

**Planimetrische Volumetrie in der Computertomographie
mediastinaler Lymphome im Kindesalter**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Lea Sophia Lavi
aus Frankfurt am Main

Gießen 2014

Aus dem medizinischen Zentrum für Radiologie

Abteilung Kinderradiologie

Leiter: Prof. Dr. med. G. Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. G. Alzen

Gutachterin: Prof. Dr. med. G. Krombach

Tag der Disputation: 19.06.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Lymphomerkrankungen im Kindesalter	1
1.1.1	<i>Epidemiologie, Klassifikationen, Klinik</i>	1
1.1.1.1	Hodgkin-Lymphom	1
1.1.1.2	Non-Hodgkin-Lymphome	2
1.1.2	<i>Therapiestudien</i>	4
1.1.2.1	Hodgkin-Lymphom	4
1.1.2.2	Non-Hodgkin-Lymphome	6
1.1.3	<i>Responsekriterien</i>	7
1.2	Bildgebende Diagnostik: Die Computertomographie	11
1.2.1	<i>Bedeutung der Computertomographie in der Onkologie</i>	11
1.2.2	<i>Technik der Computertomographie</i>	12
1.2.3	<i>Darstellung von Lymphknoten und Lymphomen in der Computertomographie</i>	14
1.2.4	<i>Messung der Tumorgröße in der Computertomographie</i>	17
1.3	Fragestellung	18
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenkollektiv und Auswahlkriterien	20
2.2	Bildmaterial	20
2.3	Richtlinien zur Durchführung eines Thorax-CT	21
2.4	Versuchsablauf: Durchführung der Volumetrie	22
2.4.1	<i>Methode der Volumetrie am Computer</i>	22
2.4.2	<i>Vorversuch am Phantom</i>	24
2.4.3	<i>Volumetrie mit dem Planimeter</i>	27
2.4.4	<i>Fenstereinstellung</i>	27

2.4.5	<i>Ausdehnung der Messung</i>	27
2.4.6	<i>Messungen innerhalb eines Patienten</i>	28
2.4.7	<i>Vorgehen zur Festlegung der Tumorgrenzen</i>	28
2.5	Erhobene sowie berechnete Daten	40
2.6	Datenquellen, Datenspeicherung und -Auswertung	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Patientenkollektiv, Diagnosen, Überleben und Verlauf	42
3.2	Tumorvolumen	44
3.2.1	<i>Tumorvolumen im zeitlichen Verlauf</i>	44
3.2.2	<i>Tumorvolumen in Bezug auf die Therapie</i>	48
3.2.2.1	Hodgkin-Lymphom	48
3.2.2.2	Lymphoblastische Lymphome	50
3.2.2.3	Reife Non-Hodgkin-Lymphome	52
4	Diskussion	53
4.1	Methodenkritik	54
4.1.1	<i>Planimetrische Volumetrie im Vergleich mit anderen Methoden</i>	54
4.1.1.1	Genauigkeit der planimetrischen Volumetrie	54
4.1.1.2	Planimetrische Volumetrie im Vergleich mit Annäherungsformeln	55
4.1.2	<i>Fehlerquellen</i>	55
4.1.2.1	Technische und durch die Methode bedingte Fehlerquellen	55
4.1.2.2	Untersucherabhängige Aspekte	57
4.1.2.3	Thymus-Rebound und persistierende Restvolumina	58
4.2	Einschränkungen aufgrund der vorliegenden Daten	60
4.2.1	<i>Verwendung von MRT und manueller Planimetrie</i>	60
4.2.2	<i>Fehlende Initialuntersuchungen</i>	60
4.2.3	<i>Vergleichbare Therapiezeitpunkte</i>	61
4.2.4	<i>Abstände zwischen den Untersuchungen</i>	61
4.3	Interpretation der planimetrisch erhobenen Volumina	62

4.3.1	<i>Bedeutung der initialen Response</i>	62
4.3.2	<i>Konsequenzen für die Einstufung in die Responsekategorie</i>	63
4.4	<i>Ausblick</i>	64
5	Zusammenfassung	66
6	Summary	68
7	Abkürzungsverzeichnis	69
8	Tabellenverzeichnis	71
9	Abbildungsverzeichnis	72
10	Literaturverzeichnis	73
11	Anhang	79
12	Erklärung zur Dissertation	82
13	Danksagung	83

1 Einleitung

1.1 Lymphomerkrankungen im Kindesalter

1.1.1 Epidemiologie, Klassifikationen, Klinik

Maligne Lymphome sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des lymphatischen Systems, welche geschichtlich in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: die Hodgkin-Lymphome, beschrieben und benannt nach Thomas Hodgkin im Jahr 1832 (Hodgkin 1832) – und die übrigen Entitäten, zusammengefasst unter dem Begriff der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Es handelt sich um eine häufige Erkrankung - in Deutschland haben Lymphome einen Anteil von 11,4% an allen pädiatrischen Malignomen, Jungen sind etwa doppelt so häufig betroffen als Mädchen (Kaatsch and Spix 2012).

1.1.1.1 Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (HL, auch Morbus Hodgkin, *Hodgkin's Disease*, Lymphogranulomatose) stellt 4,9% der Malignome im Kindesalter dar. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (Verhältnis 1,2:1). Die Erkrankung hat heutzutage eine gute Prognose: die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt bei 98% (Kaatsch and Spix 2012). Histologisches Charakteristikum für das Hodgkin-Lymphom sind die sog. Reed-Sternberg-Riesenzellen: mehrkernige Riesenzellen aus der B-Zell-Reihe mit entzündlichem Begleitinfiltrat (Claviez 2008).

Die Erkrankung wird unterteilt in das klassische Hodgkin-Lymphom und das Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom. Ersteres wird nach der WHO-Klassifikation in vier weitere Untertypen eingeteilt: lymphozytenreich, lymphozytenarm, nodulär-sklerosierend und einen Mischtyp (Gobbi et al. 2013). Diese histologische Unterteilung hat keinen Einfluss auf die Therapie (Yung and Linch 2003, Toma et al. 2007), mit Ausnahme des lokalisierten Lymphozyten-prädominanten HL, der als einziger lediglich einer operativen Entfernung zugeführt wird (Reiter 2008).

Die klinische Einteilung in Stadien erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 1.1). Hier fließen sowohl die anatomische Ausdehnung des Befalls als auch das Vorhandensein von B-Symptomen mit ein. Die ersten Symptome sind häufig schmerzlose Lymphknotenschwellungen, die Diagnose wird histologisch mittels einer Lymphknotenbiopsie bzw. -exstirpation gesichert (Claviez 2008). Das Hodgkin-Lymphom ist chemo-

und strahlensensibel (s.u.). Obgleich der guten Prognose dieser Erkrankung ist zu berücksichtigen, dass die medikamentöse- und Strahlentherapie verschiedene und zum Teil schwerwiegende Spät komplikationen mit sich bringen kann. Hierzu gehören Zweit malignome (z.B. Bronchialkarzinom nach Strahlungstherapie), Infertilität, endokrinologische Störungen (z.B. Hypothyreose) oder ischämische Herzerkrankungen (Diehl, Jostings, and Schmitz 2008). Auf der Basis dieser Erkenntnis wird es zunehmend wichtiger, die Therapiemaßnahmen anzupassen und zu minimieren. Ein wichtiger Aspekt in der Behandlung besteht daher darin, das Therapieansprechen korrekt zu erfassen und so ein „Übertherapieren“ zu vermeiden (Yung and Linch 2003).

Tabelle 1.1: *Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach Ann Arbor*. Es werden die Ausdehnung des Befalls (Lymphknoten und extranodaler Befall) sowie das Vorhandensein von B-Symptomen miteinbezogen (Nach Dreyling et al. 2008).

I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
VI	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
+A	Ohne B-Symptome
+B	Mit B-Symptomen

1.1.1.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Unter Non-Hodgkin-Lymphomen wird eine heterogene Gruppe von Lymphomen zusammengefasst, welche außer den Lymphknoten nahezu alle Organe betreffen können (Shankland, Armitage, and Hancock 2012). Die relative Häufigkeit bei Kindern unter 15 Jahren liegt in Deutschland bei 4,6% aller pädiatrischen Tumore. Das Verhältnis der Inzidenz von Jungen und Mädchen liegt bei 2,2:1. Die 5-Jahres-Überlebensrate für NHL (ausgenommen der Burkitt-Lymphome) liegt bei 88% und ist somit niedriger als bei dem Hodgkin-Lymphom (Kaatsch and Spix 2012). Non-Hodgkin-Lymphome werden nach der WHO-Klassifikation nach ihrer Zugehörigkeit zur B- oder T-Zell-Reihe eingeteilt. Weiter können sie nach ihrer Differenzierung in Vorläufer-Zellen (unreife

Zellen, *Precursor Cells*) und reife Zellen eingeteilt werden. Diese Einteilung ist relevant für die Wahl der Therapiestudie und wurde daher auch in der vorliegenden Studie verwendet. Die letzte Überarbeitung der WHO-Klassifikation erfolgte 2008 (Swerdlow et al.). Tabelle 1.2 führt einige bekannte und für diese Arbeit relevante Entitäten auf. Die überwiegende Mehrheit (85-90%) der Non-Hodgkin-Lymphome entstammen der B-Zell-Reihe, ein kleiner Anteil entsteht aus T-Lymphozyten oder *Natural Killer* (NK) – Zellen (Shankland, Armitage, and Hancock 2012). Die Stadieneinteilung erfolgt bei Erwachsenen wie beim Hodgkin-Lymphom nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 1.1), in der Pädiatrie ist die modifizierte Einteilung nach St. Jude gebräuchlich (Murphy and Hustu 1980, Tabelle 1.3). Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich ähnlich des Hodgkin-Lymphoms häufig durch tastbare Lymphknotenschwellung. Durch die unterschiedlichen Manifestationsorte sind jedoch auch vielfältige andere Symptome, beispielsweise abdominelle Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe oder eine tastbare Resistenz möglich (Gutjahr et al. 1993, Toma et al. 2007).

Tabelle 1.2: *WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome, 2008*. Die Lymphome werden in B-Zell-Lymphome und T- bzw. NK-Zell-Lymphome eingeteilt. Die weitere Unterteilung erfolgt nach der Entwicklung in vorläufer- und reife Zellen, welche sich wiederum in verschiedene Subtypen einteilen lassen (Nach Swerdlow et al. 2008).

B-Zell-Lymphome	Vorläufer B-Zellen	Vorläufer B-Zell-lymphoblastisches Lymphom oder -Leukämie (B-LBL)
	Reife B-Zellen	z.B. chronisch lymphatische Leukämie, Burkitt-Lymphom, <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> (DLBCL) mit Untertyp <i>T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma</i> (THRBCL), <i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> (PMLBL)
T- und NK-Zell-Lymphome	Vorläufer T-Zellen	Vorläufer T-Zell-lymphoblastisches Lymphom oder -Leukämie (T-LBL)
	Extranodale reife T- und NK-Zellen	z.B. extranodales NK- oder T-Zell-Lymphom
	Nodale reife T- und NK-Zellen	z.B. <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma</i> (ALCL)

Tabelle 1.3: *Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach St. Jude*. Die Unterteilung in vier Stadien basiert auf der Ausdehnung des Tumorbefalls, dabei wird zwischen nodalem und extranodalem Befall unterschieden sowie die Lokalisation berücksichtigt (Nach Murphy and Hustu 1980).

I	Einzelner extranodaler Tumor oder einzelne Lymphknoten-Region mit Ausnahme von Mediastinum und Abdomen
II	Ein einzelner extranodaler Tumor mit regionaler LK-Beteiligung Zwei oder mehr LK-Regionen auf derselben Seite des Diaphragmas Zwei einzelne extranodale Tumore mit oder ohne regionale LK-Beteiligung auf derselben Seite des Diaphragmas
III	Zwei einzelne extranodale Tumore auf beiden Seiten des Diaphragmas Zwei oder mehr LK-Regionen auf beiden Seiten des Diaphragmas Primär intrathorakale Tumore (mediastinal, pleural, Thymus) Epidurale Lokalisation Nicht resektable abdominelle Manifestation
IV	Stadium I bis III mit Befall des Knochenmarks oder des zentralen Nervensystems

1.1.2 Therapiestudien

Die Behandlung der pädiatrischen Lymphome findet im Rahmen von Therapiestudien statt, welche von bundesweiten oder internationalen Gesellschaften ausgehen. Hier sind z.B. die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) oder die Berlin-Frankfurt-Münster-Gruppe (BFM) zu nennen. Dort wird in festgelegten Protokollen die genaue Chemo- und Radiotherapie, die erforderlichen Staginguntersuchungen und alles Weitere für die Therapie relevante festgelegt. Dies geschieht in aller Regel in spezialisierten Zentren, mit dem Ziel, die Therapie kontinuierlich weiterzuentwickeln und um neue Erkenntnisse über die Erkrankungen zu gewinnen. Im Folgenden werden exemplarisch einige der Therapiestudien für Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome dargestellt.

1.1.2.1 Hodgkin-Lymphom

Die Behandlung der HL-Patienten deren Daten in der vorliegenden Studie verwendet wurden erfolgte im Rahmen der GPOH-Studie von 1995 und der Folgestudie von 2002 (*GPOH-HD95* und *GPOH-HD02 Pilot*), sowie im Rahmen der *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group-Studie (EuroNet PHL C1)*. Die Therapie ist in den genannten Studien vergleichbar aufgebaut: sie besteht aus 2 bis 6 fünfzehntägigen Chemothera-

piezyklen, jeweils mit einer vierzehntägigen Pause. Patienten werden einer Therapiegruppe zugeordnet, welche die Anzahl der Zyklen und die genaue Zusammensetzung der Therapie festlegt. Die Zuordnung ist u.a. abhängig von Tumorstadium und Geschlecht (Dörffel, Rühl, and Marciniak 1995, Körholz 2002, Körholz, Wallace, and Landman-Parker 2006), siehe auch Abbildung 1.1.

Das Staging beim Hodgkin-Lymphom umfasst klinische, laborchemische und bildgebende Untersuchungen und ist initial sowie vor Beginn eines jeden neuen Zyklus durchzuführen. Zur radiologischen Diagnostik gehören die Röntgenuntersuchung des Thorax (bei initialem Befall des Mediastinums oder der Lunge) und die Sonographie des Abdomens. Die Röntgenuntersuchung wird fakultativ alle 4-8 Wochen durchgeführt. Ein CT oder MRT des Thorax wird vor dem zweiten Zyklus (in Therapiegruppe 1) bzw. vor Beginn des dritten und fünften Zyklus (in Therapiegruppe 3 und 5) empfohlen. Eine Berechnung des Tumorrestvolumens und damit die Response-Beurteilung ist mit der jeweils angewendeten Bildgebung durchzuführen. Falls im Anschluss an die Chemotherapie eine Radiatio durchgeführt wird, werden 6-8 Wochen nach Ende der Radiatio erneut Staginguntersuchungen veranlasst (mit der jeweiligen bereits initial verwendeten bildgebenden Methode). Nach Beenden der Therapie ist ein Thorax-CT bei Lungenbefall alle 6 Monate in den ersten zwei Jahren, anschließend jährlich bis zum vierten Jahr durchzuführen (Dörffel, Rühl, and Marciniak 1995, Körholz 2002). In der *Euro-Net-PHL-C1* Studie war der festgelegte Zeitpunkt für die Durchführung des Restagings nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie (Körholz, Wallace, and Landman-Parker 2006).

Therapiestudie GPOH-HD 95

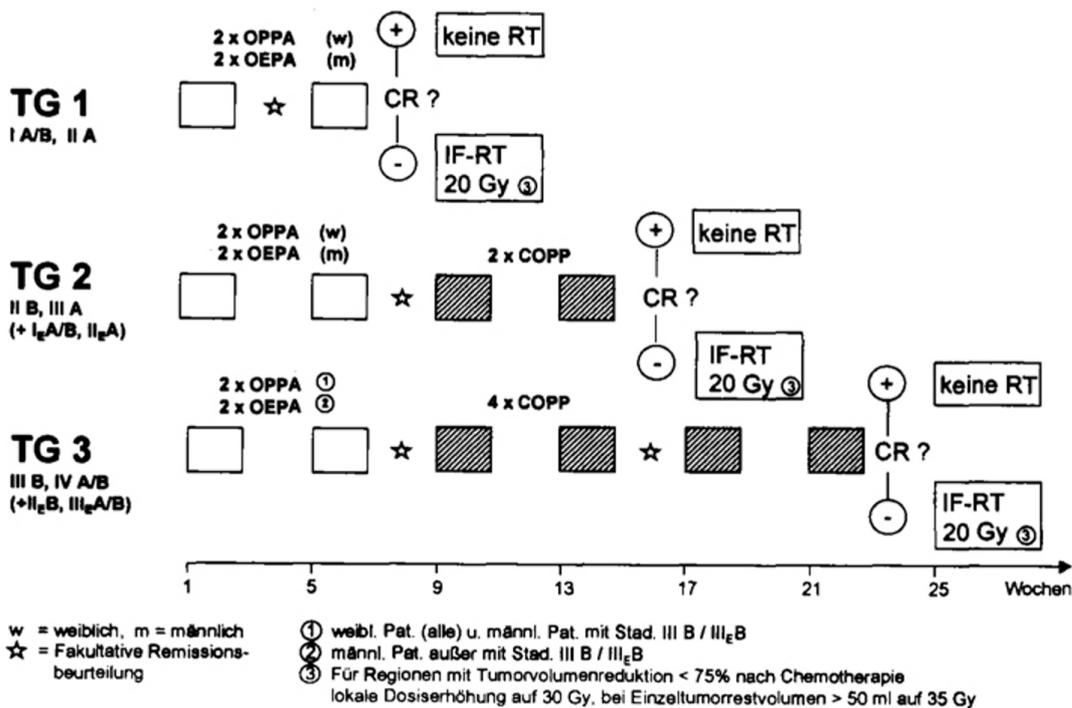


Abbildung 1.1: Beispiel für ein Therapieschema aus der Studie GPOH-HD95. Aus Dörffel et al. (1998). Nach diesem Schema werden die Patienten in 3 Therapiegruppen eingeteilt (in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern, in diesem Falle vom Stadium). Die Patienten erhalten je nach Therapiegruppe zwei bis sechs Zyklen einer Chemotherapie und ggf. eine Radiatio.

1.1.2.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Die Behandlung der Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen (LBL) aus der Gruppe der NHL erfolgte beim vorliegenden Patientenkollektiv im Rahmen des Studienprotokolls der *EURO-LB02* Studie (Reiter et al. 2003). Der in diesem Therapieprotokoll festgelegte Ablauf der Chemotherapie ist wie folgt: Zytoreduktive Vorphase (Tag 1-7) und Induktionstherapie, bestehend aus Phase I/a (Tag 8-35) und I/b (Tag 36-64). Nach einer zweiwöchigen Pause erfolgt eine Konsolidierungstherapie. Anschließend Aufteilung der Patienten nach Stadium: Stadium I und II erhalten eine Erhaltungstherapie, Stadium III und IV erhalten eine Re-Induktionstherapie (mit Phase II/a und II/b) und anschließende eine Erhaltungstherapie. Insgesamt dauert die Therapie 18 bis 24 Monate.

Die Evaluation des Therapieansprechens anhand des Tumorzvolumens ist Gegenstand der *EURO-LB02* Studie. Eine Bildgebung des Thorax mittels CT ist zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: 1. Vor Therapiebeginn, 2. Nach der Vorphase (Tag 8), 3. Während Phase I/a (Tag 15); 4. Ende Phase I/a (Tag 33, nur bei unzureichender Tumorzvolumenreduktion <35% an Tag 15). Das weitere Staging erfolgt mittels Röntgen-Thorax, weitere

CT sind nur bei Verdacht auf einen Progress durchzuführen. Ist bis zum Ende der Phase I/a, d.h. Tag 33, keine Response erreicht, resultiert dies in einer Therapieanpassung (Reiter et al. 2003).

Die Therapie der übrigen Non-Hodgkin-Lymphome erfolgte im Patientenkollektiv dieser Arbeit innerhalb der Studien *NHL-BFM95* und *NHL-BFM04* oder im Rahmen der *ALCL99*-Studie. In *NHL-BFM95* ist auch eine Therapiegruppe für LBL enthalten (Therapiegruppe I mit vorgesehenem CT initial und an Tag 33). Auch hier ist die Therapie in allen Therapiestudien vergleichbar aufgebaut und besteht aus einer fünftägigen Vorphase (variabel) sowie aus zwei bis sieben fünftägigen Therapiekursen je nach Therapiearm (Reiter, Riehm, and Schrappe 1996, Reiter et al. 1999, Reiter et al. 2004). Ein Staging mittels Thorax-CT oder -MRT ist hier nur bei Verdacht auf Mediastinalbefall vorgesehen, in den übrigen Fällen wird auf ein Röntgen-Thorax zurückgegriffen. Das Restaging sollte mit der gleichen Methode wie das initiale Staging durchgeführt werden und zwar vorzugsweise sonographisch. Dafür sind in *NHL-BFM95* folgende Zeitpunkte vorgesehen: Tag 5, vor Kurs 2, 3, 4, 5, und 6, sowie später innerhalb von 9 Monaten vierwöchentlich und innerhalb von 2 Jahren alle 3 Monate (Reiter, Riehm, and Schrappe 1996).

1.1.3 Responsekriterien

Da die Therapie maligner Erkrankungen im Kindesalter in der Regel im Rahmen von klinischen Studien multizentrisch erfolgt, werden einheitliche und standardisierte Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens benötigt. So können Studienergebnisse verglichen und eine Evaluation von verschiedenen Therapiemodalitäten entsprechend ihrer Wirksamkeit vorgenommen werden. In der Beurteilung des Therapieansprechens haben sich daher die Begriffe *Response* und *Responsekriterien* etabliert. Es bestehen verschiedene solche Kriterien für verschiedene Tumorentitäten, welche jeweils aus unterschiedlichen Parametern zusammengesetzt sind.

Ein zentraler Aspekt bei Lymphomen ist in dieser Hinsicht die Reduktion der Tumormasse, welche durch die Volumenänderung bildgebend erfasst werden kann. Die prognostische Bedeutung dieses Parameters ist zentraler Gegenstand vieler Forschungsarbeiten und spiegelt sich in den etablierten Responsekriterien wider (s.u.). Beispielsweise wiesen Carde et al. (2002) dem Ansprechen auf die Therapie in der Anfangszeit, die sog. *Early Response* oder *Early Complete Response* einen prognostischen Wert zu, der laut den Autoren einen Einfluss auf weitere Therapieentscheidungen haben sollte.

Die wichtigste zu bestimmende Größe im Rahmen der Tumorthherapie ist demzufolge die sogenannte *Response Rate*, also das Maß in dem der Tumor sich unter der Therapie verkleinert (Grillo-López et al. 2000). Die im Folgenden dargestellten Responsekriterien beinhalten alle die Tumormasse als zentrales Element. Lediglich die Methode zur Quantifizierung des Tumolvolumens, z.B. als ein- oder zweidimensionale Messung, ist verschieden. Eine dreidimensionale, planimetrische Volumenbestimmung der Tumormasse fand bisher keinen Eingang in die Responsekriterien. Im Folgenden werden drei anerkannte Klassifikationen dargestellt.

Als erstes zu nennen sind hier die WHO-Kriterien, welche von Miller et al. (1981) erstellt wurden (Tabelle 1.4), sowie die RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), erstellt im Jahr 2000, zuletzt überarbeitet 2009 (Eisenhauer et al.). Die WHO-Kriterien sehen eine zweidimensionale Messung des sog. SPD (*Sum of the Products of the greatest Perpendicular Diameters*) vor, d.h. die Summe aller Produkte aus den größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmessern der Läsion (Miller et al. 1981). Bei den RECIST-Kriterien hingegen wird eine eindimensionale Messung durchgeführt, d.h. es wird die Summe aus den größten Durchmessern aller Läsionen gebildet. Des Weiteren werden folgende Aspekte berücksichtigt: Die Messung wird an fünf *Target Lesions* durchgeführt. Läsionen welche kleiner als 5 mm sind werden aus Gründen der Messgenauigkeit nicht berücksichtigt, um Falschaussagen zu vermeiden. Lymphknoten werden ab einem Durchmesser von 10 mm in der kurzen Achse als pathologisch eingestuft, Lymphknoten ab 15 mm Durchmesser in der kurzen Achse sind als *Target Lesions* zu werten. Anzumerken ist hier, dass die RECIST-Kriterien durch die eindimensionale Messung von runden Tumorformen ausgehen, welche sich unter der Therapie gleichmäßig in alle Richtungen verkleinern, was jedoch nicht dem tatsächlichen Verlauf entspricht. Eine Übersicht der RECIST-Kriterien gibt Tabelle 1.5.

Tabelle 1.4: *WHO-Kriterien zur Response-Beurteilung*. Es werden vier Responsekategorien unterschieden, die Messung kann ein- oder bidimensional erfolgen. Diese Kriterien sind für alle solide Tumoren anwendbar. SPD: *Sum of the Products of the Greatest Perpendicular Diameters* (nach Miller et al. 1981).

<i>Complete Remission (CR)</i>	Vollständiger Rückgang aller zuvor bestehender Krankheitszeichen, festgestellt durch mind. 2 Untersuchungen in mind. vierwöchigem Abstand
<i>Partial Remission (PR)</i>	>50% Reduktion der Tumormasse, festgestellt durch mind. 2 Untersuchungen in mind. vierwöchigem Abstand. Zweidimensional mittels SPD, Eindimensional anhand der Reduktion des größten Durchmessers, zusätzlich keine neuen Läsionen oder Progress einzelner Läsionen
<i>No Change (NC)</i>	Keine feststellbare Reduktion um 50%, jedoch keine Zunahme um 25%
<i>Progressive Disease (PD)</i>	Messbare Zunahme der Größe einer oder mehrerer Läsionen um 25% oder mehr

Tabelle 1.5: *RECIST-Kriterien*. In dieser Einteilung sind vier Kategorien vorhanden. Es ist lediglich die eindimensionale Messung des größten Durchmessers einer Läsion vorgesehen (Eisenhauer et al. 2009).

<i>Complete Remission (CR)</i>	Vollständiger Rückgang aller <i>Target Lesions</i> und Reduktion des Durchmessers in der kurzen Achse auf < 10 mm
<i>Partial Remission (PR)</i>	≥30% Reduktion in der Summe der größten Durchmesser aller <i>Target Lesions</i>
<i>Stable Disease (SD)</i>	Weder PR noch PD
<i>Progressive Disease (PD)</i>	≥20% Zunahme in der Summe der größten Durchmesser aller <i>Target Lesions</i>

Während die WHO- und RECIST- Kriterien für sämtliche Malignome gelten, wurden ab 1999 von Cheson et al. spezielle Responsekriterien für maligne Lymphome etabliert. In die aktuellen Kriterien von 2007 fließen folgende Parameter mit ein: Anzeichen und Größe vorhandener befallener Lymphknoten im CT, Ergebnisse der PET/CT, Leber- und Milzbeteiligung sowie das Ergebnis von Knochenmarksuntersuchungen (Cheson et al. 2007, Cheson 2008). Anhand dieser Parameter werden vergleichbar zu den oben genannten Einteilungen *Complete Remission (CR)*, *Partial Remission (PR)*, *Stable Disease (SD)* und *Relapsed Disease* bzw. *Progressive Disease (PD)* unterschieden.

Wie aus Tabelle 1.6 ersichtlich, ist die Definition der Response hier im Gegensatz zu den oben genannten Einteilungen nicht nur allein von der Größe des Tumors, sondern auch von seiner Aktivität im PET/CT, vom Befall extranodaler Organe und des Knochenmarks abhängig. Zur Größenbestimmung der Lymphknoten wird hier ebenfalls die SPD-Methode angewendet.

Tabelle 1.6: *Responsekriterien für maligne Lymphome nach Cheson (2007)*. Bei diesen Kriterien wird nicht nur die im CT gemessene Tumorgöße berücksichtigt, sondern auch das Verhalten des Tumors im PET/CT, die Beteiligung von Milz und Leber und die Knochenmarksbeteiligung.

	Definition	Lymphknoten	Milz, Leber	Knochenmark
Complete Remission (CR)	Verschwinden aller Krankheitsanzeichen	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie: Tumormasse jeder Größe wenn PET negativ b) Variable FDG-Avidität oder PET-negativ: Regression zu normaler Größe im CT	Nicht palpabel, Läsionen verschwunden	In der Biopsie keine Infiltration mehr nachweisbar, Immunhistochemie negativ
	Regression von messbaren Krankheitserscheinungen und kein Auftreten neuer Läsionen	≥50% Größenabnahme im SPD bei max. den 6 größten Läsionen, keine Zunahme in der Größe anderer Läsionen	≥50% Reduktion im SPD der Läsionen, keine Größenzunahme der Organe	Irrelevant wenn Knochenmarksbefund vor der Therapie positiv war
Partial Remission (PR)	Kein Erreichen von CR oder PR	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; eine oder mehr PET-positive Läsionen an bereits involvierter Lokalisation b) Variable FDG-Avidität oder PET-negativ, Regression im CT		
Stable Disease (SD)	Auftreten einer neuen Läsion oder eine Größenzunahme um ≥50% bei messbaren Läsionen vom Nadir	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; PET-positiv an vorherigen Läsionen und keine neuen Läsionen im PET oder CT b) Variable FDG-Avidität oder PET-negativ, keine Änderung der Größe der Läsionen im CT	>50% Größenzunahme vom Nadir im SPD in den bekannten Läsionen	Neue oder wiederholte KM-Beteiligung
Relapsed or Progressive Disease (PD)		Auftreten von neuen Läsionen >1,5 cm in jeder Achse, >50% Größenzunahme im SPD in mehr als einer Läsion oder ≥50% Zunahme im größten Durchmesser in der kurzen Achse eines LK (>1 cm). PET-positive Läsionen		

Gelegentlich wird eine weitere Response-Stufe eingeführt, das sog. Erkennbare Ansprechen (OE: *Objective Effect*), welche sich zwischen der PR und SD befindet. In der Arbeit von Meinhardt et al. (2010) zur Anwendung von Rituximab bei B-NHL werden die untenstehenden Kriterien verwendet, wobei zur Messung der Tumore wie in den WHO- und Cheson-Kriterien die SPD, hier in mindestens einer Läsion, verwendet wird. Zusätzlich fließen die zytologischen Untersuchungen von Knochenmark und peripherem Blut mit ein. Des Weiteren wird eine Einteilung der Patienten in Responder und

Non-Responder vorgenommen: Responder sind Patienten, die mindestens OE in mindestens einer Läsion und keinen Progress verzeichnen. Non-Responder zeigen kein erkennbares Ansprechen oder einen Progress. Diese Einteilung wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls verwendet, s. Tabelle 1.7.

Tabelle 1.7: *Responsekriterien* (Meinhardt et al. 2010). In dieser Studie zur Untersuchung der Therapie mit Rituximab bei Kindern mit B-NHL sind 5 Kategorien vorgesehen, die wiederum eine Einteilung in Responder und Non-Responder ermöglichen. Die Messung erfolgt mittels SPD.

Responder	1= <i>Complete Remission</i> (CR)	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen (Reduktion um 100%)
	2= <i>Partial Remission</i> (PR)	>50% Reduktion
	3= <i>Objective Effect</i> (OE)	25% bis 50% Reduktion
Non - responder	4= <i>Stable Disease</i>	<25% Reduktion
	5=Progress	>25% Volumenzunahme

1.2 Bildgebende Diagnostik: Die Computertomographie

1.2.1 Bedeutung der Computertomographie in der Onkologie

Seit der Entwicklung der Computer- und Magnetresonanztomographie ist es zunehmend möglich geworden, selbst kleinste pathologische Prozesse radiologisch zu erkennen und abzugrenzen. Eine meist erstmalig im Röntgenbild festgestellte Auffälligkeit, beispielsweise im Thorax, kann so mittels CT weiter auf ihre genaue Größe, Ausdehnung sowie Beziehung zu benachbarten Strukturen untersucht werden und nicht zuletzt Hinweise auf die zugrundeliegende Pathologie liefern (Kawashima et al. 1991, Tecce, Fishman, and Kuhlman 1994, Gutjahr et al. 1993). Die Computertomographie hat einen wichtigen Stellenwert nicht nur bei der Diagnosestellung, sondern vor allem für die Beurteilung der Response des Tumorgewebes auf die Therapie und stellt insbesondere bei malignen Lymphomen ein Standardverfahren dar (Glasspool and Evans 2000, Reiter 2008, Shankland, Armitage, and Hancock 2012). So ist die Computertomographie wie bereits oben dargestellt ein fester Bestandteil von Nachsorge-Schemata in onkologischen Therapiestudien und ist darin in bestimmten Abständen zwecks Staging und Restaging vorgesehen.

Trotz der gegebenen Strahlenbelastung ist die Computertomographie des Thorax nicht zuletzt aufgrund ihrer flächendeckenden Verfügbarkeit, schnellem Zugang innerhalb

einer Klinik, sowie der kurzen Untersuchungsdauer das Verfahren der ersten Wahl. Die Magnetresonanztomographie wird aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung jedoch nach Möglichkeit befürwortet und ist z.B. im Falle einer Kontrastmittelallergie indiziert, wie in der Therapiestudie *EURO-LB02* (Reiter et al. 2003). Diese Untersuchungsmethode ist allerdings mit höheren Kosten verbunden und für kleinere Kinder aufgrund der längeren Untersuchungszeit erschwert durchführbar. Für die Untersuchung des zentralen Nervensystems ist die MRT jedoch besser geeignet (Shankland, Armitage, and Hancock 2012).

Bei der Flourdesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung metabolischer Vorgänge durch den Zerfall von Positronenemittern in Kombination mit einem Tracermolekül (hier: Flourdesoxyglucose). Es erfolgt eine Darstellung von Arealen mit gesteigerter metabolischer Aktivität, allerdings mit geringer räumlicher Auflösung (Krause et al. 2007). Die gerätetechnische Kombination beider Verfahren - die PET/CT - vereint die Vorteile beider Methoden und wird als Instrument für Staging und Verlaufskontrolle immer häufiger eingesetzt. Mit dieser Methode kann, im Gegensatz zur alleinigen Computertomographie, zusätzlich zur morphologischen Darstellung auch die Vitalität von (Rest-) Tumorgewebe dargestellt werden. Einschränkungen bei der Anwendung sind die Verfügbarkeit vor Ort und die vergleichsweise hohen Kosten. In Deutschland werden diese in der Lymphomdiagnostik praktisch nicht übernommen (Afshar-Oromieh et al. 2012). Zudem ist die FDG-PET nicht bei allen Lymphom-Entitäten geeignet: es zeigen sich nicht alle Lymphome FDG-avid, d.h. mehrspeichernd im PET. So gibt es histologisch FDG-aufnehmende Typen und solche mit lediglich variabler FDG-Aufnahme (Ganten 2012). Insgesamt wird die FDG-PET bzw. PET/CT also nur in unter bestimmten Voraussetzung empfohlen (Cheson et al. 2007).

1.2.2 Technik der Computertomographie

Ein Computertomograph besteht aus einer Röntgenröhre mit gegenüberliegenden Röntgen-Detektoren, eingebaut in eine Abtasteinheit (die sog. Gantry), durch die der Patient auf einem Tisch liegend hindurchgefahren wird. Das System aus Röntgenröhre und Detektoren rotiert um 360° um den Patiententisch und tastet so mittels eines fächerförmigen Strahls das zu untersuchende Objekt ab, wobei die Absorption der Strahlung in den Detektoren zur Erstellung eines elektrischen Signals und später des CT-Bildes genutzt wird. Während früher beim sog. Einzelschicht-CT der Patiententisch nach jeder einzelnen 360° Rotation vorgeschoben wurde (entsprechend der *Schichtdicke*) wird heutzutage mehrheitlich die spiral-CT-Technik verwendet. Bei dieser ermög-

lichen ein kontinuierlicher *Tischvorschub* und eine gleichzeitig kontinuierliche Rotation die schnellere Erfassung eines lückenlosen Datensatzes. Die *Messzeit* wird in Sekunden pro Rotation angegeben. Der Tischvorschub (die Geschwindigkeit, mit der sich der Tisch durch die Gantry bewegt, ca. 7,5 bis 12 mm/s) und die Schichtdicke sind demnach variable Parameter. Letztere kann im Spiral-CT, in dem eine kontinuierliche Aufnahme erfolgt, für die Bildaufnahme und die Bildbetrachtung unterschiedlich gewählt werden (*Schichtkollimation*), d.h. sehr dünne Schichten können im nachhinein zu dickeren Schichten addiert werden. Der Tischvorschub und die Schichtkollimation können getrennt voneinander gewählt werden und haben u.a. einen Einfluss auf die Strahlendosis, sowie auf Aspekte der Bildqualität: je dicker die gewählte Schicht, desto niedriger die Auflösung, aber umso niedriger das Bildrauschen (*Signal-Rausch-Abstand*). Ein weiterer bei der Durchführung der Untersuchung zu wählender Parameter ist der sog. *Pitchfaktor*. Dieser Beschreibt das Verhältnis des Tischvorschubs pro Rotation zur Schichtdicke und einen hat direkten Einfluss auf die Strahlenbelastung - umso kleiner der Pitch desto größer die Strahlenbelastung (Schwarz Müller-Erber and Silberstein 2012).

Um bessere Ergebnisse zu erzielen wird bei CT-Untersuchungen üblicherweise ein jodhaltiges, wasserlösliches Kontrastmittel über eine periphere Vene als Bolus (manuell) oder kontinuierlich (mittels eines Perfusors) appliziert. Da sich Kontrastmittel in verschiedenem Gewebe unterschiedlich schnell verteilt (in Abhängigkeit von der Perfusion) sind die *Menge* an Kontrastmittel, die *Flussrate* sowie der zeitliche Abstand zwischen der Kontrastmittelinjektion und dem Beginn der Bilddarstellung (sog. *Delay*) entscheidend für die spätere Darstellung von Strukturen. Letzterer Parameter wird daher je nach der zu untersuchenden Region bzw. Strukturen unterschiedlich gewählt. Bei der Wahl eines kurzen *Delay* kommt es zur Kontrastierung der großen Gefäße, nicht jedoch zur Kontrastierung parenchymatöser Organe oder lymphatischem Gewebe. (Schwarz Müller-Erber and Silberstein 2012, 61-63). Das *Delay* beim Thorax-CT beträgt bei der manuellen Bolusgabe ca. 5 Sekunden bzw. 20-25 Sekunden bei der Gabe über den Perfusor (Alzen 2009).

Bei der Betrachtung der erzeugten CT-Bilder gibt die *Hounsfield Einheit* (HE) die Schwächungswerte der Röntgenstrahlung im Gewebe in Graustufen wieder. Auf einer Skala von ca. -1 000 bis 3 000 HE (Hounsfield-Skala) hat Wasser einen Wert von 0 HE, Luft einen Wert von -1 000 HE und Kompakta einen Wert bis über 1 000 HE. Da dieser große Bereich von Graustufen für das menschliche Auge nicht auflösbar ist, kann die sog. *Fensterung* verändert werden. Diese legt fest, welchen Werten auf der Hounsfield-Skala bestimmte grauwerte zugewiesen werden. Die Einstellung besteht aus zwei Kennwerten: das Fenster-Zentrum und die -Breite (auch C für *center* und W

für *width*; Schwarzmüller-Erber and Silberstein 2012, 61-63). Artefakte können die Qualität der Bilder herabsetzen und deren Beurteilung erschweren. Diese können z.B. Patientenbedingt sein (Bewegungsartefakt, z.B. durch die Atmung), durch Fremdkörper wie z.B. zentrale Venenkatheter oder Implantate, oder physikalisch, wie z.B. der Partialvolumeneffekt. Letzterer entsteht bei einer großen Schichtdicke, wenn das Objekt parallel zur Schichtebene liegt und sich innerhalb einer Schichtdicke stark verändert (65-67. Beispielbilder hierfür finden sich im Kapitel 2).

1.2.3 Darstellung von Lymphknoten und Lymphomen in der Computertomographie

Lymphknoten werden im CT-Bild mit einer Dichte von 40-60 Hounsfield-Einheiten dargestellt und sind daher im Weichteilfenster zu beurteilen. Üblicherweise wird ein Lymphknoten mit einem Durchmesser von >1 cm als pathologisch eingestuft (Diehl et al. 1991). Lymphomgewebe stellt sich in der Computertomographie als inhomogene Masse dar, welche, in Abhängigkeit vom *Delay*, wenig Kontrastmittel aufnimmt (Toma et al. 2007). Einzelne tumorbefallene, d.h. vergrößerte Lymphknoten können zu einem größeren Tumor verschmelzen oder sich als Konglomerat einzelner Nodi darstellen. Lymphome können im Verlauf nekrotische oder verkalkte Areale zeigen, hier verbleiben häufig residuale Massen, deren Vitalität im CT (im Gegensatz zum PET) nicht zu beurteilen ist, und die daher die Verlaufsbeurteilung erschweren. Dieses Problem führt dazu, dass das CT bei der Diagnostik von mediastinalen Lymphomen eine sehr hohe Sensitivität zeigt, die Spezifität jedoch aufgrund von nach der Therapie häufig verbleibendem Residualgewebe als niedrig anzusehen ist. So zeigte sich beispielsweise in einer Arbeit von Elkowitz et al. (1993) mit HL-Patienten eine Sensitivität von 100%, jedoch nur eine Spezifität von 27% und ein positiver prädiktiver Wert von 17%. Eine Verbesserung der Spezifität lässt sich durch das vergleichende Hinzuziehen der Voruntersuchungen bei der Befundung verbessern – bei Elkowitz et al. stieg dadurch die Spezifität auf 60% und der positive prädiktive Wert auf 24%.

Eine Primärmanifestation im Mediastinum ist bei Lymphomen häufig (Diehl et al. 1991, Claviez 2008, Reiter 2008). So manifestieren die überwiegende Mehrheit der Hodgkin-Lymphome im vorderen Mediastinum (Abbildung 1.2). Von dort aus wird eine Ausbreitung in die Aortopulmonalregion, nach subkarinal sowie in das posteriore Mediastinum beschrieben (Diehl et al. 1991). Abbildung 1.3 demonstriert einen Tumor im posterioren Mediastinum. Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern manifestieren sich zwar häufig extranodal, aber auch hier ist die intrathorakale bzw. mediastinale Lokalisation sehr oft anzutreffen (Toma et al. 2007).

Die Ausbreitung der Tumorzellen kann als Masse per continuitatem oder durch weitere, nicht zusammenhängende Lymphknoten stattfinden (Diehl et al. 1991, Gutjahr et al. 1993, Toma et al. 2007). Durch das Lymphomgewebe kann es zur Beeinträchtigung benachbarter Organe kommen: Kompression der Trachea und der Lunge, Kompression von Gefäßen, Pleuraergüsse, Perikarderguss (Toma et al. 2007).

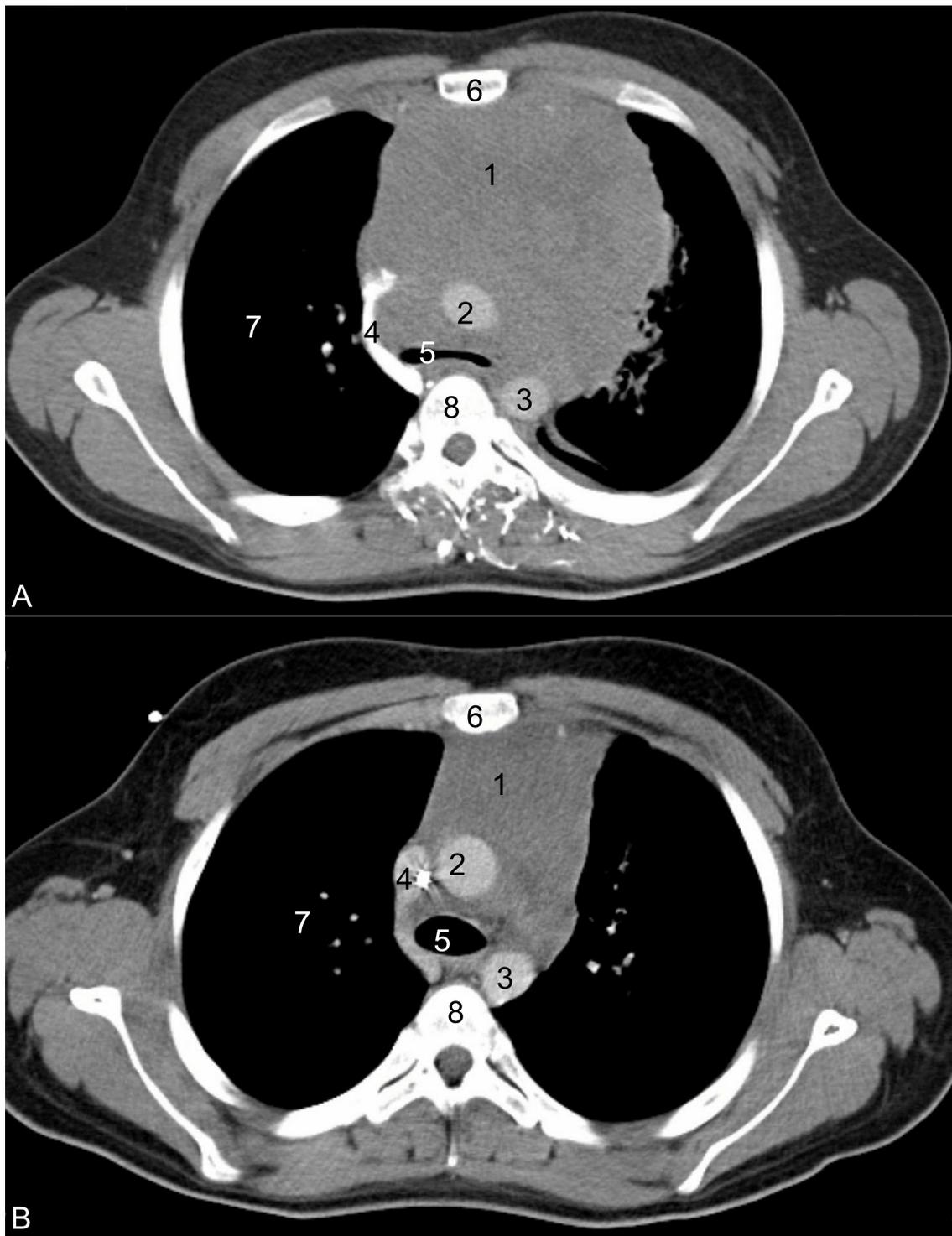


Abbildung 1.2: *Tumor im anterioren Mediastinum, Vergleich vor und nach Therapie.* Zwei CT-Bilder des Thorax auf etwa gleicher Höhe. Durch die Darstellung im Weichteilfenster sind die Zielstrukturen gut kontrastiert. Abbildung A zeigt ein mediastinales Lymphom (in diesem Falle ein NHL) vor der Therapie. Zu sehen ist ein massiver Tumor im anterioren Mediastinum, welcher die Trachea komprimiert und die Lunge verdrängt. Auf dem unteren Bild (B) ist der Tumor nach Beginn der Therapie dargestellt. 1: Tumor; 2: Aorta ascendens; 3: Aorta descendens; 4: V. cava mit V. Azygos; 5: Trachea; 6: Sternum; 7: Lunge; 8: Wirbelkörper (Patient Nr. 13).

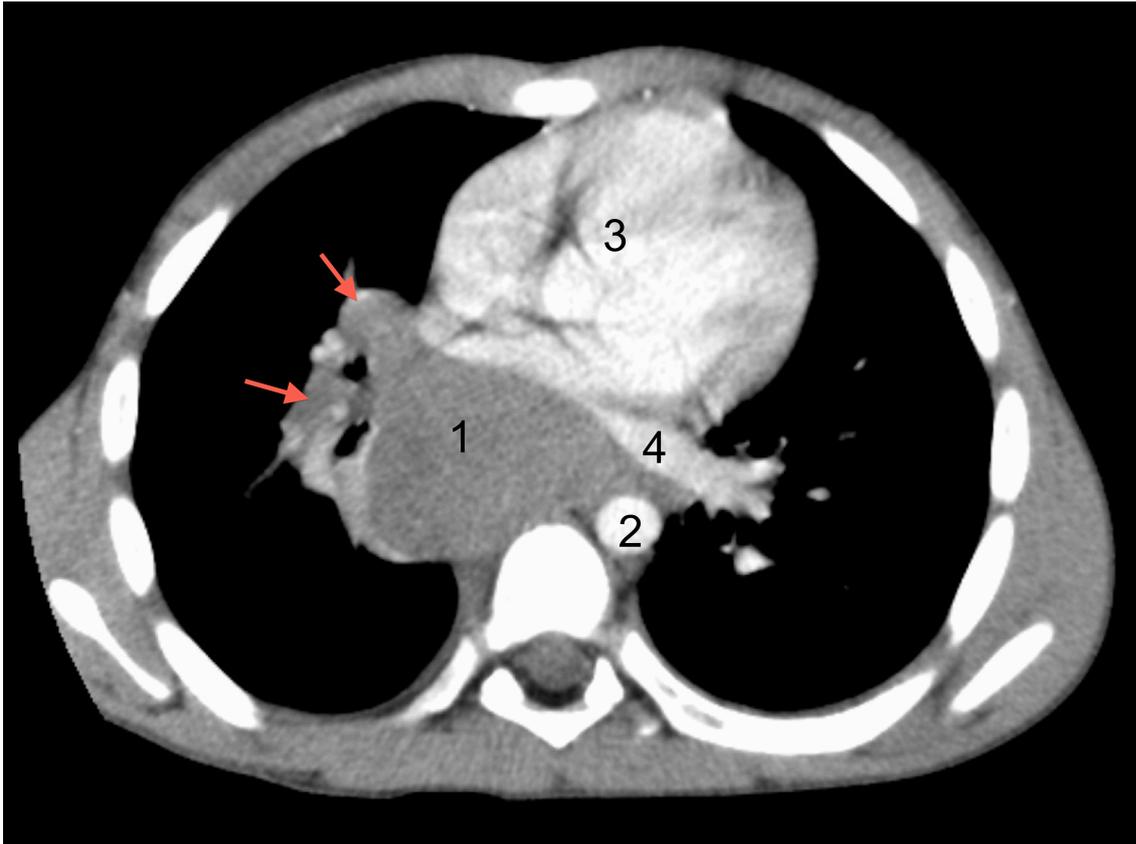


Abbildung 1.3: *Tumor im posterioren Mediastinum*. CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster auf Höhe des Herzens. Zu sehen ist eine große Tumormasse im posterioren Mediastinum mit Übergang in den rechten Hilus. 1: Tumor; 2: Aorta descendens; 3: Herz; 4: Pulmonalvene; Die Pfeile deuten auf befallene hiläre Lymphknoten als Teil der Tumormasse.

1.2.4 Messung der Tumorgöße in der Computertomographie

Wie bereits aus der Darstellung der verschiedenen Responsekriterien ersichtlich, gibt es verschiedene Messmethoden zur Bestimmung der Tumorgöße im CT oder MRT. Die eindimensionale Messung erfasst den größten Durchmesser, angewendet in den RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009). Die zweidimensionale Messung, berechnet aus dem Produkt beider größten Durchmesser, kommt in zahlreichen pädiatrischen Therapiestudien zur Anwendung. Diese Messung kann erweitert werden, in dem das Ergebnis mit dem longitudinalen Tumordurchmesser multipliziert wird und somit eine Annäherung des Volumens in Form eines Quaders entsteht. Diese Messung kann auch mittels anderer geometrischer Modelle erfolgen, z.B. als Ellipsoid oder Oktaeder (Battmann et al. 2001).

Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Volumenabschätzung mithilfe einer ein- oder zweidimensionalen Berechnung das reelle Tumolvolumen oftmals grob überschätzt. So zeigten Eggli et al. für die zweidimensionale Messung („2D-Volumen“) eine Überschätzung des Tumolvolumens um mehr als 50% verglichen mit der dreidimensionalen Messung. Auch die Formel für die Ellipse zeigte eine Überschätzung des Volu-

mens um 20% in mehr als der Hälfte der durchgeführten Messungen. Die Messwerte differierten umso mehr, je größer die Tumoren waren. Nach einer Volumenreduktion näherten sich die Werte wieder an (Eggli et al. 1995). Verständlicherweise *überschätzt* die 2D-Messung vor allem bei durch den Tumor inkorporierten Strukturen die Tumorgroße, während sie gleichzeitig die Response des kleiner werdenden Tumors *unterschätzt*. Eine weitere Fehlerquelle der 2D-Methode stellt die Tatsache dar, dass Tumore häufig irreguläre Konturen aufweisen und zum Teil infiltrierend wachsen. Dieses Phänomen führte in der Studie von Hopper et al. (1996) zu einer statistisch signifikanten Reklassifizierung der Response bei ca. 17% der Patienten, wenn die Messung volumetrisch erfolgte. Ähnlich wurde in der Arbeit von Eggli et al. einer von 45 Patienten durch die Volumetrie in eine andere Responsekategorie eingestuft.

Alternativ kann das genaue Volumen mittels Planimetrie bestimmt werden, entweder mit einem Planimeter (einem Messgerät zur Flächenbestimmung) oder digital mittels einer geeigneten Software. Bei diesem Verfahren wird in jeder CT-Schicht die exakte Fläche bestimmt und die Summe aller Flächen mit der Schichtdicke zum Erhalt eines Volumens multipliziert (*Summation of Areas*).

Die dreidimensionale, planimetrische Volumenbestimmung wurde schon in den 1980er Jahren durchgeführt: In einer Arbeit von Breiman et al. (1982) wurde eine mittlere Fehlerquote von 3,86% im Vergleich zwischen der planimetrischen *Summation-of-Areas*-Volumetrie und dem tatsächlichen Volumen (ermittelt mittels Verdrängung) bei 1 cm dicken Schichten im CT ermittelt. Albright und Fram verglichen die Volumetrie mittels Planimetrie mit der Volumetrie anhand verschiedener geometrischer Modelle und stellten erstere als die genauere Methode dar (1988a). Laut Hopper et al. (1996) lässt sich das 3D-Volumen mit einer Genauigkeit von 3-8% bestimmen und auch Quivey et al. (1980) zeigten für diese Messung eine Genauigkeit von 5%. Die Arbeitsgruppe von Yankelevitz et al. demonstrierte eine Messgenauigkeit von 3% für sehr kleine Objekte und Lungenrundherde (2000). Lediglich bei einer Untersuchung von Eggli et al. (1995) lag ein schlechteres Ergebnis mit einer Genauigkeit von 15% vor.

1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einem malignen Lymphom mit Manifestation im Mediastinum, welche an der Universitätskinderklinik Gießen zwischen Januar 1998 und Dezember 2009 einer computertomographischen Untersuchung unterzogen wurden, retrospektiv erfasst und deren Behandlungsverlauf anhand der planimetrisch ermittelten Tumorumfänge dargestellt.

In diesem Rahmen wurde eine computergestützte Methode zur genauen Messung des Volumens eines unregelmäßig geformten Tumors bei 35 Patienten angewandt. Dabei wurden bei jedem Patienten mindestens zwei Computertomographien untersucht. Die Arbeit beschäftigt sich mit der Methode der planimetrischen dreidimensionalen Volumenbestimmung nach dem Prinzip der *Summation of Areas*, deren Durchführbarkeit, Besonderheiten, zu berücksichtigende Voraussetzungen sowie der Vor- und Nachteile. In einem zweiten Schritt wurden die CT-Untersuchungen einem bestimmten Zeitpunkt des Therapieverlaufes zugeordnet so die Tumorkinetik zeitlich dargestellt und die Response der Patienten beurteilt. Zentrale zu untersuchende Fragen der vorliegenden Arbeit waren:

1. Ist die Methode der planimetrischen Volumetrie praktikabel und durchführbar bei Lymphomen?
2. Lassen sich aus dem Verlauf des Tumolvolumens Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen? Hat die Messung einen prognostischen Wert? Besondere Aufmerksamkeit soll der Volumenänderung in der Anfangsphase der Therapie gewidmet werden.
3. Ist es sinnvoll die planimetrische Volumetrie als Standardmethode beim Staging pädiatrischer Lymphome oder anderer Tumore einzusetzen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

Für die vorliegende Studie wurde nach Patienten gesucht, welche mindestens 2 Computertomographien des Thorax aufgrund eines mediastinalen Lymphoms in der Abteilung Kinderradiologie der Universitätsklinik Gießen erhielten. Die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen stimmte dem Vorhaben zu (Antrag Nr. 68/09).

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Die Diagnose eines Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms;
2. Das Mediastinum als ein Manifestationsort der Erkrankung;
3. Mindestens zwei Computertomographien des Thorax;
4. Die Durchführung der Untersuchungen mit intravenöser Kontrastmittelgabe;
5. Erfassung des vollständigen Mediastinums

Angestrebt wurden Fälle, bei denen das erste Computertomogramm vor Beginn einer Behandlung, d.h. zum ungefähren Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführt wurde. Dies war bei 29 von 35 Patienten der Fall. Die Nachbeobachtung erfasste alle durchgeführten CT und endete mit dem Tod oder dem letzten Kontakt mit dem Patienten bzw. mit dem Ende dieser Studie im Dezember 2009.

2.2 Bildmaterial

Eine Übersicht des Bildmaterials gibt Abbildung 2.1. Die digitalisierten Computertomographie-Bilder der Patienten waren über das kliniksinterne Radiologie-Informationssystem zugänglich. In der Abteilung Kinderradiologie der Universität Gießen wurden die Untersuchungen ab 1999 mit einem *single slice spiral CT-Scanner* durchgeführt (Siemens *Somatom Balance*, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Auswärtige Untersuchungen von zuweisenden Institutionen welche in digitalisierter Form vorlagen wurden in das EDV-System eingelesen und ausgewertet, diese wurden dementsprechend mit verschiedenen Computertomographen erzeugt.

Sofern bei einem Patienten ein Teil des Stagings mittels MRT durchgeführt wurde, wurden diese Bilder ebenfalls ausgewertet. Die insgesamt vier in diese Studie eingeschlossenen Magnetresonanztomographien stammten allesamt von einem Patienten. Sie stellen die 2.-5. von insgesamt 7 Untersuchungen dieses Patienten dar (Patient Nr. 16).

Die Volumenbestimmung erfolgte an den digitalisierten CT- und MRT- Bildern und wurde zunächst mittels der Software EasyVision® 5.2, später aufgrund eines Systemwechsels in der Klinik mittels der Software ViewForum® R5.1, beide der Firma Philips (Philips Medical Systems, Netherlands B.V.), durchgeführt. Die in der schriftlichen Fassung dieser Arbeit gezeigten Abbildungen wurden aus technischen Gründen mit der Software Infinitt (Infinitt Europe, Frankfurt am Main, Germany) in gleicher Art und Weise hergestellt.

Aus dem Jahr 1998 lagen in wenigen Fällen nicht digitalisierte Computertomographie-Bilder auf Röntgenfilm vor. Es handelte sich um zwei Patienten und insgesamt vier Untersuchungen, bei denen die Volumenbestimmung der Vollständigkeit wegen manuell mit einem Planimeter auf Röntgenfilm über einem Leuchttisch durchgeführt wurde (Patient Nr. 15, 3 CTs, Nr. 1-3; Patient Nr. 22, 1 CT, Nr. 1).

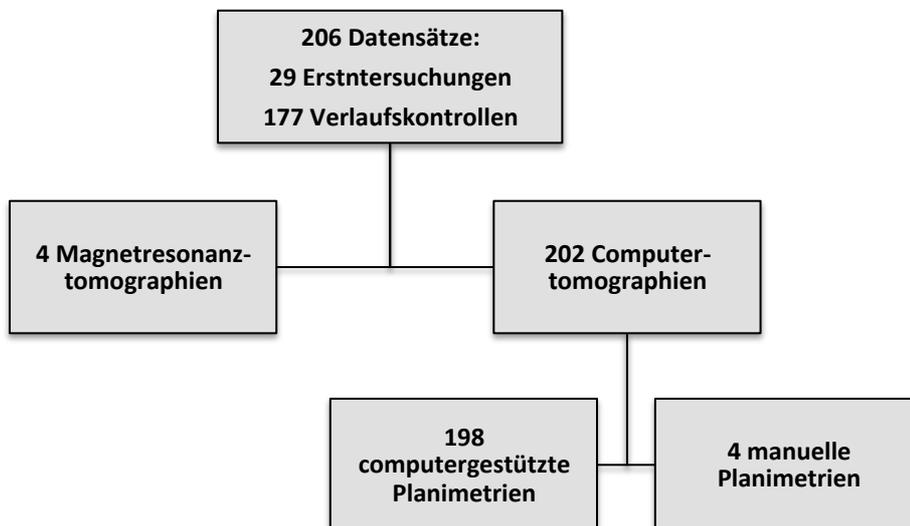


Abbildung 2.1: Zusammensetzung der ausgewerteten Datensätze.

2.3 Richtlinien zur Durchführung eines Thorax-CT

Im Folgenden werden die üblichen Richtlinien zur Durchführung eines Thorax-CT im Hinblick auf das Mediastinum betreffende Fragestellungen erläutert. Da für die vorliegende Studie auf bereits vorhandene Untersuchungen zurückgegriffen wurde, handelt es sich bei den folgenden Aspekten um feststehende Parameter, welche nachträglich nicht verändert werden konnten.

Ein korrekt durchgeführtes Thorax-CT erfolgt in Rückenlage mit über den Kopf elevierten Armen und in inspiratorischer Atemlage. Die anatomischen Grenzen werden krani-

al vom cervico-thorakalen Übergang, kaudal von den dorsalen Zwerchfellrecessus dargestellt. Der Tischvorschub beträgt je nach Alter 7,5 bis 12 mm. Die Kontrastmittelapplikation kann manuell oder mit einem Perfusor erfolgen, wobei die Menge des Kontrastmittels nach dem Gewicht des Patienten berechnet wird. Der zeitliche Abstand zwischen der Kontrastmittelinjektion und dem Beginn der Bilddarstellung (sog. *Delay*, s. *Kapitel 1.2.2*) ist entscheidend für die spätere Darstellung von Strukturen. Bei Fragestellungen, welche das Mediastinum betreffen, muss das Delay des KM-Blous so gewählt werden, dass zwischen Gefäßen und Lymphknoten differenziert werden kann: i.d.R. 5 s bei manueller Injektion, bei Spritzeninjektion 20-25 s Die rekonstruierte Schichtdicke beträgt 5-8 mm, bei Säuglingen und Kleinkindern weniger (0,5-1,5 bzw. 0,5-3 mm). Bei Säuglingen und Kleinkindern wird außerdem die Röhrenspannung reduziert. Die Messzeit beträgt maximal 2 s/360° Rotation, bei pädiatrischen Patienten maximal 1 s/360° Rotation. Die Beurteilung sollte im Weichteilfenster erfolgen, welches im Allgemeinen einer Fenstermitte von ca. 40 bis 60 HE mit einer Fenstergesamtbreite von ca. 350 bis 500 HE entspricht. Das Lungenfenster hingegen hat eine Fenstermitte von -800 bis -400 HE und eine Fensterbreite von 1000 bis 2000 HE (Bundesärztekammer 2008, Abteilung Kinderradiologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Alzen 2009).

2.4 Versuchsablauf: Durchführung der Volumetrie

Das Tumolvolumen in den Computertomographien wurde mittels planimetrischer Volumetrie erfasst. Sämtliche Messungen wurden von dem Leiter der Abteilung Kinderradiologie Prof. Dr. med. G. Alzen begutachtet und gegebenenfalls korrigiert. Um Objektivität bei der Messung zu ermöglichen, wurde erst nach abgeschlossener Volumenbestimmung aller Bilder die Patientenakten ausgewertet und genauere Daten zur Art des Lymphoms, der erfolgten Therapie und des Verlaufs in Hinblick auf Remission, Rezidive und Überleben erfasst (Abschnitt 2.5). Die Volumina konnten mit der Messung mit einer Genauigkeit von $0,001 \text{ cm}^3$ abgelesen werden. Sie wurden allerdings auf ganze Kubikzentimeter gerundet. Eine vollständige Remission wurde als $V=0 \text{ cm}^3$ erfasst.

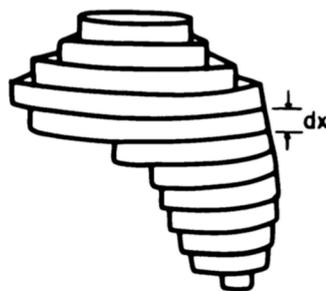
2.4.1 Methode der Volumetrie am Computer

Bei der Volumetrie wurde in jeder relevanten Schicht der Untersuchung der Umfang des Tumors markiert. Dies kann prinzipiell – je nach verwendetem Bildbearbeitungsprogramm - auf zwei Arten durchgeführt werden: zum Einen durch das Setzen von Punkten mit der Computermaus entlang des Tumorrandes, welche vom Programm automatisch mit einer interpolierten Linie verbunden werden; zum Anderen durch das

freihändige Umfahren des Umfangs. Bei beiden Varianten wird durch das automatische Verknüpfen von Anfang- und Endpunkt der Umfang dargestellt (Siehe hierzu beispielhaft Abbildung 2.3).

Bei der Markierung mittels Setzen von Punkten besteht die Möglichkeit, mit dem Cursor den Verlauf der Punkte bzw. Linien nachträglich zu verschieben und anzupassen. Je unregelmäßiger der Tumorrand ist, umso mehr Punkte werden benötigt, bei regelmäßiger Begrenzung sind wenige Punkte ausreichend. Die freihändige Umrandung mit der Maus entspricht etwa der manuellen Planimetrie mittels eines Planimeters. Mit dieser Methode können so auch sehr unregelmäßige Konturen umfahren werden, eine Schwierigkeit bereitet jedoch das Vermeiden von Abweichungen von der Ziellinie (S. Abschnitt 2.4.3).

Anhand des vom Untersucher markierten Umfangs berechnet die Software den Flächeninhalt der Struktur in der jeweiligen Schicht, welche auf dem Bildschirm angezeigt wird. Durch die bei der Untersuchung vorgegebene Schichtdicke ließ sich nun das Volumen des Tumors in der Einzelschicht berechnen. Eine Addition aller Einzelschichtvolumina ergibt das Gesamtvolumen des Tumors (Abbildung 2.2). Die rekonstruierte Schichtdicke stellt einen fixen Parameter dar, welcher bereits bei der Durchführung der Untersuchung festgelegt wurde. Diese betrug entsprechend der gängigen Leitlinien überwiegend 5, gelegentlich auch 8 mm (Bundesärztekammer 2008). In Einzelfällen lagen Computertomographien mit einer Schichtdicke von 2 mm vor.



$$\text{Volumen} = dx \sum_{i=1}^n \text{Fläche} = dx * (\text{Fläche}_1 + \text{Fläche}_2 + \dots + \text{Fläche}_n)$$

Abbildung 2.2: *Formel zur Berechnung des Volumens.* Die Berechnung erfolgt aus der Summe der Einzelschicht-Volumina: der Flächeninhalt in jeder Schicht wird mit der Schichtdicke multipliziert. Aus Breiman et al. (1982).

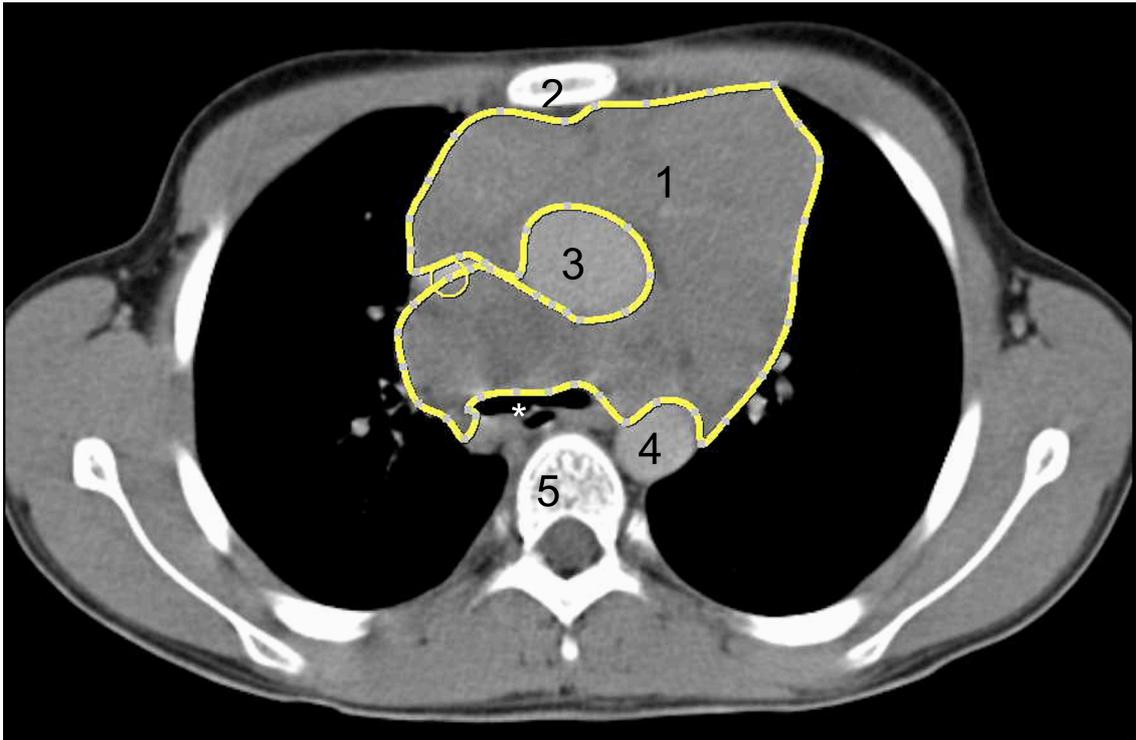


Abbildung 2.3: *Beispiel für eine planimetrische Messung.* CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster auf Höhe des Aortenbogens: Darstellung eines mediastinalen Tumors mit Umrandung zur Bestimmung der Fläche. Die Linie entsteht durch das Setzen von Punkten mit dem Cursor entlang der Tumorgrenze. 1: Lymphom; 2: Sternum; 3: Aorta ascendens; 4: Aorta descendens; 5: Wirbelkörper; *: Trachea (Patient Nr. 33).

Es wurden immer alle relevanten Schichten eines Computertomogramms zusammenhängend in einer Sitzung gemessen. Die Dauer der Messungen variiert stark und war abhängig von der Anzahl der Schichten, auf denen Tumorgewebe zu markieren war, sowie von dem Umfang und insbesondere auch der Form des Tumors: je unregelmäßiger der Umfang, desto komplexer der Messvorgang und desto länger die Dauer. Insgesamt variierten die Messzeiten von ca. 30 Minuten bis hin zu mehreren Stunden.

2.4.2 Vorversuch am Phantom

Zur Testung des Verfahrens wurde im Vorfeld eine Messung an einem Phantom vorgenommen. Hierfür wurde ein Computertomogramm von einem mit Kontrastmittel gefülltem Ballon in einem Wasserbad durchgeführt. Anschließend wurde die Durchführung der Volumetrie sowie die Handhabung der o.g. Software daran erprobt. Der Ballon wurde mit 705 cm^3 Kontrastmittel gefüllt und es wurde eine Schichtdicke von 3 und 5 mm gewählt. Das wahre Volumen wurde mittels Verdrängung ermittelt. Die planimetrische Volumetrie wurde dreimal durchgeführt, Beispiele zeigen Abbildung 2.4 und 2.5. Es konnte gezeigt werden, dass sich die gemessenen Volumina auch mit unterschiedlicher Software nicht signifikant vom wahren Wert unterschieden (gemessener Mittel-

wert 705,146, SD=5,881, $p=0,969$ im T-Test bei einer Stichprobe). Die mittlere prozentuale Abweichung vom wahren Wert in der Testmessung lag bei 0,57%.

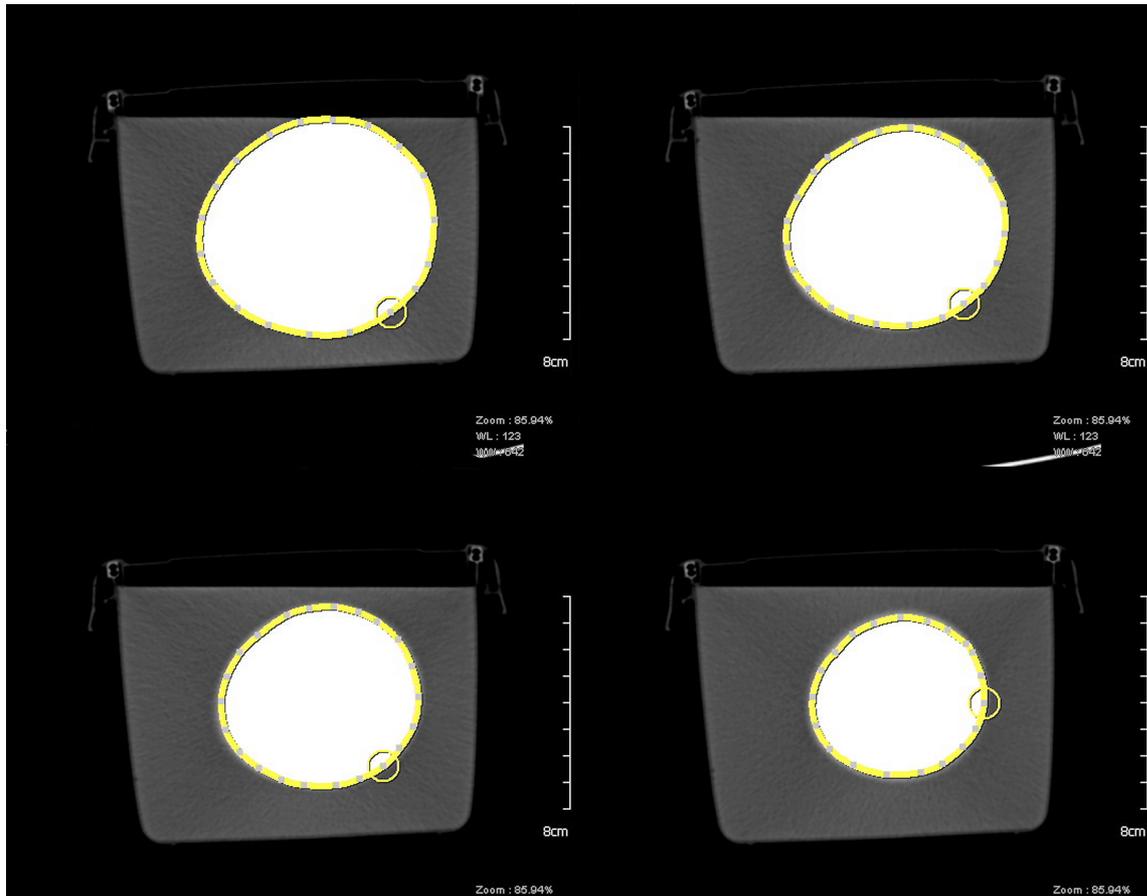


Abbildung 2.4: *Vorversuch: Messreihe*. Verwendet wurde ein mit Kontrastmittel gefüllter Ballon im Wasserbad. Die Abbildung zeigt die Markierung des Umfangs in vier konsekutiven Schichten. Durch die gute Kontrastierung und die regelmäßige Kontur ist das zu untersuchende Volumen leicht zu bestimmen und zu umfahren.

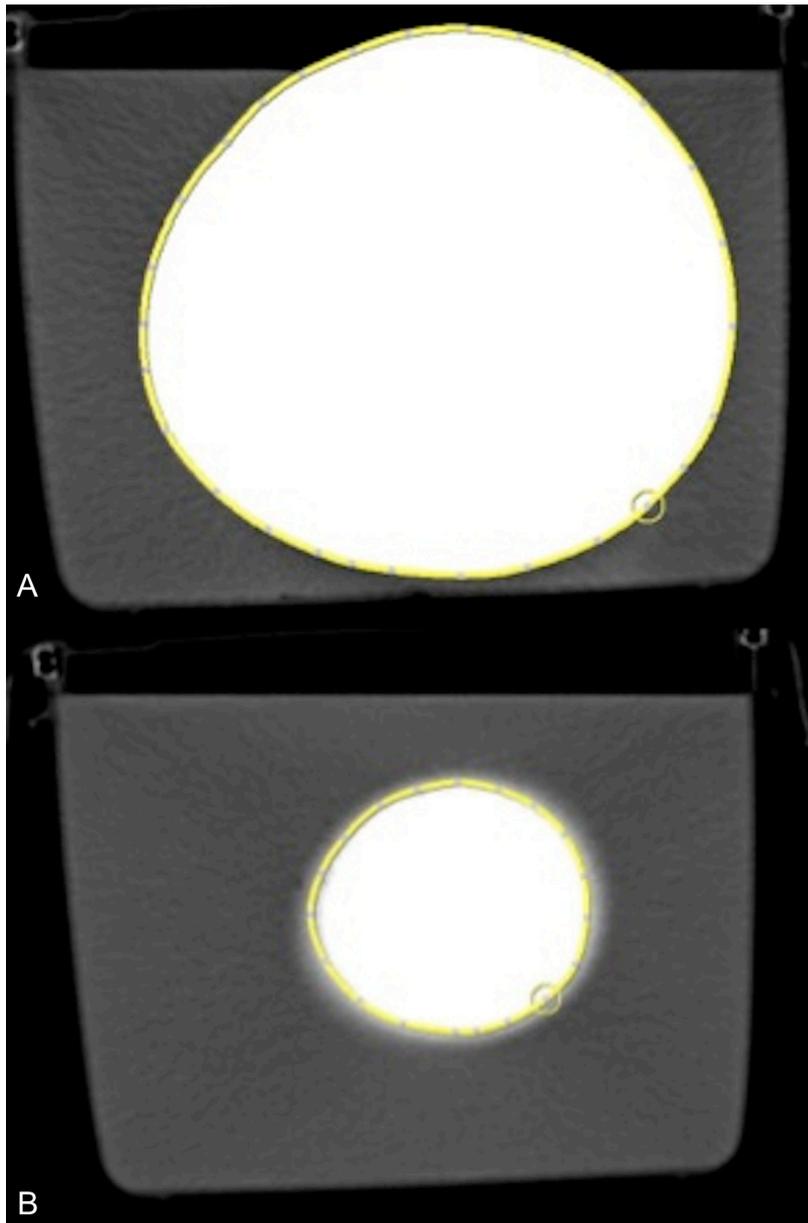


Abbildung 2.5: *Vorversuch: verschiedene Schnitte*. In Abbildung A ist die zu markierende Grenze durch den guten Kontrast sehr genau zu identifizieren, diese Schicht stammt aus der Mitte des Objektes, d.h. die Schichten oberhalb und unterhalb sind sehr ähnlich und es entstehen keine Artefakte. Bei Abbildung B handelt es sich um eine Schicht nahe am kaudalen Ende des Objektes. Durch die stärkere Änderung in der Form bzw. im Durchmesser in den Schichten oberhalb und unterhalb kommt es zum Partialvolumeneffekt und damit zur schlechteren Abgrenzbarkeit der Kontur. Dennoch unterschieden sich die mittels planimetrischer Volumetrie ermittelten Werte nicht signifikant vom wahren Wert.

2.4.3 Volumetrie mit dem Planimeter

Ein Planimeter ist ein Messinstrument, mit dem die Fläche einer beliebigen Form durch das Umfahren deren Umrisses bestimmt werden kann. Verwendet wurde ein mechanisches Planimeter (Modell Nr. 317 mit Meter-System; Firma Haff, Pfronten, Germany). Das Instrument besitzt einen sog. Fahrarm sowie einen Polarm. Beide Arme sind über ein Gelenk miteinander verbunden. Am Fahrarm befindet sich eine Lupe mit einem Fadenkreuz, mit welchem die zu messende Fläche umfahren wird. Am anderen Ende des Fahrarmes befindet sich ein Messrad zur Ablesung des Messwertes. Hierzu müssen der Anfang- und Endpunkt der Messung übereinstimmen. Vor Beginn der Messung werden die Zählrädchen auf 0 eingestellt, dann wird die Bewegung im Uhrzeigersinn durchgeführt (Firma Haff 2013). Das abgelesene Ergebnis entspricht der Fläche, welche dann analog zur digitalen Berechnung mit der CT-Schichtdicke multipliziert werden musste um ein Volumen zu erhalten.

2.4.4 Fenstereinstellung

Um das Tumorgewebe und seine Konturen gut beurteilen zu können, muss die korrekte Fenstereinstellung gewählt werden (s. Abschnitt 1.2.3). Die Volumetrie erfolgte bei allen Patienten im Weichteilfenster, wobei die voreingestellte Weichteilfensterung der Originaluntersuchung möglichst beibehalten wurde. Innerhalb der Untersuchungen eines Patienten wurde die Messung nach Möglichkeit im gleichen Fenster durchgeführt.

2.4.5 Ausdehnung der Messung

Für diese Studie wurde, auch bei multifokalem Tumorbefall - z.B. zervikal, axillär oder abdominell - repräsentativ immer nur die mediastinale Raumforderung gemessen. Solche *Indicator Lesions* werden auch in anderen Arbeiten verwendet (Hopper et al. 1996, Wu et al. 2011). In den RECIST-Kriterien von 2009 werden beispielsweise 5 *Indicator Lesions* gefordert (Eisenhauer et al.). Entsprechend wird in dieser Studie davon ausgegangen, dass das Tumorgewebe an allen Lokalisationen auf gleiche Art auf die Therapie reagiert. Die Volumenreduktion des mediastinalen Anteils ist daher repräsentativ für den Gesamtbefall.

Da in Thorax-CT-Untersuchungen häufig auch ein Teil des Halses bzw. auch infradiaphragmale Anteile mit dargestellt werden, bzw. da bei den Patienten gelegentlich ein CT von Hals und Thorax oder ein CT-Stamm durchgeführt wurde, ergab sich die Notwendigkeit bestimmte anatomische Grenzen zu setzen. In dieser Arbeit wurde diejenige Schicht als erste mitgemessen, welche die obere Thoraxaperatur darstellte. Nach

kaudal wurde bis zum Diaphragma gemessen. Axilläre Lymphnoten wurden nicht in die Messung miteinbezogen. Hiläre Lymphknoten wurden ebenfalls nicht miteinbezogen, es sei denn, sie waren mit der mediastinalen Tumormasse bereits räumlich verbunden.

2.4.6 Messungen innerhalb eines Patienten

Bei der Volumetrie von mehreren Untersuchung eines Patienten wurde darauf geachtet möglichst einheitlich zu verfahren: Die oberste und unterste gemessene Schicht musste in jeder Untersuchung die gleiche sein. Strukturen, welche in der ersten Untersuchung als dem Tumor zugehörig betrachtet werden, durften in der zweiten Untersuchung nicht ausgespart werden. Die Untersuchungen wurden daher stets chronologisch und von kranial nach kaudal beurteilt. So ergab sich die Notwendigkeit, bei der Beurteilung einer Untersuchung immer die Voruntersuchungen vergleichend hinzuzuziehen.

2.4.7 Vorgehen zur Festlegung der Tumorgrenzen

Bei Lymphomen im Mediastinum befindet sich das Tumorgewebe in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Organen des Mediastinum und kann diese ummauern, verdrängen oder komprimieren. So muss der Untersucher für die Durchführung der Volumetrie zwischen Tumormasse, Mediastinalorganen und Gefäßen sicher unterscheiden können. Die Beurteilung eines CT ist in dieser Hinsicht stark von der Kontrastmittelgabe anhängig (Quivey et al. 1980). Hierbei handelt es sich hauptsächlich um das Herz und die großen Gefäße (Aortenbogen, Aorta, Aa. carotides, V. cava, Vv. jugulares etc.). Hier ist nur durch das verwendete Kontrastmittel eine sichere Differenzierung möglich (Abbildung 2.6), daher ist die Gabe von Kontrastmittel unter diesem Aspekt essentiell und sollte standardmäßig durchgeführt werden (Bundesärztekammer 2008, Alzen 2009). Diesen Richtlinien entsprechend ist der Vergleich von Untersuchungen eines Patienten mit und ohne Kontrastmittel nicht zulässig, in der vorliegenden Arbeit wurden deshalb ausschließlich kontrastmittelverstärkte Computertomographien verwendet. Trachea und Lunge werden im Weichteilfenster durch die enthaltene Luft schwarz dargestellt und sind daher ebenfalls gut abgrenzbar. Der Ösophagus verläuft dorsal der Trachea und lässt sich oft durch sein luftgefülltes Lumen identifizieren, ist jedoch insgesamt durch die etwa gleiche Dichte schwer von lymphatischem Gewebe abgrenzbar und oftmals nur durch seine anatomische Lage bzw. durch den Kontrast zur Trachea ausfindig zu machen. Die Schilddrüse stellt sich im CT aufgrund der stärkeren Kontrastmittelaufnahme dichter dar als das Tumorgewebe, hier ist also eine Trennung möglich (Abbildung 2.7). Ein Problem stellen jedoch Fettgewebe sowie der Thymus

dar. Während Fettgewebe sich durch seine lockere Anordnung und Inhomogenität trotz ähnlicher Dichtwerte meist gut abgrenzen lässt, ist eine sichere Abgrenzung des normalen Thymus gegenüber Lymphomgewebe nicht immer möglich (Vgl. Abbildung 2.8, Abbildung 2.9). Hier sollte differentialdiagnostisch das Alter des Patienten berücksichtigt werden: in den ersten 10 Lebensjahren zeigt sich das Organ homogen mit regelmäßiger konvexer Begrenzung, welche sich der Brustwand anmodelliert, später wird es inhomogen, mit Fett durchsetzt und eher konkaver Begrenzung im CT-Schnittbild (Heiberg et al. 1982). Da es sich in der vorliegenden Studie um gesicherte Lymphomkrankungen handelt, bezieht sich die Problematik der Thymus-Erkennung nicht auf dessen Abgrenzung vom initialen Tumor, sondern auf die Differenzierung zwischen verbliebenen Rest-Lymphomgewebe und Thymusgewebe. In dieser Arbeit wird das verbliebene Gewebe mit in die Wertung genommen, da davon ausgegangen wird, dass auch das Thymusgewebe von Beginn an zum Gesamtvolumen des Tumors beigetragen hat.

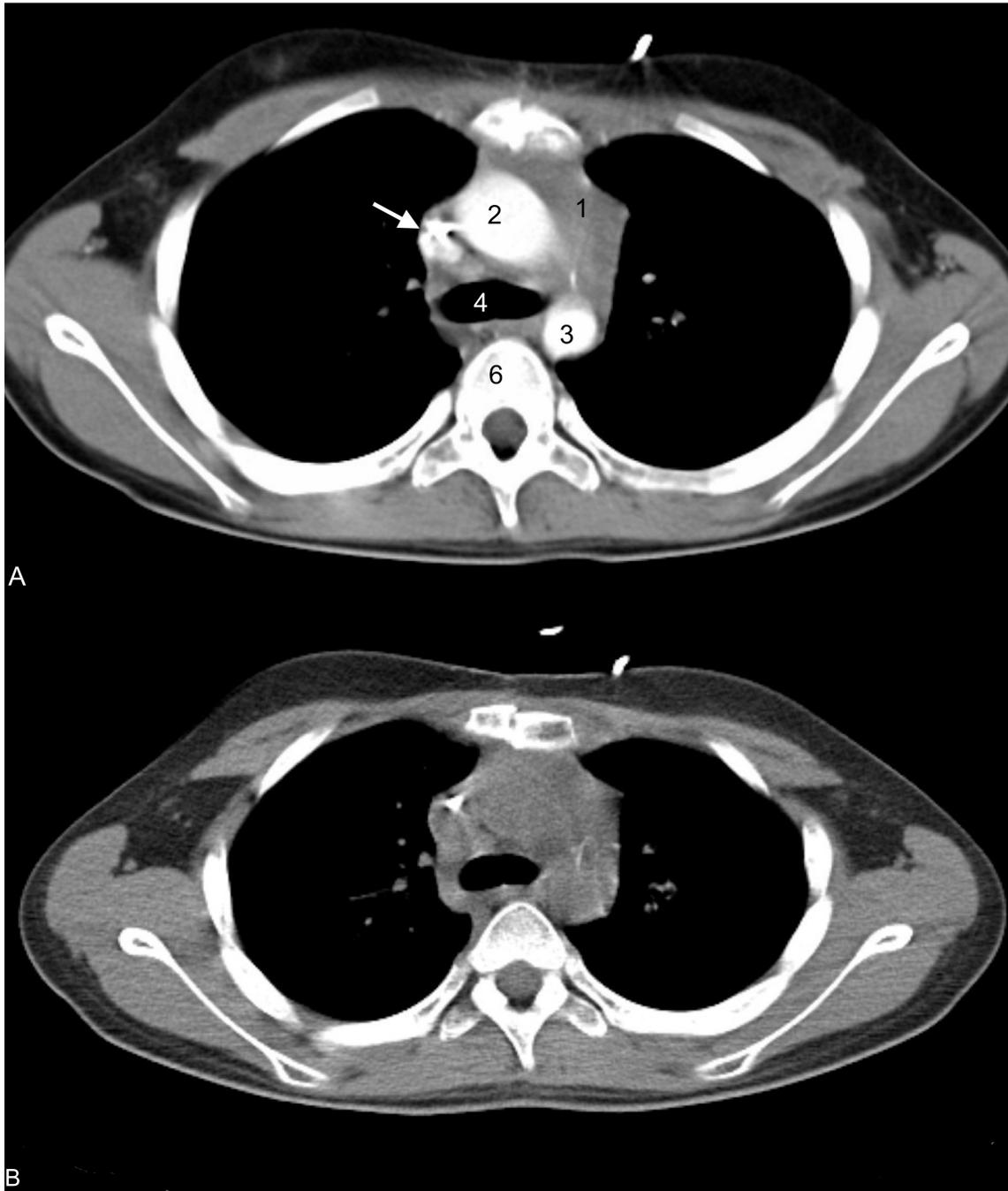


Abbildung 2.6: *Vergleich mit und ohne Kontrastmittel.* CT-Bilder des Thorax auf Höhe des Aortenbogens: Vergleich eines Schnittbildes mit (A) und ohne Kontrastmittelgabe (B). Die Abbildung verdeutlicht die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe zur Differenzierung der verschiedenen Organe. 1: Lymphgewebe; 2: Aorta ascendens; 3: Aorta descendens; 4: Trachea; 5: Lunge; 6: Wirbelkörper; Der Pfeil markiert die V. cava superior, das Artefakt ist durch einen Fremdkörper (Katheter) bedingt (Patient Nr. 6).

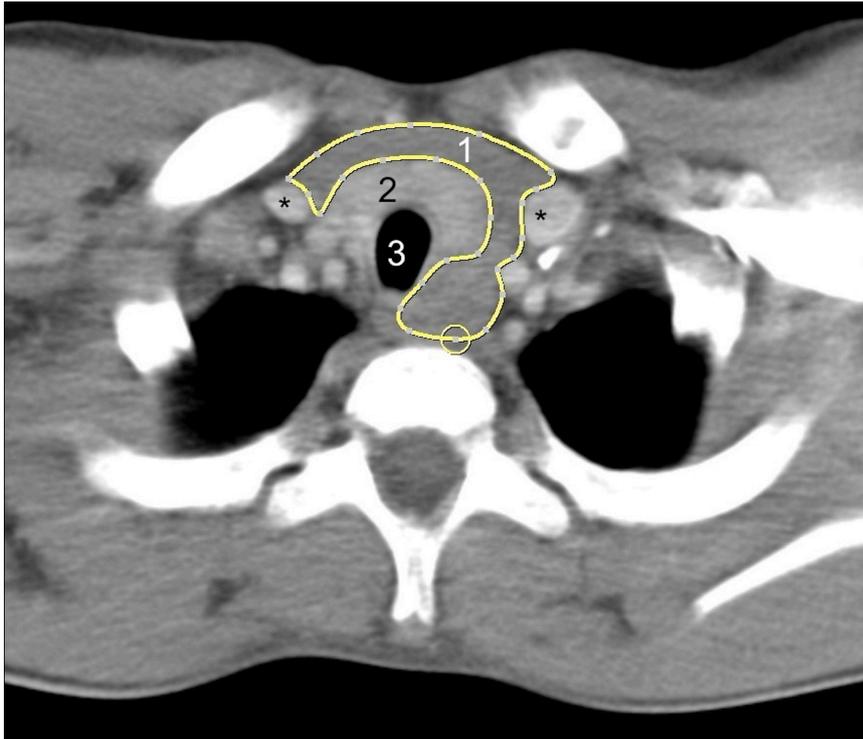


Abbildung 2.7: *Darstellung der Schilddrüse.* Abbildung eines CT-Bildes im Weichteilfenster auf Höhe der Schilddrüse. Die Schilddrüse lässt sich aufgrund der Kontrastmittelaufnahme, bedingt durch die stärkere Perfusion des Organs eindeutig von Lymphomgewebe abgrenzen – sie erscheint im Vergleich zum Lymphom hyperdens. 1: Lymphomgewebe 2: Schilddrüse; 3: Trachea; *: Vv. Jugulares (Patient Nr. 19).



Abbildung 2.8: *Abgrenzung des Thymus.* Abbildung eines CT-Bildes im Weichteilfenster auf Höhe des Aortenbogens. Die Differenzierung zwischen Resttumor und Thymus ist bildgebend nicht abschließend möglich. 1: Aortenbogen; 2: V. cava; 3: Tumor/Thymus; roter Pfeil: Artefakt durch Katheter; weißer Pfeil: Ösophagus mit sichtbarem Lumen (Patient Nr. 32).

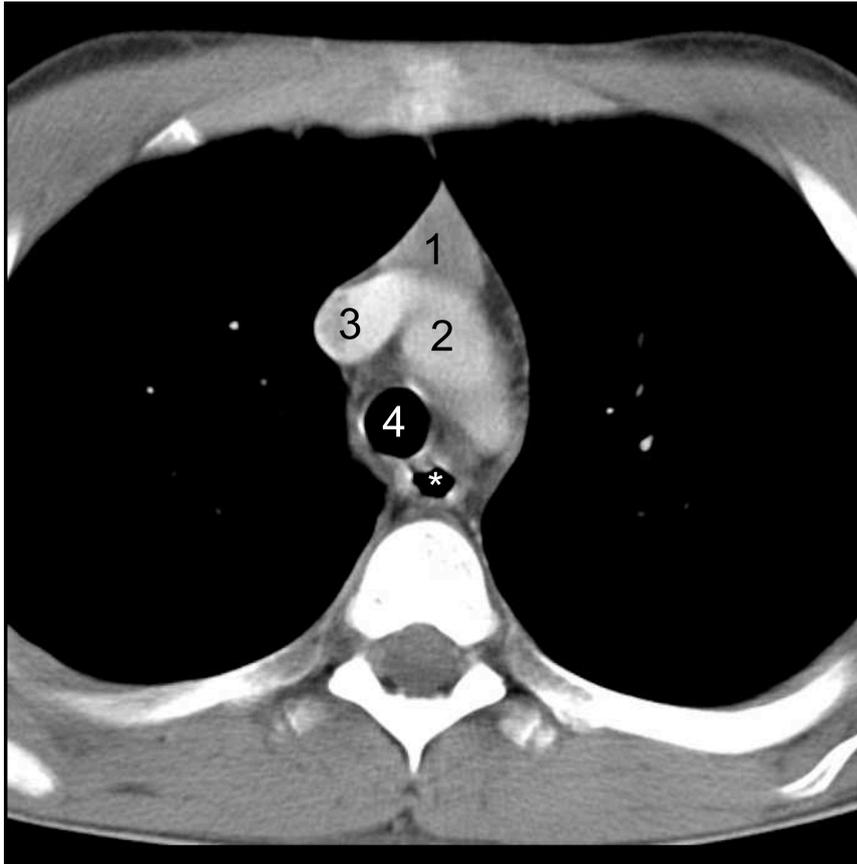


Abbildung 2.9: *Gesunder Thymus*. Abbildung eines CT-Bildes im Weichteilfenster auf Höhe des Aortenbogens. Es handelt sich um eine Verlaufskontrolle nach der Therapie und a.e. um normales Thymusgewebe. 1: Thymus; 2: Aortenbogen; 3: V. cava; 4: Trachea; *: Ösophagus (Patient Nr. 19).

Nachdem der Tumor identifiziert wurde, folgte im nächsten Schritt die oben beschriebene Umrandung der Struktur in jeder Einzelschicht. Hierbei sollten die nicht dazugehörigen Gewebe ausgegrenzt bzw. umfahren werden, was sich problemlos für im Randbereich befindliche Strukturen durchführen ließ. Schwieriger gestaltete sich das Aussparen von Strukturen welche sich in der Mitte des Tumors befanden, wobei es sich hauptsächlich um kleine Gefäße, die durch das Kontrastmittel ungeachtet ihrer Größe gut abgrenzbar waren, handelte. Hier wurde nach den relativen Größenverhältnissen entschieden: Anatomische Strukturen welche randständig lagen, also nur partiell von Tumormasse umgeben waren, wurden ungeachtet ihrer Größe bei der Festlegung der Tumorkonturen ausgespart. Die großen mediastinalen Gefäße welche von Tumormasse umgeben waren wurden bei der Messung umfahren (z.B. die Aorta, V. cava), kleinere Gefäße und diffus perfundierte Areale, welche in der Tumormasse verliefen, wurden miteinbezogen (Abbildung 2.11, Abbildung 2.12, Abbildung 2.13). Waren die Lymphknotenpakete durch anatomische Strukturen räumlich getrennt, so wurden mehrere einzelne Flächen umrandet und die Summen aller Einzelflächen addiert

(Abbildung 2.10, Abbildung 2.14). Insgesamt kam es auch hier es vor allem auf die einheitliche Verfahrensweise innerhalb der Untersuchungen eines Patienten an.

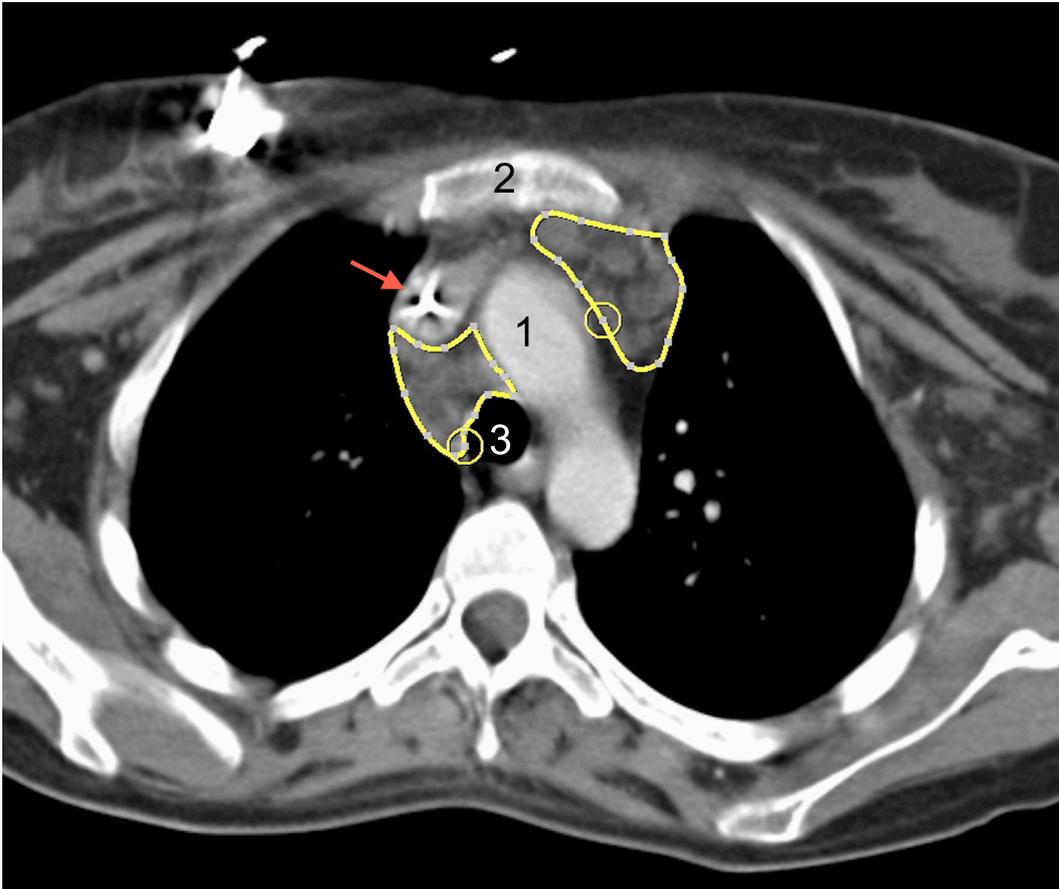


Abbildung 2.10: *Lymphknotenkonglomerat*. Abbildung eines CT-Bildes auf Höhe des Aortenbogens. Es besteht ein fettdurchsetztes Konglomerat aus mehreren Lymphknoten (umrandet). Auf diesem Schnitt wurde aufgrund der zentral verlaufenden Gefäße die Messung in zwei Teile aufgeteilt. 1: Aortenbogen (unterer Rand); 2: Sternum; 3: Trachea; Pfeil: V. cava mit Artefakt durch einen Katheter (Patient Nr. 2).

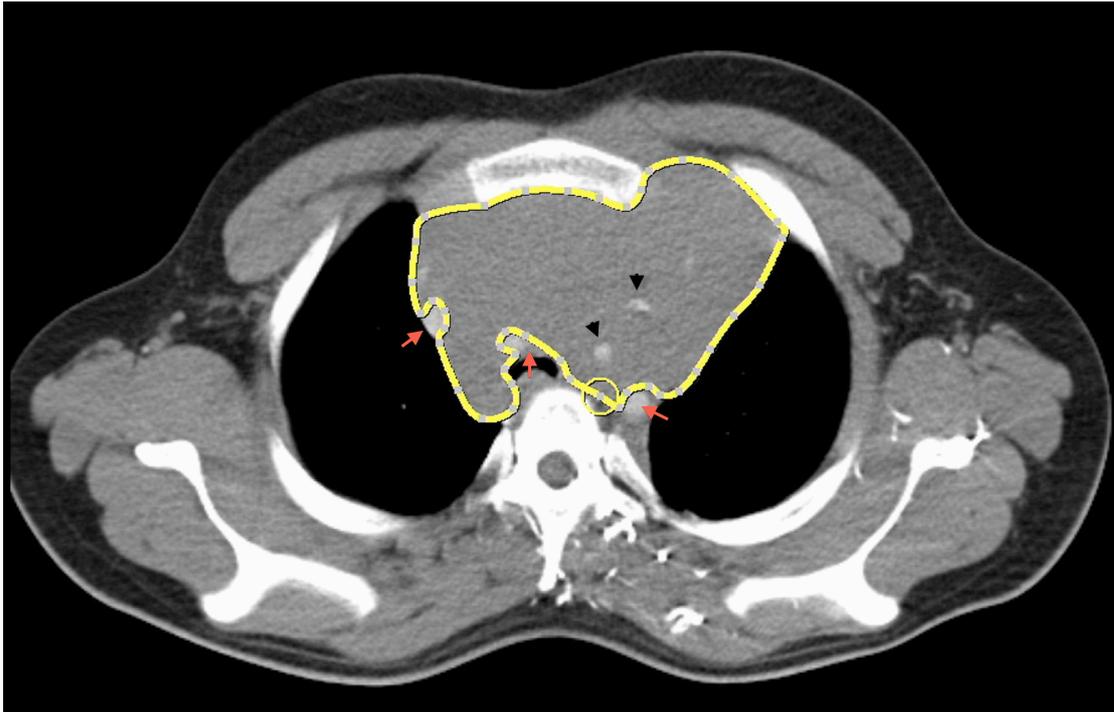


Abbildung 2.11: *Vorgehen bei kleinen Gefäßen.* Abbildung eines CT-Bildes im Weichteilfenster auf Höhe der Halsgefäße. Die kleinen Gefäße innerhalb der Masse wurden bei der Messung miteinbezogen (Pfeilköpfe), es sei denn sie lagen randständig (roter Pfeil. Patient Nr. 22).

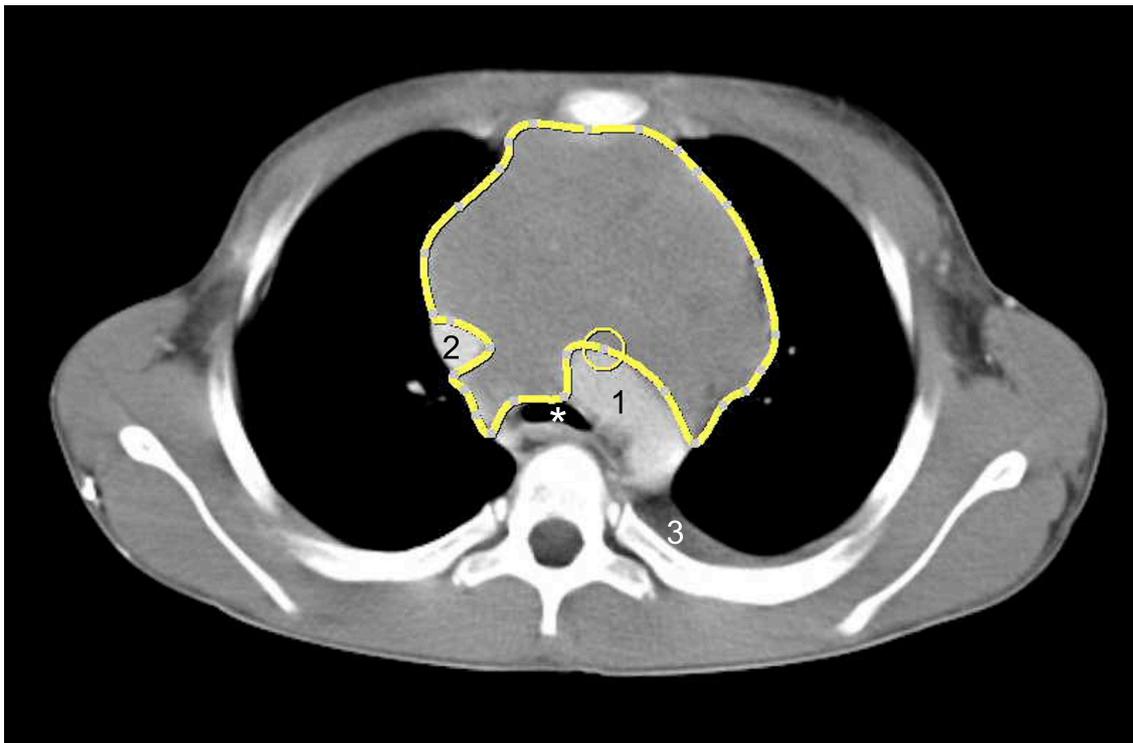


Abbildung 2.12: *Vorgehen bei großen Gefäßen.* Abbildung eines CT-Bildes im Weichteilfenster etwas kaudal des Aortenbogens (gleicher Patient wie in Abbildung 2.11). Die großen Gefäße werden bei der Umrandung des Tumors umfahren.

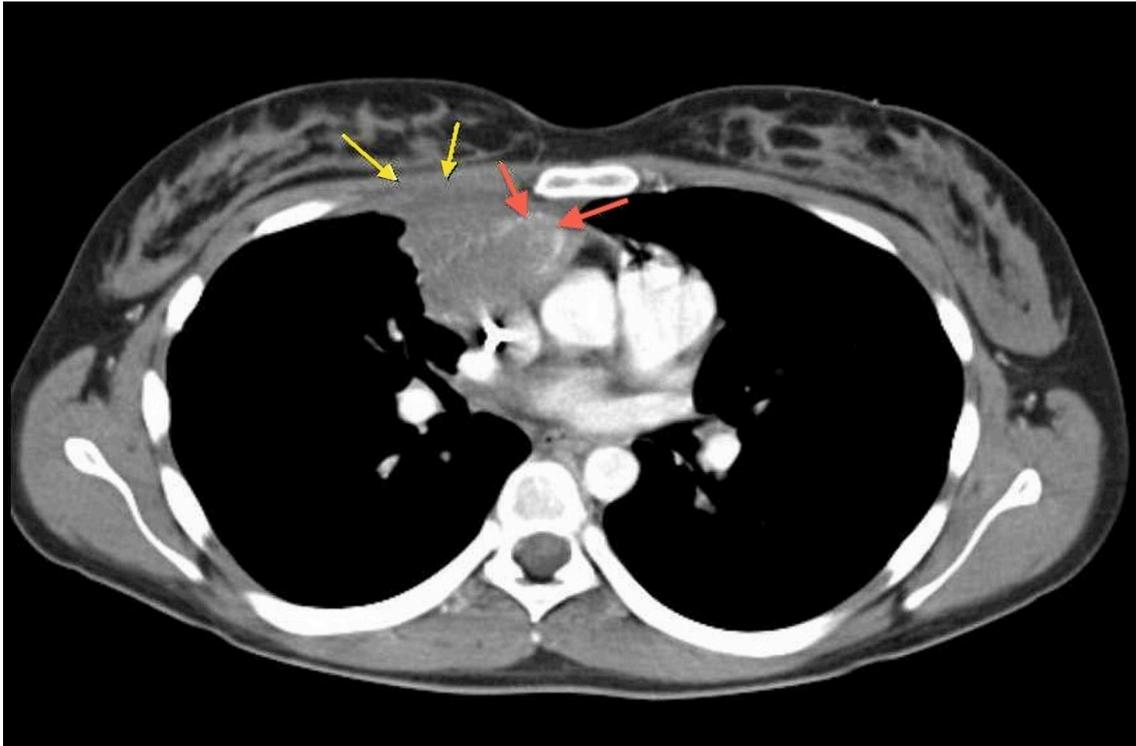


Abbildung 2.13: *Thoraxwandinfiltration*. CT-Bild des Thorax, kranialer Anschnitt des Herzens. Die gelben Pfeile markieren die (schwer abgrenzbare) Grenze zwischen Lymphom und Thoraxwandmuskulatur bei einer Infiltration der letzteren durch den Tumor. Die roten Pfeile zeigen auf verstärkt perfundierte Areale im Tumor. Die Gefäße werden aufgrund ihres Kalibers und der schweren Abgrenzbarkeit mit in das Tumolvolumen einbezogen (Patient Nr. 23).

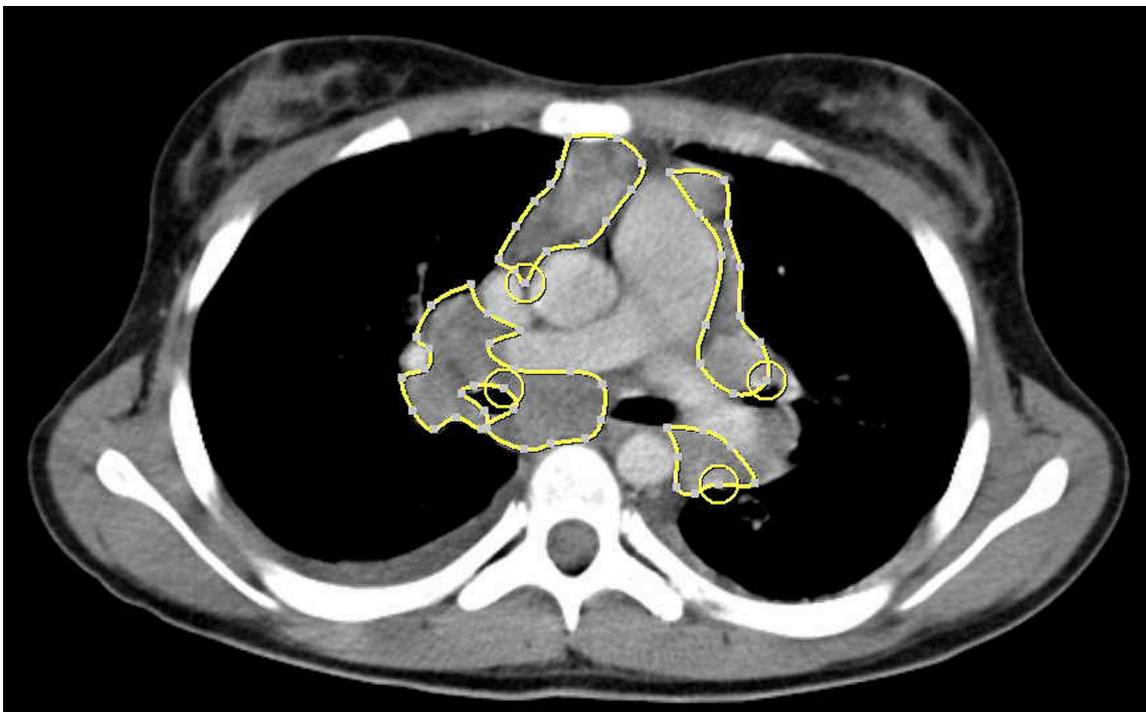


Abbildung 2.14: *Vorderes und hinteres Mediastinum*. CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster auf Höhe des aortopulmonalen Fensters. Der Tumor hat in dieser Schicht Anteile im vorderen und im hinteren Mediastinum und wird durch den Gefäßverlauf unterbrochen, so dass bei der Messung die verschiedenen Anteile getrennt umrandet wurden (Patient Nr. 9).

Bei multiplen vergrößerten Lymphknoten, welche nicht miteinander verbunden waren, wurde sofern von den Größenverhältnissen indiziert nur der Haupttumor vermessen, wobei drauf geachtet wurde, dieses Vorgehen auch bei sämtlichen anderen Untersuchungen des Patienten zu wiederholen (sog. *Indicator Lesion*). Bei vergrößerten hilären Lymphknoten wurden diese nicht vermessen, es sei denn sie waren ein kontinuierlicher Teil eines sich mediastinal befindenden Tumors (Abbildung 2.15). In jedem Fall wurde darauf geachtet, bei mehreren Untersuchungen innerhalb eines Patienten in gleicher Weise zu verfahren.

Zusätzlich zu der Abgrenzung der stets vorhandenen gesunden Strukturen bzw. Organen bestand gelegentlich auch die Notwendigkeit, das Tumorgewebe gegenüber eines Pleuraerguss, Perikarderguss oder gegenüber Atelektasen abzugrenzen (Abbildung 2.16, Abbildung 2.17). Bei großen Tumormassen kann es infolge der Therapie oder aufgrund einer Minderperfusion bei schnellem Wachstum zu Nekrosen des Tumors kommen (Abbildung 2.18). Dieses häufig zentral gelegene nekrotische Gewebe spricht nicht auf weitere Chemotherapie an und verliert somit im Verlauf der Therapie nicht mehr an Volumen, obwohl es sich um avitales Gewebe handelt (Gwyther and Schwartz 2008). Da die vorliegende Studie jedoch von der Messung des Gesamtvolumens und nicht von der Aktivität des Tumorgewebes handelte, wurden etwaige zentrale Nekrosen trotz ihrer Abgrenzbarkeit in den Folgeuntersuchungen weiterhin miteinbezogen.

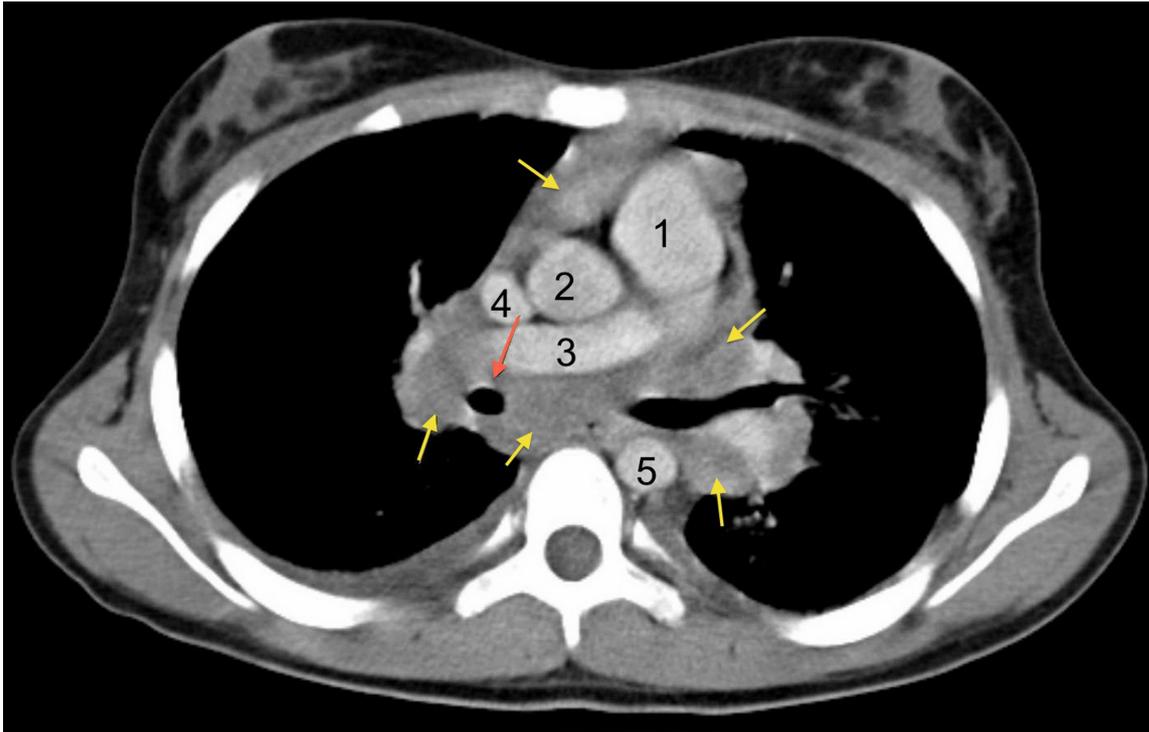


Abbildung 2.15: *Umgang mit hilären Lymphknoten.* CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster auf Höhe des aortopulmonalen Fensters. Bei dieser Patientin bestand ein mediastinaler Tumorbefall mit Ausbreitung in die hilären Lymphknoten. Da es sich hier um eine konfluierende Masse handelte, wurden diese Lymphknoten in die Messung miteinbezogen. Die gelben Pfeile zeigen auf die beteiligten Lymphknoten. Der rote Pfeil deutet auf den Übergang in den Hilus. 1: Truncus pulmonalis; 2: Aorta ascendens; 3: Linker Vorhof; 4: V. cava superior; 5: Aorta descendens (Patient Nr. 9).

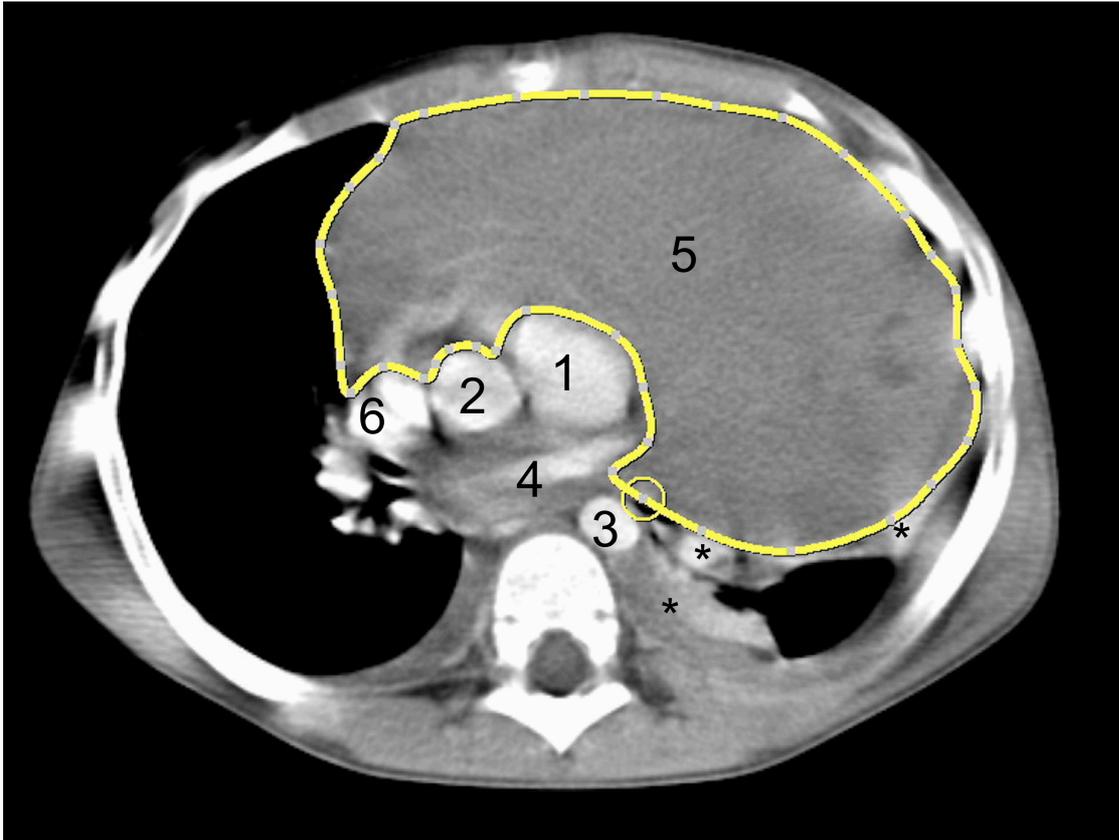


Abbildung 2.16: *Atelektasen*. CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster. Bei diesem massiven Tumor ist es zu einer Atelektase der linken Lunge gekommen. 1: Truncus pulmonalis; 2: Aorta ascendens; 3: Aorta descendens; 4: linker Vorhof; 5: Tumorgewebe; 6: V. cava superior. *: Atelektase (Patient Nr. 10).

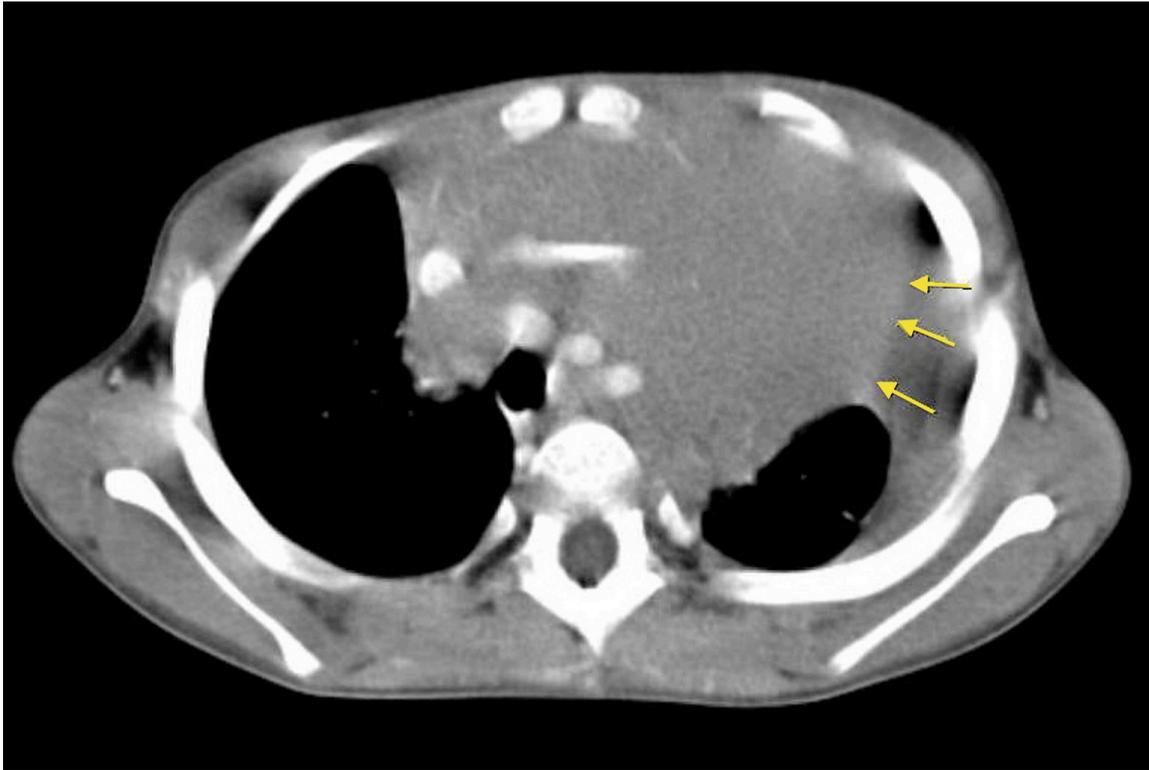


Abbildung 2.17: *Pleuraerguss*. CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster, kranialer Schnitt von der gleichen Untersuchung wie in Abbildung 2.16. Die Pfeile markieren die Grenze zwischen Tumor und Pleuraerguss (Patient Nr. 10).

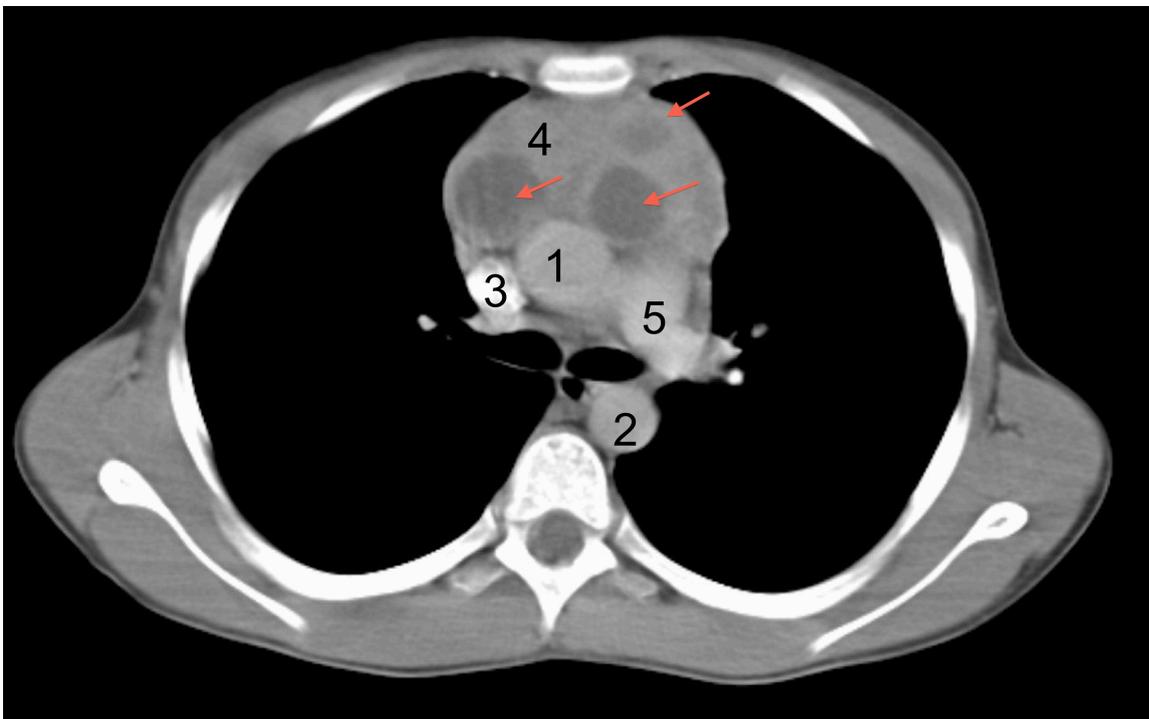


Abbildung 2.18: *Tumornekrose*. CT-Bild des Thorax im Weichteilfenster auf Höhe des aortopulmonalen Fensters. Zu erkennen ist ein großer Tumor im anterioren Mediastinum mit drei runden, im Kontrast zum Tumorgewebe hypodensen Läsionen (Pfeile), bei denen es sich um Nekrosezonen handelt. Diese wurden, obwohl davon auszugehen ist, dass es sich um avitale Tumorzellen handelt, dennoch in die Messung miteinbezogen. 1: Aorta ascendens; 2: Aorta descendens; 3: V. cava superior; 4: Tumorgewebe; 5: Truncus pulmonalis (Patient Nr. 20).

2.5 Erhobene sowie berechnete Daten

Zusätzlich zur Erhebung der Tumorumfänge wurden folgende patientenbezogene Daten aus den Radiologiebefunden bzw. den Patientenakten erhoben:

1. Geburtsdatum
2. Geschlecht
3. Datum der Erstdiagnose
4. Alter bei der Erstdiagnose
5. Typ des Lymphoms
6. Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose
7. Therapiestudie
8. Datum des Therapiebeginns
9. Datum des Therapieendes
10. Datum des letzten Kontaktes
11. Verlauf: Komplette Remission ohne dokumentiertes Rezidiv/Progress *oder* mit Rezidiv/Progress
12. Überlebensstatus im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren: Der Patient hat überlebt *oder* der Patient ist verstorben *oder* der Patient ist *lost to follow up*
13. *Follow-up*-Dauer: Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patient oder zum Datum des letzten Kontaktes (in Monaten)

Die Erfassung der Messwerte (Volumina) fand wie folgt statt:

Die Volumina wurden primär dem jeweiligen CT mit Datumsangabe zugeordnet und nummeriert. Nach Abschluss aller Messungen wurde das Datum des Therapiebeginns als Tag 1 festgelegt und die folgenden CTs so einer fortlaufenden Tageszahl zugeordnet. (Beispiel: CT Nr. 2 fand an Tag 30 der Therapie statt, Volumen Nr. 2 betrug 200 cm³). Das Initialvolumen vor der Therapie wurde als „V₀“ zum „Tag 0“ festgehalten.

In einem weiteren Schritt wurde angestrebt, jedem durchgeführten CT den zu diesem Zeitpunkt laufenden oder abgeschlossenen Therapiekurs zuzuordnen: z.B. „CT Nr. 2 nach Abschluss von Therapiezyklus 1“. Hierfür wurden die in der jeweiligen Therapiestudie festgelegten Kurse oder Blöcke hinzugezogen. Da die abschließend gewählte Einteilung nicht immer den eigentlichen Therapiezyklen-, -Blöcken oder -Kursen entspricht wird der Begriff Therapieabschnitt oder -zeitpunkt verwendet (Bezüglich der bei dieser Einteilung entstandenen Probleme siehe Kapitel 3: Ergebnisse).

Anhand der erfassten Volumendaten wurden folgende Parameter berechnet: die Volumendifferenz zwischen dem Zeitpunkt 0 und 1, d.h. die initiale Volumenreduktion und die Volumendifferenz zwischen jeder weiteren CT-Untersuchung im Verlauf.

Anhand der prozentualen initialen Volumenreduktion wurde eine Zuordnung zu den Responsekriterien vorgenommen (Tabelle 1.7) Eine Volumenreduktion von 100% entsprach der kompletten Remission (CR), >50% entsprachen der partiellen Remission und >25% Volumenreduktion wurden der Kategorie „erkennbares Ansprechen“ (OE) zugeordnet. *Stable Disease* entsprach einer Volumenreduktion von <25%, und eine Volumenzunahme wurde als Progress eingeordnet.

Aus der Zuordnung der Patienten zu den oben genannten Responsekriterien wurde im letzten Schritt festgelegt, ob es sich um einen Responder oder Non-Responder handelt: komplette Remission, partielle Remission und erkennbares Ansprechen wurden der Kategorie Responder zugeordnet, *Stable Disease* und Progress der Gruppe Non-Responder.

2.6 Datenquellen, Datenspeicherung und -Auswertung

Um die Daten für diese retrospektive Studie erfassen zu können, wurde eine Volltextrecherche im EDV-Programm der Abteilung Kinderradiologie anhand von Stichworten („Lymphom“, „Morbus Hodgkin“, „NHL“, „Non-Hodgkin-Lymphom“) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden eingegrenzt in dem nach mindestens 2 vorhandenen Computertomographien des Thorax gesucht wurde. Diese wurden dann auf Vorhandensein von Lymphomgewebe im Mediastinum untersucht und mit den Angaben im radiologischen Befund verglichen. In Fällen, bei denen es sich zunächst differentialdiagnostisch um ein Lymphom handelte, jedoch in der Folge eine andere histologische Diagnose gestellt wurde (z.B. Aspergillom), wurden diese ausgeschlossen. Die Patienten wurden anonymisiert und jedem Patienten eine Nummer zugeordnet. Alle weiteren Patientendaten wurden aus den Patientenakten der Kinderklinik entnommen.

Die mittels der Programme Philips EasyVision® 5.2 und ViewForum® 5.1 ermittelten Volumina, sowie alle weiteren erhobenen und errechneten Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel® für Mac 2008 erfasst. Die dabei ermittelten Daten wurden wiederholt mit den Originaldaten verglichen und die Ergebnisse auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft. Die jeweilig markierten Schnittbilder wurden zu Dokumentationszwecken ausgedruckt. Die statistische Auswertung und Diagrammerstellung erfolgte mittels SPSS (Version Nr. 21) und z.T. mittels Microsoft Excel® für Mac 2008. Die Auswertung erfolgte mittels einer *Analysis of Variance* (ANOVA) mit Greenhouse-Geiser-Korrektur bzw. post hoc Test mit Korrektur nach Sidak. Die Auswertung der Phantommessung erfolgte mittels eines T-Test bei einer Stichprobe.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv, Diagnosen, Überleben und Verlauf

Für die vorliegende Studie wurden 206 Datensätze ausgewertet. Davon waren 202 Computertomographien und 4 Magnetresonanztomographien. Die Minimalanzahl der Untersuchungen pro Patient lag bei zwei, die Maximalanzahl bei 16 CT-Untersuchungen. Von den 206 Untersuchungen waren 29 Initialuntersuchungen und 177 Verlaufskontrollen. Bei allen Patienten erfolgte die Computertomographie aufgrund der Verdachtsdiagnose eines malignen mediastinalen Prozesses oder eines bereits bestätigten Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms zwecks Staging.

Das Patientenkollektiv umfasste 12 weiblich und 23 männliche Patienten. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 26 Jahre alt. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose lag bei 13 Jahren, ebenso das Durchschnittsalter. 16 Patienten waren an einem Hodgkin-, 19 an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt. Die Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht weiter in die histologischen Subtypen des Hodgkin-Lymphoms unterteilt.

Von den Non-Hodgkin-Lymphomen waren viele unterschiedliche Subtypen vorhanden. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde eine Unterteilung in lediglich zwei Gruppen gewählt: lymphoblastische Lymphome (LBL) und „reife Non-Hodgkin-Lymphome“. Letztere Gruppe umfasste die übrigen 6 Entitäten. Grundlage für die Unterteilung waren die Therapiestudien, in welche die Patienten eingeschlossen wurden. Es zeigten sich so 8 LBL und 11 reife NHL. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.1. Diese Unterteilung in insgesamt 3 Diagnosegruppen wird in der Folge für die Auswertung der Messergebnisse in dieser Arbeit verwendet.

Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 10 Patienten in Stadium I und II, 25 Patienten in Stadium III oder IV. Die Überlebensdauer erstreckte sich von einem Monat bis zu 112 Monaten (Mittelwert 51 Monate) zum Ende dieser Studie im Dezember 2009. 27 Patienten überlebten mindestens 2 Jahre bzw. bis zum Ende der Studie im Dezember 2009, 4 Patienten verstarben vor Ablauf zweier Jahre, 1 Patient verstarb später (nach 62 Monaten). 3 Patienten waren *lost to follow up*, d.h. die Beobachtungsdauer war kürzer als 2 Jahre (diese hatten eine *follow up* Zeit von 10, 11 und 14 Monaten). Abbildung 3.1 zeigt die Überlebenskurve für alle Patienten.

24 Patienten erlangten im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission und zeigten weder Progress noch Rezidiv. Bei 11 Patienten war ein Rezidiv oder ein Progress dokumentiert. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte einsehbare Datenlage

der Patienten und spiegeln sich nicht notwendigerweise in dem Verhalten der Tumorumfängen wider. So gab es Patienten, deren Behandlung in der Kinderklinik in Gießen aufgrund eines Rezidiv des Tumors begonnen wurde, so dass es sich beim ersten durchgeführten CT bereits um ein Rezidiv handelte (Patient Nr. 3, 9, 23, 28). Von den 11 Patienten mit dokumentiertem Rezidiv/Progress überlebten 6 und verstarben 3 (2 waren *lost to follow up*). Als Non-Responder waren bei der Betrachtung der Messergebnisse initial nur 3 Patienten einzustufen, die Mehrheit der Patienten erlangte im Verlauf mindestens eine partielle Remission sowohl initial als auch bei der letzten Untersuchung.

Tabelle 3.1: *Darstellung des Patientenkollektivs*. Verteilung von Lymphomtypen, Geschlecht und Stadium. *NK: *Natural-Killer-Cell Lymphoma*; DLBCL=*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*; PMLBL= *Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma*; ALCL=*Anaplastic Large-Cell Lymphoma*; Burkitt= Burkitt-Lymphom; THRBCL=*T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-cell Lymphoma*

		Geschlecht m/w	Stadium I+II/ III+IV
Hodgkin-Lymphom	Hodgkin-Lymphom (n=16)	9/7	8/8
	LBL (n=8)	8/0	0/8
Non-Hodgkin-Lymphom	Reife NHL* (n=11) NK (n=1) DLBCL (n=4) mit Variante: THRBCL (n=1)	6/5	1/10
	PMLBL (n=2)		
	ALCL (n=2)		
	Burkitt (n=1)		
	Summe	23/12	10/25

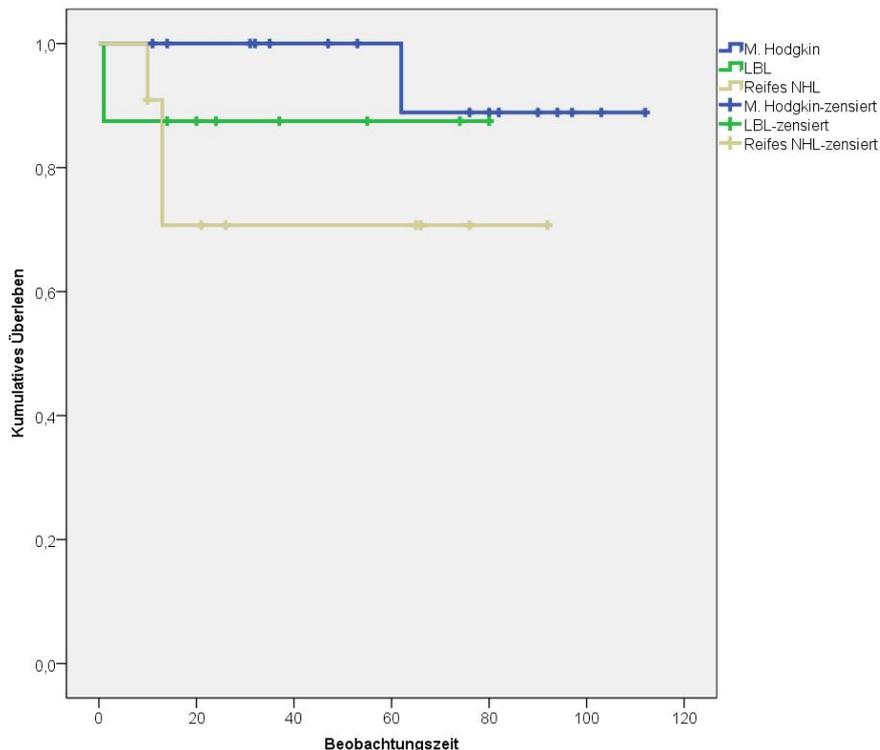


Abbildung 3.1: *Überlebenskurve*. Kaplan-Meier-Kurve aller Patienten in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit in Monaten (bis Dezember 2009). Überlebt haben 27 Patienten, verstorben sind 5 Patienten (1 Patient mit Hodgkin-Lymphom, 1 Patient mit lymphoblastischem Lymphom, 3 Patienten mit reifem Non-Hodgkin-Lymphom). *Lost to follow up* waren 3 Patienten (2 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, 1 Patient mit reifem NHL).

3.2 Tumorvolumen

3.2.1 Tumorvolumen im zeitlichen Verlauf

Insgesamt wurden Tumorvolumina in 206 bildgebenden Untersuchungen planimetrisch ermittelt. Das kleinste gemessene Tumorvolumen betrug 8 cm^3 , das größte Tumorvolumen 1070 cm^3 . Das durchschnittliche initial gemessene Volumen lag bei 274 cm^3 , bezogen auf alle 35 Patienten. Die größte Volumenabnahme nach einem Therapieabschnitt zeigte sich bei Patient Nr. 13 mit einer Reduktion der Tumormasse um 783 cm^3 nach 15 Tagen. Bei diesem Patienten wurde zusätzlich an Tag 3 der Therapie eine CT-Kontrolle durchgeführt in der sich eine Volumenabnahme von 92 cm^3 zu diesem Zeitpunkt zeigte. Diese Untersuchung wurde aufgrund des frühen Zeitpunktes nicht als Staginguntersuchung zur Beurteilung des Therapieansprechens berücksichtigt. Die Abbildungen 3.2, 3.3 und 3.4 zeigen die Ergebnisse der Volumetrie bei allen drei Gruppen.

Bei 29 Patienten stellte das erste verfügbare CT-Bild den Initialbefund dar. Bei sechs Patienten war ein Initialbefund nicht verfügbar, d.h. das erste verfügbare CT wurde bereits im Verlauf der Therapie durchgeführt, daher war bei diesen Patienten die Response nicht zu beurteilen. Bei einem Patienten (Nr. 25) erfolgte das zweite CT bereits am Tag 1 der Therapie, ohne, dass es weitere CT zu einem späteren Zeitpunkt gegeben hat. Diese sieben Patienten wurden somit bei der Beurteilung der Response nicht berücksichtigt. Dies betraf 2 Patienten aus der Gruppe der Hodgkin-Lymphome (Patienten Nr. 18, 35) und 5 aus der Gruppe der reifen NHL (Patienten Nr. 3, 4, 23, 25, 28). Die Volumenreduktion vom Zeitpunkt 0 (vor der Therapie) bis zum Zeitpunkt 1 bei den verbliebenen 28 Patienten mit initialer Bildgebung lag im Durchschnitt bei 236 cm^3 bzw. bei 72%. Hierbei variierte die Zeitdauer von Zeitpunkt 0 bis Zeitpunkt 1 von 7 bis 126 Tagen (unter Nichtberücksichtigung von Untersuchungen in den Tagen 2-5, da diese noch vor Beendigung des ersten Therapieabschnittes durchgeführt wurden). Abbildung 3.5 zeigt die Einteilung der Patienten in Responsekategorien in Abhängigkeit von der initialen Volumenreduktion der drei Gruppen prozentual zum Ausgangswert. Die durchschnittliche Dauer bis zum ersten Staging-CT lag bei 53 Tagen.

Insgesamt zeigt sich bei allen Patienten eine deutlich erkennbare und statistisch signifikante Tumolvolumen-Reduktion. Bei der Betrachtung der Volumenreduktion in der Gesamtgruppe ($n=28$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Volumina zu Zeitpunkt 0 und Zeitpunkt 1 ($p<0,001$). In der späteren Phase des Beobachtungszeitraums zeigen sich bei den Patienten mit einer großen Zahl an Untersuchungen in den Messungen persistierend kleine Volumina mit vernachlässigbar kleinen Schwankungen. Diese sind im klinischen Zusammenhang, wie aus den Radiologiebefunden und Patientenakten zu entnehmen war, nicht als Progress gewertet worden und hatten nach den vorliegenden Verlaufsdaten keine therapeutische Konsequenz. Vielmehr wurden diese Schwankungen, sofern sie vom befundenden Arzt im Vergleich zur Voruntersuchung als Größenzunahme bezeichnet wurden (i.d.R. erfolgte die Beurteilung ohne Messung), einer residuale Masse oder einem sog. Thymus-Rebound-Phänomen zugesprochen.

Eine relevante Volumenzunahme demonstriert Patient Nr. 23. Hier handelt es sich um ein reifes Non-Hodgkin-Lymphom vom Typ PMLBL, wobei bei diesem Patienten eine initiale Untersuchung fehlt. Das erste verfügbare CT wurde nach dem 4. Chemotherapiezyklus durchgeführt und der Progress bei der darauffolgenden Kontrolle diagnostiziert und behandelt.

Keinen signifikanten Unterschied zeigte die mittlere initiale Volumenreduktion in Bezug auf den Lymphomtyp (M. Hodgkin, reife NHL und LBL), d.h. die initiale Volumen-

abnahme verlief bei allen 3 Gruppen nicht unterschiedlich ($p=0,233$). Siehe hierzu auch Abbildung 3.6.

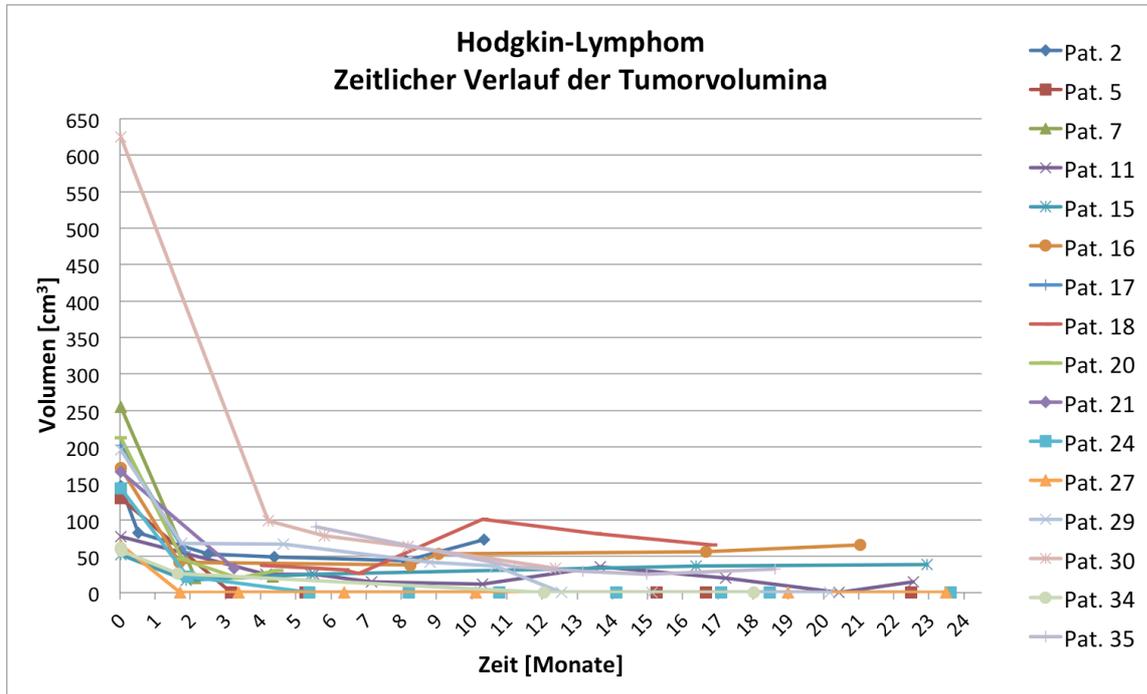


Abbildung 3.2: *Hodgkin-Lymphom, zeitlicher Verlauf*. Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Volumenreduktion in der Gruppe der Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Zur besseren Darstellung wurde hier der relevante Bereich der ersten 24 Monate ausgewählt. Wenige Patienten hatten eine längere Beobachtungsdauer.

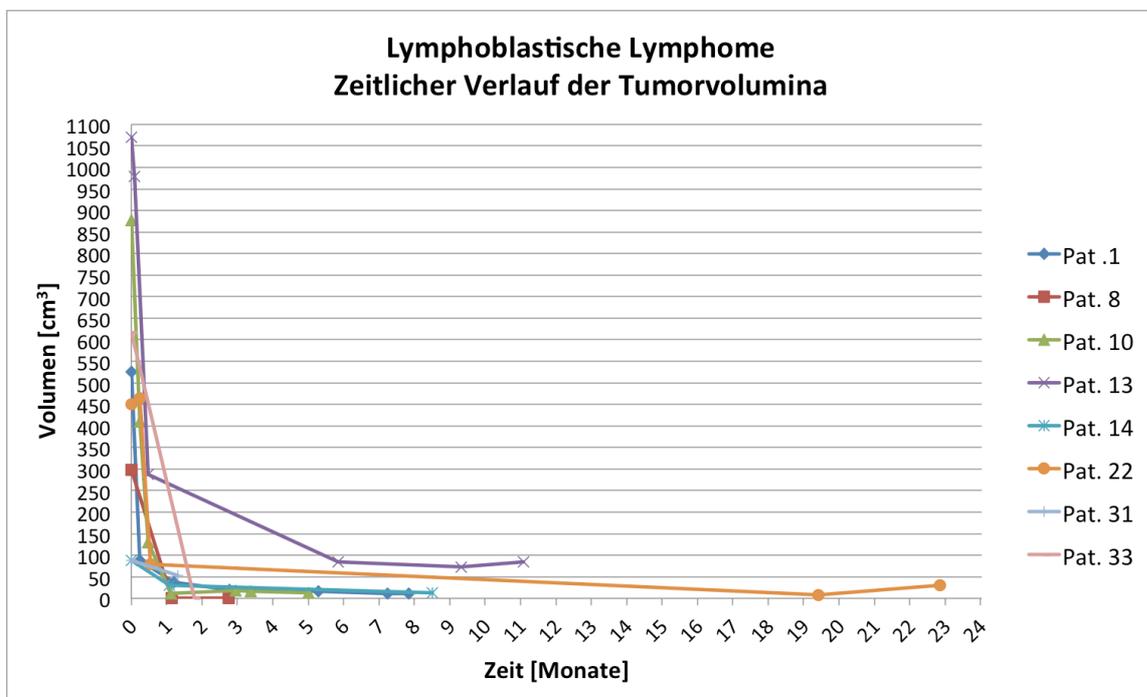


Abbildung 3.3: *Lymphoblastische Lymphome, zeitlicher Verlauf*. Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Volumenreduktion in der Gruppe der Patienten mit NHL vom Typ der lymphoblastischen Lymphome.

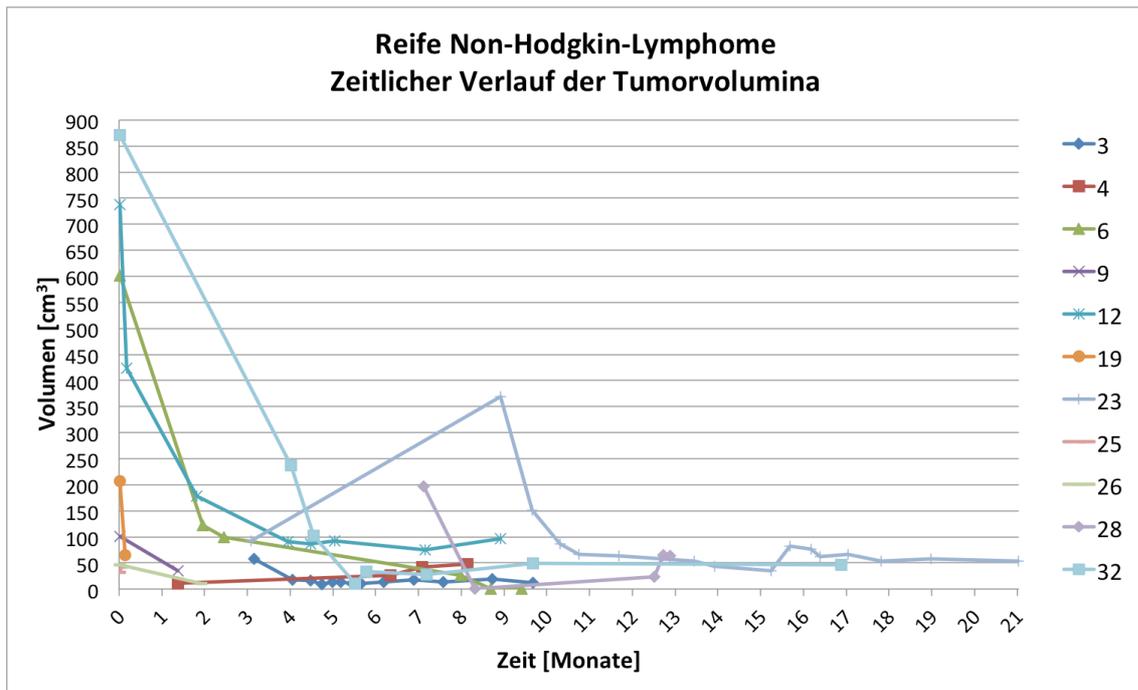


Abbildung 3.4: *Reife Non-Hodgkin-Lymphome*. Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Volumenreduktion in der Gruppe der Patienten mit reifen Non-Hodgkin-Lymphomen. Zur besseren Darstellung wurde hier der relevante Bereich der ersten 24 Monate dargestellt. Lediglich ein Patient hatte eine längere Beobachtungsdauer.

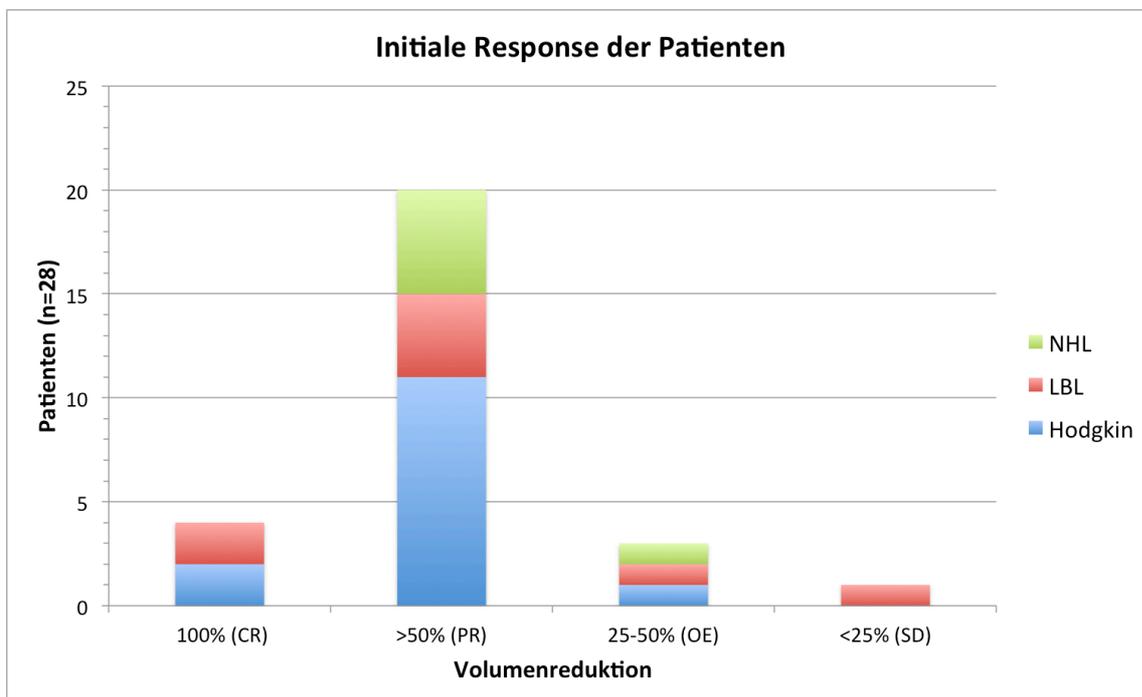


Abbildung 3.5: *Initiale Response*. Darstellung der Volumenreduktion von Zeitpunkt 0 (vor der Therapie) bis zum Zeitpunkt des ersten CT in % bei 28 Patienten mit vorhandener initialer Bildgebung. Die Abbildung demonstriert den deutlichen initialen Rückgang des Tumorumfanges bei einem Großteil der Patienten: 24 hatten mindestens eine partielle Remission zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung. Die Zeitabstände zwischen dem initial-CT und der ersten Kontrolle differierten allerdings stark innerhalb der drei Gruppen.

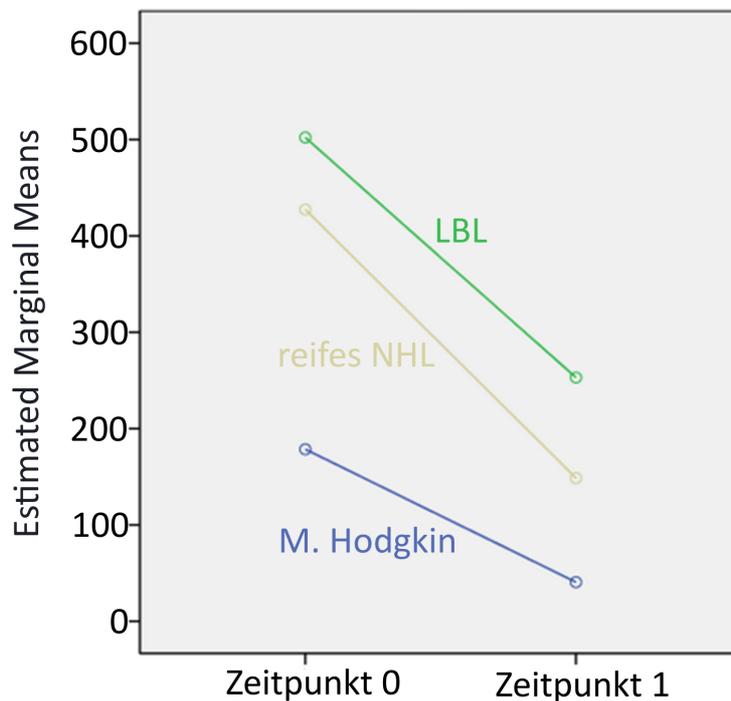


Abbildung 3.6: *Estimated Marginal Means* („geschätzte Randmittel“) zwischen dem Initialen CT (Zeitpunkt 0) und der 1. Kontrolle (Zeitpunkt 1) im Vergleich der verschiedenen Gruppen (bei Patienten mit initialen CT).

3.2.2 Tumorzellen in Bezug auf die Therapie

Die Patienten wurden in 10 verschiedenen Therapiestudien behandelt, welche die Grundlage der Einteilung in Hodgkin-Lymphom, LBL und reife NHL darstellten. Die Therapieprotokolle in den Studien halten den Ablauf der Therapie sowie das vorgesehene Staging fest. Zur Beurteilung der Response wurden die geeigneten 28 Patienten nach den drei Diagnosegruppen getrennt betrachtet. Es wurde in jeder Gruppe nach gemeinsamen Therapieabschnitten gesucht, bei denen möglichst viele der Patienten ein CT zum Staging erhielten.

3.2.2.1 Hodgkin-Lymphom

Diese Gruppe (n=16, s. Anhang 1) setzte sich aus 7 weiblichen und 9 männlichen Patienten zusammen mit einem durchschnittlichen und medianen Alter von 14 Jahren. 9 Patienten befanden sich im Stadium I/II und 7 Patienten im Stadium III/IV. Bei zwei Patienten wurde ein Rezidiv oder Progress dokumentiert (davon war ein Patient *lost to follow up* und ein Patient verstorben). Ein weiterer Patient war ebenfalls *lost to follow up*. Die Minimalanzahl der CT-Untersuchungen lag hier bei 2, die Maximalanzahl bei

12 mit einem Mittelwert von 6,1 Computertomographien pro Patient. Die initiale Volumenreduktion in dieser Gruppe lag bei 140 cm^3 , entsprechend 76%.

Gemäß der Studienprotokolle für das Hodgkin-Lymphom wurden die vorhandenen CTs anhand des Datums und der Angaben in der Patientenakte einem von 7 Therapiezeitpunkten zugeordnet: jeweils nach Chemotherapiezyklus 1 bis 6 sowie ein siebter Zeitpunkt nach Therapieende. Eine Übersicht der Ergebnisse liefert Abbildung 3.7. Es wurde der Therapiezeitpunkt „nach Zyklus 2“ der Chemotherapie zur vergleichenden Beobachtung herangezogen, da der kürzeste Therapiearm lediglich 2 Chemotherapiezyklen umfasste und diese Patienten bei der Wahl eines späteren Beobachtungszeitpunktes hätten ausgeschlossen werden müssen. Von den 16 Patienten in dieser Gruppe wurden 2 Patienten bei der Betrachtung der Response aufgrund des fehlenden initialen CT ausgeschlossen. Von den verbliebenen 14 Patienten hatten 9 ein CT nach Therapiezyklus 2, davon zeigten 8 Patienten eine partielle- und ein Patient eine komplette Remission zu diesem Zeitpunkt. Bei 11 Patienten lag ein CT nach Abschluss der Therapie vor, davon 5 mit kompletter und 6 mit partieller Remission. Insgesamt waren demnach alle Patienten in dieser Gruppe als Responder anzusehen.

Bei der Betrachtung der Gruppe mit Hodgkin-Lymphom, welche sowohl ein Ausgangs-CT als auch ein CT nach Zyklus 2 und ein CT nach der Therapie hatten, zeigte sich ein initiales Volumen mit durchschnittlich 149 cm^3 , ein Volumen nach Zyklus 2 mit durchschnittlich 36 cm^3 und nach der Therapie ein durchschnittliches Volumen von 10 cm^3 . Auch hier zeigte sich statistisch ein signifikanter Unterschied der Volumenabnahme insgesamt ($p=0,001$), sowie ein signifikanter Unterschied zwischen der Volumenabnahme von Zeitpunkt 0 zu Zeitpunkt 1 (Mittelwert 113 cm^3 , Standardfehler 17 cm^3 , $p=0,002$) und zwischen dem initialen Volumen und dem Volumen am Ende der Therapie (Mittelwert 139 cm^3 , Standardfehler 27 cm^3 , $p=0,007$). Die Volumenabnahme von Zeitpunkt 1 (d.h. nach Therapiezyklus 2) und dem Ende der Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied (Mittelwert 26 cm^3 , Standardfehler 12 cm^3 , $p=0,203$).

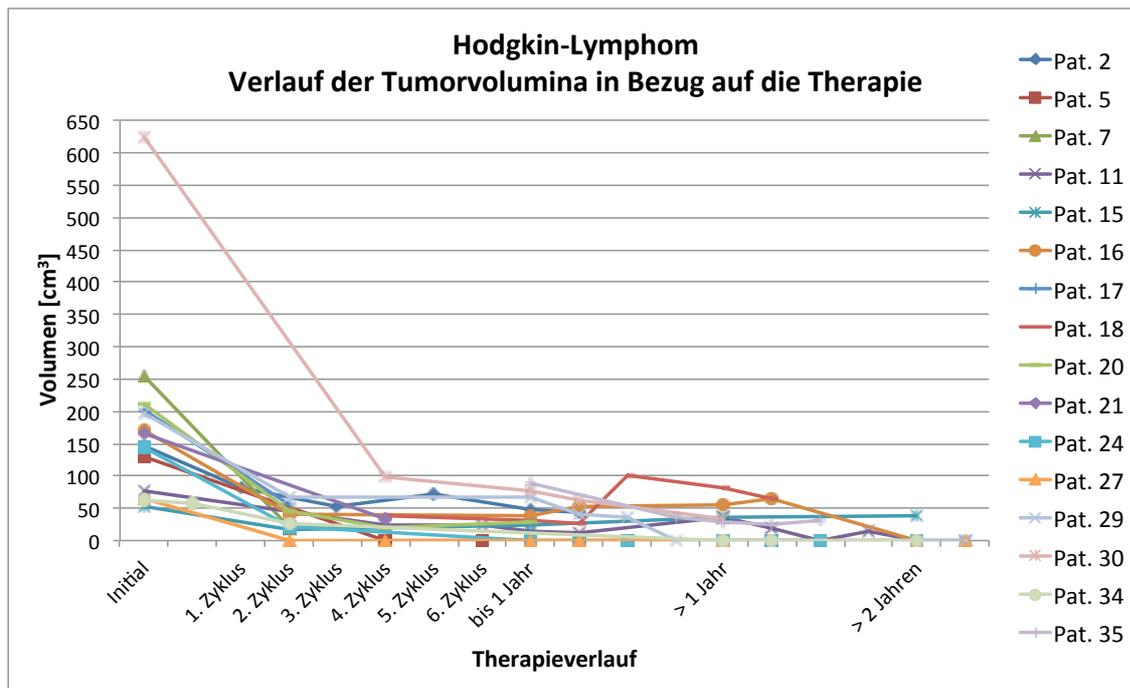


Abbildung 3.7: *Hodgkin-Lymphom: Therapie*. Verlauf der Tumorumfänge in Bezug auf die Therapie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Zur besseren Darstellung wurde hier der relevante Bereich der ersten 2 Jahre dargestellt. 14 Patienten hatten ein initiales CT vor Therapie. Davon hatten 9 Patienten ein CT nach dem 2. Chemotherapiezyklus.

3.2.2.2 Lymphoblastische Lymphome

Auf der Basis der Studie *EURO-LB02* (Reiter et al. 2003) wurde für diese Arbeit untersucht, zu welchem Zeitpunkt die ausgewerteten CT zugeordnet werden können. Das Ergebnis zeigt Abbildung 3.8 (Messwerte s. Anhang 2).

Die Gruppe (n=8) bestand ausschließlich aus männlichen Patienten, deren Alter im Durchschnitt gleich der Gesamtgruppe bei 13 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag, der Median lag bei 16 Jahren. Alle 8 Patienten befanden sich im Stadium III oder IV. Von den Patienten überlebten 7, ein Patient verstarb innerhalb der Beobachtungszeit von 2 Jahren. Bei einem Patienten war ein Rezidiv/Progress bekannt. Bei allen Patienten lag ein Ausgangs-CT vor, es zeigten sich Ausgangsvolumina von 88 cm^3 bis 1070 cm^3 mit einem Mittelwert von 502 cm^3 . Die Anzahl der CT pro Patient variierte von 2 bis 7 (im Durchschnitt 5 CT).

Bei der Betrachtung der Volumenreduktion zum Zeitpunkt des ersten kontroll-CT zeigt sich eine mittlere Volumenabnahme von 371 cm^3 bzw. 68%. Dies entspricht zu diesem Zeitpunkt einer kompletten Remission bei 2 Patienten, einer partiellen Remission bei 4 sowie einmal *Objective Effect* und einmal *Stable Disease*.

Bei 5 Patienten lag ein CT zum Therapiezeitpunkt 3 (Tag 32-39, entspricht ungefähr dem Ende von Protokoll I/a) vor. Bei den Patienten Nr. 13 und 22, welche beide über ein CT zum Therapiezeitpunkt 2 verfügten (Tag 15 und 16) wurde nach graphischer

Darstellung der Volumina eine Interpolation des Volumens an Tag 33 vorgenommen zur Feststellung der bis zu diesem Zeitpunkt theoretisch möglichen Volumenreduktion. So ergab sich für Patient Nr. 13 rechnerisch eine Volumenreduktion von 280 cm³, entsprechend 74% und für Patient Nr. 22 eine Reduktion von 70 cm³ bzw. 84% zum Therapiezeitpunkt 3. Unter Berücksichtigung dieser beiden theoretisch ermittelten Werte finden sich insgesamt zum Therapiezeitpunkt 3 Computertomographien bei sieben Patienten. Das Ergebnis der Auswertung ergab eine komplette Remission, 5 partielle Remissionen und 1 *Objective Effect*, d.h. alle Patienten waren Responder. Das durchschnittliche Initialvolumen lag bei 485 cm³, das durchschnittliche Volumen zu Therapiezeitpunkt 3 bei 68 cm³. Hieraus ergibt sich eine signifikante Differenz von durchschnittlich 417 cm³ zwischen beiden Zeitpunkten (im T-Test p=0,015). Der 8. Patient erhielt das zweite CT zum Zeitpunkt 4 (Tag 52, Protokoll I/b) und zeigte dort eine komplette Remission. Bei Therapieende lagen bei nur 3 Patienten Computertomographien vor.

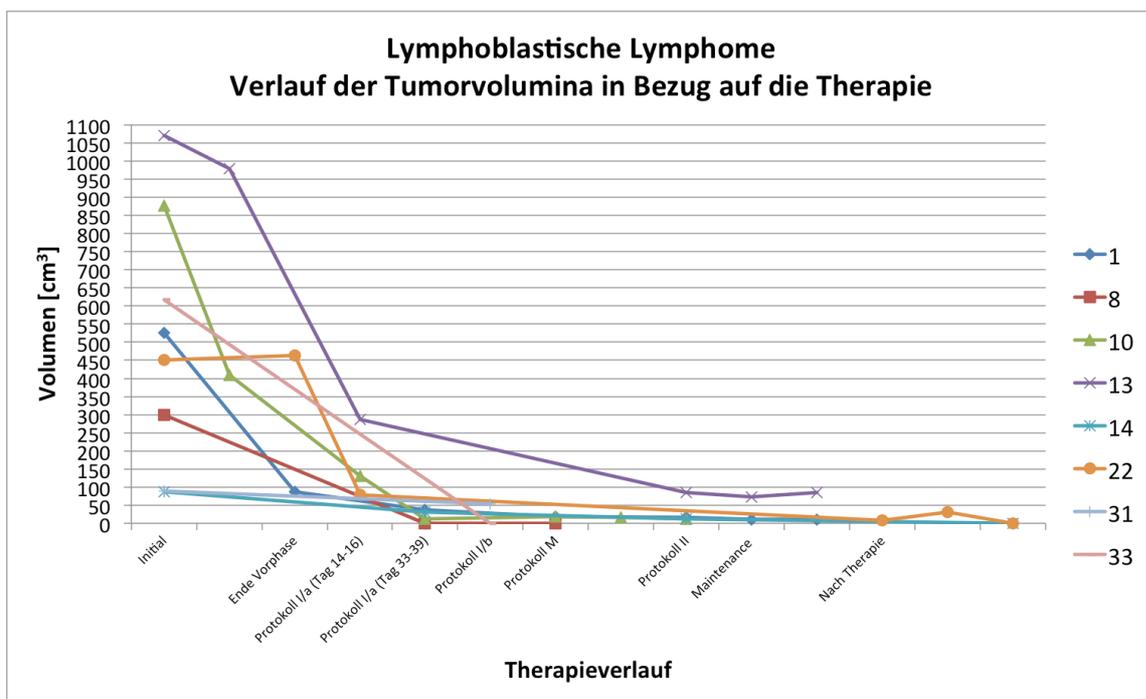


Abbildung 3.8: *Lymphoblastische Lymphome: Therapie*. Darstellung der gemessenen Volumina in der Gruppe der lymphoblastischen Lymphome in Bezug auf die Therapie, wie sie in den Studienprotokollen vorgesehen ist.

3.2.2.3 Reife Non-Hodgkin-Lymphome

Hier wurde eine heterogene Patientengruppe zusammengefasst, welche sich aus verschiedenen Lymphomtypen zusammensetzte. Die 11 Patienten waren im Durchschnitt 11 Jahre alt (der Median lag bei 10 Jahren), davon waren 6 männlich und 5 weiblich. Die Anzahl der CT pro Patient in dieser Gruppe variierte von 2 bis 17, im Mittel waren es 6. Obwohl in dieser Gruppe viele Untersuchungen zur Verfügung standen (s. Anhang 3), handelte es sich bei 5 Patienten bei dem ersten verfügbaren CT nicht um den Initialbefund, und es zeigte sich, dass diese Patienten bereits aufgrund eines Rezidivs behandelt wurden. Das heißt, bei dem vorliegenden ersten CT handelte es sich um die Erstdiagnose des Rezidivs. Die vorherigen Bilder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und -behandlung waren nicht vorhanden. Insgesamt hatten in dieser Gruppe 9 von 11 Patienten ein Rezidiv oder Progress. 3 Patienten verstarben.

Die Patienten befanden sich in verschiedenen Therapiestudien: *NHL-BFM95*, *NHL-BFM04*, *ALCL99* und *ALCL Relapse*. Die Computertomographien wurden sofern möglich den entsprechenden Therapiekursen (von Kurs 1 bis Kurs 7 und nach Abschluss der Therapie) zugeordnet, dies war jedoch nicht immer durchführbar, da die Therapie teilweise aufgrund von erforderlichen Protokollabweichungen (z.B. einer Stammzelltransplantation) nicht nach dem Standardschema erfolgt ist. Ein Patient mit einem Non-Hodgkin-Lymphom wurde im Rahmen der Therapiestudie *Ped-PTLD 04* behandelt, hier war eine Zuordnung der Therapiekurse nicht möglich. Bei den 6 Patienten mit vorhandenem Initialbefund fand sich ebenfalls kein gemeinsamer Therapiezeitpunkt. Es muss sich daher auf die Darstellung der Volumenabnahme im zeitlichen Verlauf beschränkt werden (Abbildung 3.4). Es fand sich eine initiale Tumorreduktion um durchschnittlich 279 cm³ bzw. 68%. Eine Kategorisierung der Response zum Zeitpunkt 1 (Differenz zwischen dem initialen Volumen und der Folgeuntersuchung, ungeachtet des dadurch entstandenen Zeitraums) zeigt 5 partielle Remissionen und 1 *Objective Effect*. Insgesamt konnte in dieser Gruppe aufgrund ihrer Heterogenität und der lückenhaften Datenlage bezüglich des Therapieverlaufes bei einigen Patienten kein geeigneter Zeitpunkt als Vergleich zwischen den Patienten gefunden werden.

4 Diskussion

Ziele der Studie waren die Anwendung der planimetrischen Volumetrie in der Computertomographie anhand einer großen Zahl von Datensätzen mit mediastinalen Lymphomen. Die Methode wurde in Bezug auf ihre Praktikabilität und Durchführbarkeit sowie den erforderlichen Aufwand getestet. Des Weiteren wurden Vor- und Nachteile der Methode gegenüber gestellt. Eine weitere Zielsetzung war die Darstellung der Tumorreduktion eines jeden Patienten, ausgedrückt durch die Volumenänderung, um damit eine Vorstellung der Responsekinetik zu erhalten. Darüber hinaus sollte gezeigt werden, wie die gemessenen Volumendifferenzen die Einteilung nach der Responsekategorie bedingen.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode der planimetrischen Volumetrie konnte erfolgreich an 206 Computertomographien und MRT angewandt werden. Es konnte ein Kollektiv aus 35 Patienten, welche die erforderlichen Voraussetzungen aufwiesen (d.h. Vorhandensein eines mediastinalen Lymphoms in mindestens zwei vollständigen, kontrastmittelverstärkten Thorax-CT), zusammengestellt werden. In jedem Datensatz ließ sich zunächst der Tumor identifizieren und eine Ober- und Untergrenze festlegen. Die Konturen des Tumors waren in jeder Einzelschicht mit dem Cursor problemlos zu umfahren, so dass sich letztendlich für jede der 206 Untersuchungen das Volumen des Gesamttumors errechnen ließ.

Nach Erfassung aller Volumina wurden die Patientenakten herangezogen um zu erfassen, welche Lymphome die Patienten hatten und welcher Behandlung sie zugeführt wurden. So konnte jedes Volumen einem fortlaufenden Tag nach Therapiebeginn zugeordnet werden. Dann wurde versucht, das CT einem bestimmten Therapieabschnitt (in diesem Falle einem Chemotherapiezyklus) zuzuordnen, unter der Vorstellung, dass die Zeitpunkte des Staging bei allen Patienten, zumindest innerhalb einer Krankheitsentität, entsprechend den Leitlinien in den Therapieprotokollen einheitlich gewählt wurden. Hier zeigte sich jedoch eine mangelnde Übereinstimmung dieser Zeitpunkte, sowohl beim individuellen Patienten-, als auch innerhalb des Patientenkollektivs. Die Betrachtung der Ergebnisse wurde getrennt nach drei Gruppen, entsprechend des Lymphomtyps, durchgeführt.

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Planimetrische Volumetrie im Vergleich mit anderen Methoden

Die in der vorliegenden Studie angewandten Methode wurde bereits in verschiedenen Arbeiten validiert, als reproduzierbar und exakt dargestellt sowie ihre Präzision anhand von Phantomstudien belegt (Quivey et al. 1980, Breiman et al. 1982, Egli et al. 1995, Wheatley et al. 1995, Yankelevitz et al. 2000).

4.1.1.1 Genauigkeit der planimetrischen Volumetrie

Die Arbeitsgruppe von Wheatley et al. (1995) führte eine Volumetrie an 3D-Rekonstruktionen von Neuroblastomen durch (an digitalisierten hard copies) im Vergleich mit dem tatsächlichen Volumen der Operationspräparate sowie im Vergleich mit der Berechnung mittels der Formel für das Ellipsoid. Zusätzlich wurden dort, wie auch in der vorliegenden Arbeit, Messungen anhand von Phantomen durchgeführt, u.a. eines wassergefüllten Ballons. Die Messungen zeigten sich reproduzierbar mit einer medianen Standardabweichung von $0,6 \text{ cm}^3$. Der Korrelationskoeffizient zwischen den mittels Planimetrie erzeugten Volumina und den postoperativ am ex-vivo-Präparat erfassten Volumina betrug $r = 0,99$, wohingegen im Vergleich zwischen den mit der Ellipsoid-Formel erzeugten Werten zum tatsächlichen Volumen der Korrelationskoeffizient bei $r = 0,93$ lag (Wheatley et al. 1995).

In der Studie von Breiman et al. aus dem Jahr 1982 verglichen die Autoren das Volumen der Milz im CT mit dem Volumen nach einer Splenektomie und zeigten dabei lediglich einen mittleren Fehler von 3,59%.

Darüber hinaus konnte anhand einer weiteren Phantomstudie gezeigt werden, dass das planimetrisch ermittelte im Vergleich zum wahren Volumen in über 99% übereinstimmte (Nawaratne et al. 1997). In dieser Studie wurde zusätzlich demonstriert, dass die Genauigkeit der Planimetrie sowohl für regelmäßig als auch für unregelmäßig geformte Objekte bestand. Dies widerlegt die Annahme, dass die Form des Objektes für die Messung von Bedeutung ist (im Gegensatz zur Messung mit Annäherungsformeln, s.u.).

Bei der für diese Arbeit durchgeführten Testmessung mittels eines Phantoms zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem gemessenen und dem wahren Volumen. Eine Einschränkung besteht jedoch darin, dass das hier verwendete Phantom eine rundliche, gut abgrenzbare Form hatte und der Kontrast durch die Kontrastmittelfüllung sehr gut dargestellt werden konnte. Die mittlere prozentuale Abweichung in der Testmessung vom wahren Wert war unter diesen Versuchsbedingungen im Vergleich

zu den o.g. Autoren mit 0,57% sehr gering. Daher wird davon ausgegangen, dass der Fehler bei den eigentlichen Messungen an den Tumoren aufgrund der unregelmäßigen Form und des schwächeren Kontrastes höher ist und sich im Bereich der o.g. Arbeiten bewegt.

4.1.1.2 Planimetrische Volumetrie im Vergleich mit Annäherungsformeln

Die vergleichende Untersuchung der planimetrischen Volumetrie mit den häufig im klinischen Alltag verwendeten Annäherungsformeln war ebenfalls mehrfach Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten. Albright und Fram zeigten bereits 1988 in Phantomstudien, dass die bei der Volumenabschätzung mittels verschiedener Ellipsoid-Formeln sowie der Formel für eine Kugel erzielten Ergebnisse nicht zuverlässig sind (1988b). Eine Studie von Hopper et al. (1996) konnte zeigen, dass das 3D-bestimmte Volumen irreguläre, infiltrative, bizzar geformte Tumore besser repräsentiert, wohingegen das 2D-berechnete Volumen das wahre Volumen häufig überschätzt. In der besagten Studie führte ein Vergleich beider Methoden sogar zu unterschiedlicher Einstufung der Patienten in Responsekategorien (Hopper et al. 1996). Auch die Arbeitsgruppe von Eggli et al. (1995) stellte fest, dass das 2D-ermittelte Volumen das wahre Volumen im Vergleich zur planimetrischen Volumetrie überschätzte. In einer neueren Studie von 2001 zeigten Battmann et al. deutliche Unterschiede im Ergebnis von durch Formeln (Quader, Oktaeder, Ellipsoid) berechneten Volumina im Vergleich zur exakten planimetrischen Volumetrie. Das gängige Modell des Ellipsoids überschätzte das reelle Volumen um 29%.

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Datensätzen handelte es sich ausschließlich um mediastinale Lymphome, deren Formen und Größen jedoch außerordentlich unterschiedlich waren. Es waren überwiegend unregelmäßig begrenzte Tumoren, welche sich um- und zwischen den Mediastinalorganen befanden. Dabei wurden mehrere zu beachtende Teilaspekte erkannt, die bei der Bearbeitung jedes CT zu berücksichtigen sind, sowie daraus resultierende potentielle Fehlerquellen.

4.1.2 Fehlerquellen

4.1.2.1 Technische und durch die Methode bedingte Fehlerquellen

Wichtig für die korrekte Erfassung des Tumorgewebes ist eine ausreichende räumliche Auflösung, welche durch die Gabe von Kontrastmittel erzielt werden kann. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Kontrastmittelverstärkte CTs untersucht, da Computertomographien ohne Kontrastmittelverstärkung nicht korrekt beurteilt und miteinander

verglichen werden können. Zusätzlich von Bedeutung ist die Fenstertechnik: Bei der Lymphomdiagnostik muss die Befunderhebung und Messung im Weichteilfenster durchgeführt werden. In einer Phantomstudie von 1997 konnten die Autoren der Wahl der Fenstereinstellung einen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit der Volumetrie zuschreiben, insbesondere für Phantome mit kleinen Volumina (Van Hoe et al. 1997). Nach dem Erfassen der zu markierenden Läsion ergibt sich das Problem, die genaue Grenze derer zu definieren. Diese ist, abgesehen von der Kontrastmittelgabe und der Fenstertechnik, auch abhängig von der Bildqualität des CT, von der Dichte der umliegenden Strukturen, oder von Artefakten. Bei der freihändigen Zeichnung entlang der Tumorgrenze mit dem Cursor ist ein gelegentliches abweichen von der anvisierten Linie unvermeidbar, sodass immer etwas außer- oder innerhalb der eigentlichen Fläche gezeichnet wird. Gleiches gilt auch bei der Messung mit dem Planimeter. Nach den Herstellerangaben heben sich diese Abweichungen, wenn gleichmäßig in beide Richtungen vorkommend, gegenseitig auf (Firma Haff 2013). Sofern die Messung nicht freihändig, sondern mittels dem Markieren von Punkten entlang der Tumorgrenze und anschließender Interpolation durch das Programm durchgeführt wird, ergibt sich auch hier ein ähnliches Problem, nämlich, dass die durch Interpolieren erzeugte Linie nicht exakt auf der anvisierten Ziellinie liegt. Dieses Problem betrifft v.a. stark gekrümmte und unregelmäßige Konturen und lässt sich bis zu einem gewissen Ausmaß durch das Setzen von mehr und dichter nebeneinander liegenden Punkten vermeiden. Untersuchungen zu dieser Problematik sind bisher nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass sich diese Messungenauigkeit in den bereits durch die in den oben erwähnten Arbeiten angegebenen Messfehlern widerfindet.

Bei der volumetrischen Planimetrie im CT besteht ein Zusammenhang zwischen der gewählten Schichtdicke und der Genauigkeit der Messung. Eine Studie von Van Hoe et al. (1997) zeigte eine Überschätzung des realen Volumens eines Phantoms durch eine Veränderung der Schichtdicke. In Studien zu Lungenrundherden wurde ebenfalls ein Einfluss der Schichtdicke auf die Messgenauigkeit beschrieben (Petrou et al. 2007, Zhao et al. 2005. Letzere verwendeten allerdings eine automatische Messung). Zusätzlich muss erwähnt werden, dass es bei der Verwendung von größeren Schichtdicken zu mehr Artefakten kommen kann. Beispielsweise steht der Partialvolumeneffekt in direktem Zusammenhang mit der Schichtdicke: je größer die gewählte Schichtdicke, umso mehr kommt es durch diesen Effekt zu Artefakten. Weitere Artefakte entstehen z.B. durch Bewegung, Atemlage oder Fremdkörper. Daher ist darauf zu achten, dass Messungen innerhalb der Untersuchungen eines Patienten in der gleichen Schicht-

dicke durchzuführen sind. Dies war bei den vorliegenden Daten nicht immer der Fall, da es sich um bereits vorhandene Datensätze handelte.

Die Messung ist nur unter erheblichem Zeitaufwand durchzuführen (z.T. mehrere Stunden für eine Untersuchung), insbesondere bei großen Tumoren mit einer ausgeprägten longitudinalen Ausbreitung und einer geringen Schichtdicke müssen hierbei eine Vielzahl von Einzelschnitten gemessen werden. Ein Beispiel hierfür zeigt Patient Nr. 12, bei dem im 2. durchgeführten CT der Tumor auf insgesamt 83 Schnittbildern umfahren wurde (bei einer Schichtdicke von 3 mm und einem Ergebnis von 423 cm³). Die Messung wird weiterhin zeitaufwändiger, je unregelmäßiger die Kontouren sind und je mehr nicht-tumoröse Strukturen dabei ausgelassen bzw. umfahren werden müssen. Jedoch wird der Vorteil der Volumetrie gerade bei unregelmäßig konfigurierten Flächen gesehen (Hopper et al. 1996). Im Vergleich sind Volumenbestimmungen mittels Formeln bzw. geometrischen Modellen wesentlich schneller durchzuführen, allerdings zu Ungunsten der Genauigkeit.

4.1.2.2 Untersucherabhängige Aspekte

Zu den zu beachtenden Aspekten im Rahmen der Messung gehörten zunächst die korrekte Wahl der *Region of Interest*. Ausschlaggebend ist hierbei nicht nur die Fähigkeit des Untersuchers, die gesuchte Pathologie zu erkennen und von anderen, nicht pathologischen Gewebe zu unterscheiden, sondern vor allem die Konsistenz des Vorgehens in den Folgeuntersuchungen. Diese kann verbessert werden, in dem man bei jeder Messung die Voruntersuchung hinzuzieht. Durch diese Vorgehensweise lässt sich die Spezifität und der positive prädiktive Wert des CT erhöhen, dies wurde z.B. in einer Arbeit von Elkowitz et al. (1993) gezeigt, in der die Wertigkeit von CT und MRT verglichen wurde. Des Weiteren sollten *Indicator-* oder *Target Lesions* definiert werden. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn der aus Lymphknotenpaketen bestehende Tumor mehrere räumlich getrennte Anteile hat. In diesem Fall wurde in der vorliegenden Arbeit der möglichst größte und am besten abzugrenzende, mediastinal gelegener Anteil gewählt und nur mit diesem räumlich verbundenen Lymphknoten vermessen.

Die Messungen wurden von einem erfahrenen Kinderradiologen evaluiert und ggf. korrigiert, wobei mit zunehmender Erfahrung der Untersucherin die Unterschiede und somit die Inter-Untersucher-Variabilität geringer wurden und weniger Änderungen notwendig waren.

Bei den Patienten handelte es sich um Lymphompatienten, welche eine Beteiligung des Mediastinums im Rahmen der Erkrankung hatten. Eine anderweitige Manifestation

wurde nicht untersucht. So ist es möglich, dass die Haupttumorausdehnung sich z.B. abdominell oder Zervikal befand. Die Entscheidung für dieses Vorgehen erfolgte unter der Annahme, dass jede Manifestation als *Indicator Lesion* gewählt werden kann, und dass die Kinetik des Tumorrückgangs an allen Läsionen vergleichbar ist, d.h., dass z.B. eine Halbierung der Tumorlast thorakal auch eine Halbierung an allen anderen Manifestationsorten bedeutet. Dieses Vorgehen mit Bestimmung einer *Target Lesion* findet in der Literatur Akzeptanz und spiegelt sich z.B. auch in den RECIST-Kriterien für solide Tumore wider (Eisenhauer et al. 2009). Im Speziellen stellte sich bei der Messung auch die Frage, wie mit pulmonalen Lymphomherden (also von hilären Lymphknoten ausgehenden Tumoren) umgegangen werden soll. Hier wurde entschieden, diese nicht mit einzubeziehen, es sei denn, eine räumliche Verbindung zur mediastinalen Tumormasse war im CT zu erkennen.

Das Aussparen von nicht dem Tumor zugehörigen Strukturen stellte teilweise eine Herausforderung dar, da diese Strukturen – überwiegend Gefäße – vom Lymphomgewebe umschlossen, komprimiert oder verdrängt wurden. In dieser Arbeit wurde der Praktikabilität halber entschieden, kleine Gefäße bei der Messung nicht auszusparen. Große Gefäße, sowie alle Strukturen im Randbereich des Tumors, wurden umfahren. Eine weitere Möglichkeit, Binnenstrukturen weniger aufwendig auszusparen, besteht bei automatisierten Programmen in welchen ein Pixelbereich mit Ober- und Untergrenze als Tumorzugehörig festgelegt wird (Battmann et al. 2001).

4.1.2.3 Thymus-Rebound und persistierende Restvolumina

Die oben aufgeführten Bedingungen vorausgesetzt, zeigt sich die Identifikation von lymphatischem Gewebe und die Unterscheidung von Lymphom und nicht-tumorösem Gewebe auch für den nicht-ärztlichen Untersucher machbar. Allerdings kann bei persistierenden kleineren Volumina nicht zwischen einer Residualmasse und aktivem Tumorgewebe unterschieden werden, da die Aktivität des Gewebes nicht durch das CT gezeigt werden kann (Elkowitz et al. 1993, Yung and Linch 2003). Dies ist in der Literatur ein anerkanntes Problem (Gobbi et al. 2013). Auch von reaktivem Thymus-Gewebe, dem sog. Thymus-Rebound-Phänomen, kann das Lymphomgewebe im CT nicht unterschieden werden (siehe auch Abbildung 2.8). Dies ist ein häufiges Phänomen (ca. 10-25% der Patienten), welches innerhalb von Monaten nach Beenden der Chemotherapie vorkommt und in Rahmen dessen der Thymus wieder seine Ursprungsgröße und bis zu 50% mehr annehmen kann. Dadurch kann ein Progress vorgetauscht werden. Zur Unterscheidung kann lediglich die Tatsache dienen, dass der Thymus dabei seine normale Form und eine glatte Kontur behält, und dass dieses

Phänomen auch ohne weitere Behandlung mit der Zeit abnimmt. Zusätzlich hat normales Thymusgewebe eine gering höhere Dichte, was die Abgrenzung erleichtert (Tecce, Fishman, and Kuhlman 1994, Bogot and Quint 2005, Nasser and Eftekhari 2010, s. beispielhaft Abbildung 2.9). Da bei Lymphomen im Mediastinum das maligne Gewebe aber vom Thymus ausgeht, kann das Volumen des normalen Thymus als eine Teilmenge des Lymphoms gesehen werden, so dass bei der Volumetrie auch diese Masse zwangsläufig berücksichtigt und miteinbezogen wurde. Diesbezüglich kann die PET/CT Aufschluss geben, denn dort kann der Rückgang der Aktivität auch bei noch messbarer verdächtiger Raumforderung gezeigt und damit ein Thymus-Rebound bzw. normales Thymusgewebe von einer persistierenden Tumormasse unterschieden werden. Allerdings gibt es auch hier aufgrund von hoher Aktivität im proliferierenden Thymusgewebe falsch positive Ergebnisse (Nasser and Eftekhari 2010).

Bei den untersuchten Patienten zeigten sich häufig Schwankungen um kleinere Volumina im späteren Verlauf der Therapie oder in der Nachsorge, welche durch die o.g. Problematik zu erklären sind. Insgesamt hatten diese Volumenschwankungen, wie aus den Patientenakten zu entnehmen war, keine klinische, d.h. therapeutische Relevanz, da sie nicht so genau gemessen wurden. Hieraus ergibt sich die Frage, ob diese Schwankungen eine therapeutische Relevanz gehabt hätten, wenn sie denn genauer hätten gemessen werden können. Ein Teil dieser Schwankungen könnte der Ungenauigkeit der Messung zugeschrieben werden. Dennoch mag es sinnvoll sein, die Volumetrie anzuwenden um den Verlauf der Volumenänderung so zu objektivieren, dass im Falle eines persistierenden Trends zur Volumenzunahme dieser rechtzeitig erkannt wird. In einer Studie zur Auswertung von PMLBL fanden die Autoren heraus, dass Patienten mit Resttumoren über 100 cm^3 häufiger von Rezidiven betroffen waren und demonstrierten damit die prognostische Bedeutung der Messung eben dieses Restvolumens (Smith et al. 1998). Allerdings wurde zur Messung die Formel für das Rotationsellipsoid angewendet, welche wie bereits oben beschrieben, das Tumolvolumen überschätzt. Hieraus lässt sich schließen, dass bereits wesentlich kleinere Restvolumina eine prognostische Relevanz haben könnten.

Zahlreiche Autoren untersuchten die Genauigkeit der Volumetrie im Hinblick auf sehr kleine Volumina. In einer Studie von Nawaratne et al. (1997) in der verschiedene Phantommessungen durchgeführt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Messfehlers bei Messungen von unterschiedlich großen Volumina, allerdings lag das kleinste getestete Volumen bei 250 cm^3 . In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch sehr variable und auch wesentlich geringere Volumina gemessen. Van Hoe et al. fanden bei kleineren Volumina (ab 1 cm^3) keinen signifikant größeren Fehler in Bezug auf die Größe des Objektes (1997). Untersuchungen zu Lungenrundherden zeigten eine

höhere Genauigkeit für große als für kleine Volumina (Goodman et al. 2006), allerdings handelt es sich bei malignen Lymphomen um wesentlich größere Volumina als bei Lungenrundherden.

4.2 Einschränkungen aufgrund der vorliegenden Daten

4.2.1 Verwendung von MRT und manueller Planimetrie

Zur Vervollständigung der Daten wurde die Methode zusätzlich an einer nicht repräsentativen Zahl von Magnetresonanztomographien sowie an einigen Computertomographien in Form von hard-copy-Bildern manuell mittels eines Planimeters angewendet. In einer Studie zur Anwendung von CT und MRT im Staging von Lymphomen zeigten Rossi et al. (2009) eine gute Korrelation zwischen der Volumetrie in CT und MRT. Quivey et al. fanden eine Reproduzierbarkeit von $\pm 5\%$ sowohl für die Volumetrie mit dem Planimeter als auch für die computergestützte Volumetrie (1980).

4.2.2 Fehlende Initialuntersuchungen

Es handelt sich im Rahmen der vorliegenden Studie um eine retrospektive Auswertung, bei der Messungen an bereits vorhandenen CT-Bildern durchgeführt wurden. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen an den Patienten durchgeführt, die Datenerhebung war abhängig von der Dokumentation des Krankheitsverlaufes in den Patientenakten und den radiologischen Befunden. Daraus ergab sich das Hauptproblem bei dem zur Verfügung stehendem Patientenkollektiv, nämlich die fehlenden Initialbefunde bei 6 Patienten. Dies führte zum Ausschluss der betroffenen Patienten aus der therapiebezogenen Auswertung. Ebenfalls nicht mit den anderen Verläufen zu vergleichen waren Initialbilder bei denen es sich bereits um ein Rezidiv handelte und somit die Bilder von Erstdiagnose und -Therapie nicht verfügbar waren. Rezidivfälle bei Non-Hodgkin-Lymphomen verfügen bereits über ein schlechteres Outcome (Reiter et al. 2003, Burkhardt et al. 2009, Gisselbrecht et al. 2009). Hingegen ist das Hodgkin-Lymphom auch bei Versagen der ersten Therapie heilbar (Yung and Linch 2003). Teilursache dieser Situation könnte sein, dass es sich bei der Universitätskinderklinik in Gießen um ein spezialisiertes Zentrum handelt, welches zudem die BFM Studienzentrale beherbergt und daher häufig bereits vordiagnostizierte Fälle zugewiesen bekommt, deren Nachsorge wiederum heimatnah stattfindet.

4.2.3 Vergleichbare Therapiezeitpunkte

Ein weiteres Problem ergab sich bei der Suche nach vergleichbaren Therapiezeitpunkten zu denen ein CT durchgeführt wurde. Hierfür gab es zwei Ursachen. Zum einen waren in den Richtlinien der jeweiligen Studienprotokolle zwar feste Zeitpunkte, aber variable Untersuchungsmethoden festgehalten: z.B. ein Röntgen Thorax, welches eine erheblich geringere Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet, oder eine Sonographie des Abdomens, falls der Hauptmanifestationsort nicht thorakal sondern abdominell lag. Beispielsweise wird in der Hauptstudie zum Hodgkin-Lymphom *GPOH-HD95* ein CT oder MRT lediglich unter bestimmten Umständen zusätzlich zum Röntgen-Thorax empfohlen, nach der Therapie nur bei Lungenbefall.

Zum anderen waren keine gemeinsamen Zeitpunkte für ein CT in Therapiearm 1 und 2 bzw. 3 vorgesehen: für Therapiegruppe 1 Staging nach Zyklus 1, für Therapiegruppe 2 und 3 Staging nach Zyklus 2 und 4. Dennoch wurde bei vielen Patienten in Therapiegruppe 1 ein CT nach Zyklus 2 durchgeführt, weshalb sich insgesamt für die Mehrheit der Patienten dieser Zeitpunkt zum Vergleich anbot und in der vorliegenden Arbeit auch entsprechend verwendet wurde.

Auch in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zeigte sich, dass beim einzelnen Patienten die Richtlinien zur Durchführung des Staging nicht immer umgesetzt wurden. In der Gruppe der reifen NHL fanden sich keinerlei gemeinsame Zeitpunkte zu denen die Mehrheit der Patienten ein CT erhalten hätten, da die Richtlinien zum Staging von Reifen NHL in der Hauptstudie *NHL-BFM95* sehr flexibel waren (CT nur bei Mediastinalbefall, sonst Röntgen-Thorax). Zudem bestand diese kleine Gruppe aus einem sehr heterogenen Patientenkollektiv mit Patienten aus verschiedenen Studien.

Während in den o.g. Studien die vergleichende Volumetrie kein Gegenstand der Studien war, so war diese doch in der *EURO-LB02*-Studie ein anvisiertes Studienziel (Reiter et al. 2003). Die in den Richtlinien festgehaltenen Untersuchungen an Tag 8, 15 und 33 der Therapie lag allerdings nur bei wenigen Patienten in der hier vorliegenden kleinen Stichprobe vor.

4.2.4 Abstände zwischen den Untersuchungen

Ein weiteres Problem stellten zu große Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen dar, insbesondere zwischen dem Initialbefund und der ersten Kontrolle. Daraus wird zwar die Volumenabnahme innerhalb einer bestimmten Zeit ersichtlich, es können jedoch keine Rückschlüsse über die Kinetik des Verlaufes innerhalb dieses Zeitraums erfolgen. Naturgemäß kann in solchen Fällen auch keine Aussage über eine frühe Response getroffen werden. Es ist jedoch grade dieser frühe Abschnitt der The-

rapie von Interesse, zum einen, da bekannt ist, dass grade zu Beginn der Therapie die Tumorreduktionsrate sehr hoch ist (Wu et al. 2011) und zum anderen, aufgrund der noch zu erforschenden Bedeutung der frühen kompletten Response (Carde et al. 2002). Eine schnelle Reduktion der Tumorlast zeigte z.B. eine Arbeit, in der DLBCL mittels MRT untersucht wurden und in welcher eine Reduktion um 58% bereits nach einem Zyklus und 84% Reduktion nach 2 Zyklen Therapie gezeigt werden konnte (Wu et al. 2011). Zusammenfassend waren also insgesamt die Staging-Richtlinien entweder nicht für auf vergleichende Volumenbestimmung ausgelegt, oder sie wurden aus verschiedenen medizinischen oder organisatorischen Erfordernissen nicht konstant eingehalten.

4.3 Interpretation der planimetrisch erhobenen Volumina

Das untersuchte Patientenkollektiv spiegelt die in der Einleitung dargestellten epidemiologischen Daten wider: So lag das Verhältnis von erkrankten Jungen zu Mädchen in der vorliegenden Stichprobe bei ca. 2:1 und es waren etwas mehr Non-Hodgkin-Lymphome (n=19) als Hodgkin-Lymphome (n=16) vertreten. Einen Beobachtungsdauer von 5 Jahren konnte bei den vorhandenen Daten nicht erzielt werden, dennoch deutet sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren mit einer überwiegenden Mehrheit von lebenden Patienten eine der bekannten Überlebenszeiten ähnlichen Struktur an.

4.3.1 Bedeutung der initialen Response

Die Ergebnisse der Messungen zeigen überwiegend ein gutes initiales Ansprechen auf die Therapie mit rascher Abnahme der Tumorgöße bereits kurze Zeit nach Beginn der Therapie. Die Volumenreduktion von der Baseline (Zeitpunkt 0) bis zur ersten Kontrolle (Zeitpunkt 1) sowie bis zum Therapieende war signifikant. Beim Hodgkin-Lymphom, bei dem auch Werte nach Abschluss der Therapie vorlagen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Volumen nach Zeitpunkt 1 und dem Volumen nach der Therapie gezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen Baseline und dem Restaging an Tag 32-39 zeigte sich auch bei den lymphoblastischen Lymphomen.

Die Bedeutung der Volumenreduktion zu Beginn der Therapie als Surrogatparameter für das Outcome wurde von Carde et al. (2002) untersucht: die Autoren beschrieben den Einfluss einer *Early Complete Response* (ECR, d.h. vor dem 5. Chemotherapiezyklus) von Hodgkin-Patienten anhand von Ergebnissen unterschiedlicher Therapiestudien auf das Outcome der Patienten und fanden einen signifikanten Unterschied: so hatten 96% der Patienten mit ECR am Ende der Therapie eine komplette Remission

im Vergleich zu 31% kompletten Remissionen bei Patienten ohne ECR, sowie eine *Overall Survival* von 61% gegenüber 41%. Die Autoren kommen zum Schluss, dass es sich bei der ECR um einen prognostischen Parameter handelt. Demnach wäre eine präzise Messung des Volumens hier indiziert.

4.3.2 Konsequenzen für die Einstufung in die Responsekategorie

Durch die angewendete Volumetrie konnten die Tumorgrößen im Verlauf der Therapie sehr präzise in cm^3 gemessen und aus den Differenzen der Volumina deren prozentuale Abnahme berechnet werden. Bei der Betrachtung der initialen Volumenabnahme zeigten sich dabei bei der überwiegenden Anzahl der Patienten sehr gute Werte, im Durchschnitt waren es 74% Reduktion, so dass die meisten Patienten in die Responsekategorie „partielle Remission“ eingeteilt wurden. Nach diesem System wurden aber auch diejenigen, die z.B. eine Response-Rate von >90% hatten, jedoch keine (errechneten) 100%, in die Kategorie PR eingeteilt. Hier kann als Beispiel Patient Nr. 10 (LBL) herangezogen werden, der eine PR mit einer errechneten Volumenreduktion um 99% an Tag 31 der Therapie zeigte (Volumenreduktion von 878 cm^3 auf 11 cm^3). Die gleiche Responsekategorie erhielt derselbe Patient zu einem früheren Zeitpunkt in der Therapie (Tag 12) mit einer 85% Abnahme (878 cm^3 auf 131 cm^3). Das kleine Residualvolumen bei diesem Patienten, welches sich im Verlauf als stabil erweist, verhindert also bei einer genauen Messung mit dieser Methode die Einstufung in eine bessere Responsekategorie. Stellt man allerdings *Complete-* und *Partial Remission* zusammengefasst als „Responder“ den „Non-Respondern“ *Stable Disease* und *Progressive Disease* gegenüber, so wird die Grenze faktisch bei 50% Volumenreduktion festgelegt und sämtliche feinere Unterschiede, welche mit der planimetrischen Volumetrie erfasst werden könnten, werden wieder aufgehoben.

Insgesamt ist die o.g. Problematik sowohl der Definition der Responsekriterien, als auch der Messmethode an sich geschuldet: die Diskrepanz zwischen der sehr hohen Präzision der Messung (ursprünglich im Bereich von $0,001 \text{ cm}^3$ abzulesen, in der vorliegenden Arbeit gerundet auf ganze cm^3) und der weniger hohen Genauigkeit der Messung (z.B. unter der Annahme eines Messfehlers von $\pm 5\%$ im Vergleich zum wahren Wert) stehen den relativ grob gefassten Grenzen (100% vs. $\geq 50\%$) in den Responsekriterien gegenüber.

Abschließend scheinen also die gängigen Responsekriterien nach WHO, RECIST und Cheson, welche allesamt die komplette Remission als „verschwinden aller Krankheitszeichen“ definieren und auf die Volumetrie mittels SPD basieren (Miller et al. 1981, Cheson et al. 2007, Eisenhauer et al. 2009, s. Abschnitt 1.2.4) bei der Anwendung im

Mediastinum nicht mit der Methode der planimetrischen Volumetrie kompatibel: eine Volumenreduktion um 100% im anterioren Mediastinum ist aufgrund der bereits erwähnten Phänomene der residualen Masse und des physiologischen Thymus nur sehr selten zu erreichen. Da beide Phänomene mittels CT nicht eindeutig von einem aktiven Tumorrest zu unterscheiden sind, kann mit dieser bildgebenden Methode formell keine Tumorreduktion um 100% postuliert werden, solange noch sichtbares lymphatisches Gewebe im Mediastinum zu sehen ist und es erfolgt wie bereits oben erwähnt eine potenzielle Einstufung in eine ungünstigere Responsekategorie. Die Definition der partiellen Remission als eine Tumolvolumenreduktion um 50% oder mehr erzeugt einen sehr großen Sprung zwischen CR und PR und wird der planimetrischen Volumetrie nicht gerecht. Abschließend gelöst werden kann dieses Problem durch die PET/CT, welche bereits in die Cheson-Kriterien von 2007 Einzug gefunden hat und prinzipiell keine Volumetrie mehr erfordert. Die dort vorgegebene Kombination aus einer volumetrischen Messung und der PET/CT könnte die falsche Einstufung der Patienten verhindern.

4.4 Ausblick

Eine exakte Tumolvolumetrie ist mit den zur Zeit verfügbaren Datenverarbeitungsprogrammen einfach durchzuführen, die technischen Voraussetzung hierfür, inklusive automatischer und halb-automatischer Verfahren, werden immer mehr erweitert. Haddjiiski et al. (2010) zeigten z.B. eine gute Übereinstimmung von manueller und automatischer Messung bei HNO-Tumoren. Dennoch ist der Nutzen der Volumetrie, vor allem die klinische und therapeutische Konsequenz, trotz einer Fülle von wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema noch nicht gesichert worden. Dementsprechend bleibt die Messmethode wissenschaftlichen „Spezialfragen“ vorbehalten und wird im klinischen Alltag eher wenig genutzt. Ein Grund dafür könnte der hohe zeitliche und personelle Aufwand sein. Hier könnte die Möglichkeit der Durchführung durch geschulte nichtärztliche Mitarbeiter, nach Befundung und unter Anleitung eines Radiologen, erwogen werden – zu diesem Schluss kamen auch Eggli et al. (1995). Die Volumetrie bei Tumorpatienten erlaubt zunächst eine objektive Verlaufsbeurteilung. Sie kann dort Aufschluss geben, wo eine Volumenreduktion fraglich ist, z.B. in Fällen in denen es sich um wenig dramatische Größenveränderungen handelt, die mit bloßem Auge nicht zu objektivieren sind und in denen die üblichen Messungen zu Fehldeutungen verleiten könnten. Weiter kann die Volumetrie helfen, Therapieentscheidungen objektiv zu begründen, insbesondere wenn es sich um Abweichungen von dem vorgesehenen Protokoll handelt. Die vorliegende Untersuchung konnte bestätigen, dass das Tumorvolu-

men in der ersten Therapiephase am stärksten abnimmt. Mithilfe der Volumetrie könnte die Tumorkinetik in dieser Phase weiter untersucht werden. Erkenntnisse in dieser Hinsicht könnten z.B. dabei helfen, häufige bildgebende Untersuchungen einzusparen und frühere Aussagen bezüglich des Verlaufes treffen zu können. Hierzu sind allerdings größere Patientenzahlen einer einzigen Entität notwendig. Um tatsächlich vergleichbare und verwertbare Ergebnisse zu produzieren, welche der Charakterisierung der Responsekinetik eines Lymphoms dienen könnten, wäre es jedoch erforderlich den Zeitpunkt der Bildgebung zu vereinheitlichen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund. Die Computertomographie nimmt in der Kinderonkologie eine Schlüsselrolle bei Staging und Restaging ein, sie wird routinemäßig durchgeführt und hat einen direkten Einfluss auf Therapieentscheidungen. Messungen zur Bestimmung von Tumorgröße und Größenveränderungen sind von entscheidender Bedeutung zur Evaluation der Response. In den gängigen Kriterien zur Responsebeurteilung sind ein- oder zweidimensionale Messungen vorgesehen, es ist jedoch bereits bekannt, dass diese - in Abhängigkeit von Form und Größe des Tumors - oft sehr ungenau sind. Die planimetrische Volumetrie wurde in der Literatur bereits mehrfach als eine genaue und reproduzierbare Alternative dargestellt. Bezüglich des klinisch-therapeutischen Nutzens und prognostischen Wertes von genaueren Methoden zur dreidimensionalen Volumenbestimmung existieren widersprüchliche Meinungen. Ziele der vorliegenden Studie waren die Durchführung der planimetrischen Volumetrie anhand einer großen Datenmenge zu erproben und auf ihre Praktikabilität als Stagingverfahren zu prüfen sowie im Hinblick auf den Verlauf der Tumorumfänge und der Therapie zu untersuchen.

Methoden. An insgesamt 202 Thorax-CT und 4 Thorax-MRT von 35 Lymphom-Patienten, welche zwischen Januar 1998 und Dezember 2009 in der Kinderklinik des Universitätsklinikums in Gießen vorstellig waren, wurde eine computergestützte planimetrische Volumetrie der mediastinalen Tumore durchgeführt: in jeder Einzelschicht im CT wurde der Umfang des Lymphoms bestimmt und anschließend das Gesamtvolumen berechnet. Anschließend wurden klinische Daten über die genaue Erkrankung, der Therapie und des Krankheitsverlaufs- und Outcome der Patienten erhoben. Es erfolgte eine Zuordnung der erhobenen Messwerte (Tumorumfänge) zum Therapieverlauf und die Ermittlung der Response anhand der exakten Messwerte.

Ergebnisse. Die Patienten wurden nach Diagnosegruppen wie folgt eingeteilt: Hodgkin-Lymphom (n=16), lymphoblastisches Lymphom (n=8), weitere, reife Non-Hodgkin-Lymphome (n=11). 29 Patienten hatten einen Initialbefund. Es konnte eine signifikante Volumenreduktion zwischen dem Initialbefund und dem Befund zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle gezeigt werden. Hingegen war kein signifikanter Unterschied im weiteren Verlauf zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Tumorkinetik der einzelnen Gruppen zeigte sich nicht. In einer Beobachtungszeit von mindestens 2 Jahren überlebten 27 Patienten, 5 Patienten verstarben, 3 waren *lost to follow up*. Die Mehrheit der Patienten erlangte im Verlauf mindestens eine partielle Remission initial und bei der letzten Untersuchung.

Fazit. Die planimetrische Volumetrie ist eine nützliche Methode zur genauen Responsebeurteilung bei Patienten mit mediastinalen Lymphomen, insbesondere da diese Tumore häufig unregelmäßig geformt sind. Die Methode kann dabei helfen, die Responsekinetik zu objektivieren. Einschränkungen erfährt sie zwar durch den hohen personellen und zeitlichen Aufwand, sie ist jedoch relativ einfach und auch durch geschultes, nicht-ärztliches Personal durchzuführen. Zur Beurteilung des prognostischen Wertes der Tumorkinetik zu einem bestimmten Zeitpunkt waren in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht ausreichend Untersuchungen vorhanden. Zu diesem Zweck wird ein größeres Kollektiv mit einheitlichen Zeitabständen des durchgeführten Stagings benötigt.

6 Summary

Background. Computed tomography plays an important role in staging and restaging of tumor progression in pediatric cancer patients. It is commonly used and has a direct influence on therapeutic decisions. Measuring tumor size and changes in size are essential for response evaluation. The currently used response criteria include uni- and bidimensional methods of measurement, yet it has been demonstrated that these are – depending on tumor shape and size – variably imprecise. Methods for 3D measurements of tumor volume have been reported to be accurate and reproducible. However, a clinical and therapeutic usage of this technique has not yet been established. The general objective of this study was to examine volumetric measurement of tumors in terms of its feasibility in staging of mediastinal lymphoma, to demonstrate the changes in tumor mass and thus to evaluate tumor kinetics in the course of treatment.

Methods. A planimetric volume measurement was performed on a total of 202 thoracic CT and 4 MRI scans of 35 pediatric patients with mediastinal lymphoma, who had been treated at the Giessen University Children's Hospital between 1998 and 2009. A target lesion was identified and delineated on every CT-slice and the sum of areas multiplied by slice thickness. Finally, data concerning diagnosis, therapy and outcome were compared with the results of the measurements and response criteria were applied.

Results. The diagnoses were Hodgkin's lymphoma (n=16), lymphoblastic lymphoma (n=8) and mature Non-Hodgkin-Lymphoma (n=11). 29 patients had a baseline exam. A significant reduction of tumor volume from baseline to the first follow up was demonstrated, however not between the first follow up exam and the consecutive exams. In a follow up of two years, 27 patients survived, 5 died, 3 were lost to follow up. A significant difference in tumor kinetics expressed in mean volume reduction between the 3 tumor entities was not seen. The majority of patients achieved at least a partial remission initially or by the last CT examination.

Conclusion. Planimetric volumetry is a suitable method for exact evaluation of tumor response in patients with mediastinal lymphoma, especially as these malignancies are often irregularly shaped. This method is rather time consuming, however helpful in objectifying response kinetics. For statements concerning the prognostic value of tumor volume reduction at a specific point of time in therapy, there were unfortunately not enough comparable CT-scans in our patient collective. For further investigation on this matter, a larger number of patients with comparable staging is required.

7 Abkürzungsverzeichnis

2D: zweidimensional

3D: dreidimensional

Aa.: Arteriae

ALCL: *Anaplastic large Cell Lymphoma*

ALCL99: Studienprotokoll für ALCL von 1999

ANOVA: *Analysis of Variance*

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

B-LBL: B-Zell-lymphoblastisches Lymphom

B-NHL-BFM95: Studienprotokoll für B-NHL der BFM von 1995

B-NHL-BFM04: Studienprotokoll für B-NHL der BFM von 2004

CR: *Complete Remission*

CT: Computertomographie

DLBCL: *Diffuse large B-Cell Lymphoma*

ECR: *Early complete Response*

EuroNet PHL C1: Studienprotokoll pädiatrisches Hodgkin-Lymphom C1

EURO-LB02: Studienprotokoll lymphoblastische Lymphome von 2002

FDG-PET: Flourdesoxyglucose-Positronenemissionstomographie

GPOH: Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

GPOD-HD95: Studienprotokoll der GPOH für Hodgkin-Lymphome von 1995

GPOH-HD02: Studienprotokoll der GPOH für Hodgkin-Lymphome von 2002

HD: *Hodgkin's disease*

HE: Hounsfield-Einheit

HL: Hodgkin-Lymphom

i.v.: intravenös

KM: Kontrastmittel

LBL: Lymphoblastisches Lymphom

LK: Lymphknoten

MRT: Magnetresonanztomographie

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

NK: *Natural-Killer*

PD: *Progressive Disease*

PMLBL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom

PR: *Partial Remission*

PTLD: Pädiatrische Transplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung

RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

ROI: *Region of Interest*

SD: Stable Disease

SPD: *Sum of the Products of the greatest perpendicular Diameters*

THRBCL: *T-cell/Histiocyte-rich large B-Cell Lymphoma*

T-LBL: T-Zell-lymphoblastisches Lymphom

Vv.: Venae

WHO: *World Health Organization*

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach Ann Arbor	2
Tabelle 1.2: WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome, 2008.	3
Tabelle 1.3: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach St. Jude.....	4
Tabelle 1.4: WHO-Kriterien zur Response-Beurteilung.....	9
Tabelle 1.5: RECIST-Kriterien.....	9
Tabelle 1.6: Responsekriterien für maligne Lymphome nach Cheson.....	10
Tabelle 1.7: Responsekriterien.....	11
Tabelle 3.1: Darstellung des Patientenkollektivs.....	43

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Beispiel für ein Therapieschema aus der Studie <i>GPOH-HD95</i>	6
Abbildung 1.2: Tumor im anterioren Mediastinum, Vergleich vor und nach Therapie.	16
Abbildung 1.3: Tumor im posterioren Mediastinum.....	17
Abbildung 2.1: Zusammensetzung der ausgewerteten Datensätze.....	21
Abbildung 2.2: Formel zur Berechnung des Volumens.....	23
Abbildung 2.3: Beispiel für eine Messung.	24
Abbildung 2.4: Vorversuch: Messreihe.....	25
Abbildung 2.5: Vorversuch: verschiedene Schnitte.....	26
Abbildung 2.6: Vergleich mit und ohne Kontrastmittel.	28
Abbildung 2.7: Darstellung der Schilddrüse	31
Abbildung 2.8: Abgrenzung des Thymus	31
Abbildung 2.9: Gesunder Thymus.....	32
Abbildung 2.10: Lymphknotenkonglomerat.....	33
Abbildung 2.11: Vorgehen bei kleinen Gefäßen	34
Abbildung 2.12: Vorgehen bei großen Gefäßen.	34
Abbildung 2.13: Thoraxwandinfiltration	35
Abbildung 2.14: Vorderes und hinteres Mediastinum	35
Abbildung 2.15: Umgang mit hilären Lymphknoten	37
Abbildung 2.16: Atelektasen.....	38
Abbildung 2.17: Pleuraerguss.	39
Abbildung 2.18: Tumornekrose.	39
Abbildung 3.1: Überlebenskurve	44
Abbildung 3.2: Hodgkin-Lymphom, zeitlicher Verlauf.....	46
Abbildung 3.3: Lymphoblastische Lymphome, zeitlicher Verlauf.	46
Abbildung 3.4: Reife Non-Hodgkin-Lymphome, zeitlicher Verlauf	47
Abbildung 3.5: Initiale Response.....	47
Abbildung 3.6: Estimated Marginal Means.....	48
Abbildung 3.7: Hodgkin-Lymphom: Therapie.....	50
Abbildung 3.8: Lymphoblastische Lymphome: Therapie	51

10 Literaturverzeichnis

- Afshar-Oromieh, A., C. Kratochwil, U. Haberkorn, and F. L. Giesel. 2012. "[Importance of PET/CT in lymphoma diagnostics]." *Radiologe* no. 52 (4):338-46. doi: 10.1007/s00117-011-2255-2.
- Albright, R. E., and E. K. Fram. 1988a. "Microcomputer-based technique for 3-D reconstruction and volume measurement of computer tomographic images. Part 1: Phantom studies." *Invest Radiol* no. 23 (12):881-5.
- Albright, R. E., and E. K. Fram. 1988b. "Microcomputer-based technique for 3-D reconstruction and volume measurement of computed tomographic images. Part 2: Anaplastic primary brain tumors." *Invest Radiol* no. 23 (12):886-90.
- Alzen, G. 2009. Abteilung Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen. 2013 (30.06.2013), http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_krd/PDF/Leitfaden_2009-04-27%281%29.pdf.
- Battmann, A., K. Dieckmann, A. Resch, and R. Pötter. 2001. "[Mediastinal Hodgkin lymphomas in computerized tomography. Comparison of exact CT-assisted volumetry and volume assessment using simple geometric models]." *Strahlenther Onkol* no. 177 (3):132-7.
- Bogot, N. R., and L. E. Quint. 2005. "Imaging of thymic disorders." *Cancer Imaging* no. 5:139-49. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0107.
- Breiman, R. S., J. W. Beck, M. Korobkin, R. Glenny, O. E. Akwari, D. K. Heaston, A. V. Moore, and P. C. Ram. 1982. "Volume determinations using computed tomography." *AJR Am J Roentgenol* no. 138 (2):329-33. doi: 10.2214/ajr.138.2.329.
- Bundesärztekammer, BÄK. 2008. "Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie." <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.120.121.1042.5966:12-14>. doi: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.120.121.1042.5966>.
- Burkhardt, B., A. Reiter, E. Landmann, P. Lang, L. Lassay, R. Dickerhoff, M. Lakomek, G. Henze, and A. von Stackelberg. 2009. "Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group." *J Clin Oncol* no. 27 (20):3363-9. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
- Carde, P., S. Koscielny, J. Franklin, U. Axdorph, J. Raemaekers, V. Diehl, B. Aleman, O. Brosteanu, D. Hasenclever, O. Oberlin, N. Bonvin, and M. Björkholm. 2002. "Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity?" *Ann Oncol* no. 13 Suppl 1:86-91.
- Cheson, B. D. 2008. "New response criteria for lymphomas in clinical trials." *Ann Oncol* no. 19 Suppl 4:iv35-8. doi: 10.1093/annonc/mdn191.

- Cheson, B. D., B. Pfistner, M. E. Juweid, R. D. Gascoyne, L. Specht, S. J. Horning, B. Coiffier, R. I. Fisher, A. Hagenbeek, E. Zucca, S. T. Rosen, S. Stroobants, T. A. Lister, R. T. Hoppe, M. Dreyling, K. Tobinai, J. M. Vose, J. M. Connors, M. Federico, V. Diehl, and International Harmonization Project on Lymphoma. 2007. "Revised response criteria for malignant lymphoma." *J Clin Oncol* no. 25 (5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- Claviez, A. 2008. "L3 Hodgkin-Lymphom." In *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. Zuckschwerdt Verlag e.V.
- Diehl, L. F., K. D. Hopper, J. Giguere, E. Granger, and M. Lesar. 1991. "The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography." *J Clin Oncol* no. 9 (3):438-43.
- Diehl, V, A Jostings, and S Schmitz. 2008. "J3 Hodgkin-Lymphom." In *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*, edited by Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Zuckschwerdt Verlag.
- Dreyling, M., W. Hiddemann, M. Pfreundschuh, and L. Trümpfer. 2008. "J4 Maligne Lymphome." In *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. Zuckschwerdt Verlag e.V.
- Dörffel, W., M. Albrecht, H. Lüders, H. Marciniak, R. Parwaresch, E. W. Schwarze, R. Trauzeddel, W. Havers, G. Henze, G. Janka-Schaub, G. Mann, C. Niemeyer, R. Pötter, G. Schellong, B. Selle, J. Treuner, and U. Rühl. 1998. "[Multi-national therapy study for Hodgkin's disease in children and adolescents GPOH-DH 95. Interim report after 2 1/2 years]." *Klin Padiatr* no. 210 (4):212-9. doi: 10.1055/s-2008-1043881.
- Dörffel, W., U Rühl, and H. Marciniak. 1995. GPOH-HD 95: Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V.
- Eggl, K. D., P. Close, P. W. Dillon, M. Umlauf, and K. D. Hopper. 1995. "Three-dimensional quantitation of pediatric tumor bulk." *Pediatr Radiol* no. 25 (1):1-6.
- Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)." *Eur J Cancer* no. 45 (2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Elkowitz, S. S., J. C. Leonidas, M. Lopez, I. Cherick, R. G. Schiff, G. Karayalcin, and P. Lanzkowsky. 1993. "Comparison of CT and MRI in the evaluation of therapeutic response in thoracic Hodgkin disease." *Pediatr Radiol* no. 23 (4):301-4.
- Firma Haff, . 2013. *The Planimeter: Instructions to measure areas & volumes*. 2013 (30.06.2013).
- Ganten, M. K. 2012. "[Response criteria for malignant lymphoma]." *Radiologe* no. 52 (4):330-7. doi: 10.1007/s00117-011-2256-1.
- Gisselbrecht, C., J. Vose, A. Nademanee, A. M. Gianni, and A. Nagler. 2009. "Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma:

- in pursuit of a complete response." *Oncologist* no. 14 Suppl 2:41-51. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S2-41.
- Glasspool, R. M., and T. R. Evans. 2000. "Clinical imaging of cancer metastasis." *Eur J Cancer* no. 36 (13 Spec No):1661-70.
- Gobbi, P. G., A. J. Ferreri, M. Ponzoni, and A. Levis. 2013. "Hodgkin lymphoma." *Crit Rev Oncol Hematol* no. 85 (2):216-37. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.002.
- Goodman, L. R., M. Gulsun, L. Washington, P. G. Nagy, and K. L. Piacsek. 2006. "Inherent variability of CT lung nodule measurements in vivo using semiautomated volumetric measurements." *AJR Am J Roentgenol* no. 186 (4):989-94. doi: 10.2214/AJR.04.1821.
- Grillo-López, A. J., B. D. Cheson, S. J. Horning, B. A. Peterson, W. D. Carter, C. L. Varns, D. L. Klippenstein, and C. D. Shen. 2000. "Response criteria for NHL: importance of 'normal' lymph node size and correlations with response rates." *Ann Oncol* no. 11 (4):399-408.
- Gutjahr, P., G. Alzen, U. Bode, R. Haas, G. Henze, M. Hertel, J. Köhl, J. Kutzner, H. Schmitt, D. Stachel, G. Weinmann, and B. Zabel. 1993. "Maligne Non-Hodgkin-Lymphome & Morbus Hodgkin." In *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*, 234-265. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Gwyther, S. J., and L. H. Schwartz. 2008. "How to assess anti-tumour efficacy by imaging techniques." *Eur J Cancer* no. 44 (1):39-45. doi: 10.1016/j.ejca.2007.10.010.
- Hadjiiski, L., S. K. Mukherji, S. K. Gujar, B. Sahiner, M. Ibrahim, E. Street, J. Moyer, F. P. Worden, and H. P. Chan. 2010. "Treatment response assessment of head and neck cancers on CT using computerized volume analysis." *AJNR Am J Neuroradiol* no. 31 (9):1744-51. doi: 10.3174/ajnr.A2177.
- Heiberg, E., M. K. Wolverson, M. Sundaram, and S. Nouri. 1982. "Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20." *AJR Am J Roentgenol* no. 138 (3):491-4. doi: 10.2214/ajr.138.3.491.
- Hodgkin, T. 1832. "On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen." *Med Chir Trans* no. 17:68-114.
- Hopper, K. D., C. J. Kasales, K. D. Eggli, T. R. TenHave, N. M. Belman, P. S. Potok, M. A. Van Slyke, G. J. Olt, P. Close, A. Lipton, H. A. Harvey, and J. S. Hartzel. 1996. "The impact of 2D versus 3D quantitation of tumor bulk determination on current methods of assessing response to treatment." *J Comput Assist Tomogr* no. 20 (6):930-7.
- Kaatsch, P., and J Spix. 2012. *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2011 (1980-2010)*, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz: Verlag Kirchheim + Co gmbH.
- Kawashima, A., E. K. Fishman, J. E. Kuhlman, and M. S. Nixon. 1991. "CT of posterior mediastinal masses." *Radiographics* no. 11 (6):1045-67.

- Krause, B. J., T. Beyer, A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser, and N. Willich. 2007. "[FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]." *Nuklearmedizin* no. 46 (6):291-301.
- Körholz, D, H Wallace, and J Landman-Parker. 2006. Studienprotokoll EuroNet PHL C1: First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents, Final Version 07.08.2006.
- Körholz, D. 2002. Pilotstudie GPOH-HD 2002. Universitätskinderklinik Leipzig: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V.
- Meinhardt, A., B. Burkhardt, M. Zimmermann, A. Borkhardt, U. Kontny, T. Klingebiel, F. Berthold, G. Janka-Schaub, C. Klein, E. Kabickova, W. Klapper, A. Attarbaschi, M. Schrappe, A. Reiter, and Berlin-Frankfurt-Münster group. 2010. "Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia." *J Clin Oncol* no. 28 (19):3115-21. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6791.
- Miller, A. B., B. Hoogstraten, M. Staquet, and A. Winkler. 1981. "Reporting results of cancer treatment." *Cancer* no. 47 (1):207-14.
- Murphy, S. B., and H. O. Hustu. 1980. "A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin's lymphoma." *Cancer* no. 45 (4):630-7.
- Nasseri, F., and F. Eftekhari. 2010. "Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls." *Radiographics* no. 30 (2):413-28. doi: 10.1148/rg.302095131.
- Nawaratne, S., R. Fabiny, J. E. Brien, J. Zalcborg, W. Cosolo, A. Whan, and D. J. Morgan. 1997. "Accuracy of volume measurement using helical CT." *J Comput Assist Tomogr* no. 21 (3):481-6.
- Petrou, M., L. E. Quint, B. Nan, and L. H. Baker. 2007. "Pulmonary nodule volumetric measurement variability as a function of CT slice thickness and nodule morphology." *AJR Am J Roentgenol* no. 188 (2):306-12. doi: 10.2214/AJR.05.1063.
- Quivey, J. M., J. R. Castro, G. T. Chen, A. Moss, and W. M. Marks. 1980. "Computerized tomography in the quantitative assessment of tumour response." *Br J Cancer Suppl* no. 4:30-4.
- Reiter, A, B Burkhardt, Wachowski, and et al. 2004. B-NHL BFM 04: Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphome oder B-ALL, Version I, Januar 2004. Gießen: NHL BFM Studienzentrale, Justus-Liebig-Universitätsklinikum, Abteilung pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Feulgenstr. 12, 35385 Gießen.
- Reiter, A. 2008. "L2 Non-Hodgkin-Lymphome." In *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. Zuckschwerdt Verlag e.V.
- Reiter, A., B. Burkhardt, U. Mayer, and et al. 2003. EURO LB 02 Treatment Protocol for lymphoblastic lymphoma of the European Inter-Group Co-operation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL), International Multicentre Therapy Study.

- Reiter, A., H. Riehm, and M. Schrappe. 1996. NHL-BFM95: Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin-Lymphomen und B-ALL. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie.
- Reiter, A., M. Schrappe, J. Grenzenbach, and et al. 1999. ALCL 99: International Protocol for the Treatment of Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma, final draft December 1999. NHL BFM Studienzentrale, Justus-Liebig-Universitätsklinikum, Abteilung pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Feulgenstr. 12, 35385 Gießen.
- Rossi, M., H. Pertovaara, P. Dastidar, R. Järvenpää, T. Luukkaala, S. Rautakunnas, T. Heinonen, H. Eskola, S. Soimakallio, and P. L. Kellokumpu-Lehtinen. 2009. "Computed tomography-based tumor volume in non-Hodgkin lymphoma: clinical correlation and comparison with magnetic resonance imaging." *J Comput Assist Tomogr* no. 33 (4):641-9. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181885971.
- Schwarz Müller-Erber, G., and E. Silberstein. 2012. *Angewandte Computertomographie*. facultas.wuv.
- Shankland, K. R., J. O. Armitage, and B. W. Hancock. 2012. "Non-Hodgkin lymphoma." *Lancet* no. 380 (9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
- Smith, D., K. Shaffer, D. Kirn, G. P. Canellos, P. M. Mauch, and L. N. Shulman. 1998. "Mediastinal large cell lymphoma: prognostic significance of CT findings at presentation and after treatment." *Oncology* no. 55 (4):284-8.
- Swerdlow, S. H., E. Campo, N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, and J. W. Vardiman. 2008. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4 ed. Lyon, France: IARC Press.
- Tecce, P. M., E. K. Fishman, and J. E. Kuhlman. 1994. "CT evaluation of the anterior mediastinum: spectrum of disease." *Radiographics* no. 14 (5):973-90.
- Toma, P., C. Granata, A. Rossi, and A. Garaventa. 2007. "Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children." *Radiographics* no. 27 (5):1335-54. doi: 10.1148/rg.275065157.
- Van Hoe, L., F. Haven, E. Bellon, A. L. Baert, H. Bosmans, M. Feron, P. Suetens, and G. Marchal. 1997. "Factors influencing the accuracy of volume measurements in spiral CT: a phantom study." *J Comput Assist Tomogr* no. 21 (2):332-8.
- Wheatley, J. M., N. S. Rosenfield, G. Heller, D. Feldstein, and M. P. LaQuaglia. 1995. "Validation of a technique of computer-aided tumor volume determination." *J Surg Res* no. 59 (6):621-6. doi: 10.1006/jsre.1995.1214.
- Wu, X., P. Dastidar, H. Pertovaara, P. Korkola, R. Järvenpää, M. Rossi, T. Kööbi, H. Eskola, and P. L. Kellokumpu-Lehtinen. 2011. "Early treatment response evaluation in patients with diffuse large B-cell lymphoma--a pilot study comparing volumetric MRI and PET/CT." *Mol Imaging Biol* no. 13 (4):785-92. doi: 10.1007/s11307-010-0404-z.

- Yankelevitz, D. F., A. P. Reeves, W. J. Kostis, B. Zhao, and C. I. Henschke. 2000. "Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation." *Radiology* no. 217 (1):251-6.
- Yung, L., and D. Linch. 2003. "Hodgkin's lymphoma." *Lancet* no. 361 (9361):943-51. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12777-8.
- Zhao, B., L. H. Schwartz, C. S. Moskowitz, L. Wang, M. S. Ginsberg, C. A. Cooper, L. Jiang, and J. P. Kalaigian. 2005. "Pulmonary metastases: effect of CT section thickness on measurement--initial experience." *Radiology* no. 234 (3):934-9. doi: 10.1148/radiol.2343040020.

11 Anhang

Anhang 1: Hodgkin-Lymphom. Jedem CT eines Patienten sind der fortlaufende Tag (d), der entsprechende Therapiezeitpunkt (Th*) sowie das gemessene Volumen (V, in ml) zugeordnet. (*Therapiezeitpunkte: 0= Vor Therapiebeginn; 1= nach Zyklus 1; 2= nach Zyklus 2; 3= nach Zyklus 3; 4= nach Zyklus 4; 5= nach Zyklus 5; 6= nach Zyklus 6, PT= nach Therapieende).

Pat.		2	5	7	11	15	16	17	18	20	21	24	27	29	30	34	35
CT0	d	0	0	0	0	0	0	0	108	0	0	0	0	0	0	0	168
	Th	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	PT
	V	146	130	255	77	52	171	202	38	212	166	143	65	196	625	62	90
CT1	d	15	94	64	124	56	50	55	178	53	97	57	51	52	126	0	338
	Th	1	4	2	4	2	2	2	PT	2	4	2	2	2	4	0	100
	V	83	0	20	25	17	42	56	32	46	33	22	0	68	99	57	35
CT2	d	75	158	130	165	163	247		191	100		161	101	139	174	50	397
	Th	3	6	4	6	PT	PT		PT	4		PT	4	PT	PT	2	PT
	V	53	0	22	25	25	38		26	20		0	0	67	78	26	29
CT3	d	131	457		214	491	271		297	134		246	191	264	245	362	818
	Th	5	PT		PT	PT	PT		PT	PT		PT	PT	PT	PT	PT	PT
	V	49	0		15	36	53		100	30		0	0	42	63	0	25
CT4	d	243	499		309	688	499		393			323	303	320	371	541	957
	Th	PT	PT		PT	PT	PT		PT			PT	PT	PT	PT	PT	PT
	V	44	0		11	39	56		81			0	0	36	33	0	32
CT5	d	310	674		409		631		492			423	569	376		857	
	Th	PT	PT		PT		PT		PT			PT	PT	PT		100	
	V	73	0		35		65		66			0	0	0		0	
CT6	d				516		824					512	704	453			
	Th				PT		PT					PT	PT	PT			
	V				20		0					0	0	0			
CT7	d				613		1226					554	869	605			
	Th				PT		PT					PT	PT	PT			
	V				0		0					0	0	0			
CT8	d				676							708		754			
	Th				PT							PT		PT			
	V				15							0		0			
CT9	d				771									1018			
	Th				PT									PT			
	V				0									0			
CT10	d				1039												
	Th				PT												
	V				0												
CT11	d				1395												
	Th				PT												
	V				0												

Anhang 2: Lymphoblastische Lymphome. Jedem CT eines Patienten sind der fortlaufende Tag (d), der entsprechende Therapiezeitpunkt (Th*) sowie das gemessene Volumen (V, in ml) zugeordnet.

(*Therapiezeitpunkte: 0=vor Therapiebeginn; 1=nach der Vorphase; 2=Anfang Protokoll I/a; 3=Ende Protokoll I/a; 4= Protokoll I/b; 5=Protokoll M; 6= Protokoll II; 7= *Maintenace*; PT= nach Therapieende).

Pat.		1	8	10	13	14	22	31	33
CT0	d	0	0	0	0	0	0	0	0
	Th	0	0	0	0	0	0	0	0
	V	526	299	878	1070	88	451	89	617
CT1	d	8	33	5	3	33	7	39	52
	Th	1	3	0	0	3	1	3	I/b
	V	88	0	410	978	31	464	53	0
CT2	d	37	81	12	15	256	16		
	Th	3	4	2	2	5	2		
	V	37	0	131	287	12	79		
CT3	d	84		31	176	1994	582		
	Th	4		3	5	PT	PT		
	V	19		11	85	0	8		
CT4	d	159		86	280		685		
	Th	5		5	7		PT		
	V	17		19	73		31		
CT5	d	218		99	333		769		
	Th	7		5	7		PT		
	V	11		17	84		0		
CT6	d	236		148			901		
	Th	7		6			PT		
	V	11		13			0		

Anhang 3: Reife Non-Hodgkin-Lymphome. Jedem CT eines Patienten sind der fortlaufende Tag (d), der entsprechende Therapiezeitpunkt (Th*) sowie das gemessene Volumen (V, in ml) zugeordnet. (*Therapiezeitpunkte: 0= vor Therapiebeginn; 1=nach der Vorphase; 3=nach Zyklus 2; 4=nach Zyklus 3; 6=nach Zyklus 5; 7=nach Zyklus 6).

Pat.		4	6	9	12	19	23	25	26	28	32
CT0	d	41	0	0	0	0	92	0	0	213	0
	Th		0	0	0	0		0	0		0
	V	11	601	101	737	207	93	32	47	197	871
CT1	d	190	58	41	5	4	267	2	57	249	120
	Th		3	3	1	1		0	6		6
	V	27	122	35	423	65	369	42	10	0	237
CT2	d	212	73		54		289			375	136
	Th		4		4						
	V	42	99		179		151			24	103
CT3	d	244	239		118		309			381	165
	Th		7		6						
	V	48	27		91		87			65	10
CT4	d		260		134		322			386	173
	Th				7						
	V		0		87		66			63	34
CT5	d		282		151		350				215
	Th										
	V		0		92		63				28
CT6	d				214		403				290
	Th										
	V				75		52				49
CT7	d				267		417				506
	Th										
	V				96		44				47
CT8	d						457				
	Th										
	V						35				
CT9	d						470				
	Th										
	V						82				
CT10	d						485				
	Th										
	V						77				
CT11	d						491				
	Th										
	V						62				
CT12	d						511				
	Th										
	V						67				
CT13	d						534				
	Th										
	V						54				
CT14	d						569				
	Th										
	V						58				
CT15	d						611				
	Th										
	V						57				
CT16	d						630				
	Th										
	V						52				

12 Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden

Lea Lavi, Gießen 2014

13 Danksagung

Bedanken möchte ich zu allererst bei Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Alzen für die Aufnahme als Doktorandin, für die Betreuung und dafür, dass er diesem Projekt stets mit Optimismus begegnet ist.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Andrea Meinhardt für ihre Unterstützung in pädiatrisch-onkologischen Fragen bedanken.

Frau Dipl. Ing. Claudia Lämmler möchte ich für die Einarbeitung in die Workstation und die praktische Hilfe in allen technischen Fragen danken. Herrn Wolfgang Pabst danke ich für die statistische Beratung.

Bei Jonathan Lavi möchte ich mich für das aufmerksame Lektorat bedanken, für die vielen Tipps zur Textverarbeitung und für das Aufzeigen einer nicht-medizinischen Perspektive. Ich wünsche ihm viel Erfolg bei seiner eigenen Promotion!

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich für ihre Unterstützung im Laufe der letzten Jahre bedanken, für's zuhören und für ihren Rat, der entscheidend dazu beigetragen hat, dieses Projekt nun abzuschließen.