Größenunterschied betrug $25,7\%$. Dieser Unterschied mag groß erscheinen. Bei einem Tumor mit $66,6\text{ ml}$ Volumen (das durchschnittliche Volumen aller Tumoren dieser Studie) entspricht dies aber lediglich einer dreidimensionalen Expansion um ca. 2 mm in Radius. Vor diesem Hintergrund relativiert sich der Größenunterschied auf ein akzeptables Maß, sodass die räumliche Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden als zufriedenstellend gewertet werden kann.

Dies wird auch widerspiegelt durch einen durchschnittlichen Dice-Koeffizienten von $0,67$ und eine mittlere Hausdorff-Distanz von $2,25\text{ mm}$ ($\pm 0,72\text{ mm}$). Bei der Auswertung von Tumorkonturen und GTV wird üblicherweise davon ausgegangen, dass bei einer durchschnittlichen Hausdorff-Distanz von $< 2,5\text{ mm}$ und ab einem Dice-Koeffizient von $> 0,7$ die Übereinstimmung zufriedenstellend ist.

Die *maximale* Hausdorff-Distanz, die sich auf Extremwerte in der volumetrischen Auswertung bezieht, betrug jedoch $> 15\text{ mm}$ (s. dazu auch Abschnitt „Hausdorff-Distanz“ auf Seite 33). Diese Entfernung hätte unter realen Planungsbedingungen standardmäßig verwendete Sicherheitssäume überschritten, wenn diese vom kleineren der Volumina *stGTV* oder *dwGTV* abgeleitet worden wären (Sicherheitssäume werden vom bestimmten GTV abgeleitet und sind üblicherweise kleiner als 15 mm). Die *mittlere* Hausdorff-Distanz war jedoch hinreichend klein, sodass das Verfahren weiterhin für die klinische Forschung – mit einer guten Aussicht auf Übernahme in die Routine – interessant bleibt.

Die Analyse mit dem Bland-Altman-Plot in Abb. 15 auf Seite 41 zeigt, dass die Ähnlichkeit zwischen den beiden Konturen über die gesamte Spannweite der untersuchten Tumolvolumina ($3,0 - 286,1\text{ ml}$ im PET/CT) gut ist. Man kann daher davon ausgehen, dass DWI-basierte Konturen eine vergleichbare Genauigkeit aufweisen wie PET/CT-basierte Konturen.

Darüber hinaus gelang die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Atelektasen in der Kombination DWI/ADC besser als in CT und auch der T2-Sequenz, da die in Atelektasen stark herabgesetzte Diffusion dort wesentlich deutlicher nachweisbar war (s. Abb. 23 und 28).

Eine ebenfalls am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführte Untersuchung von Schaefer et al. aus dem Jahre 2013 hatte bereits die volumetrischen Ergebnisse einer präoperativen PET/CT-Untersuchung mit den tatsächlichen Volumina der Tumoren nach vollständiger operativer Resektion bei 15 Patienten mit NSCLC verglichen [48]. Die Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation der pathologisch bestätigten volumetrischen Resultate. Die Volumina waren jedoch im PET/CT im Mittel um $32,5\%(\pm 26,5)$ größer als die tatsächliche Größe des Tumors im OP-Resektat. Vor diesem Hintergrund ist es naheliegend anzunehmen, dass auch das $dwGTV$ die Größe des realen Tumors um einen geringen Betrag übertrifft.

Für die vorliegende Studie konnte aus Kapazitätsgründen kein zeitlich unmittelbar zusammenhängender Vergleich zwischen den beiden Methoden FDG-PET/CT und DWI durchgeführt werden, da keine explizite FDG-PET-Planungsbildgebung als Wiederholungsuntersuchung nach dem initialen FDG-PET-Staging erfolgte. So lag einerseits zwischen den Daten des CT und der MRT eine Zeitspanne (s. Seite 28), andererseits bestanden auch diskrete Unterschiede in der Lagerung der Patienten in CT und MRT, die zu einer Bewegung, Dehnung oder Stauchung der Tumorgeometrie in der Bildgebung führen können. So wurden Zeitdifferenz und Lagerungsdifferenz in Kauf genommen und die Daten der MRT mit den auf herkömmliche Weise aus PET und CT ermittelten GTV verglichen. Die Atemverschieblichkeit der Primärtumoren wurde in allen Bilddatensätzen nicht explizit objektiviert. Dies hat möglicherweise zu einem Teil zur Differenz der ermittelten Tumorumfänge beigetragen.

Was sind nun die möglichen Vorteile des DWI in der Bestrahlungsplanung des NSCLC? Unsere Ergebnisse unterstützen auch die Erkenntnis, dass das mediastinale Lymphknoten-Staging des NSCLC auf Grundlage von DWI oder von PET/CT mit vergleichbarer Qualität und Genauigkeit durchgeführt werden kann, wenn ein valides Protokoll dafür angewendet wird. Darauf weist die Meta-Analyse von Wu et al. hin, in der 19 Studien mit insgesamt 2845

Patienten zur Qualität von DWI- und PET/CT-basiertem präoperativem mediastinalem Staging bei NSCLC miteinander verglich. Die Analyse kam zu dem Schluß, dass die Diffusionsbildgebung eine zuverlässige Alternative zum PET/CT im präoperativem Staging des NSCLC sei [49].

Eine Studie von Nomori et al. hat 2015 zeigen können, dass das DWI im mediastinalen Lymphknotenstaging genauer sein kann als PET/CT [32]. Auch dies ist ein weiteres Indiz für die Wertigkeit der Diffusionsbildgebung in diesem Zusammenhang.

Auch wenn sich die DWI in erster Linie wegen ihrer Stärken in der Lymphknotendiagnostik in der Bestrahlungsplanung etablieren sollte, wird die Primärtumorausdehnung in der DWI ebenfalls nicht unberücksichtigt bleiben und die Zielvolumenkonturierung beeinflussen. Die vorliegende Studie quantifiziert zum ersten Mal den Einfluss der DWI auf die Volumenbestimmung des Primärtumors. Somit liefert sie eine Grundlage, um die Relevanz der DWI als Einflussgröße in der Zielvolumenkonturierung zu bemessen.

Das DWI kann durchaus die Rolle eines deutlich vielseitigeren, aber dennoch zuverlässigen Diagnostikwerkzeugs einnehmen. Es kann sehr zeitnah und ohne große Wartezeiten zur Therapieplanung eingesetzt werden, da geeignete Kernspintomographen in nahezu allen größeren Radiologieabteilungen vorhanden sind und da die Aufnahmedauer mit 20 Minuten relativ kurz ist. PET-CT Geräte stehen in geringerer Anzahl zur Verfügung und sind oft stark ausgelastet, sodass in der Regel keine Möglichkeit für strahlentherapeutische Abteilungen besteht, ein dezidiertes Planungs-FDG-PET durchzuführen. Dies wirkt sich negativ auf Therapie und Prognose aus.

Des Weiteren ist die Ortsauflösung des DWI mit 1 – 2 mm deutlich besser als die 5 mm, die heute übliche FDG-PET-Geräte leisten können [41, 40].

Die Gesamtkosten sowohl in finanzieller Hinsicht, als auch im übertragenen Sinne für die Gesundheit der Patienten im Hinblick auf die Wartezeit mit möglichem Größenwachstum des Tumors sind deutlich niedriger als die des PET/CT. Dies zeigte 2010 deutlich eine Studie von Everitt et al.: Bei einem 82 Patienten starken Kollektiv mit NSCLC v. a. im Stadium III betrug der Median des Zeitraums zwischen initialem CT und FDG-PET/CT 28 Tage. In diesem Zeitraum hatten 11 Patienten einen TNM-Progress, bei 8 Patienten änderte sich das Therapiekonzept von kurativ auf palliativ [50]. Der Bericht der IAEA

(International Atomic Energy Agency) von 2014 empfiehlt sogar, ein FDG-PET nicht in die Therapieplanung einzuschließen, sollte es älter als 28 Tage sein [51].

Somit bietet das DWI eine flexible und zuverlässige Methode, die tatsächliche Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung anzuzeigen und eine validere Zielvolumendefinition zu gewährleisten.

Fazit

Das in dieser Studie gezeigte Potential der DWI-basierten Therapieplanung sollte in klinischen Folgestudien weiter evaluiert werden, in denen die DWI-Bildgebung als Grundlage für klinisch verwendete Bestrahlungsplanungen benutzt wird.

Die unabhängig voneinander erstellten Konturen auf Grundlage der DWI und des PET/CT erbrachten Ergebnisse von guter Übereinstimmung. In manchen Fällen lagen die Tumervolumina jedoch relativ weit auseinander. Volumina auf Grundlage der DWI sind statistisch signifikant, jedoch in absoluten Zahlen ausgedrückt nur wenig größer als die Volumina auf Grundlage des PET/CT. Dies gewährleistet aber auch, dass das DWI keinen Anteil einer Tumormasse auslässt, den das PET/CT erfasst hätte.

Bisher existieren keine klinische Daten, die die Qualität der DWI-basierten Konturierung belegen. Für einen Einsatz der DWI ist die Entwicklung von Standardprozeduren für die DWI-basierte Konturierung notwendig. Ebenso fehlen bisher feste Richtlinien für die visuelle Konturierung. Die interobserver Reproduzierbarkeit der Konturierung auf Grundlage des DWI ist daher noch nicht gewährleistet, während dieser Aspekte im Kontext des FDG-PET während der letzten zwei Dekaden extensiv wissenschaftlich aufgearbeitet wurde.

Weitere prospektive Studien werden notwendig sein, um Sicherheit und Effizienz der DWI-basierten Strahlentherapie des NSCLC zu bewerten. Momentan ist die DWI eine vielversprechende Methode, die möglicherweise Einzug in die Therapieplanung des NSCLC halten wird.

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden beim 22. Jahreskongress der *Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie* (DEGRO) 2015 in Hamburg als Vortrag angenommen.

Die Ergebnisse dieser Studie waren auch Gegenstand eines Vortrags beim Kongress der *Radiological Society of North America* (RSNA) 2015 in Chicago (USA).

Teil IV.

Anhang

Einteilung der Tumorstadien des NSCLC

In der aktuellen 7. Auflage der TNM-Klassifikation für bösartige Tumoren werden die Stadien des NSCLC wie folgt definiert:

T1: Tumor $< 3\text{cm}$ (1a: $< 2\text{cm}$, 1b: $> 2\text{cm} \leq 3\text{cm}$)

T2: Tumor $> 3\text{cm}$ aber $\leq 7\text{cm}$ (2a: $> 3\text{cm} \leq 5\text{cm}$, b: $> 5\text{cm} \leq 7\text{cm}$) oder Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften:

- Infiltriert die viszerale Pleura
- Hauptbronchus $\geq 2\text{cm}$ distal der Carina mitbetroffen
- Tumorbedingte partielle Atelektase

T3: Tumor $> 7\text{cm}$ oder Tumor im Hauptbronchus $< 2\text{cm}$ distal der Carina, aber ohne Beteiligung der Carina, oder Tumor-assoziierte komplette Atelektase/obstruktive Pneumonie oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen oder eine der folgenden Strukturen infiltriert:

- Brustwand
- Diaphragma
- N. phrenicus
- Mediastinale Pleura
- Parietales Perikard

T4: Tumor jeder Größe, der eine der folgenden Strukturen infiltriert:

- Mediastinum
- Herz
- Große Gefäße
- Trachea
- N. laryngeus recurrens
- Ösophagus
- Wirbelkörper

- Karina
- Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Die prognostisch wichtigen Einteilung nach UICC (*Union internationale contre le cancer*) sind definiert wie folgt [33, 34]:

- I: T1, N0, M0
- I b: T2, N0, M0
- II a: T1 /T2, N1, M0
- II b: T3, N0, M0
- III a unilevel: T3, N1, M0
- III a multilevel: T1/2/3, N2, M0
- III b: jedes T, N3, M0; T4, jedes N, M0
- IV: Jedes T, jedes N, M1

Index

- Ärztekammer des Saarlandes, 26
 ADC, 16
 ADC-Map, 17
 Apparent Diffusion Coefficient, 16
 Atelektasen, 63
 b-Wert, 17
 Begleiterkrankungen, 36
 BigBore, 27
 Bland-Altman-Plot, 40
 Blutgasanalyse, 21
 Brown'sche Molekularbewegung, 15
 chemical shift, 14
 chemische Verschiebung, 14
 COPD, 21, 36
 Damadian, Raymond, 11
 DEGRO, 66
 Demyelinisierung, 11
 Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 66
 Dice, Lee Raymond, 34
 Dice-Koeffizient, 34
 Diffusion, 15
 Diffusion von Wassermolekülen, 16
 Diffusionsbild, 17
 Diffusionsbildgebung, 15
 Diffusionskapazität, 17
 Diffusionskoeffizient, 15
 Diffusionswichtung, 17
 dwGTV, 28
 DWI, 17
 EBUS, 38
 Elekta, 26
 endobronchialer Ultraschall, 38
 Ethikkommission, 26
 FDG, 22
 Feldstärke, 11
 Fluorodesoxyglucose, 22
 Fourier, Jean Baptiste, 9
 Größe der Primärtumoren, 38
 Gross Tumor Volume, 28
 GTV, 28
 Hausdorff, Felix, 33
 hyperintens, 15
 hypointens, 15
 Karnofsky-Index, 25
 Kernspin, 10
 Kernspintomographie, 10
 KHK, 21
 Korrelationskoeffizient, 40
 Längsrelaxation, 15
 Larmorfrequenz, 10
 Lauterbur, Paul, 11
 Lungenfenster, 28
 Lungenfunktionsprüfung, 21
 Magnetom, 26
 Magnetresonanz, 10
 Mansfield, Peter, 11
 Metastasen, 37
 Multiple Sklerose, 12
 Nobelpreis
 Medizin 1931, 22
 Medizin 2003, 11
 Physik 1952, 10
 Pack Years, 36
 Philips, 27
 Pinnacle, 27
 Prätherapeutischer Gewichtsverlust, 36
 Querrelaxation, 15
 Radiological Society of North America, 66
 random walk, 15
 Relaxationszeit, 13
 RSNA, 66
 Sørensen, Thorvald, 34
 Sørensen-Index, 34
 Schnittbildverfahren, 10
 Shine-through Effekt, 18
 Sicherheitssaum, 62
 Siemens, 26
 Signal-Rausch-Verhältnis, 11
 source-to-background Algorithmus, 22
 Spin, 10
 Stereotaxie, 21, 22
 stGTV, 28
 Supportivtherapie, 26
 T1, T2, 15
 Tesla, Nikolai, 11
 UICC, 21
 Volumetrische Analyse, 38
 Voxel, 16
 Wasserstoff, 13
 Weichteilfenster, 28
 Weichteilkontrast, 12
 WingSTEP, 26

Literatur

- [1] E M Purcell, H C Torrey, and R V Pound. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2):37–38, January 1946.
- [2] F Bloch. Nuclear Induction. *Physical Review*, 70(7-8):460–474, October 1946.
- [3] Erwin L Hahn. Spin echoes. *Physical Review*, 80(4):580–594, 1950.
- [4] R Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(3976):1151–1153, March 1971.
- [5] P C Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 1973.
- [6] P Mansfield, I L Pykett, and P G Morris. Human whole body line-scan imaging by NMR. *The British journal of radiology*, 51(611):921–922, November 1978.
- [7] F W Smith, J R Mallard, J M Hutchison, A Reid, G Johnson, T W Redpath, and R D Selbie. Clinical application of nuclear magnetic resonance. 1(8211):78–79, January 1981.
- [8] I R Young, A S Hall, C A Pallis, G M Bydder, N J Legg, and R E Steiner. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 318(8255):1063–1066, November 1981.
- [9] Alexander Hendrix. Magnete, Fluss und Artefakte. pages 1–162, June 2016.
- [10] E O Stejskal and J E Tanner. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, 1965.
- [11] F B Laun, K H Fritzsche, T A Kuder, and B Stieltjes. Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging. *Radiologe*, 51(3):170–179, March 2011.
- [12] M E Moseley, Y Cohen, J Mintorovitch, L Chileuitt, H Shimizu, J Kucharczyk, M F Wendland, and P R Weinstein. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 14(2):330–346, May 1990.
- [13] Peter van Gelderen, Marloes H M de Vleeschouwer, Daryl DesPres, James Pekar, Peter C M van Zijl, and Chrit T W Moonen. Water diffusion and acute stroke. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 31(2):154–163, February 1994.
- [14] Timothy Q Duong, Joseph J H Ackerman, Howard S Ying, and Jeffrey J Neil. Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via ^{19}F NMR. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 40(1):1–13, July 1998.

- [15] Kanehisa Kohno, Mathias Hoehn-Berlage, Günter Mies, Tobias Back, and Konstantin-Alexander Hossmann. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magnetic Resonance Imaging*, 13(1):73–80, January 1995.
- [16] J R Reichenbach. Diffusionsbildgebung. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 185(S 01), April 2013.
- [17] Andreas M Herneth, Samira Guccione, and Mark Bednarski. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol*, 45(3):208–213, March 2003.
- [18] J S Tsuruda, W M Chew, M E Moseley, and D Norman. Diffusion-weighted MR imaging of extraaxial tumors. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 19(2):316–320, June 1991.
- [19] M Maeda, Y Kawamura, Y Tamagawa, T Matsuda, S Itoh, H Kimura, T Iwasaki, N Hayashi, K Yamamoto, and Y Ishii. Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI in intracranial, extraaxial tumors and cysts. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(4):514–518, July 1992.
- [20] A G Osborn. Diffusion Tensor MR Imaging of Cerebral Gliomas: Evaluating Fractional Anisotropy Characteristics. *Yearbook of Diagnostic Radiology*, 2011:309–310, January 2011.
- [21] Ying Liu, Renju Bai, Haoran Sun, Haidong Liu, and Dehua Wang. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 33(6):858–862, November 2009.
- [22] Shuji Nishizawa, Shun Imai, Toshikazu Okaneya, Tsuyoshi Nakayama, Takayuki Kamigaito, and Tomonori Minagawa. Diffusion weighted imaging in the detection of upper urinary tract urothelial tumors. *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 36(1):18–28, January 2010.
- [23] Jens Hillengass, Tobias Bäuerle, Reiner Bartl, Mindaugas Andrulis, Fabienne McClanahan, Frederik B Laun, Christian Martin Zechmann, Rajiv Shah, Barbara Wagner-Gund, Dirk Simon, Christiane Heiss, Kai Neben, Anthony D Ho, Heinz-Peter Schlemmer, Hartmut Goldschmidt, Stefan Delorme, and Bram Stieltjes. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology. *British Journal of Haematology*, 153(6):721–728, June 2011.
- [24] Qing Chang, Ning Wu, Han Ouyang, and Yao Huang. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of lung cancer at 3.0 T: a preliminary study on monitoring diffusion changes during chemoradiation therapy. *Clinical Imaging*, 36(2):98–103, March 2012.
- [25] Koji Sagiyama, Yuji Watanabe, Akihiro Nishie, Ryotaro Kamei, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Satoshi Kawanami, and Hiroshi Honda. Recent advances in MR imaging for cancer diagnosis. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 42(3):257–260, March 2015.

- [26] H Yabuuchi, M Hatakenaka, K Takayama, and Y Matsuo. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 2011.
- [27] Yoshiharu Ohno, Hisanobu Koyama, Takeshi Yoshikawa, Keiko Matsumoto, Nobukazu Aoyama, Yumiko Onishi, and Kazuro Sugimura. Diffusion-Weighted MRI Versus 18F-FDG PET/CT: Performance as Predictors of Tumor Treatment Response and Patient Survival in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Chemoradiotherapy. *American Journal of Roentgenology*, 198(1):75–82, January 2012.
- [28] Yasuomi Ohba, Hiroaki Nomori, Takeshi Mori, Koei Ikeda, Hidekatsu Shibata, Hironori Kobayashi, Shinya Shiraishi, and Kazuhiro Katahira. Is diffusion-weighted magnetic resonance imaging superior to positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in imaging non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(2):439–445, August 2009.
- [29] Wei Chen, Wang Jian, Hai-tao T Li, Chuan Li, Yong-ke K Zhang, Bin Xie, Dai-quan Q Zhou, Yong-ming M Dai, Yun Lin, Ming Lu, Xue-quan Q Huang, Chun-xia X Xu, and Lin Chen. Whole-body diffusion-weighted imaging vs. FDG-PET for the detection of non-small-cell lung cancer. How do they measure up? *Magn Reson Imaging*, 28(5):613–620, June 2010.
- [30] Gregor Sommer, Mark Wiese, Leopold Winter, Claudia Lenz, Markus Klarhöfer, Flavio Forrer, Didier Lardinois, and Jens Bremerich. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer: comparison of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Eur Radiol*, 22(12):2859–2867, December 2012.
- [31] Yoo Na Kim, Chin A Yi, Kyung Soo Lee, O Jung Kwon, Ho Yun Lee, Byung-Tae T Kim, Joon Young Choi, Seon Woo Kim, Man Pyo Chung, Joung-ho Han, Tae Sung Kim, Myung Jin Chung, and Young Mog Shim. A proposal for combined MRI and PET/CT interpretation criteria for preoperative nodal staging in non-small-cell lung cancer. *Eur Radiol*, 22(7):1537–1546, July 2012.
- [32] Hiroaki Nomori, Yue Cong, Masaru Abe, Hiroshi Sugimura, and Yoshiaki Kato. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(4):991–996, January 2015.
- [33] F Griesinger, W Eberhardt, and M Früh. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), April 2015.
- [34] Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). February 2016.
- [35] Paula McCloskey, Bram Balduyck, Paul E Van Schil, Corinne Faivre-Finn, and Mary O’Brien. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(7):1555–1564, May 2013.
- [36] O H Warburg and F Dickens. *The metabolism of tumours: investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem*. 1930.

- [37] Gerald Antoch, Jörg Stattaus, Andre T Nemat, Simone Marnitz, Thomas Beyer, Hilmar Kuehl, Andreas Bockisch, Jörg F Debatin, and Lutz S Freudenberg. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging¹. *Radiology*, 229(2):526–533, November 2003.
- [38] Gerald Antoch. Whole-Body Dual-Modality PET/CT and Whole-Body MRI for Tumor Staging in Oncology. *JAMA*, 290(24):3199–13, December 2003.
- [39] Didier Lardinois, Walter Weder, Thomas F Hany, Ehab M Kamel, Stephan Korom, Burkhardt Seifert, Gustav K von Schulthess, and Hans C Steinert. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *The New England Journal of Medicine*, 348(25):2500–2507, June 2003.
- [40] Vibhu Kapoor, Barry M McCook, and Frank S Torok. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.*, 24(2):523–543, March 2004.
- [41] Geetha Soujanya Chilla, Cher Heng Tan, Chenjie Xu, and Chueh Loo Poh. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 5(3):407–422, June 2015.
- [42] World Medical Association WMA. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, 14(1), 2009.
- [43] Dirk De Ruyscher, Corinne Faivre-Finn, Ursula Nestle, Coen W Hurkmans, Cécile Le Péchoux, Allan Price, and Suresh Senan. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(36):5301–5310, December 2010.
- [44] Wulf J. Leitlinien in der Radioonkologie. *DEGRO, Berlin*, February 2007.
- [45] D P Huttenlocher, G A Klanderma, and W J Rucklidge. Comparing images using the Hausdorff distance. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 15(9):850–863, September 1993.
- [46] Kelly H Zou, Simon K Warfield, Aditya Bharatha, Clare M C Tempany, Michael R Kaus, Steven J Haker, William M Wells, Ferenc A Jolesz, and Ron Kikinis. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index¹. *Academic Radiology*, 11(2):178–189, February 2004.
- [47] J Martin Bland and DouglasG Altman. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *The Lancet*, 327(8476):307–310, February 1986.
- [48] Andrea Schaefer, Yoo Jin Kim, Stephanie Kremp, Sebastian Mai, Jochen Fleckenstein, Hendrik Bohnenberger, Hans-Joachim Schaefer, Jan-Martin Kuhnigk, Rainer M Bohle, Christian Ruebe, Carl-Martin Kirsch, and Aleksandar Grgic. PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(8):1233–1244, August 2013.

- [49] Lian-Ming Wu, Jian-Rong Xu, Hai-Yan Gu, Jia Hua, Jie Chen, Wei Zhang, E Mark Haacke, and Jiani Hu. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: Which is better? *Journal of Surgical Research*, 178(1):304–314, November 2012.
- [50] Sarah Everitt, Alan Herschtal, Jason Callahan, Nikki Plumridge, David Ball, Tomas Kron, Michal Schneider Kolsky, David Binns, Rodney J Hicks, and Michael MacManus. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 116(21):5030–5037, November 2010.
- [51] Tom Konert, Wouter Vogel, Michael P MacManus, Ursula Nestle, José Belderbos, Vincent Grégoire, Daniela Thorwarth, Elena Fidarova, Diana Paez, Arturo Chiti, and Gerard G Hanna. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 116(1):27–34, July 2015.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Betreuer *Dr. med. Jochen Fleckenstein*, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, danken. Dies nicht nur für die Zusammenarbeit während der vorliegenden Studie, sondern vor allem auch für seine Bereitschaft, jederzeit zu Tat und Rat bereit zu sein und mir immer auch spontan und innerhalb kürzester Zeit dort zu helfen, wo ich Hilfe braucht – wie auch dort, wo ich noch gar nicht wußte, dass ich welche brauchte. Sein Engagement ging weit über das übliche hinaus. Dies, gemeinsam mit seiner vorbildlichen Art als Mensch und großen ärztlichen Ethik war für mich wichtig, prägend und eine sehr glückliche Fügung.

Prof. Dr. med. Christian Rübe, Direktor der *Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie* am Universitätsklinikum des Saarlandes danke ich für das interessante Thema, die Bereitstellung aller notwendigen Geräte, Software und Arbeitsplätze. Ganz besonders bedanke ich mich für die immerwährende Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft *aller Klinikmitarbeiter*.

Auch Frau *Dipl.-Phys. Stephanie Kremp* von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, möchte ich für ihre nimmer endende Geduld beim Erklären der Funktionsweise der Strahlentherapiesoftware und beim Ergründen der dunklen Ecken und spitzen Kurven von mathematisch-physikalischen Details, Dice und Hausdorff danken. Unsere Gespräche waren für mich wesentlich belohnender als für sie. Was sie sich aber nicht hat anmerken lassen. Für all dies danke ich ihr von Herzen.

Dr. med. Philippe Jagoda von der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes hat sich mit mir Nachmittage, Abende, Nächte um die Konturen von Tumoren gekümmert, bis diese zwar gut und korrekt waren, manches Mal aber dennoch nochmals eingezeichnet werden mussten, weil wir wieder etwas am *Procedere* geändert hatten, was zu weiteren Nachmittagen, Abenden und Nächten führte. Bis zum Tag der Abgabe hat er mir Frage um Frage beantwortet, Fachtermini gerade gerückt und mich auf Ungenauigkeiten hingewiesen. Vielen Dank dafür!

Prof. Dr. med. Arno Bücken M.Sc., Direktor der *Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie* am Universitätsklinikum des Saarlandes, dem stellvertretenden Direktor

Prof. Dr. Dr. Günther Schneider sowie *Prof. Dr. med. Samer Ezziddin* von der *Klinik für Nuklearmedizin* am Universitätsklinikum des Saarlandes sowie allen beteiligten Mitarbeitern, insbesondere die *Medizinisch Technischen Assistenten* der AG Kernspintomographie dieser beiden Kliniken gebührt mein Dank für die Zusammenarbeit bei der Gewinnung und Auswertung der Bilddatensätze.

Zuletzt möchte ich noch *meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden* danken, die - trotz meines ungewöhnlichen Werdegangs - ihr Vertrauen in mich nicht verloren haben und mich unterstützt haben, wo immer ich es brauchte. Vom Tag meiner Einschulung bis heute. Und morgen.