

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

**Zuverlässigkeit des quantitativen Biomarkers  
 $K^{\text{trans}}$  in der dynamischen,  
kontrastmittelverstärkten  
Magnetresonanztomographie von  
Bronchialkarzinomen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Jean-Philip Daniel Weber  
aus Wiltz, Luxemburg

promoviert am 14. Juni 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2022

Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:       Privatdozentin Dr. med. T. Persigehl  
2. Gutachterin:     Privatdozentin Dr. med. L. Nogová

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden MRT-Untersuchungen wurden ohne meine Mitarbeit von den Mitgliedern der Lung Cancer Group Cologne unter der Leitung von Prof. Dr. Jürgen Wolf in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. David Maintz durchgeführt.

Die Auswertungen der DCE-MRT-Bildgebung und die Erhebung der quantitativen Parameter erfolgten durch mich in Zusammenarbeit mit PD. Dr. Thorsten Persigehl und Dr. Judith Spiro unter Verwendung der Software „PulmoMR“ (Mevis Fraunhofer, Bremen, Deutschland), zur Verfügung gestellt und optimiert von Dr. Hendrik Laue (Fraunhofer Institute for Digital Medicine, MEVIS)

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich selbst unter Verwendung des SPSS-Statistikprogrammes, Version 25 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09.07.2021

Unterschrift: .....

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich als erstes bei meinem Doktorvater und leitenden Oberarzt, Thorsten Persigehl, sowohl für seine fachlich kompetente Unterstützung als auch für seine wertvollen persönlichen Ratschläge während meiner Zeit als Doktorand und Assistenzarzt. Darüber hinaus möchte ich ihm für seine Motivation und die ansteckende Begeisterung für die Thematik danken.

Vielen Dank auch an meine Betreuerin, Judith Spiro, für die schnelle und ausgezeichnete Einarbeitung und dafür, dass sie unserer Arbeit trotz Orts- und Berufswechsel bis zum Ende treu geblieben ist.

Ein großer Dank gilt meiner Ehefrau, Sabine Weber, die über viele Jahre hinweg liebevoll an meiner Seite stand und mich stets, sowohl fachlich als auch menschlich, während meines langjährigen Weges über das Studium und die Doktorarbeit hinweg bis hin zum Facharzt unterstützt hat.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, Romy und Marc Weber, für die vielen Jahre ihres Lebens, die sie in mich investiert haben, für die Liebe und Geduld, mit der sie mich erzogen haben und für die ungebrochene Unterstützung, die sie mir während meiner Ausbildung zuteilwerden haben lassen.

Widmung

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1 Epidemiologie und Histologie des Bronchialkarzinoms	10
2.2 Bildgebende Diagnostik und Staging des Bronchialkarzinoms	11
2.2.1. Projektionsradiographie	11
2.2.2. Computertomographie	12
2.2.3. Positronen-Emissionstomographie	12
2.2.4. Kernspintomographie	13
2.3 Zielgerichtete Therapie in der Behandlung des NSCLC	16
2.4 Therapie-Monitoring und Stellenwert der quantitativen Bildgebung	17
2.5 Grundlegende Technik und Funktionsweise der DCE-MRT	19
2.6 Modelle zur Quantifizierung der Hämodynamik	20
2.7 Klinische Relevanz und Bedeutung von $K^{trans}$	23
2.8 Klinische Umsetzung und die Mission der QIBA	24
2.9 Zielsetzung	24
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
3.1 Studienpopulation	25
3.2 MR-Bildgebung	26
3.3 DCE-MRT Datenanalyse	27
3.4 Statistik	28
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
4.1 MR-Bildgebung	30

<b>4.2</b>	<b>Interrater-Korrelation</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Intrarater-Korrelation</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Test-Retest-Reproduzierbarkeit</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>Studienhintergrund und Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>36</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Methoden und Limitationen</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Implementierung in der klinischen Routine</b>	<b>39</b>
<b>6.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>42</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient
AIF	Arterial input function
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AUC	Area under the curve
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
CI	Konfidenzintervall
CS	compressed sensing
CT	Computertomographie
DCE-MRT	Dynamisches kontrastmittelgestützte MRT
DWI	Diffusion weighted imaging
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose
FoV	Field of view
Gd-DTPA	Gadopentetat Dimeglumin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HASTE	single-shot turbo spin-echo
IAUGC <sub>BN</sub>	under-the-gadolinium-concentration curve
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient -
IRB	Institutional review board
KRAS	Kirsten's rat sarcoma
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
NLST	National Lung Screening Trial
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QIBA	Quantitative Imaging Biomarkers Alliance
QIN	Quantitative Imaging Network
ROI	Regions of interest
ROS-1	c-ros oncogene 1
RSNA	Radiological Society of North America
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
SUV <sub>max</sub>	Maximal Standardized Uptake Value
TE	Echozeit
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis-System



TR	Repetitionszeit
TTP	Time to peak
TWIST	time-resolved angiography with stochastic trajectories
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIBE	volumetric interpolated breath-hold examination
wCV	Within subject coefficient of variation

# 1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Evaluation der Zuverlässigkeit der DCE-MR-Bildgebung in Bronchialkarzinomen.

In dieser vom IRB (Institutional review board) genehmigten monozentrischen Studie wurden 40 Patienten mit NSCLC mit bis zu 5 aufeinanderfolgenden DCE-MRT-Untersuchungen eingeschlossen. Alle DCE-MRT-Untersuchungen wurden mit einem 3.0T-MRT-System durchgeführt. Die Volumen-Transfer-Konstante  $K^{\text{trans}}$  wurde von 3 Untersuchern unterschiedlicher Erfahrung unter Verwendung des Zwei-Kompartiment-Tofts-Modells bewertet. Die Inter- und Intrareader-Reliabilität wurde mittels wCV, ICC und deren 95%-Konfidenzintervallen berechnet.

Insgesamt wurden 107 thorakale Läsionen analysiert, einschließlich vom primären Lungenkarzinom, intrapulmonalen Metastasen (n = 91) und extrapulmonalen Metastasen (n = 16).  $K^{\text{trans}}$  zeigte im Gesamtdurchschnitt eine mäßige bis gute Interrater-Reliabilität (ICC 0,716-0,841; CV 30,3-38,4%).  $K^{\text{trans}}$  in Lungenläsionen  $\geq 3$  cm zeigte eine gute bis ausgezeichnete Reliabilität (ICC 0,773-0,907; CV 23,0-29,4%) im Vergleich zu Lungenläsionen  $< 3$  cm mit einer mäßigen bis guten Reliabilität (ICC 0,710-0,889; CV 31,6-48,7%).  $K^{\text{trans}}$  in intrapulmonalen Läsionen zeigte eine gute Reliabilität (ICC 0,761-0,873; CV 28,9-37,5%) im Vergleich zu extrapulmonalen Läsionen mit einer schlechten bis mäßigen Reliabilität (ICC 0,018-0,680; CV 28,1-51,8%). Analog zur Interrater-Reliabilität war die Intrarater-Übereinstimmung im Gesamtdurchschnitt moderat bis gut (ICC 0,607-0,795; CV 24,6-30,4%). Die Test-Retest-Reliabilität, gemessen in einem Patienten wies einen variablen ICC auf von schlecht bis exzellent reichend (ICC 0,271-0,989; wCV 8,5-10,2%)

Die DCE-MRT bietet mit der Volumen-Transfer-Konstante  $K^{\text{trans}}$  einen zuverlässigen quantitativen Biomarker für ein frühes Therapie-Monitoring in Lungentumoren, jedoch mit etwas erhöhten Variabilitätskoeffizienten von 48,7% über dem von der QIBA empfohlenen Höchstwert von 20%.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Histologie des Bronchialkarzinoms

Bronchialkarzinome gehören weltweit zu den führenden Todesursachen unter den Krebserkrankungen und sind für ca. ein Fünftel der krebsbedingten Tode verantwortlich. Pro Jahr sterben ca. 1,37 Millionen Menschen an den Folgen von Bronchialkarzinomen. Neben Brustkrebs, Prostatakrebs und dem Rektumkarzinom gehört das Bronchialkarzinom darüber hinaus zu den am häufigsten diagnostizierten Tumorerkrankungen weltweit <sup>1,2</sup>. Die Inzidenz von Bronchialkarzinomen liegt in Mitteleuropa bei etwa 60 pro 100.000 Einwohner <sup>3</sup>. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen beträgt ca. 3:1, wobei in den letzten Jahren eine steigende Häufigkeit bei Frauen beobachtet wurde. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr <sup>4</sup>. Mit Abstand als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten von Bronchialkarzinomen gilt der inhalative Tabakkonsum <sup>5,6</sup>. Einer europäischen Studie von Simonato et al. zufolge zeigt sich bei Männern für derzeitige Zigarettenraucher ein 24-fach höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken als für lebenslange Nichtraucher <sup>7</sup>.

Histologisch lassen sich primäre Lungenkarzinome grundsätzlich in zwei Kategorien unterteilen; kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Das SCLC gehört zu der Kategorie der neuroendokrinen Tumoren (NET) und stellt mit 15% aller Bronchialkarzinome die häufigste Form der neuroendokrinen Bronchialkarzinome dar. Das SCLC gilt als das Bronchialkarzinom mit der höchsten Malignität bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von <5%. Es weist ein aggressives Wachstumsmuster auf und befällt bevorzugt neuroendokrine und epitheliale Zellen der zentralen Lunge <sup>8</sup>. Das NSCLC macht etwa 85% aller Bronchialkarzinome aus. Ca. 80% aller Bronchialkarzinome lassen sich einem der drei größten histologischen Subtypen des NSCLC zuordnen, dem Adenokarzinom, dem Plattenepithelkarzinom oder dem großzelligen Karzinom <sup>9,10</sup>. Adenokarzinome entspringen aus dem Drüsengewebe auskleidenden Epithel und sind typischerweise in der Peripherie lokalisiert. Die eher zentral gelegenen Plattenepithelkarzinome hingegen entspringen definitionsgemäß aus mehrschichtigem Plattenepithel, welches physiologisch jedoch nicht im respiratorischen Epithel der Bronchien vorzufinden ist. Das mehrschichtige Plattenepithel entsteht durch eine metaplastische Umwandlung des einschichtigen Drüsenepithels und wird vorwiegend durch Tabakinhalation begünstigt <sup>11</sup>. Das großzellige Karzinom beschreibt eine Tumorentität, die weder mit den histopathologischen Eigenschaften eines Adenokarzinoms noch mit denen eines Plattenepithelkarzinoms übereinstimmt. Das histologische Bild wird vor allem durch eine Anhäufung großer Zellen mit großen Zellkernen charakterisiert <sup>12</sup>. Zu den selteneren histologischen Subtypen des NSCLC zählen unter anderem neuroendokrine Tumore und Sarkome. Abbildung 1 bietet einen Überblick über die

prozentualen Anteile der histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms in Deutschland unterteilt nach Geschlecht.

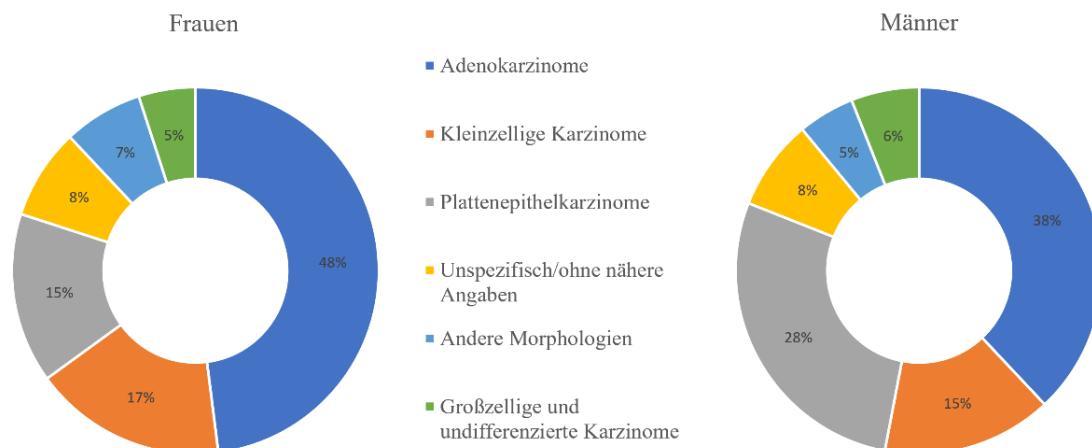


Abbildung 1: Neuerkrankungsraten an Lungenkarzinomen in Deutschland, 2015-2016, nach Geschlecht und Histologie <sup>13</sup>

## 2.2 Bildgebende Diagnostik und Staging des Bronchialkarzinoms

Beweisend für das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms ist der histologische oder zytologische Nachweis. Neben der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der Labordiagnostik bilden bildgebende Verfahren die wichtigsten Säulen in der nicht-invasiven Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Ziel der bildgebenden Verfahren ist neben der Früherkennung die Stadieneinteilung. Eine exakte Klassifikation nach dem Tumor-Node-Metastasis-System (TNM) und der Union internationale contre le cancer (UICC) ist für die Therapieplanung und Prognose von besonderer Wichtigkeit. Die Tabellen 1 und 2 bieten eine Übersicht über die aktuelle Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (Stand 2017).

### 2.2.1. Projektionsradiographie

Aufgrund der geringen Kosten, der guten Verfügbarkeit und der verhältnismäßig geringen Strahlenbelastung zählt die Thorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen weltweit zu den am häufigsten eingesetzten bildgebenden Verfahren. Das Lungenkarzinom tritt entweder direkt in Form eines pulmonalen Rundherdes bzw. einer pulmonalen Raumforderung oder indirekt in Form einer Atelektase, einer Mediastinalverbreiterung oder eines Pleuraergusses zum Vorschein. Abhängig von seiner Größe und Lokalisation kann das Bronchialkarzinom allerdings dem direkten Nachweis in der konventionellen Projektionsradiographie entgehen. In einer Studie von Bradley et al. wird von einer Sensitivität der Thorax-Übersichtsaufnahmen für

Bronchialkarzinome von lediglich 77% bis 80% berichtet <sup>14</sup>. Folglich wird gemäß der S3-Leitlinie von 2018 für Bronchialkarzinome bei negativen Röntgen-Befunden und Diskrepanz zur Klinik eine weiterführende Diagnostik empfohlen <sup>15</sup>.

### **2.2.2. Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) stellt zurzeit die wichtigste Modalität zur nicht-invasiven Diagnostik des Bronchialkarzinoms dar. Anhand der hohen Auflösung und der Möglichkeit von 3D-Rekonstruktionen gelingt eine zuverlässige Detektion und eine exakte morphologische Charakterisierung von Lungenrundherden und pulmonalen Raumforderungen <sup>16</sup>. Mithilfe kontrastmittelgestützter CT-Untersuchungen können darüber hinaus Infiltrationen pulmonaler Strukturen oder benachbarter Organe sowie etwaige Lymphknoten oder Fernmetastasen beurteilt werden. Die zunehmend verbreitete Dual-Energy-Technik erlaubt eine qualitative und quantitative Charakterisierung von Lungenrundherden in der CT <sup>17,18</sup>. In Zeiten wachsender Popularität von künstlicher Intelligenz basierend auf deep learning-Modellen gewinnt die CT besonders in der Detektion von Bronchialkarzinomen im frühen Stadium zunehmend an diagnostischer Sicherheit <sup>19</sup>. Dennoch bleibt der größte Nachteil der CT weiterhin die hiermit verbundene hohe Dosis an ionisierender Strahlung. Die durchschnittliche Dosis einer diagnostischen CT-Thorax beträgt ca. 5 mSv <sup>20</sup>. Dies macht eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor jeder Untersuchung unabdingbar und führt vor allem in der Frühdiagnostik zu einem zunehmenden Stellenwert der Niedrigdosis-CT (Low-dose CT). Eine groß angelegte randomisiert-kontrollierte Studie des National Lung Screening Trial (NLST) zeigte erstmals eine Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit um bis zu 20% bei Risikopatienten für Bronchialkarzinome durch eine jährliche Niedrigdosis-CT <sup>21</sup>. Bislang konnte sich jedoch kein flächendeckendes Bronchialkarzinom-Screening im europäischen Raum etablieren <sup>15</sup>.

### **2.2.3. Positronen-Emissionstomographie**

Die Positronen-Emissionstomographie (PET) mit der Verwendung von 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) als Radiopharmakon ermöglicht die Detektion von Tumorgewebe mit gesteigertem Glukosemetabolismus. In Kombination mit der CT vereint das F-18-FDG PET-CT die quantitativen und qualitativen Werte der PET mit der hohen anatomischen Auflösung der CT <sup>22</sup>. Die Bedeutung der PET-CT liegt aufgrund der hierfür hohen Sensitivität vor allem in der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen <sup>23</sup>. Sie wird vorwiegend vor Einleitung der Therapie zur Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome herangezogen und ist in der Detektion von Metastasen der alleinigen CT-Diagnostik überlegen <sup>24</sup>. Zudem bietet die PET-CT mit der maximalen Standardized Uptake Value ( $SUV_{max}$ ) einen gut reproduzierbaren quantitativen Biomarker für das Therapie-Monitoring <sup>25</sup>. Nachteile der PET-CT sind vorwiegend die hiermit verbundenen höheren Kosten und der höhere

Zeitaufwand im Vergleich zur alleinigen CT sowie die ebenfalls hohe Strahlendosis, welche maßgeblich von dem gewählten CT-Protokoll abhängig ist. Da auch entzündliche Läsionen einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen, kann sich die Differenzierung zwischen malignen und entzündlichen Prozessen im PET-CT als schwierig erweisen. Gemäß Konsens-basierter Empfehlung der S3-Leitlinien sollte die Ganzkörper-PET-CT bei kurativer Behandlungsintention in den Stadien IB-IIIB sowie im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) zur Detektion extrathorakaler Metastasen zum Einsatz kommen <sup>15</sup>.

#### **2.2.4. Kernspintomographie**

In der Diagnostik des Bronchialkarzinoms hat sich die Magnetresonanztomographie bislang hauptsächlich in der kranialen Bildgebung behaupten können. Die kontrastmittelgestützte MRT des Schädels gilt als Goldstandard zur Detektion von Hirnmetastasen. Somit fällt der MRT insbesondere eine wichtige Rolle in der Bestimmung des M-Stadiums in der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms zu. In der Detektion von Hirnmetastasen ist die MRT der kranialen CT überlegen <sup>26</sup>.

Für die pulmonale Bildgebung galt die Magnetresonanztomographie (MRT) lange Zeit als ungeeignet. Grund hierfür waren unter anderem die geringe Protonendichte und das hieraus resultierende unzureichende Signal des Lungenparenchyms, die starken Bewegungsartefakte, bedingt durch die Atmung und den Herzschlag, sowie die verhältnismäßig lange Akquisitionszeit <sup>27</sup>. Unterschiedlichste technische Weiterentwicklungen der letzten Jahre halfen die Bildqualität der MRT in der Lungenbildgebung zu optimieren. . So lassen sich mithilfe von Atemüberwachung oder echokardiographischer Triggerung Bewegungsartefakte reduzieren. Anhand schneller T2-Sequenzen mit extremkurzen Echo-Zeiten (TE) lassen sich kardiale Pulsationsartefakte zuverlässig überwinden. Schnelle T1-Gradientenecho-Sequenzen ermöglichen eine Abbildung des gesamten Thorax im Zeitintervall einer 20-sekündigen Atempause. Parallele Akquisitionstechniken in moderneren Systemen ermöglichen durch das Zusammenwirken mehrerer Spulen die Generierung von zeitlich und räumlich hochaufgelösten dreidimensionalen Datensätzen. Durch die Anwendung der Partial-Fourier-Akquisition, einer unvollständigen Füllung des K-Raums, sowie moderner Compressed-Sense Technik lassen sich die Akquisitionszeiten weiter reduzieren <sup>28</sup>. Die MRT wird beim Bronchialkarzinom hauptsächlich als komplementäres diagnostisches Verfahren zur CT eingesetzt. Die Indikation der MR-Bildgebung besteht vor allem im Ausschluss von Infiltrationen benachbarter Organe, beispielsweise bei engem Lagebezug des Tumors zum Mediastinum oder bei Tumoren der oberen Thorax-Apertur <sup>15</sup>. Neben den morphologischen Eigenschaften liefert die MRT mittels Diffusions- und Perfusions-gewichteten Sequenzen jedoch auch nützliche quantitative und qualitative Parameter. Ähnlich der PET-CT sind diese

besonders hilfreich in der Detektion von Lymphknotenmetastasen, also zur Bestimmung des N-Stadiums und in der Therapie-Überwachung <sup>27,29,30</sup>. Die MRT kommt im Gegensatz zur Projektionsradiographie, CT und PET ganz ohne ionisierende Strahlung aus. Nachteile der MR-Bildgebung im Vergleich zur CT hingegen sind die hohen Kosten und die geringere Verfügbarkeit. Aufgrund der geringeren Auflösung der MRT ist die Detektionsrate insbesondere kleinerer Lungenrundherde niedriger als bei der CT <sup>31</sup>. Die S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der MRT zur Detektion von Hirnmetastasen bei symptomatischen Patienten und kurativer Therapieindikation. Zudem ist die MRT aufgrund ihres exzellenten Weichteilkontrastes das bildgebende Verfahren der Wahl zur operativen Vorbereitung eines Lungenkarzinoms des Sulcus superior (Pancoast-Tumor) und bei bestehendem Kontakt zur Wirbelsäule <sup>15</sup>.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017) nach S3-Leitlinie <sup>15</sup>

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
<b>T (Tumor)</b>	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster < 3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)
	T1a	größter Durchmesser <1cm
	T1b	größter Durchmesser >1 cm aber <2 cm
	T1c	größter Durchmesser >2 cm aber <3 cm
	T2	größter Durchmesser >3 cm aber <5 cm oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina oder</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reiche</li> </ul>
	T2a	größter Durchmesser >3 cm, aber <4 cm
	T2b	größter Durchmesser >4 cm, aber <5 cm
	T3	größter Durchmesser >5 cm, aber <7 cm oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard oder</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens,</li> </ul>

		Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
<b>N (Lymphknoten)</b>	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
<b>M (Metastase)</b>	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder • Pleura mit knotigem Befall oder • maligner Pleuraerguss oder • maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach S3-Leitlinie <sup>15</sup>

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA1</b>	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>IIB</b>	T1 a-c	N1	M0
	T2 a,b	N1	M0
	T3	N0	M0



<b>IIIA</b>	T1 a-c	N2	M0
	T2 a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>IIIB</b>	T1 a-c	N3	M0
	T2 a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>IVA</b>	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
<b>IVB</b>	Jedes T	Jedes N	M1c

### 2.3 Zielgerichtete Therapie in der Behandlung des NSCLC

Die klassische Therapie des NSCLC gestaltet sich unabhängig der histologischen Subtypen relativ einheitlich und richtet sich maßgeblich nach der Stadieneinteilung. Hierbei werden multimodale Therapiekonzepte verfolgt, welche sich zusammensetzen aus der chirurgischen Resektion, der Radiotherapie und der platin-basierten Chemotherapie. Grundsätzlich werden Patienten mit niedrigem Tumorstadium (UICC I-II) einer Therapie in kurativer Absicht zugeführt. Hierbei stehen die chirurgische Tumorsektion und Lymphknotenresektion im Vordergrund. Chemotherapie und Bestrahlungen können chirurgischen Eingriffen vorausgehen (neoadjuvant) oder solchen angeschlossen werden (adjuvant). In fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC III) gewinnen Chemo- und Radiotherapie zunehmend an Bedeutung. Sie können kombiniert oder alleinstehend auch ohne vorangegangene Resektion als definitive Therapie eingesetzt werden. In Kombination kann der Effekt einer Strahlentherapie durch die radiosensiblen Eigenschaften Platin-basierter Chemotherapeutika verstärkt werden. Neben der herkömmlichen Strahlentherapie nimmt die stereotaktische Strahlentherapie einen besonderen Stellenwert ein in der Behandlung von kleineren Tumoren oder von Tumoren, welche von sensiblem Gewebe umgeben sind, wie beispielsweise Hirnmetastasen. Mithilfe Computer-gesteuerter, hochdosierter Strahlenbündel aus mehreren Ebenen lassen sich Tumore so ganz gezielt unter Aussparung der Peripherie behandeln. Im Tumorendstadium (UICC IV) werden palliative Therapiekonzepte verfolgt. Systemische Therapien und supportive Maßnahmen werden den operativen Eingriffen, mit dem Ziel die Tumorlast oder die Metastasen zu reduzieren, in der Regel vorgezogen. <sup>15</sup>

Intensive Forschung in den letzten Jahrzehnten führte zu einem neuartigen Therapiekonzept basierend auf den molekularen Eigenschaften von Tumorzellen, die sogenannte „molekulare zielgerichtete Therapie“<sup>32</sup>. Bestimmte Aberrationen in der DNA, sogenannte „Driver“ verleihen Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen einen Wachstumsvorteil. Bisher wurde eine Vielzahl solcher Onkogene in Tumorzellen entdeckt. Die Entdeckung EGFR (epidermal growth factor receptor) aktivierender Mutationen im Jahre 2004 revolutionierte die Therapie des NSCLC. So ließ sich erstmals die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens auf Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) wie beispielsweise Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib durch die Bestimmung des EGFR-Mutations-Status vorhersagen<sup>33</sup>. Wenige Jahre später folgte der Nachweis von ALK- (anaplastic lymphoma kinase) und ROS-1-Mutationen (c-ros oncogene 1) als wichtige Ankerpunkte für weitere bereits zugelassene zielgerichtete Therapeutika, wie beispielsweise Crizotinib. Weitere Driver-Gene des NSCLC sind Bestand andauernder intensiver Forschung, wie beispielsweise KRAS (Kirsten rat sarcoma), BRAF (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) und die Tyrosin-Protein-Kinase c-MET<sup>34,35</sup>. Der Nachweis solcher Driver-Mutationen erlaubt neben den histologischen Typen eine zusätzliche Unterteilung des NSCLC in klinisch relevante molekulare Subgruppen<sup>36</sup>. Eine weitere wichtige biologische Rolle in der Entstehung und Proliferation von Tumorzellen spielt die Angiogenese. Das VEGF (vascular endothelial growth factor) wird zu den wichtigsten Mediatoren der Neovaskularisation und Angiogenese von Tumoren gezählt<sup>37</sup>. Eine Aktivierung der VEGF-Kaskade fördert die Zellproliferation sowie die Invasion von Endothelzellen und triggert somit die Gefäßneubildung von Tumoren<sup>38</sup>. Die zielgerichtete Therapie nutzt das Vorhandensein solcher tumorspezifischen, wachstumsfördernden Faktoren um diese gezielt zu unterbinden und somit das Tumorwachstum zu verlangsamen. Zu den wichtigsten Klassen der zielgerichteten Therapeutika in der Behandlung des NSCLC gehören EGFR-TKIs, EGFR-Antikörper, TKIs der ALKs und ROS-1-Kinasen sowie Angiogenesehemmer des VEGF<sup>39,40</sup>. Zielgerichtete Therapeutika sind bislang hauptsächlich bei fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLCs zugelassen und werden alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika eingesetzt<sup>15</sup>.

## **2.4 Therapie-Monitoring und Stellenwert der quantitativen Bildgebung**

Regelmäßige Therapiekontrollen im Sinne eines „therapy-monitoring“ und Nachuntersuchungen, sogenannte „follow-ups“, sind unabdingbar für die frühe Detektion von Metastasen, Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen oder ein Therapie-Versagen. Bislang konnte sich für das NSCLC keine einheitliche Nachsorgestrategie durchsetzen. Dies gilt hauptsächlich für die kurativ behandelten Patienten nach stattgehabter Tumorresektion<sup>41</sup>. Grundsätzlich richtet sich die Nachsorge individuell nach dem initialen Tumorstadium und dem

Therapiekonzept. Essenzieller Bestandteil der Nachsorge sind Anamnese, körperliche Untersuchung sowie kontrastmittelgestützte CT-Untersuchungen in regelmäßigen Intervallen. Unter einer aktiven Therapie werden Untersuchungsintervalle von 6 bis 8 Wochen als Standard angesehen. Gemäß der S3-Leitlinie wird eine klinische Vorstellung 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie empfohlen. Bei einem kurativen Therapieansatz sollten ab diesem Zeitpunkt geeignete bildgebende Verfahren, wie beispielsweise eine kontrastmittelgestützte CT in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, nach 2 Jahren halbjährlich und nach 5 Jahren einmal jährlich durchgeführt werden <sup>15</sup>. In begründeten Einzelfällen kann die FDG-PET-CT unterstützend eingesetzt werden. Rezidive, Metastasen oder Zweitkarzinome können mittels histologischer Abklärung gesichert werden <sup>42</sup>. Die MRT spielt in der Nachsorge des NSCLC eine untergeordnete Rolle und dient hauptsächlich dem Ausschluss einer cerebralen Metastasierung. Jedoch erwies sich die MRT in den letzten Jahrzehnten auch in der thorakalen Bildgebung zunehmend als nützliche Modalität zur Evaluierung von Lymphknoten, Lungenrundherden und zur Bestrahlungsplanung <sup>29</sup>.

Mit zunehmendem Einfluss zielgerichteter Therapien, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Angiogenese-Hemmern in der Krebstherapie gewinnt auch die quantitative Bildgebung zunehmend an Bedeutung <sup>43</sup>. Nicht nur die nicht-invasive Tumor-Charakterisierung, sondern auch eine möglichst frühe Therapie-Evaluation zur Vermeidung unnötiger Toxizität durch wirkungslose Chemotherapeutika sind hier von größter Bedeutung. Neben den morphologischen Kriterien ermöglicht die FDG-PET mit dem Parameter  $SUV_{max}$  eine zusätzliche Quantifizierung des Glukose-Metabolismus als Indikator für die Tumorvitalität. Eine Quantifizierung der Tumorperfusion oder Diffusion gelingt anhand des FDG-PET jedoch nicht. Multiparametrische MR-Protokolle hingegen liefern quantitative und semi-quantitative Parameter zur hämodynamischen Charakterisierung unterschiedlicher Gewebearten <sup>44</sup>. Diffusionsgewichtete (DWI) Pulssequenzen basieren auf dem Prinzip der Brown-Molekularbewegung, welche die ungerichtete Bewegung von Molekülen, unter anderem auch Wasserstoffprotonen in Wasser ohne Barrieren wie Zellwänden, beschreibt. Die DWI misst die Bewegung von Wasserstoffprotonen im untersuchten Gewebe. Je größer die Strecke ist, die von den Wasserstoffprotonen bei eingeschaltetem Gradientenimpulspaar entlang des Gradientenfeldes zurückgelegt wird, desto größer fällt die Phasendifferenz der Spins aus. Je größer die Phasendifferenz ausfällt, desto geringer wird die aufsummierte Quermagnetisierung der Wasserstoffatome und desto geringer fällt das messbare Signal im untersuchten Voxel aus <sup>45</sup>. Die Stärke der Diffusionswichtung wird vom sogenannten „b-Faktor“ bestimmt. Er ist abhängig von der Intensität und der Dauer des Gradientenimpulspaares und kann frei gewählt werden. Wiederholte Messungen eines Untersuchungsvolumens mit unterschiedlichen b-Faktoren ermöglichen eine quantitative Bestimmung der Diffusion, des sogenannten apparent

diffusion coefficient (ADC). Der ADC liefert Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes, beispielsweise die Zelldichte, die Zusammensetzung des Interstitiums, die Membranpermeabilität oder die Mikrovaskularisation <sup>46</sup>. Neben der Quantifikation der Diffusion ermöglichen multiparametrische MRTs auch die Erhebung weiterer quantitativer Messwerte, die unter anderem bei Tumorerkrankungen von Bedeutung sein können. So liefert unter anderem die dynamische kontrastmittelgestützte MRT (DCE-MRT) zahlreiche quantitative Parameter zur Evaluation der Perfusion und Gefäßpermeabilität unterschiedlicher Gewebeentitäten. Auf die grundlegende Technik der DCE-MRT wird dediziert im Kapitel 2.5 eingegangen.

Geringe Veränderungen in der Tumorzusammensetzung, in der Tumorheterogenität und in der Hämodynamik lassen frühzeitige Rückschlüsse auf ein mögliches Therapieansprechen, noch bevor metrische Veränderungen objektivierbar sind, zu <sup>47</sup>. Mittels quantitativer MR-Bildgebung konnten außerhalb der Lunge bereits Korrelationen zwischen den gewonnenen Biomarkern und einem Therapieansprechen nachgewiesen werden, wie beispielsweise in duktalem Pankreaskarzinomen <sup>48</sup>, in sinonasalen Tumoren <sup>49</sup>, in Chordomen <sup>50</sup>, in ösophagealen Plattenepithelkarzinomen <sup>51</sup>, in Uteruskarzinomen <sup>52</sup> oder in Glioblastomen <sup>53</sup>. In einer Studie von Kim et al. lieferte der mittels DCE-MRT ermittelte Parameter  $K^{trans}$  bereits 3 Tage nach Therapiebeginn einen frühen prognostischen Faktor für das Therapieansprechen von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf den VEGF-Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab <sup>54</sup>. Auch intrapulmonal ließen sich in einer geringen Anzahl von Studien Korrelationen zwischen quantitativen MR-Parametern und einem Therapieansprechen nachweisen. In einer Studie von Yabuuchi et al. erwies sich in Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV der ADC-Wert als nützlicher Marker für ein frühzeitiges Therapieansprechen nach Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine, Carboplatin und Paclitaxel, Carboplatin und Docetaxel oder Cisplatin und Vinorelbine <sup>55</sup>.

## **2.5 Grundlegende Technik und Funktionsweise der DCE-MRT**

Die dynamische kontrastmittelunterstützte MR-Bildgebung (dynamic contrast enhanced MRI oder DCE-MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur hämodynamischen Charakterisierung unterschiedlicher Gewebearten ohne die Verwendung ionisierender Strahlung. Die Untersuchung stützt sich auf die MR-basierte Messung von T1-Relaxationszeiten vor, während und nach der intravenösen Bolusgabe von Gadoliniumhaltigem Kontrastmittel. Wasserlösliche, in der Regel niedermolekulare Gadolinium-Chelatkomplexe bewirken eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit. Somit besteht ein linearer Zusammenhang, bei dem die T1-Relaxationszeit umgekehrt proportional zu der Kontrastmittelkonzentration in dem zu untersuchenden Gewebe ist. <sup>56</sup> Während die

konventionelle MR-Bildgebung Momentaufnahmen zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Kontrastmittelapplikation liefert, wird bei der DCE-MRT eine Konzentrations-Zeit-Kurve des Kontrastmittels erstellt. Anhand des akquirierten vierdimensionalen Datensatzes lässt sich nicht nur die räumliche, sondern auch die zeitliche Verteilung des Kontrastmittels bestimmen<sup>56</sup>. Die Konzentrations-Zeit-Kurven lassen sich wahlweise pixelweise oder in größeren zweidimensionalen Arealen von Interesse, sogenannten „regions of interest“ (ROI) ableiten. So lassen sich zunächst semi-quantitative Parameter ableiten, wie beispielsweise die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanflutung („time to peak“; TTP), die maximale Kontrastmittelkonzentration („peak enhancement“) oder die Fläche unter der Kurve („area under the curve“; AUC). Sogenannte modellfreie Methoden sind zwar universell einsetzbar, haben allerdings nur wenig Bezug zu Zusammensetzung und Qualität des Gewebes. Zur Beurteilung von Vaskularisation, Perfusion oder Permeabilität des zu untersuchenden Gewebes werden pharmakokinetische Modelle herangezogen. Auf der Grundlage solcher Modelle lassen sich die wichtigsten hämodynamischen Parameter mathematisch berechnen<sup>56</sup>.

## **2.6 Modelle zur Quantifizierung der Hämodynamik**

Eine genaue Quantifizierung hämodynamischer Gewebeeigenschaften in der DCE-MRI setzt den Einsatz von Kompartiment-Modellen voraus. Kompartiment-Modelle sind pharmakokinetische Rechenmodelle, welche die Verteilung eines Arzneistoffes in einem oder mehreren Kompartimenten darstellt. Ein Kompartiment entspricht definitionsgemäß einem fiktiven Raum im Körper, in dem ein Arzneistoff eine homogene Verteilung und eine einheitliche Kinetik aufweist. Grundsätzlich wird zwischen Ein-Kompartiment- und Mehr-Kompartiment-Modellen unterschieden. Für genauere quantitative Analysen ist die Betrachtung eines Multi-Kompartiment-Systems dem Ein-Kompartiment-System vorzuziehen. Die drei populärsten Modelle zur Quantifizierung der DCE-MRT stammen von Tofts and Kermode, Larsson et al. und Brix et al.<sup>57</sup>. Im Jahre 1999 wurde ein Konsens publiziert, wonach sich ein überarbeitetes Zwei-Kompartiment-Modell, basierend auf dem Modell von Tofts and Kermode durchgesetzt hat<sup>58,59</sup>. Das Modell beschreibt den Transport des Kontrastmittels Gd-DTPA zwischen zwei Kompartimenten, dem Blutplasma und dem extravaskulären extrazellulären Raum, wie in Abbildung 2 dargestellt wird. Da es sich um ein extrazelluläres Kontrastmittel handelt, trägt der Intrazellulärraum nicht zur Signaländerung bei und wird entsprechend in diesem Modell vernachlässigt.

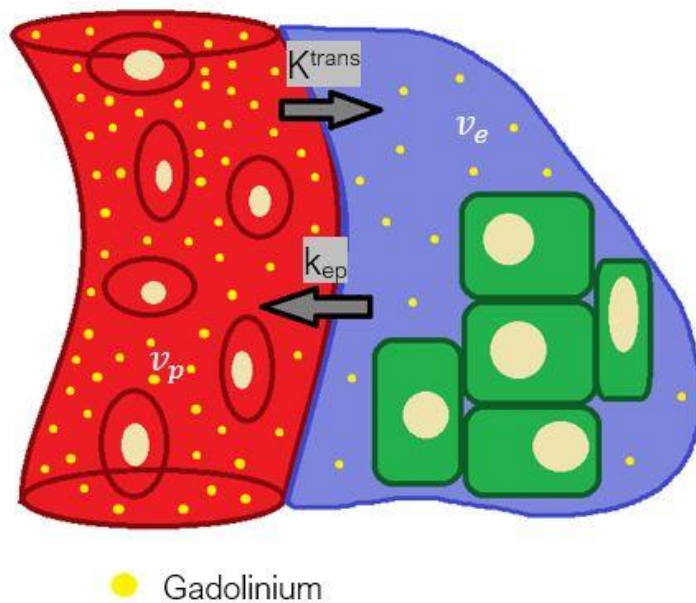


Abbildung 2: Zwei-Kompartiment-System bestehend aus dem Blutplasma (rot) mit der Volumenfraktion  $v_p$  und dem extravaskulären extrazellulären Raum (blau) mit der Volumenfraktion  $v_e$ ; die Gadolinium-Konzentration (gelb) in beiden Kompartimenten folgt einer passiven Diffusion, bestimmt durch die Austauschkoefizienten  $K^{trans}$  und  $k_{ep}$

Der Parameter  $K^{trans}$  beschreibt die Volumen-Transfer-Konstante vom Plasma in den extravaskulären extrazellulären Raum. Die Flussraten-Konstante  $k_{ep}$  beschreibt die Austauschgeschwindigkeit zwischen dem extravaskulären extrazellulären Raum und dem Blutplasma in entgegengesetzter Richtung. Die extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion  $v_e$  bezeichnet den Anteil des extravaskulären extrazellulären Volumens am Gesamtvolumen eines Voxels und kann in Prozent angegeben werden. Gleichung 1 erläutert das Verhältnis dieser drei Parameter zueinander <sup>58</sup>.

Gleichung 1: Verhältnis der Austauschkoefizienten  $K^{trans}$  und  $k_{ep}$  zur extravaskulären extrazellulären Volumenfraktion  $v_e$  nach Tofts et al. <sup>58</sup>

$$v_e = K^{trans} / k_{ep}$$

Das ursprüngliche Modell von Tofts und Kermode aus dem Jahre 1991 beschrieb ein vereinfachtes System, bei dem das Gleichgewicht der Gadolinium-Konzentration zum Zeitpunkt  $t$  in dem zu untersuchenden Gewebe  $C_t$  lediglich durch die passive Diffusion zwischen Blutplasma mit der Konzentration  $C_p$  und extravaskulären extrazellulären Raum mit der Konzentration  $C_e$  bestimmt wird und einer Kinetik 1. Ordnung folgt. Hierbei ist  $C_e$  um den Faktor  $1/v_e$  höher als  $C_t$ . Hieraus resultiert die Tofts-Kermode-Gleichung <sup>57,60</sup>.

Gleichung 2: Tofts-Kermode-Gleichung nach <sup>60</sup>

$$\frac{dC_t}{dt} = K^{trans}(C_p - C_e) = K^{trans}\left(C_p - \frac{C_t}{v_e}\right)$$

Die Gadolinium-Konzentration im Blutplasma  $C_p$  lässt sich entweder berechnen anhand einer arteriellen Input-Funktion (AIF) oder abschätzen anhand des Körpergewichtes, des verabreichten Kontrastmittelbolus und der Kreatinin-Clearance. Bei der AIF handelt es sich um eine arteriell abgeleitete Konzentrations-Zeit-Kurve über den Zeitraum der Untersuchung. Die gesamte Gadolinium-Konzentration  $C_t$  lässt sich anhand der Relaxivitätsänderungen des Gewebes nach Kontrastmittelapplikation berechnen. Die hierfür vorausgesetzte absolute Relaxivität des Gewebes lässt sich anhand vorangegangener Gradientenechosequenzen mit unterschiedlichen Flip-Winkeln messen <sup>61</sup>. Sind  $C_p$  und  $C_t$  bekannt, lässt sich die Differentialgleichung nach Fitting der Signalkurven gemäß Gleichung 3 auflösen.

Gleichung 3: Differentialgleichung des „original Tofts-Kermode model“ nach Tofts et al. <sup>60</sup>

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-\left(\frac{K^{trans}}{v_e}\right)(t-\tau)} d\tau$$

Gleichung 3 annimmt einen vernachlässigbar geringen Beitrag des Plasmavolumens am Gesamtvolumen des Gewebes, sodass die gemessene Kontrastmittelkonzentration  $C_t$  im Wesentlichen von der extravaskulären extrazellulären Konzentration abhängig ist. Die Plasma-Volumenfraktion  $v_p$  wird entsprechend als sehr niedrig vorausgesetzt <sup>57</sup>. In Gleichung 4 wird die intravaskuläre Gadolinium-Konzentration in Form von  $v_p C_p$  mit einbezogen. Dies resultiert im sogenannten „extended Tofts‘ model“. Im Gegensatz zum ursprünglichen Ein-Kompartiment-Modell beschreibt dieses Modell ein Zwei-Kompartiment-System mit 3 Variablen unter Berücksichtigung des intravaskulären Raumes <sup>57</sup>.

Gleichung 4: Extended Tofts‘ model nach Tofts et al. <sup>58</sup>

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-\left(\frac{K^{trans}}{v_e}\right)(t-\tau)} d\tau$$

Die Differentialgleichung lässt sich nach  $v_p$ ,  $v_e$  und  $K^{trans}$  auflösen. Der Austauschkoefizient  $k_{ep}$  lässt sich anhand von  $K^{trans}$  und  $v_e$  gemäß Gleichung 1 berechnen.

## 2.7 Klinische Relevanz und Bedeutung von $K^{\text{trans}}$

Der Austauschkoefizient  $K^{\text{trans}}$  zählt zu den wichtigsten mittels DCE-Bildgebung herangezogenen hämodynamischen Parametern. Als quantitativer Parameter spiegelt  $K^{\text{trans}}$  sowohl die Perfusion als auch die Gefäßpermeabilität eines Gewebeareals wider<sup>58</sup>. Hierbei wird vorausgesetzt, dass Perfusion und Gefäßpermeabilität nicht vernachlässigbar gering sind. Im Falle eines sehr starken Plasmaflusses und eines sehr geringen Permeabilitätsflächenproduktes, wie beispielsweise im Bereich der intakten Bluthirnschranke, spiegelt  $K^{\text{trans}}$  lediglich die Funktion der Permeabilität wider. Im entgegengesetzten Fall einer sehr geringen Perfusion und stark durchlässigem Gewebe spiegelt  $K^{\text{trans}}$  ausschließlich den Plasmafluss wider<sup>58</sup>.

Heutzutage wird  $K^{\text{trans}}$  vorrangig in der onkologischen Bildgebung als Biomarker im Rahmen des Therapie-Monitoring und zur Vorhersage eines möglichen Therapieansprechens bei Karzinomerkrankungen eingesetzt. Eine solche Funktion wurde bereits für multiple Krebserkrankungen in unterschiedlichen anatomischen Regionen anhand zahlreicher Studien belegt. Vor allem in der Brustkrebs-Diagnostik, beim Rektumkarzinom und bei Lebermetastasen spielt die DCE-MRT eine wichtige Rolle und hat sich im klinischen Alltag bereits etablieren können<sup>54</sup>. In einer Studie von Pickles et al. erwies sich  $K^{\text{trans}}$  als wichtiger Biomarker zur frühzeitigen Differenzierung zwischen Responder und Non-Responder nach neoadjuvanter Chemotherapie fortgeschrittener Mammakarzinome<sup>62</sup>. Auch in der Prostatadiagnostik nimmt die DCE-MRT bereits einen hohen Stellenwert ein. So erwies sich unter anderem  $K^{\text{trans}}$  in einer Publikation von Afshari et al. als nützlicher Marker zur Tumorklassifikation<sup>63</sup>. In einer Studie von Di et al. zeigte sich  $K^{\text{trans}}$  als nützlicher Biomarker zur quantitativen Evaluation einer VEGF-Expression in Gliomen<sup>64</sup>. In einer Arbeit von Tang et al. erwies sich unter anderem  $K^{\text{trans}}$  als wichtiger Prädiktor für das Therapieansprechen auf Gemcitabine in fortgeschrittenen dukalen Pankreaskarzinomen<sup>48</sup>.

Nicht nur in der onkologischen Bildgebung, sondern auch in der Diagnostik chronisch entzündlicher Erkrankungen gewinnt die DCE-MRT zunehmend an Bedeutung. Beispielsweise zeigte eine Studie von Yin et al. eine hohe Korrelation von quantitativen Biomarkern, unter anderem  $K^{\text{trans}}$  mit der Permeabilität und Perfusion von cerebralen Läsionen bei schubförmig remittierender Multiple Sklerose<sup>65</sup>. Dies könnte insbesondere von Vorteil sein in der Vorhersage neu aufgetretener Multiple-Sklerose-Läsionen<sup>66</sup>. In einer randomisiert kontrollierten multizentrischen Studie von Meier et al. zeigte sich eine zuverlässige Korrelation zwischen den  $K^{\text{trans}}$ -Werten und einem frühen Therapieansprechen der betroffenen Handgelenke von Patienten mit rheumatoider Arthritis<sup>67</sup>.



In den letzten Jahren wurde  $K^{\text{trans}}$  auch zunehmend zur Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen. In einer Studie von Jiang et al. erwies sich die DCE-MRT als nützliche Methode zur Bestimmung des Nierenvolumens, des renalen Blutflusses, der renalen Perfusion und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Mäusen <sup>68</sup>. Im Gegensatz zur herkömmlichen Bestimmung der GFR über den Kreatininwert im Blut oder im Sammelurin erscheint insbesondere die Möglichkeit der seitendifferenten Messung vielversprechend.

## **2.8 Klinische Umsetzung und die Vision der QIBA**

Die DCE-MRT erwies sich in den letzten Jahren vor allem in der onkologischen Therapieerfolgung als eine hilfreiche Modalität. Anhand ihrer quantitativen und semi-quantitativen Parameter,  $K^{\text{trans}}$  und AUC, lassen sich nicht nur Therapieerfolge bemessen, sondern auch mögliche Therapieansprechen in der zielgerichteten Krebstherapie zuverlässig vorhersagen <sup>48,62-64</sup>. Trotz vielversprechender Perspektive stellt sich die Integration des Verfahrens in den klinischen Routine-Alltag dennoch als große Herausforderung dar. Zu den Gütekriterien eines quantitativen Verfahrens gehören seine Validität, Objektivität und Reliabilität <sup>69</sup>. Auch wenn es bislang zahlreiche Vorschläge zu Verfahrensstandardisierungen veröffentlicht wurden, fehlt es an konkreten Richtlinien, die einen beständigen, verlässlichen und zweckorientierten Einsatz der DCE-MRT gewährleisten <sup>70</sup>. Im Kontext eines bildgebenden quantitativen Verfahrens implementiert dies unter anderem die Standardisierung von Untersuchungsprotokollen, Datenanalysen, Anzeigemethoden und Berichtstrukturen. Genau hierin besteht die Initiative der Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) der Radiological Society of North America (RSNA) und der National Cancer Institute Quantitative Imaging Network-Initiative (QIN) <sup>71,72</sup>.

## **2.9 Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit war es, die Zuverlässigkeit der DCE-MR-Bildgebung in Lungentumoren zu bestimmen. Hierbei sollte die Inter- und Intrarater-Reliabilität der Volumen-Transfer-Konstante  $K^{\text{trans}}$  in Bronchialkarzinomen evaluiert werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studienpopulation**

Grundlage dieser Studie ist ein MRT-Bilddatensatz, welcher aus der MIMEB-Studie (Molecular Imaging and Molecular Markers in NSCLC treated with Erlotinib and Bevacizumab) stammt, eine übergeordnete Studie der Uniklinik Köln, zu deren Sekundärzielen unter anderem die Evaluierung der Durchführbarkeit und der Reproduzierbarkeit der DCE-MRT in fortgeschrittenen NSCLC-Tumoren zählte<sup>73</sup>. In dieser prospektiven, durch das institutional review board (IRB) genehmigten Pilotstudie wurden insgesamt 42 Patienten mit Bronchialtumoren aufgenommen. Schriftliche Einverständniserklärungen liegen für alle aufgenommenen Patienten vor. Eingeschlossen wurden die 40 Patienten (23 Männer) bei denen DCE-MRT-Bilddatensätze vorlagen. Das mediane Alter betrug 59 ±12 Jahre. Alle Untersuchungen fanden zwischen Januar 2010 und April 2012 statt.

Zum Studieneinschluss mussten mehrere Kriterien erfüllt sein. Ein NSCLC im Stadium IV musste histopathologisch nachgewiesen sein. Das Mindestalter musste  $\geq 18$  Jahre betragen. Eine weitere Voraussetzung war das Vorliegen von mindestens einer metrisch fassbaren Läsion in der CT oder MRT gemäß den Richtlinien von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Um unerwünschte Kontrastmittel-assoziierte Nebenwirkungen, wie beispielsweise das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose zu vermeiden, musste Die Kreatinin-Clearance, die frühestens 7 Tage vor der DCE-MRT-Untersuchung bestimmt wurde  $\geq 60$  ml/min betragen. Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung gehörten ferromagnetische Körperimplantate aufgrund der Gefahr einer Erhitzung, einer Dislokation oder eines Funktionsverlustes der Implantate. Weitere Kontraindikationen waren eine bekannte Klaustrophobie oder stattgehabte allergische Reaktionen auf Gadolinium-basiertes Kontrastmittel. Zu den Kriterien für einen nachträglichen Studienausschluss gehörten ein freiwilliger Abbruch durch den Probanden, eine schwerwiegende Non-Compliance, ein Erkrankungsprogress, nicht tolerierbare unerwünschte Behandlungsn Nebenwirkungen, Tod oder Schwangerschaft.

Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität wurde bei einem Probanden die Basisuntersuchung vor Therapiebeginn (Baseline) zweimal in einem kurzfristigen Intervall von 14 Tagen, in dem man nicht von einem wesentlichen Tumorprogress ausging, durchgeführt. Nach der Baseline-Untersuchung wurden alle Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib und dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab behandelt. Kontrolluntersuchungen (Follow-up) wurden u. a. mittels DCE-MRT und FDG-PET-CT in Woche 2 und 7 durchgeführt. Bei Ausbleiben eines Progresses wurden

die anschließenden MRT-Untersuchungen in zeitlichen Intervallen von jeweils sechs Wochen durchgeführt. Ein Progress während der laufenden Therapie führte zu einem nachträglichen Studienausschluss.

### **3.2 MR-Bildgebung**

Alle DCE-MRT-Untersuchungen wurden an einem 3.0 Tesla Kernspintomographen akquiriert (Trio Tim, Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen, Germany). Das Gerät verfügt über ein Gradientensystem mit einer maximalen Amplitude von 40 mT/m, eine Anstiegsrate (slew rate) von 200 T/m/s sowie einem Auslastungsgrad (duty cycle) von 100%.

Für die anatomische Ortung der Tumore wurden T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (single-shot turbo spin-echo) in axialer und koronarer Schichtführung verwendet. Bei einer Matrix von 320 x 320 und einem field of view (FoV) von 450 x 450 mm wurden insgesamt 35 Schichten mit einer Schichtdicke von je 5 mm und einem Schichtintervall von 1 mm akquiriert. Die Repetitionszeit betrug 2000 ms und die Echozeit betrug 92 ms bei einem Anregungswinkel von 180°.

Zur Bestimmung der Relaxationszeit im Gefäßlumen und im Tumorgewebe wurden vor Kontrastmittelgabe zwei T1-gewichtete VIBE-Sequenzen (volumetric interpolated breath-hold examination) mit unterschiedlichen Anregungswinkeln von 2° und 15° durchgeführt. Für die dynamischen kontrastmittelgestützten Sequenzen wurden T1-gewichtete TWIST-Sequenzen (time-resolved angiography with stochastic trajectories) ohne Atemkommando verwendet. Hierfür wurden 86 Kontrastmittelphasen mit einer Dauer von 6.23 s pro Phase über eine Gesamtdauer von 9 Minuten erhoben. Die Matrix betrug 192 x 104 bei einer Anzahl von 35 Schichten mit einer Schichtdicke von 4 mm und einem FoV von 380 x 285 mm. Die Repetitionszeit betrug 4.44 ms und die Echozeit 1.72 ms bei einem Anregungswinkel von 12°. Die ersten fünf Messungen vor der Injektion des Kontrastmittels fungierten als Referenzpunkt für die anschließende Kontrastmitteldynamik. Für die DCE-Untersuchung wurde das extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin (Gd-DTPA; Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) gewichtadaptiert (0,5 mmol / kg Körpergewicht) verabreicht. Das Kontrastmittel wurde über eine periphere Verweilkanüle mit einem Kaliber von 20 oder 22 Gauge in die Vena mediana cubiti gespritzt. Das Kontrastmittel wurde mit einer konstanten Flussrate von 2 ml/s verabreicht, gefolgt von einem Bolus aus 20 ml Kochsalzlösung unter Verwendung eines automatischen Injektionssystems.

### 3.3 DCE-MRT Datenanalyse

Alle Messungen wurden von drei Radiologen der Universitätsklinik Köln mit jeweils unterschiedlichen Erfahrungsgraden in der radiologischen Diagnostik von mind. 3, 5 und 15 Jahren ausgewertet. Die Lokalisation der zu untersuchenden Indexläsionen wurde vom erfahrensten Radiologen anatomisch benannt, anhand eines Pfeiles auf einem T2-gewichteten Bild annotiert und den beiden anderen Radiologen präsentiert. Beide Untersucher wurden gegenüber den Messungen vom jeweils anderen verblindet. Um die pharmakokinetischen Parameter zu erheben, wurden die gekennzeichneten Tumore von den einzelnen Untersuchern Schicht für Schicht manuell eingekreist. Die so gewonnenen „regions of interest“ (ROI) sollten den Tumor in seinem gesamten Umfang abdecken, um seine pharmakodynamischen Eigenschaften möglichst realitätsnah widerzuspiegeln. Die Anzahl der Schichten, die genaue Platzierung und die gewählte Größe der ROIs wurden von jedem der drei Untersucher frei und individuell bestimmt. Die einzige Vorgabe bestand darin, die äußeren Tumorränder nicht zu überschreiten und die nekrotischen Tumorareale bei Baseline, welche nicht wesentlich zur Kontrastmitteldynamik beitrugen auszugrenzen. Schnittebenen oder Kontrastmittelphasen mit starken Bildartefakten innerhalb der dynamischen Sequenz wurden extrahiert. Für die Intraklassen-Korrelation wurden die Messungen von zwei der oben genannten Radiologen nach einem Zeitintervall von einem Monat wiederholt. Um möglichen Verzerrungen entgegenzuwirken, wurden beide Leser gegenüber ihrer ersten Messungen verblindet.

Anhand einer hierfür speziell ausgelegten DCE-MRT-Software mit dem Namen „PulmoMR“ (Mevis Fraunhofer, Bremen, Deutschland) wurde der pharmakokinetische Parameter  $K^{trans}$  für jede erhaltene Konzentrations-Zeit-Kurve unter Verwendung des Zwei-Kompartiment-Tofts-Modells und der populationsgemittelten arteriellen Input-Funktion (AIF) von Weinmann berechnet.

Abbildung 3 illustriert anhand des Beispiels eines im linken apikalen Oberlappen gelegenen Bronchialkarzinoms die manuelle ROI-Platzierung in der Tumorkläsion, welche in sämtlichen Ebenen erfolgte, in denen das Karzinom abzugrenzen war. Die ROI wurde Software-basiert auf alle 86 Kontrastmittelphasen übertragen und sollte die Läsion in allen Phasen miteinbeziehen. Aus der gemessenen Signalintensität jeden Voxels ließ sich eine Gadolinium-Konzentration berechnen, welche über die gesamte Dauer der dynamischen Akquisitionszeit von 9 min grafisch dargestellt wurde. Es entstand eine Konzentrations-Zeit-Kurve mit zunächst schneller Kontrastmittelanflutung und anschließend langsamer Abnahme der Gadolinium-Konzentration über die Zeit. Diese bildete die Grundlage für die Berechnung von  $K^{trans}$ .

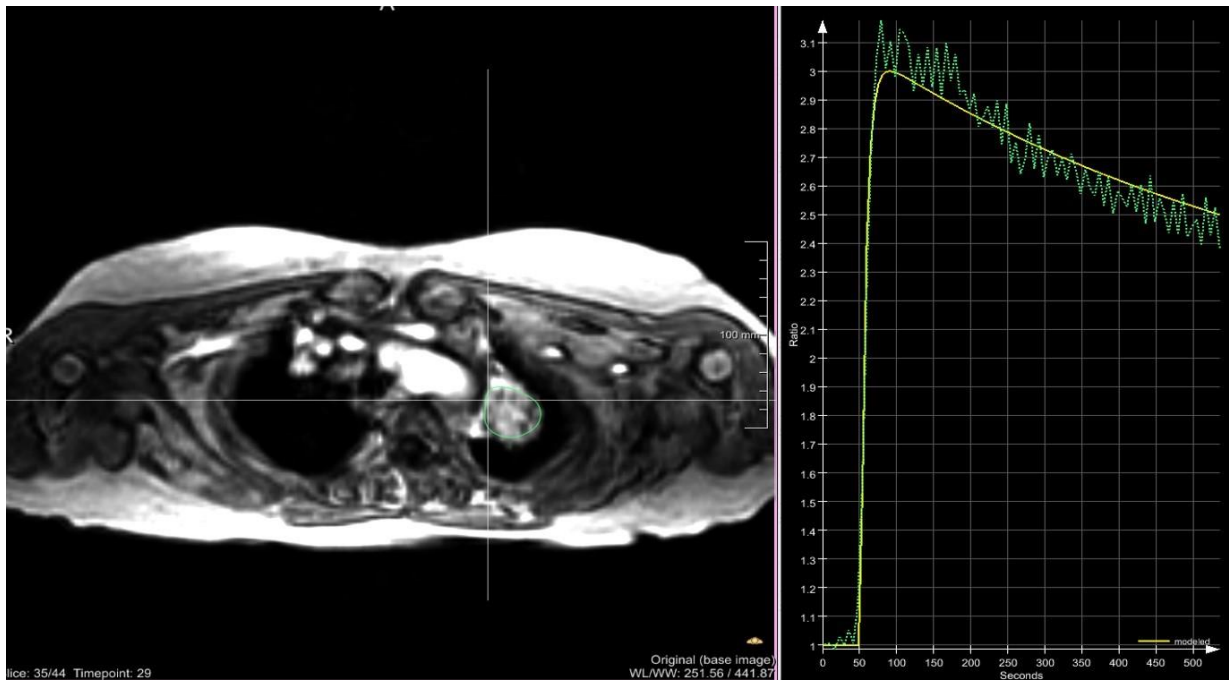


Abbildung 3: Beispiel einer ROI-Platzierung in einem Lungenkarzinom im linken apikalen Lungenoberlappen (links) und der hieraus abgeleiteten Gadolinium-Konzentrations-Zeit-Kurve (rechts) unter Verwendung der PulmoMR-Software. Schnelles Anfluten des Kontrastmittels ca. 50 s nach Messbeginn mit anschließend langsamem Abklingen der Gadolinium-Konzentration über ein Messintervall von 9 min

Der  $K^{\text{trans}}$ -Wert lässt sich für jedes Voxel einzeln berechnen und ermöglicht das Erstellen einer farbkodierten  $K^{\text{trans}}$ -Karte, welche sich mit dem Bilddatensatz fusionieren lässt (siehe Abbildung 4).

### 3.4 Statistik

Zunächst wurden der Mittelwert und die Standardabweichung des  $K^{\text{trans}}$ -Wertes für jede Läsion berechnet. Um die Übereinstimmung zwischen und innerhalb der Untersucher zu bestimmen, wurden der Intraclass Correlation Coefficient (ICC) und seine 95% -Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Für die Berechnung wurde das SPSS-Statistikprogramm, Version 25 (SPSS Inc, Chicago, IL) herangezogen. Da jeder Tumor von jedem Untersucher ausgewertet wurde und die drei Radiologen die einzigen Untersucher von Interesse waren, wurde der ICC für  $K^{\text{trans}}$  anhand eines „two way mixed“ Modelles berechnet. Bei Nicht-Vorhandensein von systemischen Messfehlern wurde die absolute Übereinstimmung zwischen den Untersuchern berechnet. Der gewählte „single-measurement“ Typ sollte die Zuverlässigkeit der  $K^{\text{trans}}$ -Messungen von einem Untersucher widerspiegeln. Zusammenfassend basiert der ICC auf der Grundlage eines „single-measurement, absolute-agreement and 2-way mixed-effects“ Modells. Die errechneten ICC-Werte können zwischen 0 und 1,0 variieren. Werte unter 0,5 zeigen eine schlechte Reliabilität an. Werte zwischen 0,5 und 0,75 stehen für eine mäßige

Reliabilität. Werte zwischen 0,75 und 0,9 spiegeln eine gute Zuverlässigkeit wider und Werte über 0,9 stehen für eine ausgezeichnete Reliabilität gemäß den Richtlinien von Koo et al. <sup>74</sup>.

Um die Variabilität von  $K^{trans}$  zu bestimmen, wurden der „within subject coefficient of variation“ (wCV) und seine 95% -Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Da die Daten normal verteilt waren und die systemischen Messfehler vernachlässigbar waren, wurde der wCV unter Verwendung der quadratischen Mittel und Standardabweichungen berechnet. Nachfolgend wird wCV als prozentualer Variationskoeffizient (%wCV) angegeben. Hierfür wurde wCV mit 100% multipliziert.

*Gleichung 5: Berechnung des prozentualen „within subject coefficient of variation“ %wCV unter Verwendung des quadratischen Mittels. STABW steht für die Standardabweichung und MW für den Mittelwert.*

$$\%wCV = \sqrt{\frac{STABW^2}{MW^2}} \times 100\%$$

Die Bestimmung des ICC, des wCV% sowie deren 95%-Konfidenzintervalle erfolgte für die Interrater-Reliabilität aller 3 Untersucher, für die Intrarater-Reliabilität von 2 Untersuchern und für die Test-Retest-Reliabilität aller 3 Untersucher.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 MR-Bildgebung

Eingeschlossen wurden 40 Patienten, bei denen mindestens eine Baseline DCE-MRT vorlag. Für insgesamt 34 Probanden wurden bis zu 5 Follow up-Untersuchungen über einen Zeitraum von bis zu 27 Monaten ausgewertet. Bei 37 Probanden war nur eine Indexläsion nachweisbar. Bei 3 Probanden hingegen ließen sich zwei Tumore oder Metastasen in unterschiedlichen anatomischen Regionen detektieren. Unter Einbeziehung aller Indexläsionen über sämtliche Follow-up-Untersuchungen hinweg ließen sich so insgesamt 128 Tumorkläsionen detektieren. Hiervon mussten 21 Läsionen ausgeschlossen werden. Zu den bildmorphologischen Ausschlusskriterien zählten fehlende Daten oder unzureichende Bildqualität in den dynamischen Sequenzen mit entsprechenden Nachbearbeitungsfehlern ( $n = 8$ ), eine mangelhafte Visualisierung der Tumorkläsion ( $n = 7$ ) sowie sehr kleine Tumorkläsionen mit einem mittleren Durchmesser von kleiner als 1,0 cm ( $n = 6$ ). Schlussendlich wurden über sämtliche Untersuchungen hinweg 107 Tumorkläsionen von insgesamt 40 Probanden anhand der DCE-MRI-Software DynaLab ausgewertet.

*Tabelle 3: Anzahl der Probanden und der ausgewerteten Tumorkläsionen über sämtliche Follow-up-Untersuchungen hinweg, aufgelistet nach Lokalisation, Größe und Responder-Typ*

Anzahl Probanden		40
Anzahl aller Tumorkläsionen		107
Intrapulmonale Tumorkläsionen	<3 cm	41
	>3 cm	50
Extrapulmonale Metastasen	Knochen	6
	Lymphknoten	10
Major Responder		11
Minor Responder		24

Für die Bildauswertung wurden die Tumoren je nach Lokalisation und Größe in unterschiedliche Gruppen unterteilt (Tabelle 3). Insgesamt waren 91 Tumoren intrapulmonale Läsionen, einschließlich primären Lungenkarzinomen, intrapulmonalen Metastasen und rezidierten Bronchialkarzinomen. Unter den intrapulmonalen Läsionen waren 50 Läsionen  $\geq 3,0$  cm und 41 Läsionen  $< 3,0$  cm. Der mittlere Durchmesser der intrapulmonalen Läsionen betrug  $3,8 \pm 2,3$  cm. Zusätzlich wurde  $K^{\text{trans}}$  für 16 extrapulmonale Läsionen bestimmt, darunter 10 mediastinale Lymphknotenmetastasen, 6 davon paratracheal und 4 infracarinal lokalisiert. Der mittlere Durchmesser der Lymphknotenmetastasen betrug  $2,6 \pm 0,5$  cm. Darüber hinaus waren von den 16 extrapulmonalen Tumoren 6 Läsionen osteolytische Knochenmetastasen

innerhalb der Rippen mit extraossärer Weichgewebskomponente und einem mittleren Durchmesser von  $4,3 \pm 0,8$  cm.

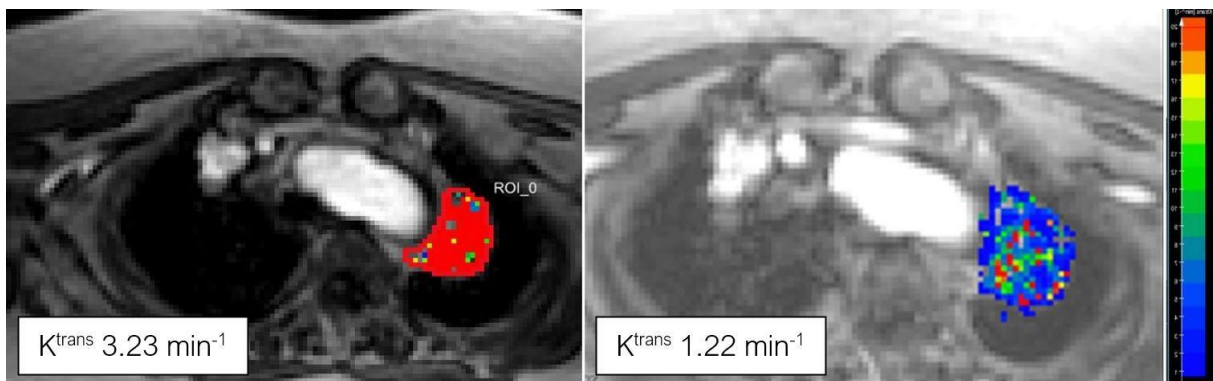


Abbildung 4: ROI-Platzierung innerhalb eines NSCLC des linken Oberlappens in der Baseline-Untersuchung (linkes Bild) und in der ersten Follow-up-Untersuchung (rechtes Bild) eine Woche nach Therapiebeginn mit Erlotinib und Bevacizumab mit einer deutlichen Absenkung des  $K^{\text{trans}}$ -Wertes als Folge der zielgerichteten Therapie

Die DCE-MRT ermöglichte einen quantitativen Vergleich der  $K^{\text{trans}}$ -Werte zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen, wie beispielhaft in Abbildung 4 anhand von farbkodierten  $K^{\text{trans}}$ -Karten dargestellt. Der absolut gemessene  $K^{\text{trans}}$ -Wert in allen ausgemessenen Tumorkläsionen betrug im Durchschnitt  $0,53 \text{ min}^{-1}$  mit einer Varianz von  $0,02$  bis  $6,64 \text{ min}^{-1}$ . Unter allen ausgewerteten Kläsionen wiesen 74% einen  $K^{\text{trans}}$ -Wert von  $< 1,0 \text{ min}^{-1}$  auf. Intrapulmonale Kläsionen zeigten in der Baseline-Untersuchung einen mittleren  $K^{\text{trans}}$ -Wert von  $1,30 \text{ min}^{-1}$ , im ersten Follow-up von  $0,65 \text{ min}^{-1}$ , im zweiten Follow-up von  $0,55 \text{ min}^{-1}$  und im dritten Follow-up von  $0,60 \text{ min}^{-1}$ . Abbildung 5 fñhrt die absoluten  $K^{\text{trans}}$ -Werte unter Therapie in Abhångigkeit von ihrer anatomischen Lokalisation auf. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der durchschnittlichen  $K^{\text{trans}}$ -Werte im Laufe der Follow-up-Untersuchungen.



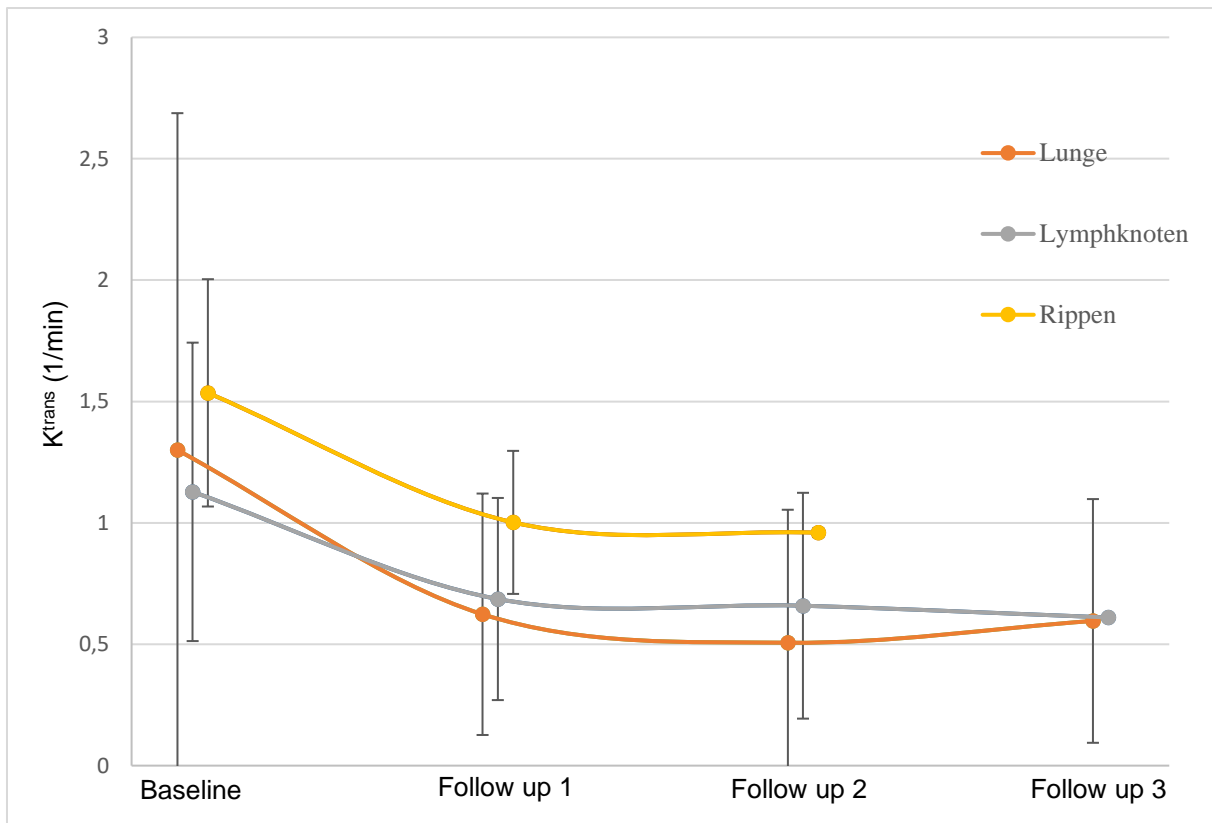


Abbildung 5: Absolute  $K^{trans}$ -Werte ( $\text{min}^{-1}$ ) und ihre Standardabweichungen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Follow-up-Untersuchungen, farblich gekennzeichnet nach Tumorlokalisation

Darüber hinaus wurden Probanden mit einer oder mehreren Follow-up-Untersuchungen in Abhängigkeit von der prozentualen Größenreduktion ihres Tumors in der T2-gewichteten Sequenz zwischen letztem Follow-up und Baseline-Untersuchung in Major- und Minor Responder unterteilt. Probanden mit metrisch nicht fassbaren Tumorkläsionen oder fehlenden Follow-up-Untersuchungen konnten in dieser Unterteilung nicht berücksichtigt werden. Als Schwellenwert für den Response-Typen wurde analog zu den internationalen RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) der 30% Schwellenwert gewählt. Demnach weisen Major Responder eine Größenreduktion von  $\geq 30\%$  ( $n = 11$ ) auf. Ein Minor Responder definiert sich hingegen durch eine relative Größenreduktion von  $< 30\%$  ( $n = 24$ ) zur Baseline. Die absoluten  $K^{trans}$ -Mittelwerte und ihre Standardabweichungen über den Verlauf der Therapie wurden nach anatomischer Lokalisation und Responder-Typ in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Absolute Mittelwerte von  $K^{trans}$  und ihre Standardabweichungen vor und nach Therapiebeginn mit Erlotinib und Bevacizumab, aufgelistet nach Lokalisation und Response-Typ

		Baseline	Follow up 1	Follow up 2	Follow up 3
<b>Gesamt</b>		1,30 ±1,31	0,65 ±0,49	0,55 ±0,54	0,60 ±0,26
<b>Intrapulmonal</b>	<i>Gesamt</i>	1,30 ±1,39	0,62 ±0,50	0,51 ±0,55	0,60 ±0,50
	<i>Minor Responder</i>	0,70 ±0,95	0,45 ±0,52	0,43 ±0,45	0,34 ±0,68
	<i>Major Responder</i>	0,79 ±0,45	0,47 ±0,27	0,19 ±0,35	
<b>Extrapulmonal</b>	<i>Lymphknoten</i>	1,13 ±0,61	0,69 ±0,42	0,66 ±0,47	0,61 ±0,00
	<i>Knochen</i>	1,54 ±0,47	1,00 ±0,29	0,96 ±0,02	

Bei den Major Respondern zeigte sich eine Abnahme der absoluten  $K^{trans}$ -Mittelwerte von 0,79  $\text{min}^{-1}$  zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung auf 0,47  $\text{min}^{-1}$  zum Zeitpunkt der ersten Follow-up-Untersuchung. Detaillierte Änderungen der Läsionsgröße im Verhältnis zu den relativen  $K^{trans}$ -Veränderungen können der Abbildung 6 entnommen werden. Patienten, die nur einer Baseline-Untersuchung unterzogen wurden und keine Follow-up-Untersuchung erhielten ( $n = 3$ ), beziehungsweise nur extrapulmonale Läsionen aufwiesen ( $n = 2$ ), wurden in dieser Grafik ausgeschlossen. In der Gruppe der Major Responder fanden maximal 2 Follow-up-Untersuchungen statt während die Minor Responder über bis zu 3 Follow-up-Untersuchungen beobachtet werden konnten.

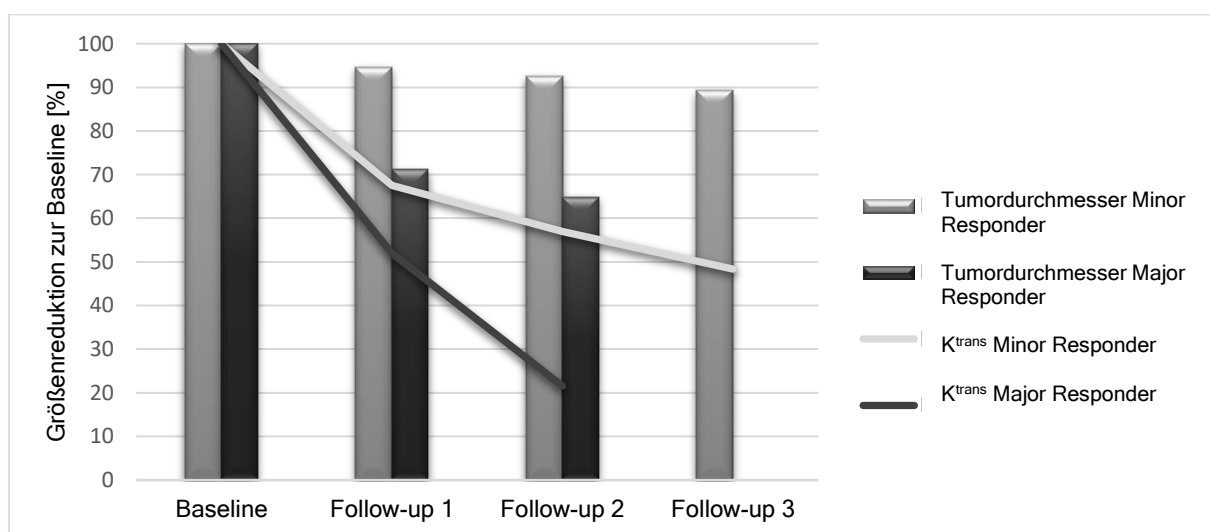


Abbildung 6: Prozentuale Reduktion von  $K^{trans}$  (Linien) und Tumorgroesse (Balken) in Major (dunkel)- und Minor (hell)-Respondern. Ein 3. Follow-up fand bei keinem Probanden aus der Gruppe der Major Responder statt.

## 4.2 Interrater-Korrelation

Der Volumentransferkoeffizient  $K^{\text{trans}}$  zeigte eine mäßige bis gute Reproduzierbarkeit in allen Tumoren mit einem ICC von 0.784 (95% CI: 0.716-0.841) und einem wCV von 34.3% (95% CI: 30.3-38.4).  $K^{\text{trans}}$  in Lungentumoren  $\geq 3$  cm zeigte eine gute bis ausgezeichnete Reproduzierbarkeit mit einem ICC von 0.851 (95% CI: 0.773-0.907) und einem wCV von 26.2% (95% CI: 23.0-29.4), während  $K^{\text{trans}}$  in Tumoren  $< 3$  cm eine mäßige bis gute Reproduzierbarkeit mit einem ICC von 0.813 (95% CI: 0.710-0.889) und einem wCV von 40.2% (95% CI: 31.6-48.7) zeigte.  $K^{\text{trans}}$  in intrapulmonalen Tumoren zeigten eine gute Reproduzierbarkeit mit einem ICC von 0.823 (95% CI: 0.761-0.873) und einem wCV von 33.2% (95% CI: 28.9-37.5), während  $K^{\text{trans}}$  in extrapulmonalen Tumoren eine schlechte bis mäßige Zuverlässigkeit mit einem ICC von 0.335 (95% CI: 0.018-0.680) und ein wCV von 39.9% (95% CI: 28.1-51.8) aufwies (Tabelle 3).

Tabelle 5: Interrater-Reliabilität, gemessen in ICC und %wCV mit Angabe der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle von  $K^{\text{trans}}$  für 3 Untersucher in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation und der Tumorgroße

	ICC (95%)	%wCV (95%)
<b>Gesamt</b>	0,784 (0,716; 0,841)	34,3 (30,3; 38,4)
<b>Intrapulmonal</b>	0,823 (0,761; 0,873)	33,2 (28,9; 37,5)
<b>Extrapulmonal</b>	0,335 (0,018; 0,680)	39,9 (28,1; 51,8)
<b>&lt; 3 cm</b>	0,813 (0,710; 0,889)	40,2 (31,6; 48,7)
<b><math>\geq 3</math> cm</b>	0,851 (0,773; 0,907)	26,2 (23,0; 29,4)

## 4.3 Intrarater-Korrelation

Der pharmakokinetische Parameter  $K^{\text{trans}}$  zeigte eine mäßige bis gute Reproduzierbarkeit aller Tumore mit einem mittleren ICC von 0,713 (95% CI: 0,607-0,795) und einem mittleren wCV von 27,5% (95% CI: 24,6-30,4).  $K^{\text{trans}}$  von Untersucher 1 zeigte eine mäßige bis gute Zuverlässigkeit mit einem ICC von 0,815 (95% CI: 0,740-0,870) und einem wCV von 24,0% (95% CI: 21,8-26,2), während  $K^{\text{trans}}$  von Untersucher 2 eine schlechte bis mäßige Intrarater-Reproduzierbarkeit aufwies mit einem ICC von 0,611 (95% CI: 0,473-0,720) und einem wCV von 30,9% (95% CI: 27,3-34,6). Die höchste Übereinstimmung mit guter bis ausgezeichneter Reproduzierbarkeit wurde bei Lungentumoren  $\geq 3$  cm mit einem ICC von 0,852 (95% CI: 0,758-0,912) und einem wCV von 21,4% (95% CI: 19,0-23,8) gemessen. Die Intrarater-Reliabilität wurde individuell für jeden einzelnen Untersucher und als Mittelwert für beide Untersucher in Tabelle 6 aufgelistet, unterteilt in den ICC (Tabelle 6a) und in den %wCV (Tabelle 6b).

Tabelle 6a: Intrarater-Reliabilität (ICC) von  $K^{trans}$  von zwei Untersuchern und deren Mittelwerte sowie 95%-Konfidenzintervalle in Abhängigkeit von anatomischer Lokalisation und Tumorgroße

ICC (95%)			
	Untersucher 1	Untersucher 2	Mittelwert
<b>Gesamt</b>	0,815 (0,740; 0,870)	0,611 (0,473; 0,720)	0,713 (0,607; 0,795)
<b>Intrapulmonal</b>	0,835 (0,761; 0,888)	0,622 (0,475; 0,735)	0,729 (0,618; 0,812)
<b>Extrapulmonal</b>	0,357 (0,000; 0,724)	0,473 (0,000; 0,797)	0,415 (0,000; 0,761)
<b>&lt; 3 cm</b>	0,779 (0,623; 0,875)	0,595 (0,350; 0,765)	0,687 (0,487; 0,820)
<b>≥ 3 cm</b>	0,953 (0,919; 0,973)	0,750 (0,597; 0,850)	0,852 (0,758; 0,912)

Tabelle 6b: Intrarater-Reliabilität (%wCV) von  $K^{trans}$  von zwei Untersuchern und deren Mittelwerte sowie 95%-Konfidenzintervalle in Abhängigkeit von anatomischer Lokalisation und Tumorgroße

%wCV (95%)			
	Untersucher 1	Untersucher 2	Mittelwert
<b>Gesamt</b>	24,0 (21,8; 26,2)	30,9 (27,3; 34,6)	27,5 (24,6; 30,4)
<b>Intrapulmonal</b>	22,0 (19,9; 24,1)	30,3 (26,4; 34,2)	26,2 (23,2; 29,2)
<b>Extrapulmonal</b>	33,8 (25,4; 42,2)	31,4 (23,2; 39,6)	32,6 (24,3; 40,9)
<b>&lt; 3 cm</b>	26,0 (22,1; 29,8)	36,3 (28,2; 44,4)	31,2 (25,2; 37,1)
<b>≥ 3 cm</b>	18,1 (15,9; 20,3)	24,7 (22,0; 27,3)	21,4 (19,0; 23,8)

#### 4.4 Test-Retest-Reproduzierbarkeit

Eine Test-Retest-Analyse der Baseline-Untersuchung wurde lediglich bei einem Probanden in einem Zeitintervall von 2 Wochen durchgeführt. Der Parameter  $K^{trans}$  wurde in einem 5,7 x 5,3 cm messenden Tumor im linken Oberlappen von allen 3 Untersuchern gemessen. Bei unzureichender Probandenzahl ergab sich ein sehr breites 95%-Konfidenzintervall. Das Ergebnis reichte von schlecht bis exzellent mit einem ICC von 0.843 (95% CI: 0.271-0.989). Die Variabilität war hingegen gering mit einem wCV von 9.4% (95% CI: 8.5-10.2).

## 5. Diskussion

### 5.1 Studienhintergrund und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die quantitative Bildgebung entwickelt sich allmählich zu einem wichtigen Instrument in der onkologischen Versorgung. Eine Vielzahl veröffentlichter Studien zu soliden Tumoren außerhalb der Lunge hat gezeigt, dass die DCE-MR-Bildgebung wertvolle prädiktive und prognostische Biomarker liefert. Als nicht-invasive Modalität ermöglicht die DCE-MRT ein Therapie-Monitoring in der Behandlung unterschiedlicher solider Tumoren, insbesondere in der frühen Nachsorgephase bereits nach Stunden bis wenigen Tagen nach anti-angiogenem Therapiestart<sup>54,75-81</sup>. Die Standardisierung der DCE-MR-Bildgebung und die Verwendung von (semi-) quantitativen pharmakokinetischen Modellen stellt jedoch immer noch eine große Hürde für die Implementierung der DCE-MRT in der klinischen Routine dar. Diese Einschränkung wurde von der Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) der Radiological Society of North America (RSNA) erkannt und eine Standardisierung mit dem Hauptziel einer möglichst hohen Intra- und Interrater-Reproduzierbarkeit der mittels DCE-MRT gewonnenen pharmakokinetischen Parameter, welche für den Einsatz in der alltäglichen klinischen Bildgebung unabdingbar ist, für solide Tumore angegangen<sup>82</sup>. Wissenschaftliche Daten für die DCE-MRT beim Lungenkarzinom liegen aber in ausreichendem Umfang noch nicht vor.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der DCE-MR-Bildgebung bei malignen Lungentumoren zu evaluieren.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben eine gute Interrater-Reproduzierbarkeit von  $K^{trans}$  in Lungentumoren. Vor allem bei größeren intrapulmonalen Raumforderungen von  $\geq 3$  cm zeigte die DCE-MRT eine gute bis ausgezeichnete Interrater-Übereinstimmung. Analog war die Intrarater-Reproduzierbarkeit in Lungentumoren mäßig bis gut wobei die größeren Raumforderungen auch hier wesentlich besser abschnitten mit einer guten bis ausgezeichneten Reproduzierbarkeit. Die Test-Retest-Reliabilität wurde nur bei einem Patienten in einem Bronchialkarzinom gemessen mit stark schwankenden ICC-Werten, aber nur einer Variabilität von 9,4% innerhalb der 3 Untersucher. Um eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität der mittels DCE-MRT ableitbaren quantitativen Parametern zu belegen sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

Nach unserem besten Wissen wurde bisher nur eine äußerst begrenzte Anzahl an Studien veröffentlicht, welche über die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit von DCE-MRT-abgeleiteten pharmakokinetischen Parametern in Lungentumoren berichten. In einer Studie

von van den Boogaart et al. erhielten 21 Patienten jeweils zwei sequenzielle DCE-MRT-Scans. In dieser Studie wurde die Interrater-Reproduzierbarkeit in Lungentumoren von zwei Untersuchern berechnet<sup>83</sup>. Es wurde von einem ICC von 0,930 berichtet, welcher den gemessenen Wert in unserer Studie von 0,823 (95% CI: 0,761-0,873) übertraf. Analog wurde auch die Intrarater-Zuverlässigkeit mit einem ICC von 0,984 höher angegeben als dies in unserer Studie mit 0,729 (95% CI: 0,618-0,812) der Fall war. Die höher berechnete Reproduzierbarkeit von van den Boogaart et al. könnte mit der unterschiedlichen ROI-Platzierung und Tumorannotation zusammenhängen. Erstens wurden in der Studie von Boogaart et al. die ROIs nur in einer einzigen zentralen Schicht eingezeichnet, die laut RECIST durch den größten Durchmesser des Tumors definiert war, während die Messungen in unserer Studie in mehreren Schichten durchgeführt wurden, was wiederum mehr Spielraum für die ROI-Positionierung ließ und so wahrscheinlich die Reproduzierbarkeit beeinträchtigte. Da jedoch eine einzelne Schicht nicht die gesamte Tumorerogenität berücksichtigt, scheint unsere Methode den genaueren tumorösen  $K^{\text{trans}}$ -Wert widerzuspiegeln unter Einbezug der gesamten Läsion. Zweitens wurden die Messungen von Baseline- und Follow-up in einer und derselben Sitzung durchgeführt, während die Untersucher in unserer Studie gegenüber dem späteren Krankheitsverlauf verblindet waren. Unser Ziel bestand darin, die alltägliche klinische Routine so realitätsgetreu wie möglich nachzubilden.

Nichtsdestotrotz ähneln die Ergebnisse in unserer Studie den Ergebnissen anderer Studien, die über die Zuverlässigkeit der DCE-MRT in soliden Tumoren anderer Entitäten berichteten. In einer Studie von Heye et al. wurden die  $K^{\text{trans}}$ -Werte in Uterusmyomen von fünf Untersuchern manuell erhoben und miteinander verglichen<sup>84</sup>. Der Interrater-ICC für Uterusmyome lag bei 0,79 (95% CI: 0,70-0,85) und war in etwa vergleichbar mit unseren Ergebnissen für Lungentumore von 0,823 (95% CI: 0,761-0,873). In einer weiteren Studie von Wang et al. wurden pharmakokinetische Parameter in Nierenzellkarzinomen erhoben und unter drei Untersuchern miteinander verglichen<sup>85</sup>. Bei 21 untersuchten Probanden mit zwei sequenziellen DCE-MRTs betrug der Interrater-ICC 0,686 (95% CI: 0,212-0,898).

In unserer Studie beobachteten wir eine schlechte Reproduzierbarkeit und eine hohe Variabilität von  $K^{\text{trans}}$  in extrapulmonalen Metastasen, darunter osteolytische Knochenmetastasen mit extraossärer Tumormanifestation und Lymphknotenmetastasen. Dies könnte zum einen durch die geringe Anzahl analysierter extrapulmonaler Läsionen, zum anderen aber auch durch die schlechte Visualisierung aufgrund des hierfür nicht ausgelegten MRT-Protokolls und der verhältnismäßig geringen Tumorgöße bedingt sein. Ein weiterer Grund könnte jedoch auch die höhere Rate an Bildartefakten durch größere Bewegungsexkursionen der Brustwand oder Pulsationen von Herz und Aorta sein. In naher

Zukunft könnten innovative Akquisitionstechniken, wie beispielsweise compressed-sensing (CS), eine Verbesserung der Bildqualität zur Folge haben.

## 5.2 Diskussion der Methoden und Limitationen

Es müssen mehrere mögliche Fehlerquellen und Limitationen in dieser Studie adressiert werden.

Erstens handelt es sich um eine single-center Studie. Die Daten wurden in nur einer Abteilung an einem Kernspintomographen anhand ein und derselben Software ausgewertet. Messungen an unterschiedlichen Geräten mit unterschiedlicher Software könnten die Reproduzierbarkeit drastisch verringern und zu einer entsprechend höheren Variabilität führen.

Zweitens wird in dieser Studie nur einer von vielen möglichen pharmakokinetischen Biomarkern analysiert. Dabei lassen sich allein aus der DCE-MRT zahlreiche weitere Biomarker ableiten. Zu den semi-quantitativen Biomarkern zählen zum Beispiel auch noch die IAUGC<sub>BN</sub> (blood-normalized initial-area-under-the-gadolinium-concentration curve), die TTP (time to peak) sowie die wash-in and wash-out rate. Zu den quantitativen Parametern gehört neben  $K^{\text{trans}}$  beispielsweise auch  $K_{\text{ep}}$  (efflux rate constant). Der quantitative Biomarker  $K_{\text{ep}}$  spiegelt genau wie  $K^{\text{trans}}$  sowohl die Tumorperfusion als auch die Mikrovaskularisation und Gefäßpermeabilität wider. All diese Parameter können unterschiedliche quantitative Ergebnisse zeigen und in ihrer Reproduzierbarkeit stark variieren<sup>44,79,85-90</sup>.  $K^{\text{trans}}$  zählt dennoch zu den am häufigsten verwendeten und etabliertesten Parametern für frühes Therapie-Monitoring in Tumorerkrankungen, weswegen er in dieser Studie im Fokus stand.

Drittens beschränkte sich die Studie auf nichtkleinzellige Bronchialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium und dessen Metastasen. Da andere Tumorentitäten unterschiedliche physiologische Eigenschaften aufweisen, unter anderem im Hinblick auf ihre Mikrovaskularisation und Perfusion, steht nicht fest inwiefern die Studienergebnisse auf andere Tumorentitäten der Lunge übertragen werden können. Beispielsweise wäre es denkbar, dass neuroendokrine Tumoren aufgrund ihrer grundlegend verschiedenen histopathologischen Eigenschaften und ihrer differenten bildmorphologischen Eigenschaften andere  $K^{\text{trans}}$  Werte aufweisen mit schlechterer Reproduzierbarkeit.

Viertens wurden die Tumore manuell Schicht für Schicht ausgewertet. Eine manuelle ROI-Platzierung spiegelt zwar die Tumoreigenschaften in seiner gesamten Heterogenität am besten wider, ist jedoch gleichzeitig aufgrund des hohen Zeitaufwands in der klinischen Routine schwer praktikabel. Eine zeitsparende zweidimensionale ROI würde hingegen nicht die Mikrovaskularisation und Membranpermeabilität des gesamten Tumors berücksichtigen und wäre demnach weniger realitätsgetreu. Eine mögliche Lösung hierfür wäre beispielsweise

eine automatische Messung des Mittel- und Maximalwerts von  $K^{\text{trans}}$ , vergleichbar mit dem maximalen standardisierten Aufnahmewert ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), wie er in der FDG-PET erhoben wird.

### 5.3 Implementierung in der klinischen Routine

Das QIBA DCE-MRI Technical Committee veröffentlichte die erste Version eines DCE-MRT-Profiles mit dem Ziel einer besseren Standardisierung der DCE-MRT-Akquisition. Um die klinische Aussagekraft zu gewährleisten und als Bedingung für die Implementierung in die klinische Routine schlug der Ausschuss einen wCV von 20% für die Volumen-Transfer-Konstante  $K^{\text{trans}}$  vor. Diese Empfehlung bezieht sich auf solide Tumore mit einem mittleren Durchmesser von  $> 2$  cm. Dementsprechend könnten beim einzelnen Patienten Änderungen von 40% erforderlich sein um als realen Behandlungseffekt angesehen zu werden. Der Richtwert für einen Variationskoeffizienten von maximal 20% wurde jedoch anhand der damals zur Verfügung stehenden Literatur über solide Tumoren berechnet, welche vorwiegend extrapulmonal und nicht innerhalb der Lunge lokalisiert waren, was den Schwerpunkt unserer Arbeit beinhaltet. Darüber hinaus bezieht sich der Richtwert auf Test-Retest-Daten, nicht jedoch auf die Interrater-Variabilität in einer und derselben DCE-MRT-Untersuchung. In unserer Studie betrug die Retest-Variabilität 9,4% (95% CI: 8,5-10,2), wurde jedoch nur bei einem Probanden berechnet. Intrapulmonale Läsionen wiesen insgesamt einen wCV von 28,9 bis 37,5% auf. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ein wCV von 20% und eine Änderung von mehr als 40% für das wahrscheinliche Vorliegen eines Therapieansprechens bei Lungentumoren möglicherweise nicht realisierbar sind. Diese technische Limitierung der DCE-MRT in Lungentumoren ist von besonderem Wert für die Etablierung von Schwellenwerten im Rahmen des Therapie-Monitorings. Ein einheitlicher Schwellenwert von 40% für das Vorliegen eines realen Therapieeffektes, wie von der QIBA vorgeschlagen, wäre demnach nicht auf Lungentumore übertragbar. Basierend auf unseren Ergebnissen scheint für  $K^{\text{trans}}$  ein Schwellenwert von  $\leq 50\%$  für ein partielles Therapieansprechen oder von  $> 50\%$  für einen Erkrankungsprogress realistischer zu sein, dies wäre analog zu den WHO-Kriterien für solide Tumoren, müsste jedoch anhand weiterer groß angelegter Studien noch erhärtet werden. Darüber hinaus muss basierend auf unseren Ergebnissen ein minimaler Tumordurchmesser von 1,0 cm als kleinste mögliche Target-Läsion, analog zu RECIST, oder 2,0 cm, analog zu den QIBA-Richtwerten, neu eruiert werden.

Damit sich die DCE-MRT als zuverlässiges Therapie-Monitoring-Verfahren in der alltäglichen klinischen Praxis etablieren kann, ist es unabdingbar, die Reproduzierbarkeit auf dem höchstmöglichen Stand zu halten. Idealerweise sollten Patienten während ihrer Nachsorge von einem einzigen Radiologen in einer einzigen Sitzung und im selben Zentrum untersucht werden. Für das MRT-Protokoll und die anschließende Bewertung sollte ein standardisiertes



oder gar automatisiertes Verfahren festgelegt werden, bei dem so wenig Spielraum wie möglich für die Platzierung der ROIs bleibt. Daher ist die Standardisierung der DCE-MRT-Akquisition eines der Hauptziele der QIBA-Initiative der RSNA, wie aus dem veröffentlichten Profil von 2012 unter [https://qibawiki.rsna.org/images/1/12/DCE-MRI\\_Quantification\\_Profile\\_v1.0.pdf](https://qibawiki.rsna.org/images/1/12/DCE-MRI_Quantification_Profile_v1.0.pdf) zu entnehmen ist <sup>70</sup>. Ob sich eine halbautomatisierte oder gar vollautomatisierte Auswertung in Zukunft bewährt, bleibt weiterhin abzuwarten.

## 6. Schlussfolgerung

Die DCE-MRT bietet mit der Volumen-Transfer-Konstante  $K^{\text{trans}}$  einen zuverlässigen quantitativen Biomarker für ein frühes Therapie-Monitoring in Lungentumoren. Allerdings liegen die Variationskoeffizienten in kleineren Tumoren mit bis zu 48.7% über den von der QIBA vorgegebenen Richtwerten von 20% für solide extrapulmonale Tumoren, welche im Gegensatz zur Lunge geringeren Pulsations- und Bewegungsartefakten obliegen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-917.
3. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 2019; 85(1).
4. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41(3): 245-58.
5. Thun MJ, Lopez AD, Hartge P. Smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(18): 1753.
6. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; 36(5): 1048-59.
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6): 876-87.
8. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(11): 1628-38.
9. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(5): 584-94.
10. Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(3): 189-99.
11. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(10): 778-90.

12. Pelosi G, Barbareschi M, Cavazza A, Graziano P, Rossi G, Papotti M. Large cell carcinoma of the lung: a tumor in search of an author. A clinically oriented critical reappraisal. *Lung Cancer* 2015; 87(3): 226-31.
13. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten.  
<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs.html>  
(Zuletzt abgerufen am 15.05 2021).
14. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2019; 69(689): e827-e35.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0.  
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>29.04.2020 (Zuletzt abgerufen am 17.05.2021).
16. Han H, Li L, Han F, Song B, Moore W, Liang Z. Fast and adaptive detection of pulmonary nodules in thoracic CT images using a hierarchical vector quantization scheme. *IEEE J Biomed Health Inform* 2015; 19(2): 648-59.
17. Sudarski S, Hagelstein C, Weis M, Schoenberg SO, Apfaltrer P. Dual-energy snap-shot perfusion CT in suspect pulmonary nodules and masses and for lung cancer staging. *Eur J Radiol* 2015; 84(12): 2393-400.
18. Lennartz S, Mager A, Grosse Hokamp N, et al. Texture analysis of iodine maps and conventional images for k-nearest neighbor classification of benign and metastatic lung nodules. *Cancer Imaging* 2021; 21(1): 17.
19. Zhao L, Bai CX, Zhu Y. Diagnostic value of artificial intelligence in early-stage lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(4): 503-4.
20. Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4(4): 316-20.

21. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
22. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(2): 119-42.
23. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 2005; 330(7489): 439.
24. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500-7.
25. van Gool MH, Aukema TS, Sinaasappel M, Valdes Olmos RA, Klomp HM. Tumor heterogeneity on (18)F-FDG-PET/CT for response monitoring in non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *J Thorac Dis* 2016; 8(3): E200-3.
26. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(3): 357-60.
27. Ciliberto M, Kishida Y, Seki S, Yoshikawa T, Ohno Y. Update of MR Imaging for Evaluation of Lung Cancer. *Radiol Clin North Am* 2018; 56(3): 437-69.
28. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol* 2007; 64(3): 345-55.
29. Zhao D, Hu Q, Qi L, et al. Magnetic resonance (MR) imaging for tumor staging and definition of tumor volumes on radiation treatment planning in nonsmall cell lung cancer: A prospective radiographic cohort study of single center clinical outcome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(8): e5943.
30. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Diffusion-weighted MR imaging using FASE sequence for 3T MR system: Preliminary comparison of capability for N-stage assessment

by means of diffusion-weighted MR imaging using EPI sequence, STIR FASE imaging and FDG PET/CT for non-small cell lung cancer patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(11): 2321-31.

31. Regier M, Kandel S, Kaul MG, et al. Detection of small pulmonary nodules in high-field MR at 3 T: evaluation of different pulse sequences using porcine lung explants. *Eur Radiol* 2007; 17(5): 1341-51.

32. Vansteenkiste J, Wauters E. Tyrosine kinase inhibition of EGFR: a successful history of targeted therapy for NSCLC since 20 years. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl\_1): i1-i2.

33. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497-500.

34. Wang H, Wang Z, Zhang G, et al. Driver genes as predictive indicators of brain metastasis in patients with advanced NSCLC: EGFR, ALK, and RET gene mutations. *Cancer Med* 2020; 9(2): 487-95.

35. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 962-72.

36. Wang R, Zhang Y, Pan Y, et al. Comprehensive investigation of oncogenic driver mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget* 2015; 6(33): 34300-8.

37. Kieran MW, Kalluri R, Cho YJ. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(12): a006593.

38. Yao JH, Shao Y, Wang JJ, et al. Evaluation of diagnostic and predictive values of the serum VEGF-A level and systemic immune-inflammation index in small cell lung cancer. *J Cancer* 2021; 12(5): 1356-64.

39. Domvri K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Molecular Targeted Drugs and Biomarkers in NSCLC, the Evolving Role of Individualized Therapy. *J Cancer* 2013; 4(9): 736-54.

40. Revels SL, Lee JM. Anti-angiogenic therapy in nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with tyrosine kinase inhibition (TKI) that targets the VEGF receptor (VEGFR): perspective on phase III clinical trials. *J Thorac Dis* 2018; 10(2): 617-20.
41. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6): 1563-70; discussion 70-2.
42. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 Suppl 4: iv1-iv21.
43. Niermann KJ, Fleischer AC, Huamani J, et al. Measuring tumor perfusion in control and treated murine tumors: correlation of microbubble contrast-enhanced sonography to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Ultrasound Med* 2007; 26(6): 749-56.
44. Jajamovich GH, Huang W, Besa C, et al. DCE-MRI of hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with Tofts model versus shutter-speed model--initial experience. *MAGMA* 2016; 29(1): 49-58.
45. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(3): 591-9.
46. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(35): 59492-9.
47. Petrillo M, Fusco R, Catalano O, et al. MRI for Assessing Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer Using DCE-MR and DW-MR Data Sets: A Preliminary Report. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 514740.
48. Tang W, Liu W, Li HM, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging for the preliminary prediction of the response to gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic ductal carcinoma. *Eur J Radiol* 2019; 121: 108734.

49. Chen QH, Wang XY, Zhang B, et al. [Quantitative dynamic contrast enhancement MR imaging parameters in the prediction and evaluation of the treatment response of malignant sinonasal tumors to chemotherapy:a preliminary result]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99(23): 1773-7.
50. Santos P, Peck KK, Arevalo-Perez J, et al. T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced MR Perfusion Imaging Characterizes Tumor Response to Radiation Therapy in Chordoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(11): 2210-6.
51. Chikui T, Kawano S, Kawazu T, et al. Prediction and monitoring of the response to chemoradiotherapy in oral squamous cell carcinomas using a pharmacokinetic analysis based on the dynamic contrast-enhanced MR imaging findings. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1699-708.
52. Takayama Y, Ohno T, Kishimoto R, et al. Prediction of early response to radiotherapy of uterine carcinoma with dynamic contrast-enhanced MR imaging using pixel analysis of MR perfusion imaging. *Magn Reson Imaging* 2009; 27(3): 370-6.
53. Singh R, Kesavabhotla K, Kishore SA, et al. Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Perfusion Imaging in Assessing Recurrent Glioblastoma Response to Superselective Intra-Arterial Bevacizumab Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(10): 1838-43.
54. Kim YE, Joo B, Park MS, Shin SJ, Ahn JB, Kim MJ. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging as a Surrogate Biomarker for Bevacizumab in Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Single-Arm, Exploratory Trial. *Cancer Res Treat* 2016; 48(4): 1210-21.
55. Yabuuchi H, Hatakenaka M, Takayama K, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2011; 261(2): 598-604.
56. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR American journal of roentgenology* 2013; 200(1): 24-34.
57. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1): 91-101.



58. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(3): 223-32.
59. Nielsen T, Wittenborn T, Horsman MR. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) in Preclinical Studies of Antivascular Treatments. *Pharmaceutics* 2012; 4(4): 563-89.
60. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991; 17(2): 357-67.
61. Tofts PS, Shuter B, Pope JM. Ni-DTPA doped agarose gel--a phantom material for Gd-DTPA enhancement measurements. *Magn Reson Imaging* 1993; 11(1): 125-33.
62. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(1): 1-10.
63. Afshari Mirak S, Mohammadian Bajgiran A, Sung K, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MR imaging: the role of qualitative and quantitative parameters for evaluating prostate tumors stratified by Gleason score and PI-RADS v2. *Abdom Radiol (NY)* 2019.
64. Di N, Cheng W, Jiang X, et al. Can dynamic contrast-enhanced MRI evaluate VEGF expression in brain glioma? An MRI-guided stereotactic biopsy study. *J Neuroradiol* 2019; 46(3): 186-92.
65. Yin P, Xiong H, Liu Y, et al. Measurement of the permeability, perfusion, and histogram characteristics in relapsing-remitting multiple sclerosis using dynamic contrast-enhanced MRI with extended Tofts linear model. *Neurol India* 2018; 66(3): 709-15.
66. Soni N, Kumar S. Dynamic contrast-enhanced MRI perfusion in multiple sclerosis: Is this the way to go? *Neurol India* 2018; 66(3): 669-70.
67. Meier R, Thuermel K, Noel PB, et al. Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging. *Radiology* 2014; 270(1): 176-85.

68. Jiang K, Tang H, Mishra PK, Macura SI, Lerman LO. Measurement of murine kidney functional biomarkers using DCE-MRI: A multi-slice TRICKS technique and semi-automated image processing algorithm. *Magn Reson Imaging* 2019; 63: 226-34.
69. Heale R, Twycross A. Validity and reliability in quantitative studies. *Evid Based Nurs* 2015; 18(3): 66-7.
70. DCE MRI Technical Committee. DCE MRI Quantification Profile, Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Version 1.0. Reviewed Draft. QIBA. [https://www.rsna.org/QIBA\\_.aspx](https://www.rsna.org/QIBA_.aspx) (Zuletzt abgerufen am 14.03 2020).
71. Radiological Society of North America. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. <https://www.rsna.org/research/quantitative-imaging-biomarkers-alliance> (Zuletzt abgerufen am 10.02 2020).
72. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49(7): e101-e21.
73. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01047059, Molecular Imaging With Erlotinib and Bevacizumab. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01047059?id=NCT01047059&draw=2&rank=1&load=cart> (Zuletzt abgerufen am 06.03 2020).
74. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15(2): 155-63.
75. Brown E. Dynamic contrast-enhanced MRI parameters as biomarkers for the effect of vatalanib in patients with non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* 2014; 10(5): 788-.
76. Chang YC, Yu CJ, Chen CM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in advanced nonsmall-cell lung cancer patients treated with first-line bevacizumab, gemcitabine, and cisplatin. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36(2): 387-96.

77. Chen YF, Yuan A, Cho KH, et al. Functional evaluation of therapeutic response of HCC827 lung cancer to bevacizumab and erlotinib targeted therapy using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *PLoS One* 2017; 12(11).
78. de Langen AJ, van den Boogaart V, Lubberink M, et al. Monitoring Response to Antiangiogenic Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Using Imaging Markers Derived from PET and Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med* 2011; 52(1): 48-55.
79. Nensa F, Stattaus J, Morgan B, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI parameters as biomarkers for the effect of vatalanib in patients with non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* 2014; 10(5): 823-33.
80. van den Boogaart V, Smith E, Groen H, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) as imaging biomarker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ejc Supplements* 2007; 5(8): 34-.
81. Xu J, Mei L, Liu L, Wang K, Zhou Z, Zheng J. Early assessment of response to chemotherapy in lung cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: a proof-of-concept study. *Clin Radiol* 2018; 73(7): 625-31.
82. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(3): 169-86.
83. van den Boogaart VEM, de Lussanet QG, Houben RMA, et al. Inter-reader reproducibility of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with bevacizumab and erlotinib. *Lung Cancer* 2016; 93: 20-7.
84. Heye T, Davenport MS, Horvath JJ, et al. Reproducibility of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Part I. Perfusion Characteristics in the Female Pelvis by Using Multiple Computer-aided Diagnosis Perfusion Analysis Solutions. *Radiology* 2013; 266(3): 801-11.
85. Wang H, Su Z, Ye H, et al. Reproducibility of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Renal Cell Carcinoma: A Prospective Analysis on Intra- and Interobserver and Scan-Rescan Performance of Pharmacokinetic Parameters. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(37): e1529.

86. Braunagel M, Radler E, Ingrisich M, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Measurements in Renal Cell Carcinoma Effect of Region of Interest Size and Positioning on Interobserver and Intraobserver Variability. *Invest Radiol* 2015; 50(1): 57-66.
87. Conte GM, Castellano A, Altabella L, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic susceptibility contrast MRI in the study of brain gliomas: a comparison of data obtained using different commercial software. *Radiol Med* 2017; 122(4): 294-302.
88. Hatzoglou V, Tisnado J, Mehta A, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI perfusion for differentiating between melanoma and lung cancer brain metastases. *Cancer Medicine* 2017; 6(4): 761-7.
89. Hotker AM, Schmidtmann I, Oberholzer K, Duber C. Dynamic Contrast Enhanced-MRI in Rectal Cancer: Inter- and Intraobserver Reproducibility and the Effect of Slice Selection on Pharmacokinetic Analysis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40(3): 715-22.
90. Ioannidis GS, Maris TG, Nikiforaki K, Karantanas A, Marias K. Investigating the Correlation of Ktrans With Semi-Quantitative MRI Parameters Towards More Robust and Reproducible Perfusion Imaging Biomarkers in Three Cancer Types. *IEEE J Biomed Health Inform* 2019; 23(5): 1855-62.